T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MİDE KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDE TÜMÖR DOKUSUNDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN DURUMU

DR. MÜNEVVER DİLARA YURTBAŞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MİDE KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDE TÜMÖR DOKUSUNDA PD-L1 EKSPRESYONUNUN DURUMU

DR. MÜNEVVER DİLARA YURTBAŞI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SELİM DOĞAN

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. UFUK OĞUZ İDİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca cerrahi eğitimime katkı sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde sonsuz emekleri olan hocalarım Doç Dr Ufuk Oğuz İdiz, Doç Dr Ekrem Çakar ve Prof Dr Mert Mahsuni Sevinç'e,

Başta tez danışmanım Doç Dr Selim Doğan olmak üzere bilgi ve becerilerini sabırla paylaşıp cerrahi eğitimime katkı sağlayan tüm uzman abi ve ablalarıma,

Gece gündüz demeden büyük bir özveriyle çalışıp bizlere destek olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim Uzm Dr İbrahim Taşkın Rakıcı ve Uzm Dr Ceyda Turan Bektaş'a,

Tez çalışmamda çok emeği olan Uzm Dr Enver Yarıkkaya ve Uzm Dr Merve Cin'e,

Cerrahiyi sevdiren ve öğreten, zor zamanlarımda destek olan tüm kıdemli abilerime,

Bu uzun ve yorucu süreçte her anlamda yanımda olan, birlikte sayısız nöbet tutup mesai yaptığım, sadece çalışma arkadaşı değil ailem gibi hissettiğim, birlikte yorulup birlikte dinlendiğim, her zaman desteğini hissettiğim ve destekleyeceğim başta eşkıdemlim Dr Mert Ali Dölek olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni büyütüp bu günlere getiren, hayatımın her döneminde bana destek olan ve hayatın zorluklarıyla baş etme şeklini örnek aldığım başta anneannem Rahime Ak olmak üzere tüm aileme,

2025/094 proje numaralı tez çalışmama maddi destek veren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ 3
2.2. MİDE HİSTOLOJİSİ 4
2.2.1. Fundus Bezleri 7
2.2.2. Kardiya Bezleri 9
2.2.3. Pilor Bezleri 9
2.2.4. Mide Duvarının Histolojik Tabakaları 10
2.3. MİDE ANATOMİSİ 10
2.3.1. Midenin Kanlanması 12
2.3.2. Midenin Lenfatik Drenajı 14
2.3.3. Midenin İnnervasyonu 17
2.3.3.1. Midenin Ekstrinsik Sinir Sistemi 18
2.3.3.2. Midenin İntrinsik Sinir Sistemi 19
2.4. MİDE FİZYOLOJİSİ 19
2.5. MİDE KANSERİ 27
2.5.1. Epidemiyoloji 27
2.5.2. Risk Faktörleri 29
2.5.2.1. Çevresel Faktörler 32
2.5.2.2. Konakçıya Ait Faktörler 34
2.5.3. Olası Koruyucu Faktörler 35
2.5.4.Moleküler Patogenez 36
2.5.4.1. Onkogenler 37
2.5.4.2. Epigenetik Mekanizmalar: 38
2.5.4.3. Genetik Polimorfizm: 39

2.5.4.4. Kromozomal İnstabilite:..... 39
2.5.4.5. Mikrosatellit İnstabilite(MSI) 39
2.5.5. Klinik 40
2.5.6. Tanı 42
2.5.7. Evreleme 43
2.5.8.Tedavi Yaklaşımı 47
2.5.8.1. Neoadjuvan Tedavi 48
2.5.8.2. Endoskopik Rezeksiyon 50
2.5.8.3. Cerrahi 51
2.5.9. Postop Komplikasyonlar 58
2.6. İMMÜN SİSTEM 59
2.6.1. Kanser İmmünolojisi 60
2.6.2. Tümör Mikroçevresi 60
2.6.3. PD-1/PD-L1 Yolağı 61
2.6.4. Mide Kanserinde PD-L1 Ekspresyon Durumu 61
2.6.5. TCGA Sınıflaması 62
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 65
3.1. HASTALAR 65
3.2. ETİK KURUL ONAYI 65
3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 65
3.4. PD-L1 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ 65
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 66
4. BULGULAR 68
4.1.SAĞKALIM ANALİZLERİ 77
5. TARTIŞMA 81
6. SONUÇLAR 93
KAYNAKLAR 95

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi

BT : Bilgisarlı Tomografi

CCK : Kolesistokinin

CEA : Karsinoembriyojenik Antijen

ECL : Enterokromaffin Benzeri

EGJ : Özofagogastrik Bileşke

ESMO : Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

EUS : Endoskopik Ultrason

HE : Hematoksilen Eozin

HAP : Hastane Kökenli Pnömoni

NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NSAID : Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

PAND : Periaortik Nodal Diseksiyon

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

US : Ultrasonografi

FAP : Familyal adenomatöz polipozis koli

EBV : Epstein-Barr virüs

ECAS : European Cancer Anaemia Survey

LAGC : Lokal ileri mide kanseri

NKT : Neoadjuvan kemoterapi

PD-L1 : Programlanmış ölüm ligandı 1

HCl : Hidroklorik asit

PAS **:** Periyodik Asit–Schiff

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

MSI **:** Mikrosatellit İnstabilitesi

MMR **:** Mismatch Repair

TCGA **:** The Cancer Genome Atlas

EMT **:** Epiteliyal–Mezenkimal Geçiş

HMGB1 **:** High Mobility Group Box 1

CPS **:** Combined Positive Score

TPS **:** Tumor Proportion Score

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Perigastrik ve ana vasküler etrafı lenf nodu istasyonları 15

Tablo 2.2: Ekstraperigastrik lenf nodu istasyonları 16

Tablo 2.3: Mide kanseri risk faktörleri..... 32

Tablo 2.4: Mide kanserinde saptanan genetik anomaliler..... 35

Tablo 2.5: Mide kanseri semptomları 42

Tablo 2.6: Mide Kanseri TNM Evrelemesi..... 45

Tablo 2.7: Klinik evreleme (cTNM) 45

Tablo 2.8: Patolojik evreleme (pTNM)..... 46

Tablo 2.9: Neoadjuvan tedavi sonrası evreleme (ypTNM)..... 47

Tablo 2.10: Mide kanseri tedavi algoritması..... 58

Tablo 4.1: Modifiye ryan tümör regresyon skoru ikili gruplandırmaya göre bakılan immunohistokimyasal ve labaratuvar parametrelerinin istatistiksel analizi.(0:komplet yanıt, 1:komplete yakın yanıt, 2:parsiyel yanıt 3:yanıt yok)..... 69

Tablo 4.2: Tümör yerleşim yerine göre bakılan parametrelerin istatistiksel analizi(1:özofagogastrik bileşke/kardiya, 2:korpus, 3:antrum)..... 70

Tablo 4.3: Histolojik alt tipe göre bakılan immünohistokimyasal ve laboratuvar parametrelerinin istatistiksel analizi (1: adenokarsinom, 2: taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinom) 71

Tablo 4.4: Hastalık nüksü durumuna göre bakılan parametrelerin istatistiksel analizi (1.Grup:nüks var, 2. Grup:nüks yok) 72

Tablo 4.5: Modifiye Ryan Tümör Regresyon skoruna göre yapılan ikili gruplandırmaya göre bakılan klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi (0:komplet yanıt, 1:komplete yakın yanıt, 2:parsiyel yanıt 3:yanıt yok) (NKT:neoadjuvan kemoterapi, KVH:kardiyovasküler hastalık, SVH: serebrovasküler hastalık)..... 73

Tablo 4.6: Tümör yerleşimine göre yapılan gruplandırmaya göre, klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi 75

Tablo 4.7: Histolojik alt tipe göre yapılan gruplandırmaya göre bakılan klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi 75

Tablo 4.8: Hastalık nüks durumuna göre yapılan gruplandırmaya göre bakılan klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi 76

Tablo 4.9: Cox regresyon analizi – CPS'nin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi 77

Tablo 4.10: Cox regresyon analizi–CPS'nin tanıdan itibaren genel sağkalım üzerine etkisi 78

Tablo 4.11: Cox regresyon analizi–CPS'nin operasyondan itibaren genel sağkalım üzerine etkisi 79

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Midenin bölümleri 12

Şekil 2.2: Midenin kanlanması 14

Şekil 2.3: Mide lenf nodu istasyonları 17

Şekil 2.4: Total gastrektomi 56

Şekil 2.5: Subtotal gastrektomi 57

Şekil 2.6: Tümör immunolojisi-PD-1/PD-L1 yolağı 64

Şekil 4.1: Cox regresyon analizine göre kovaryatların ortalamasında hastalıksız sağkalım (DFS) eğrisi 78

Şekil 4.2: Cox regresyon analizine göre kovaryatların ortalamasında tanıdan itibaren genel sağkalım (OS) eğrisi 79

Şekil 4.3: Cox regresyon analizine göre kovaryatların ortalamasında operasyondan itibaren genel sağkalım (OS) eğrisi 80

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre mide kanseri tanısıyla neoadjuvan FLOT kemoterapisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi endoskopik biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak değerlendirilen PD-L1 ekspresyonunun (CPS ve TPS skorları) neoadjuvan tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmedeki rolünün araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020 – Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde, evre II-III mide adenokarsinomu tanısıyla neoadjuvan FLOT kemoterapisi aldıktan sonra küratif amaçla opere edilen 54 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan tedavi öncesi alınan endoskopik biyopsi materyallerinde DAKO 22C3 klonu ile PD-L1 immünohistokimyasal boyama yapılarak CPS ve TPS skorları hesaplandı. Ameliyat sonrası patoloji piyeslerinde Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru (MRS) değerlendirildi. Hastalar iyi yanıt (MRS 0-1) ve kötü yanıt (MRS 2-3) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İmmünohistokimyasal parametreler, preoperatif kan değerleri ve klinikopatolojik özellikler gruplar arasında karşılaştırıldı. Çok değişkenli analizlerde cox regresyon modelleri kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 43'ü (%79,6) erkek, 11'i (%20,4) kadın olup ortalama yaş 61,9 yıldı. Hastaların 17'si (%31,5) iyi yanıt (MRS 0-1), 37'si (%68,5) kötü yanıt (MRS 2-3) grubunda yer aldı. İyi yanıt grubunda medyan CPS değeri kötü yanıt grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptandı (3,00'a karşın 12,00; p=0,035). TPS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,330). Cox regresyon analizinde CPS, hastalıksız sağkalım (HR: 1,066; p=0,014), tanıdan itibaren genel sağkalım (HR: 1,063; p=0,019) ve operasyondan itibaren genel sağkalım (HR: 1,052; p=0,047) üzerine bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi öncesi ileri klinik evre (p=0,030) ve taşlı yüzük hücre histolojisi (p=0,016) kötü patolojik yanıtla anlamlı ilişki gösterdi. Nüks açısından pozitif lenf nodu sayısı (p=0,002), düşük VKİ (p=0,007) ve erkek cinsiyet (p=0,047) anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.

Sonuç: Neoadjuvan FLOT kemoterapisi uygulanan lokal ileri evre mide kanseri hastalarında tedavi öncesi PD-L1 CPS değeri, patolojik yanıtla anlamlı ilişki

gösteren ve sağkalım üzerine bağımsız bir prognostik faktördür. Düşük CPS değerleri iyi patolojik yanıtla, yüksek CPS değerleri kötü yanıt ve kötü prognozla ilişkilidir. Mide kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmede TPS'ye kıyasla CPS daha üstün bir parametredir. Bu bulguların çok merkezli prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, PD-L1, kombine pozitif skor, neoadjuvan kemoterapi, FLOT, tümör regresyon skoru, sağkalım

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the role of PD-L1 expression (CPS and TPS scores), assessed immunohistochemically in pre-treatment endoscopic biopsy specimens, in predicting neoadjuvant treatment response and survival in patients with locally advanced gastric cancer who received neoadjuvant FLOT chemotherapy.

Materials and Methods: A total of 54 patients with stage II-III gastric adenocarcinoma who underwent curative surgery following neoadjuvant FLOT chemotherapy at SBU Istanbul Training and Research Hospital, Department of General Surgery between January 2020 and December 2024 were retrospectively included. PD-L1 immunohistochemical staining was performed on pre-treatment endoscopic biopsy specimens using the DAKO 22C3 clone, and CPS and TPS scores were calculated. Pathological response was evaluated using the Modified Ryan Tumor Regression Score (MRS) on surgical specimens. Patients were classified into good response (MRS 0-1) and poor response (MRS 2-3) groups. Immunohistochemical parameters, preoperative laboratory values, and clinicopathological features were compared between groups.Cox regression models were used for multivariate analyses.

Results: Of the 54 patients, 43 (79.6%) were male and 11 (20.4%) were female, with a mean age of 61.9 years. Seventeen patients (31.5%) were in the good response group (MRS 0-1) and 37 (68.5%) in the poor response group (MRS 2-3). Median CPS was significantly lower in the good response group compared to the poor response group (3.00 vs. 12.00; p=0.035). No significant difference was observed in TPS values between groups (p=0.330). In Cox regression analysis, CPS was an independent prognostic factor for disease-free survival (HR: 1.066; p=0.014), overall survival from diagnosis (HR: 1.063; p=0.019), and overall survival from surgery (HR: 1.052; p=0.047). Advanced pre-treatment clinical stage (p=0.030) and signet ring cell histology (p=0.016) were significantly associated with poor pathological response. Positive lymph node count (p=0.002), low BMI (p=0.007), and male sex (p=0.047) were identified as significant risk factors for disease recurrence.

Conclusion: In locally advanced gastric cancer patients treated with neoadjuvant FLOT chemotherapy, pre-treatment PD-L1 CPS is significantly associated with pathological response and an independent prognostic factor for survival. Lower CPS values are associated with good pathological response, while higher CPS values are associated with poor response and worse prognosis. CPS is a superior parameter compared to TPS for predicting neoadjuvant treatment response in gastric cancer. These findings require validation in multicenter prospective studies.

Keywords: Gastric cancer, PD-L1, combined positive score, neoadjuvant chemotherapy, FLOT, tumor regression score, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, günümüzde uygulanan tedavi stratejilerindeki ilerlemelere ve Helicobacter pylori eradikasyonunun yaygınlaşmasına rağmen, dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaya devam etmektedir. Hastalığın prognozunun halen tatmin edici düzeye ulaşamaması, büyük ölçüde mide kanserinin agresif biyolojik özellikler göstermesine ve olguların önemli bir kısmının tanı anında ileri evrede saptanmasına bağlanmaktadır. Küratif cerrahi rezeksiyon, mide kanserinde uzun dönem sağkalım açısından temel ve vazgeçilmez tedavi yöntemi olmakla birlikte, lokal ileri mide kanseri (locally advanced gastric cancer, LAGC) olgularında çoğu zaman tek başına yeterli olmamakta ya da anatomik, biyolojik veya klinik nedenlerle uygulanabilirliğini kaybetmektedir. Bu durum, cerrahinin etkinliğini artırmaya yönelik multimodal tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Multimodal tedavi yaklaşımı, tümörün biyolojik ve klinik özellikleri temel alınarak planlanan sistemik ve lokal tedavi yöntemlerinin birlikte uygulanmasını kapsamakta olup, hastalık kontrolünün sağlanmasına katkıda bulunmakta, küratif rezeksiyon olasılığını artırmakta ve uzun dönem sağkalım sonuçlarını iyileştirmeyi hedeflemektedir. Rezektabl mide kanseri olgularında neoadjuvan kemoterapi (NKT), yalnızca primer cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, adjuvan kemoterapinin eklenip eklenmediğinden bağımsız olarak, genel sağkalım açısından anlamlı üstünlük sağlamaktadır. Neoadjuvan yaklaşımın, tümör hacmini azaltarak R0 rezeksiyon oranlarını artırdığı, mikrometastatik hastalığın erken dönemde kontrol altına alınmasına olanak tanıdığı ve böylece cerrahi tedavinin etkinliğini güçlendirdiği gösterilmiştir(1,2). NKT, tümör hacmini azaltarak ve tümör–çevre doku ilişkisini daha elverişli hale getirerek LAGC olgularında cerrahi rezeksiyonun teknik olarak daha uygulanabilir olmasını sağlayabilmekte ve patolojik evre düşüşüne yol açabilmektedir(1,2). Bununla birlikte NKT tüm hastalarda beklenen yanıtı oluşturamamakta, belirli bir hasta grubunda tümör progresyonuna neden olarak küratif cerrahi şansını ortadan kaldırabilmekte veya mevcut tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlayabilmektedir. Güncel literatürde, neoadjuvan tedavi yanıtını ya da tedavi sırasında gelişebilecek progresyonu güvenilir biçimde öngörebilen, klinik pratikte kullanılabilir ve valide edilmiş bir biyobelirteç henüz tanımlanamamıştır. Bu durum, hasta seçiminin halen klinik evreleme, performans durumu ve genel prognostik

faktörler doğrultusunda yapılmasına neden olmakta ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yönelik ihtiyacı sürdürmektedir

Programlanmış ölüm ligandı-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), tümör hücreleri ile tümör mikroçevresinde yer alan immün hücreler tarafından eksprese edilen ve bağışıklık yanıtının baskılanmasında kritik rol oynayan bir immün kontrol noktası molekülüdür. PD-L1'in, T lenfositler üzerinde bulunan PD-1 reseptörüne bağlanması sonucunda sitotoksik T hücre aktivitesi inhibe edilmekte, antitümör immün yanıt zayıflamakta ve tümör hücreleri immün kaçış mekanizması geliştirmektedir. Mide kanserinde PD-L1 ekspresyonunun tümör biyolojisi ve tümör mikroçevresinin immün özellikleriyle ilişkili olduğu, özellikle lokal ileri ve metastatik evrelerde daha sık gözlendiği bildirilmiştir. PD-L1 pozitifliğinin prognostik değeri literatürde tartışmalı olmakla birlikte, ileri evre mide kanserinde immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı öngörmede prediktif bir biyobelirteç olarak klinik önem kazandığı gösterilmiştir (3,4). Buna karşın, neoadjuvan tedavi sürecinde PD-L1 ekspresyonunun kemoterapi yanıtını veya progresyon riskini güvenilir biçimde öngörebildiğine dair yeterli ve tutarlı kanıt bulunmamaktadır; bu durum PD-L1'in bu hasta grubunda henüz valide edilmiş bir marker olarak kabul edilmesini engellemektedir.

Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre mide kanseri tanısıyla neoadjuvan FLOT kemoterapisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi endoskopik biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak değerlendirilen PD-L1 CPS ve TPS skorlarının, ameliyat sonrası patoloji piyeslerindeki Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skorları ile karşılaştırılarak PD-L1 ekspresyon durumunun neoadjuvan tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmedeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ

Mide gastrointestinal sistemin bir parçası olarak, embriyonik dönemde ön barsak (foregut) olarak adlandırılan tüp şeklindeki yapının genişlemesi ve ardışık morfolojik değişiklikler geçirmesi sonucunda gelişmektedir. Bu morfogenetik süreç boyunca ön barsak, boyutsal ve konumsal olarak belirgin dönüşümler geçirerek midenin kendine özgü anatomik ve fizyolojik özelliklerini kazanmasını sağlar.

Embriyonun 3. ve 4. haftaları arasında şekillenmeye başlayan ön barsak; özofagus, mide ve duodenumun proksimal bölümü ile birlikte karaciğer ve pankreas gibi aksesuar sindirim organlarının gelişimine de kaynaklık etmektedir. Bu dönemde gerçekleşen hücresel proliferasyon, rotasyon ve diferansiyasyon süreçleri; mide anatomisinin temelini oluşturarak erişkin dönemdeki fonksiyonel yapının ortaya çıkmasını sağlar(5).Embriyonik gelişimin 4. haftasının sonlarına doğru, midenin oluşacağı ön barsağın orta bölümünde belirgin bir genişleme meydana gelmektedir. Bu dönemde ortaya çıkan dilatasyon, midenin ilkel taslağını oluşturmakta ve organın morfolojik gelişiminin başlangıcını temsil etmektedir(6).Genişleyen bu yapının dorsal yüzü ventral yüzüne kıyasla daha hızlı bir büyüme göstermekte, bu asimetrik proliferasyon süreci midenin karakteristik anatomik eğriliklerinin temelini oluşturmaktadır(7).

Embriyonik gelişimin 7. ve 8. haftaları arasında mide kraniokaudal ekseni boyunca saat yönünde yaklaşık 90°'lik bir rotasyon gerçekleştirir. Bu rotasyonel hareket sonucunda başlangıçta ventralde yer alan küçük kurvatur sağ tarafa, dorsal konumda bulunan büyük kurvatur ise sol tarafa doğru yer değiştirir. Söz konusu rotasyon midenin sağ ve sol yüzlerinin belirginleşmesine katkı sağlarken, aynı zamanda organın torakoabdominal boşluk içerisindeki nihai anatomik pozisyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu süreç, midenin komşu yapılarla olan ilişkilerinin şekillenmesini ve erişkin dönemdeki anatomik yerleşiminin oluşmasını mümkün kılmaktadır(8).

Midenin mukozal ve submukozal tabakalarının gelişimi embriyonik dönemin 8. ve 9. haftaları arasında gerçekleşmektedir. Bu süreçte diğer sindirim sistemi

organlarından farklı olarak midede villus oluşumu izlenmemekte, bunun yerine gastrik mukozaya özgü olan ve gastrik girintiler (gastric pits) olarak adlandırılan yapılar ortaya çıkmaktadır.

10. haftaya ulaşıldığında pariyetal hücreler ilk olarak kardia ve pilor bölgelerinde saptanmaya başlanmakta, 11. haftadan itibaren intrinsik faktör sentezi gözlenmektedir. İntrinsik faktör üretimi ilerleyen haftalarda pariyetal hücre sayısındaki artışla paralel şekilde belirginleşmektedir. Embriyonik gelişimin 12. ve 13. haftalarında ise mide bezlerinin sekretuar elemanlarından olan esas (chief) hücreler ortaya çıkmakta ve böylece gastrik bezlerin hücresel organizasyonu büyük ölçüde tamamlanmaktadır(9).

2.2. MİDE HİSTOLOJİSİ

Mide sindirim kanalının tipik histolojik tabakalarını içeren ve bez ile kas yapıları belirgin biçimde gelişmiş olan bir organdır.Bu özellikleri sayesinde hem mekanik hem de kimyasal sindirim işlevlerini etkin bir biçimde gerçekleştirir. Mide lümeni boyunca, özellikle kardiya ile pilor arasında uzanan longitudinal mukoza kıvrımları izlenmekte olup, bu yapılar ruga olarak adlandırılmaktadır. Ruga ve düzensiz mukoza kıvrımları, mide doluluk durumuna uyum sağlanmasına katkıda bulunmanın yanı sıra, salgı yapan yüzey alanını artırarak sindirim kapasitesini destekler. Mide yüzeyinde yer alan ve gastrik pits olarak tanımlanan yapılar, mide bezlerinin açıldığı çukurcukları (foveolae gastricae) içermekte olup, histolojik olarak yüzey epitelinin huni biçiminde lümene doğru invajinasyonları şeklinde gözlenmektedir. Tunika mukoza midenin anatomik bölgelerine bağlı olarak yapısal farklılıklar gösterir; yüzey epiteli tüm bölgelerde benzer özellikte tek katlı prizmatik epitelden oluşmasına karşın, lamina propria içerisinde yer alan bezlerin morfolojisi kardiya, fundus–korpus ve pilor bölgelerinde belirgin şekilde farklıdır. Özellikle pilorik bölgede bez yapısına ek olarak lenfoid dokunun daha belirgin olarak izlenmesi, bu bölgenin immünolojik savunma açısından önemini ortaya koymaktadır(10).

Mide duvarı 4 tabakadan meydana gelmiştir:

1-Tunika mukoza

2-Tunica submukoza

3-Tunica muskularis

4-Tunika seroza

Tunika mukoza, midenin anatomik bölgelerine bağlı olarak belirgin histolojik farklılıklar göstermektedir. Mide mukozasının yüzey epiteli tüm bölgelerde benzer özellikte olup tek katlı prizmatik epitelden oluşmasına rağmen, lamina propria içerisinde yer alan bez yapılarının morfolojisi ve hücresel içeriği bölgesel olarak değişkenlik göstermektedir. Kardiya bölgesinde mukozada kardiyak bezler izlenirken, fundus ve korpus bölgelerinde pariyetal ve esas hücrelerden zengin oksintik (fundik) bezler baskındır. Pilor bölgesinde ise pilor bezleri hakim olup bu bezler mukus salgılayan hücrelerden zengindir. Ayrıca pilorik mukozada lamina propria içerisinde lenfoid doku ve lenfoid agregatların daha belirgin olarak gözlenmesi, bu bölgenin immünolojik savunma açısından önemini ortaya koymaktadır. Bu bölgesel histolojik farklılıklar, midenin sekretuar fonksiyonlarının anatomik olarak özelleşmiş bir organizasyonla yürütüldüğünü göstermektedir.

Yüzey müköz hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda müsinojen granül içermekte olup, bu granüller histokimyasal olarak Toluidin mavisi ve periyodik asit–Schiff (PAS) boyaları ile pozitif reaksiyon vermektedir. Bu hücreler tarafından salgılanan mukus, epitel yüzeyini kesintisiz biçimde örterek kimus içeriğinin mekanik etkilerine bağlı gelişebilecek abrazyonlara karşı mukozayı koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Yüzey müköz hücrelerinden salınan bikarbonat iyonları mukus jel tabakası içerisinde tutulmakta ve gastrik lümen sıvısı ile karışmadan epitel yüzeyinde lokalize bir alkalen mikroçevre meydana getirmektedir. Mukus tabakasının yüksek bikarbonat ve potasyum içeriği, epitel hücrelerini gastrik sıvının asidik etkilerinden korumada kritik rol oynamaktadır. Buna ek olarak yüzey müköz hücreleri tarafından sentezlenen prostaglandin E_2 (PGE_2), gastrik mukozanın korunmasında önemli bir mediyatör olup bikarbonat sekresyonunu artırmakta ve lamina propriyada vazodilatasyona yol açarak mukozal kan akımını iyileştirmektedir. Bu etkiler sonucunda mukus tabakasının kalınlığı ve bütünlüğü artmakta, böylece mide mukozasının savunma mekanizmaları güçlendirilmektedir.

Lamina propria, mide mukozasında gevşek bağ doku özelliği gösteren ve bez yapılarının yerleştiği temel stromal tabakayı oluşturmaktadır. Bu tabakada seyrek

kollajen lifler arasında plazmositler, fibroblastlar, mastositler, eozinofiller ve lenfositler gibi farklı immün ve stromal hücre tipleri sıklıkla izlenmektedir. Lamina propriada bulunan lenfoid doku çoğunlukla diffüz dağılım göstermekle birlikte, özellikle pilor bölgesinde belirgin lenfoid folliküllerin varlığı dikkat çekmektedir. Bu immün hücresel zenginlik, mide mukozasının lokal savunma mekanizmalarının önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Fundus bölgesine özgü mide bezleri ise gastrik foveolalara açılan basit dallı tübüler bezler şeklinde organize olmuş olup, mide salgılarının temel bileşenlerini üreten yapılar olarak görev yapmaktadır. Bu bezler HCl, pepsinojen ve intrinsik faktör gibi gastrik sıvının ana bileşenlerinin sentez ve sekresyonundan sorumlu hücreleri içermektedir(10).

Gastrik sıvı 4 ana komponent içerir:

HCl: Mide mukozasında yer alan pariyetal hücreler tarafından sentezlenmekte olup, gastrik sindirimin temel kimyasal bileşenlerinden birini oluşturmaktadır.Proteinlerin denatürasyonunu sağlayarak sindirimi kolaylaştırmakta ve inaktif formda salgılanan pepsinojenin aktif enzimi olan pepsine dönüşmesini mümkün kılarak protein sindiriminin başlatılmasında kritik rol oynamaktadır. Ayrıca güçlü asidik ortam, birçok mikroorganizma için bakteriyostatik bir etki oluşturarak mideyi enfeksiyonlara karşı koruyucu bir bariyer haline getirmektedir. Bununla birlikte H.pylori, sitoplazması ve hücre membranı üzerinde yüksek düzeyde üreaz enzimi eksprese eden özgün bir bakteridir. Bu enzim aracılığıyla mide lümenindeki üre hidrolize edilerek amonyak ve karbondioksit açığa çıkarılmakta, oluşan amonyak bakterinin çevresinde lokal bir alkali mikroçevre meydana getirmektedir. Bu "amonyum bulutu", H. pylorinin mide lümenindeki yüksek asidik koşullarda canlılığını sürdürmesine olanak tanımakta ve bakterinin gastrik mukozada kolonizasyonunu mümkün kılmaktadır. Bu özellik H. pylorinin mide asidine rağmen persiste olabilmesini açıklayan temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir.

Pepsin: Mide mukozasında yer alan esas (zimojen/şef) hücreler tarafından inaktif prekürsörü olan pepsinojen formunda sentezlenmekte ve mide lümeninde HCl'nin oluşturduğu asidik ortamda aktif enzimi olan pepsine dönüşmektedir. Aktive olan pepsin, proteinleri daha küçük peptitlere hidrolize ederek gastrik protein sindiriminin temel basamağını oluşturmaktadır.

Mukus: Yüzey müköz hücreleri, muköz boyun hücreleri ve pilor bezlerindeki müköz hücreler dahil olmak üzere birden fazla hücre tipi tarafından salgılanmakta; mide mukozası üzerinde viskoz ve alkalen özellikte koruyucu bir tabaka oluşturarak asit ve proteolitik enzimlerin epitel üzerindeki zararlı etkilerini engellemektedir.

İntrinsik faktör: Pariyetal hücreler tarafından salgılanan glikoprotein yapısında bir molekül olup, vitamin B12'ye bağlanarak bu vitaminin distal ileumdan emilimi için zorunlu bir rol üstlenmektedir. İntrinsik faktörün eksikliği, vitamin B12 malabsorpsiyonuna ve buna bağlı olarak megaloblastik anemi gelişimine yol açabilmektedir(11).

2.2.1. Fundus Bezleri

Boyun mukus hücreleri: Mide bezlerinin foveoladan başlayarak uzanan boyun segmentini döşeyen hücrelerdir. Morfolojik olarak prizmatik yapıda olmalarına karşın, yüzey müköz hücrelere kıyasla daha kısa hücrelerdir ve yuvarlak, santral yerleşimli çekirdeğe sahiptirler. Apikal sitoplazmalarında sınırlı sayıda müsinojen granül bulunmakta olup, bu özellikleri nedeniyle hematoksilen-eozin boyası ile açık boyanmakta ve PAS boyası ile pozitif reaksiyon vermektedirler. Boyun mukus hücreleri tarafından salgılanan mukus, yüzey müköz hücrelerin salgıladığı mukustan farklı olarak daha sulu ve çözünebilir niteliktedir. Bu hücrelerin sekretuar aktivitesi sürekli değildir; mukus salınımı esas olarak vagal uyarı ile indüklenmekte, istirahat halinde belirgin bir sekresyon izlenmemektedir. Bu özellikleriyle boyun mukus hücreleri, gastrik mukozanın dinamik korunma ve yenilenme süreçlerinde düzenleyici bir rol üstlenmektedir .

Kök hücreler (İndifferansiye hücreler): Geniş çekirdek, belirgin çekirdekçik içerirler. Sitoplazmada ribozomlar boldur. Boyun bölgesi kök hücre nişi olarak adlandırılır.

Pariyetal hücreler (kenar hücreler/oksintik hücreler): Mide bezlerinde yer alan ve asidofilik özellikleri nedeniyle asit boyalarla koyu pembe renkte boyanan büyük hücrelerdir. Morfolojik olarak bazal kısımları geniş, apikale doğru daralan piramidal bir yapı gösterirler. Bu hücrelerin en ayırt edici özelliği, apikal membranla bağlantılı gelişmiş hücre içi kanaliküler sistemin varlığıdır; HCl sekresyonu bu intrasellüler kanaliküllerin lümeninde gerçekleşmektedir. Sitoplazmada, kanaliküllere

komşu olarak yer alan tübülovezikül sistem bulunmakta olup, bu yapı aktif proton pompalarını (H^+/K^+-ATPaz) içeren plazma membranları için bir depo görevi görmektedir. Hücre aktivasyonu sırasında bu veziküler yapılar apikal membrana füzyon göstererek asit sekresyonunun artmasını sağlar. Pariyetal hücrelerin sitoplazması, HCl üretimi için gerekli olan yüksek enerji ihtiyacını karşılamak üzere çok sayıda mitokondri içermektedir. Fonksiyonel açıdan pariyetal hücreler, HCl sekresyonunu uyaran üç temel reseptöre sahiptir: gastrin reseptörü, histamin H2 reseptörü ve asetilkolin M3 reseptörü. Bu reseptörlerin aktivasyonu asit sekresyonunu güçlü biçimde stimüle etmekte olup, aynı zamanda intrinsik faktör salınımını da artırmaktadır. Bu hücresel ve moleküler özellikler, pariyetal hücrelerin mide asidifikasyonu ve vitamin B12 emilimi açısından merkezi rolünü ortaya koymaktadır(10).

Esas hücreler (zimojen/şef hücreler): Mide bezlerinin özellikle fundus ve korpus bölgelerinde yer alan tübüler bezlerin derin kısımlarında yoğun olarak bulunan, morfolojik ve fonksiyonel açıdan tipik protein salgılayan ekzokrin hücre özellikleri gösteren hücrelerdir. Bu hücreler, sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve apikal bölgede zimojen granülleri içerir. Esas hücreler tarafından sentezlenen pepsinojen, inaktif bir prekürsör olarak mide lümenine salgılanmakta ve gastrik sıvının asidik ortamında aktif formu olan pepsine dönüşerek protein sindiriminin başlatılmasında görev almaktadır. Zimojen granülleri arasında lizozomların bulunması, hücre içi protein dönüşümü ve granül yıkımı açısından fonksiyonel önem taşımakta olup, bu özellik esas hücrelerin yüksek sekretuar aktivitesini destekleyen yapısal bir unsurdur (10).

Enteroendokrin hücreler(APUD): Mide bezlerinin fundus–korpus bölgesinde yer alan oksintik bezlerin tüm seviyelerinde bulunabilen özelleşmiş hücrelerdir. Bu hücreler özellikle bezlerin bazal kısımlarında daha yoğun olarak izlenmektedir. Fonksiyonel ve morfolojik özelliklerine göre enteroendokrin hücreler temel olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Kapalı tip enteroendokrin hücreler bazal lamina üzerinde yer almakta, lümene doğrudan uzanım göstermemekte ve hormonal salınımlarını esas olarak parakrin ya da endokrin yollarla gerçekleştirmektedir. Buna karşılık açık tip enteroendokrin hücreler, apikal yüzeylerinde mikrovilluslar aracılığıyla bez lümenine uzanmakta; lümen içeriğini doğrudan algılayarak kimyasal

uyaranlara yanıt veren primer kemoreseptör hücreler gibi davranmaktadır. Bu hücreler, lümendeki içeriğin özelliklerine göre uygun hormonların salınımını düzenleyerek mide sekresyonu ve motilitesinin fizyolojik kontrolünde önemli rol oynamaktadır (10).

2.2.2. Kardiya Bezleri

Gastroözofageal bileşkeye komşu kardiya bölgesinde yer alan ve fazla derin olmayan foveolalara açılan basit dallı tübüler bezlerdir. Bu bezler esas olarak mukus salgılayan hücrelerden oluşmakta olup, hücrelerin apikal sitoplazmalarında bol miktarda musin granülleri bulunur ve çekirdekler tipik olarak bazal konumda yerleşmiştir. Mukus salgılayan hücrelerin arasında dağınık halde enteroendokrin hücreler izlenmekte ve bu hücreler lokal sekresyonun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Kardiya bezlerinden salgılanan mukus, özofagusun distal kısmında bulunan kardiyak bezlerin sekresyonlarıyla birlikte mide sıvısına katılarak gastroözofageal bileşkede mukozal bariyerin güçlendirilmesine yardımcı olup, özofagus epitelinin asidik reflüye karşı korunmasında fizyolojik bir rol üstlenmektedir (10).

2.2.3. Pilor Bezleri

Fundus–korpus bölgesindeki bezlerle karşılaştırıldığında daha derin gastrik foveolalara açılan ve hücresel kompozisyonu belirgin farklılıklar gösteren tübüler bezlerdir. Bu bezleri döşeyen hücreler morfolojik ve fonksiyonel açıdan fundus bölgesindeki muköz boyun hücrelerine benzer özellikler sergilemekte olup, başlıca mukus ve bakteriolitik etkiye sahip lizozim enzimi salgılamaktadır. Pilor bezleri içerisinde pariyetal hücreler oldukça sınırlı sayıda bulunurken, enteroendokrin hücreler daha belirgin bir yer tutmaktadır. Bu enteroendokrin hücreler arasında gastrin salgılayan G hücreleri ile gastrin sekresyonunu inhibe eden somatostatin salgılayan D hücreleri öne çıkmakta; bu hücreler aracılığıyla gastrik asit sekresyonu ve mide motilitesi ince bir hormonal denge içerisinde düzenlenmektedir. Bu yapısal ve fonksiyonel özellikler, pilor bölgesinin mide sekresyonunun kontrolünde ve duodenuma geçiş öncesi fizyolojik adaptasyonda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (10).

2.2.4. Mide Duvarının Histolojik Tabakaları

Muskularis Mukoza: Tunika mukozanın en derin kısmında yer alan muskularis mukoza, içte sirküler ve dışta longitudinal yönde düzenlenmiş ince düz kas liflerinden oluşur. Bu tabaka, mukozanın lokal hareketlerini sağlayarak bezlerin salgılarını lümene daha etkin biçimde boşaltmasına katkıda bulunur ve mukozanın fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında rol oynar.

Tunika submukoza: Sıkı bağ dokusu yapısında olup kan ve lenf damarları açısından zengindir. Ayrıca bu tabakada Meissner (submukozal) sinir pleksusu yer almakta ve midenin sekretuar aktivitesinin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Submukozada yüksek sayıda lenfosit, makrofaj ve mast hücresinin bulunması, mide duvarının immün savunma kapasitesini güçlendiren önemli bir özelliktir.

Tunika muskularis: Midenin karakteristik motor fonksiyonlarını gerçekleştiren üç katmanlı düz kas yapısından oluşur. İç tabaka oblik, orta tabaka sirküler ve dış tabaka longitudinal düz kas liflerinden meydana gelir. Bu özgün kas organizasyonu, midenin karıştırma, öğütme ve peristaltik boşaltma fonksiyonlarını etkin biçimde yerine getirmesini sağlar.

Tunika seroza: En dış tabakayı oluşturan tunika seroza, mezotel hücreleri ile örtülü gevşek bağ dokusundan oluşur. Bu yapı midenin intraperitoneal bir organ olarak karın boşluğu içinde serbest ve sürtünmesiz hareket etmesine olanak tanır(10).

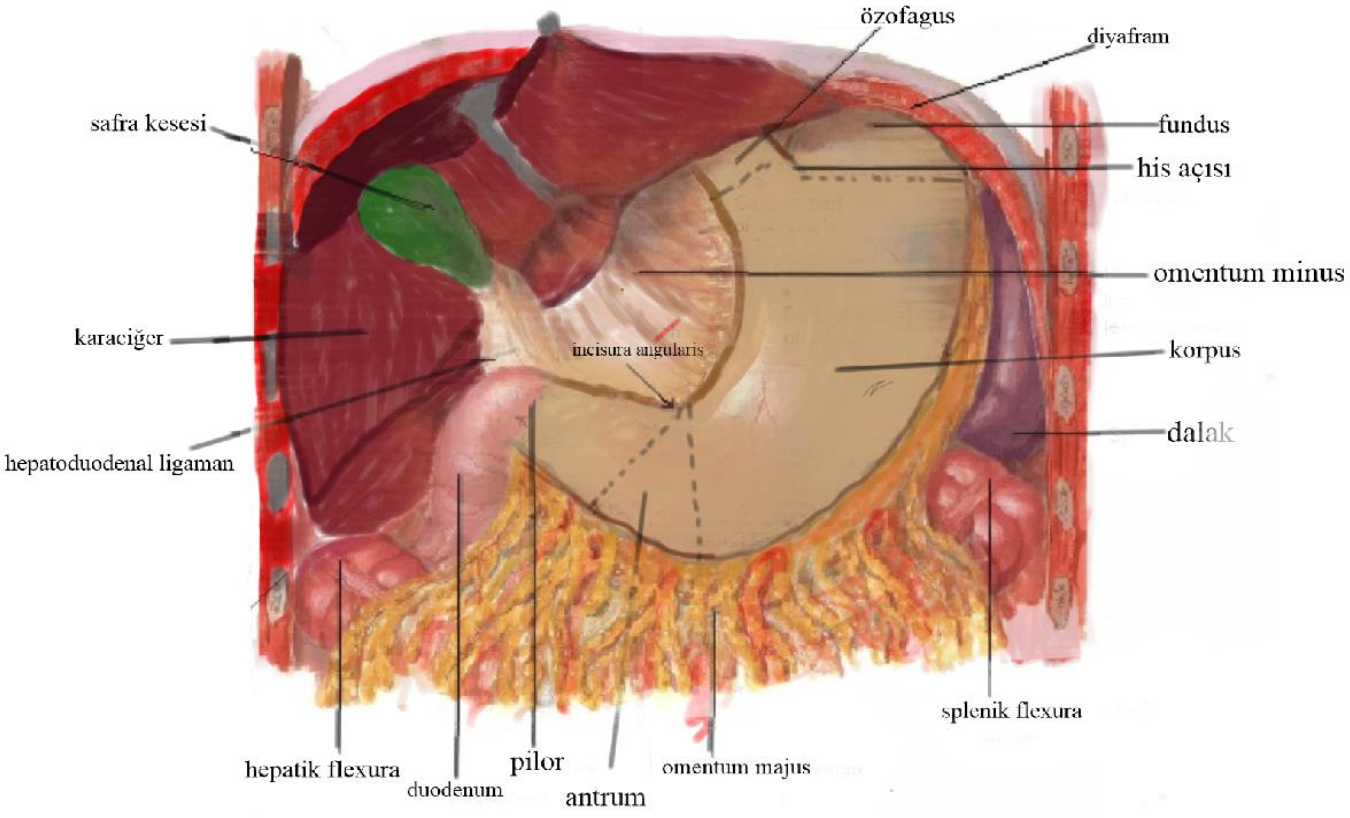
2.3. MİDE ANATOMİSİ

Mide sindirim sisteminin abdominal bölümünün proksimalinde yer alan, asimetrik morfolojiye sahip bir organdır. Anatomik olarak karaciğer, kolon, dalak ve pankreas ile yakın komşuluk ilişkisi içerisinde bulunmakta olup, nadir durumlarda retroperitoneal yerleşim varyasyonlarına bağlı olarak böbrekle de komşuluk gösterebilmektedir. Karaciğerin sol lateral segmenti çoğu bireyde midenin ön yüzünün önemli bir kısmını örtmektedir. İnferior yönde mide, gastrokolik omentum aracılığıyla transvers kolona bağlanarak hem anatomik stabilite hem de vasküler ve lenfatik ilişkiler açısından süreklilik sağlamaktadır. Midenin küçük kurvaturu, karaciğere hepatogastrik ligaman yoluyla tutunmakta olup bu yapı omentum minusun bir parçasını oluşturmaktadır. Posterior komşulukta ise bursa omentalis yer almakta ve bu

boşluğun arka duvarında pankreas konumlanmaktadır. Bu ilişkiler, midenin cerrahi yaklaşımlarında ve patolojik süreçlerin yayılım paternlerinde belirleyici öneme sahiptir(12).

Anatomik olarak beş bölüme ayrılan midenin özofagus ile devamlılık gösteren proksimal segmenti kardiya olarak adlandırılmaktadır. Gastroözofageal bileşke düzeyinde, kardiyanın hemen proksimalinde yer alan alt özofagus sfinkteri anatomik açıdan belirgin ve ayrı bir yapıya sahip olmamakla birlikte, fizyolojik özellikleri bakımından komşu segmentlerden farklılık göstermekte ve gastroözofageal reflünün önlenmesinde temel rol oynamaktadır. Midenin distal ucunda bulunan pilorik sfinkter ise mide lümeni ile proksimal duodenum arasındaki geçişi düzenleyerek gastrik içeriğin kontrollü boşalmasını sağlamaktadır. Midenin en üst kısmında yer alan fundus bölgesi, yüksek distansibilite özelliği sayesinde besin alımına adaptasyonu mümkün sağlamakta; superior yönde diyafram, lateral yönde ise dalak ile komşuluk göstermektedir. Fundusun gastroözofageal bileşkenin sol tarafına bağlandığı anatomik nokta His açısı olarak tanımlanmakta ve bu yapı reflüye karşı mekanik bir bariyer oluşturmaktadır. Genel kabul gören anatomik yaklaşıma göre fundusun alt sınırı, gastroözofageal bileşkenin yatay düzlemi olarak değerlendirilmekte; bu düzeyden itibaren midenin ana gövdesini oluşturan korpus bölümü başlamaktadır(13).

Midenin korpus bölgesi pariyetal hücrelerin en yoğun olarak bulunduğu anatomik alandır.Bu hücrelerin bir kısmı fundus ve sınırlı ölçüde kardia bölgesinde de yer almakla birlikte, asit ve intrinsik faktör sekresyonunun büyük bölümü korpus kaynaklıdır. Midenin küçük kurvaturu üzerinde yer alan incisura angularis, ani bir sağa yönelim oluşturarak korpus ile distal mide arasındaki anatomik sınırı belirginleştirir ve bu yapı antrumun başlangıcı olarak kabul edilir. Antrum bölgesi, midenin distal segmentinin yaklaşık %25–30'unu kapsamakta olup, özellikle mekanik karıştırma fonksiyonu ve gastrin salgısının düzenlenmesi açısından önemli bir rol üstlenmektedir (13).



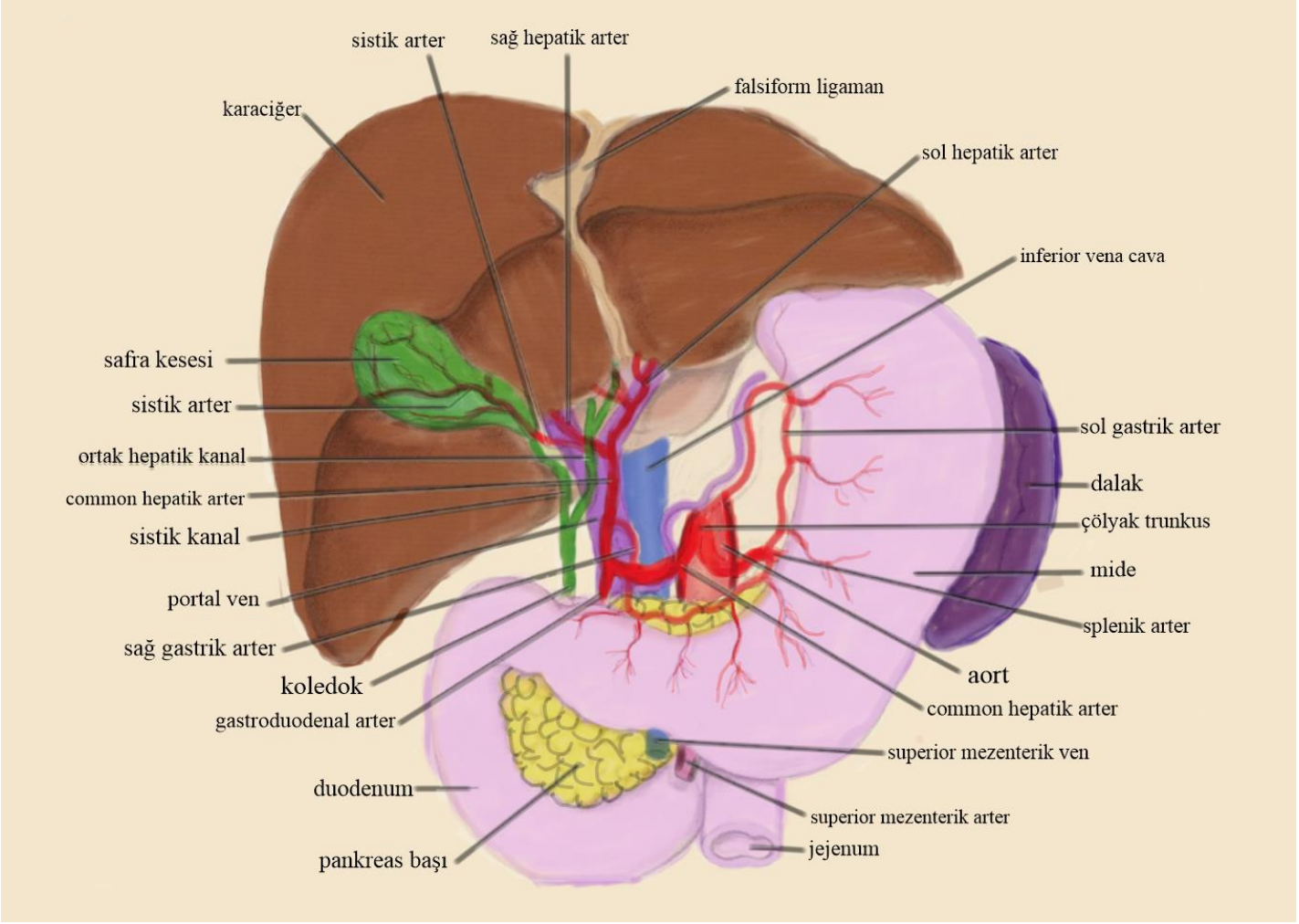
Şekil 2.1: Midenin bölümleri

2.3.1. Midenin Kanlanması

Midenin arteriyel kanlanması esas olarak abdominal aortadan çıkan çölyak trunkusun dalları üzerinden gerçekleşir. Çölyak trunkus tipik olarak sol gastrik arter, splenik arter ve common hepatik arter olmak üzere üç ana dal verir ve bu dallar gastrik duvarın farklı bölgelerine arteriyel perfüzyon sağlar (14). Sol gastrik arter çölyak

trunkustan çıkan en küçük ana dallardan biridir ve küçük kurvatur boyunca ilerleyerek distalde sağ gastrik arter ile anastomoz yapar; bu sistem midenin küçük kurvaturunun proksimal ve distal kısımlarını besler.Sağ gastrik arter genellikle hepatica propriadan kaynaklanır ve küçük kurvatur boyunca sol gastrik arterle birleşerek bir kollateral ağ oluşturur; bu arterin kökeni anatomik varyasyonlar gösterebilir (örneğin arteria hepatika communis veya sol hepatik arterden de çıkabilir) (14,15). Sağ gastroepiploik arter, genellikle gastroduodenal arterden ayrılarak büyük kurvatur boyunca sola doğru seyreder ve sol gastroepiploik arter ile anastomoz yaparak büyük kurvatürde bir arteriyel arcade oluşturur. Sol gastroepiploik arter ise splenik arterin terminal dallarından biri olarak ortaya çıkar ve birlikte midenin büyük kurvaturunu kanlandırır (14,16). Buna ek olarak kısa gastrik arterler, splenik arterin terminal dalları olarak fundus bölgesine kan sağlar, ancak bu dallar büyük kurvaturda belirgin geniş anastomotik ağ oluşturmazlar (14). Bu damarların oluşturduğu geniş arteriyel ağ midenin farklı segmentlerinde yeterli kan akışının sağlanması ve cerrahi girişimlerde iskemi riskinin minimalize edilmesi açısından önemlidir.

Midenin venöz drenajı, arteriyel seyir ile paralel olarak gelişir ve tüm venöz kan portal venöz sisteme iletilir. Özellikle sol ve sağ gastrik venler küçük kurvaturdan toplanan kanı doğrudan portal vene boşaltır; buna ek olarak kısa gastrik venler fundustan gelen kanı splenik vene aktarır, bu damar daha sonra portal sistemi oluşturmak üzere superior mezenterik ven ile birleşir . Midenin küçük kurvaturu boyunca seyreden sağ gastroepiploik ven, mide duvarından topladığı venöz kanı superior mezenterik vene iletirken, sol gastroepiploik ven benzer şekilde büyük kurvaturu venöz kanını splenik vene döker.Bu düzen portal sistem içinde midede homojen venöz drenaj sağlar (17,18).



Şekil 2.2: Midenin kanlanması

2.3.2. Midenin Lenfatik Drenajı

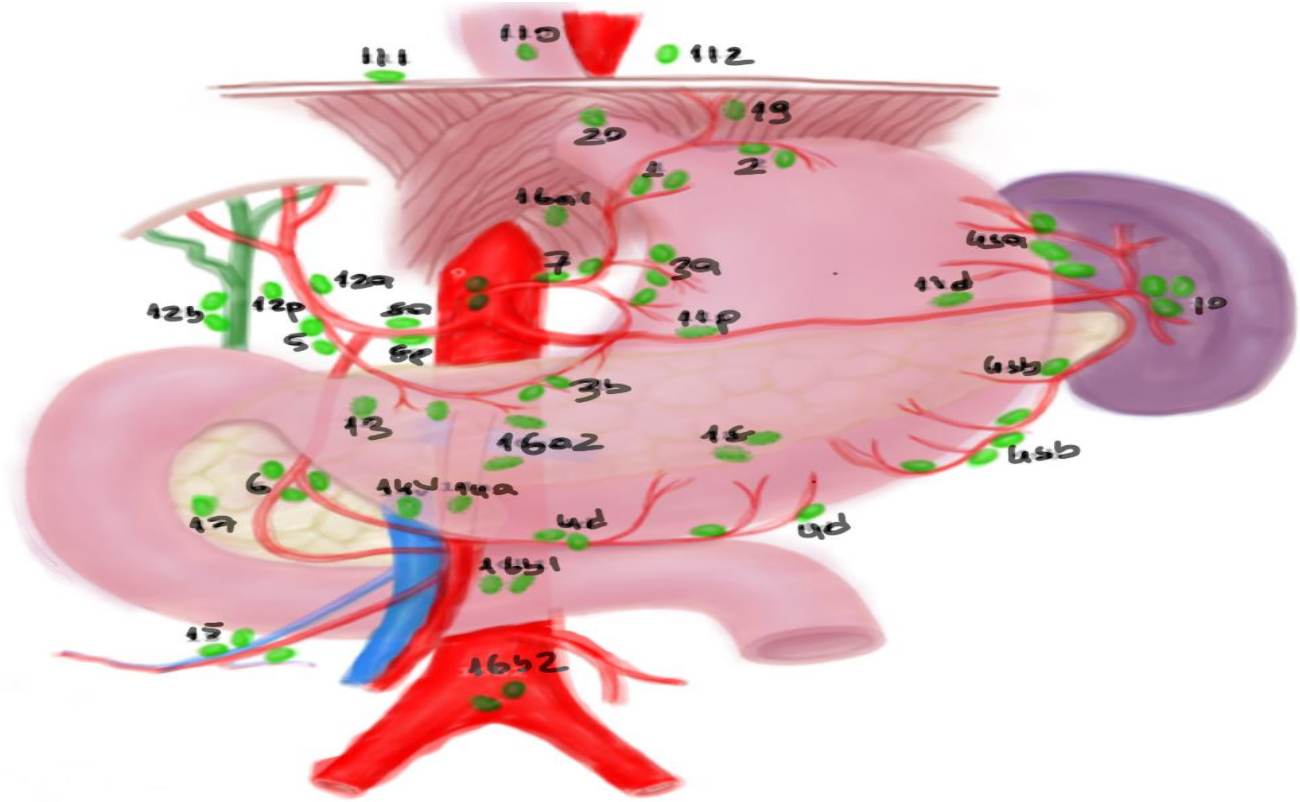
Mide lenfatik drenajı, anatomik olarak midenin farklı bölümlerine göre düzenlenmiş lenf nodu istasyonları aracılığıyla gerçekleşir. Bu istasyonlar cerrahi sınıflamada numeral olarak tanımlanır ve diseksiyonun kapsamına (D1, D1+, D2) göre sistematik olarak ayrılır(19).

Tablo 2.1: Perigastrik ve ana vasküler etrafı lenf nodu istasyonları

PERİGASTRİK LENF NODLARI (N1 BÖLGESİ-D1 DİSEKSİYON ALANI)	**İSTASYON**
No.1	Sağ parakardiyal
No.2	Sol parakardiyal
No.3a	Küçük kurvatur boyunca(proksimal)
No.3b	Küçük kurvatur boyunca (distal)
No.4sa	Büyük kurvatur boyunca (kısa gastrik arter çevresi)
No.4sb	Büyük kurvatur boyunca (sol gastroepiploik çevresi)
No.4d	Büyük kurvatur boyunca (sağ gastroepiploik çevresi)
No.5	Suprapilorik
No.6	İnfrapilorik
ANA VASKÜLER ETRAFI LENF NODLARI (N2 BÖLGESİ-D2 DİSEKSİYON ALANI)	
No.7	Sol gastrik arter trunkusu boyunca
No.8a	A. hepatica communis boyunca (anterior)
No.8p	A. hepatica communis boyunca (posterior)
No.9	Çölyak trunkus etrafı
No.10	Splenik hilus
No.11p	Splenik arter boyunca (proksimal)
No.11d	Splenik arter boyunca (distal)
No.12a	Hepatoduodenal ligaman (arteriyel)
No.12b	Hepatoduodenal ligaman (safra yolu)
No.12p	Hepatoduodenal ligaman (portal ven)

Tablo 2.2: Ekstraperigastrik lenf nodu istasyonları

EKSTRA PERİGASTRİK / UZAK LENF NODLARI	**İSTASYON**
No.13	Retropankreatik lenf nodları
No.14v	SMV boyunca
No.15	Midkolik arter boyunca
No.16a1	Paraaortik lenf nodları (diyafragmatik aortik hiatus)
No.16a2	Paraaortik lenf nodları (çölyak arter-sol renal ven arası)
No.16b1	Paraaortik lenf nodları (İMA-sol renal ven arası)
No.16b2	Paraaortik lenf nodları
No.17	Pankreas ön yüzü
No.18	Pankreas alt kenarı
No.19	İnfradiyafragmatik lenf nodları
No.20	Paraözofageal lenf nodları (özofageal hiatus)
No.110	Paraözofageal lenf nodları (alt torakal bölge)
No.111	Supradiyafragmatik lenf nodları
No.112	Posterior mediastinal lenf nodları



Şekil 2.3: Mide lenf nodu istasyonları

2.3.3. Midenin İnnervasyonu

Mide innervasyonunda merkezi kontrolün en önemli parçasını parasempatik vagal sinir ağı oluşturur. Nervus vagus, beyin sapından çıkarak gastrik kasa ve mukoza üzerindeki enterik sinir ağlarıyla etkileşime giren efferent ve afferent liflerden oluşur; vagal efferentler dorsal motor nukleustan çıkarak midenin intramural ganglionlarına ulaşır ve burada enterik sinir sistemi ile koordineli şekilde sekresyon ve motiliteyi düzenler. Enterik sinir sistemi içerisindeki iki ana pleksus, gastrik duvar boyunca yer alan myenterik (Auerbach) pleksus ve submukozal tabakada bulunan Meissner pleksustur.Myenterik pleksus esas olarak kas tonusu ve peristaltik hareketlerin kontrolünde rol alırken, submukozal pleksus daha çok sekretomotor aktivite ve mukozal duyarlılık üzerinde etkilidir. Parasempatik innervasyonun yanında sempatik sistem, çölyak ganglion üzerinden mideye ulaşan postganglionik liflerle inhibitor etkiler gösterir ve ağrı ile stres yanıtlarıyla ilişkilendirilir. Bu kompleks sinir ağı, hem

vagovagal refleksler hem de lokal enterik devreler aracılığıyla mide fonksiyonlarının hassas ve uyumlu bir biçimde sürdürülmesini sağlar (20,21).

2.3.3.1. Midenin Ekstrinsik Sinir Sistemi

Midenin ekstrinsik sinirsel innervasyonu, sempatik ve parasempatik olmak üzere iki ana sistem tarafından sağlanmaktadır. Sempatik sinir lifleri omuriliğin torakal segmentlerinden, özellikle T5–T10 düzeylerinden çıkarak beyaz ramus communicans aracılığıyla splaknik sinirler üzerinden çölyak gangliona ulaşır. Bu postganglionik lifler, mideye ulaşarak kan damarlarının tonusu ve sfinkter kontrolü üzerinde inhibitör etki gösterir; aynı zamanda viseral ağrı ve diğer duyusal bilgilerin iletiminde de rol oynar (22).

Öte yandan parasempatik innervasyonun temelini oluşturan nervus vagus (CN X), mideye hem efferent hem de afferent liflerle ulaşır. Vagal sinir liflerinin yaklaşık %20–25'i efferent olup mide motilitesi, sekresyonu ve vasküler fonksiyonların uyarılmasında rol oynar. Geri kalan %75–80'lik kısmını ise afferent duyu sinirleri oluşturur. Bu afferent lifler, mideden gelen viseral sinyalleri merkezi sinir sistemine ileterek, enterik refleks mekanizmaları ve homeostatik geri bildirim döngülerinin bir parçası olarak görev yapar (21).

Nervus vagus parasempatik sistemin ana bileşeni olarak, gastrointestinal sistemin motor, sekresyon ve duyu fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Sinir, beyin sapının tabanında, dördüncü ventrikül seviyesinde yer alan dorsal motor nucleus ve nucleus ambigustan köken alır. Kafatasından çıktıktan sonra, boyun bölgesinde karotis kılıfı içerisinde a. carotis communis ve v. jugularis interna ile birlikte ilerler ve mediastine girer. Burada her iki vagus siniri de kendi tarafındaki rekürren laringeal siniri verir; bu dallar larenksin motor innervasyonunda görev alır (21).

Torakal boşlukta vagal sinir lifleri özofagus etrafında pleksus yaparak dağılır ve diyafram seviyesindeki özofageal hiatus hizasında yeniden organize olarak anterior ve posterior vagal trunkusları oluşturur. Bu yer değişimi, embriyolojik dönemde midenin rotasyonu sonucu oluşur. Anterior vagal trunkus genellikle sol vagustan; posterior trunkus ise sağ vagustan köken alır. Anterior vagus midenin küçük kurvaturu boyunca ilerlerken hepatik dal verir ve bu dal gastrohepatik ligament içinde karaciğer,

duodenum ve pilora parasempatik lifler gönderir. Posterior trunkustan çıkan ana dal olan çölyak dalı, çölyak pleksusa katılarak üst abdominal organların innervasyonuna katkı sağlar (23).

Her iki trunkus da mideye uzanan dallar gönderir ve küçük kurvatur boyunca seyreden bu dallar Latarjet siniri olarak adlandırılır. Bu sinir, insisura angularis seviyesinde "crow's foot" olarak bilinen karakteristik bir terminal dallanma yapar. Bu bölge, antropilorik bölgenin motor kontrolünde görev yapar. Cerrahi olarak yapılan selektif veya trunkal vagotomi sırasında bu sinir dallarının korunmaması, pilor disfonksiyonuna ve dolayısıyla gecikmiş mide boşalmasına neden olabilir. Bu nedenle, böyle girişimlerde sıklıkla piloroplasti ya da drenaj prosedürleri uygulanır (23).

2.3.3.2. Midenin İntrinsik Sinir Sistemi

Midenin duvarında yer alan ve gastrointestinal sistem boyunca uzanan intrinsik sinir ağı, merkezi sinir sistemine göre bağımsız refleksleri düzenleyebilen bir ağdır; bu yapıya enteric sinir sistemi (ENS) denir.ENS, ganglion kümeleri ve sinir liflerinden oluşan geniş bir nöral ağdır ve gastrointestinal motilite, sekresyon, lokal kan akımı ve duyusal algı gibi fonksiyonların koordinasyonunu sağlar.ENS'nin iki ana sinir ağını oluşturan pleksuslar Auerbach'ın myenterik pleksusu ve Meissner'ın submukozal pleksusudur. Myenterik pleksus, gastrik duvarın muskularis eksterna tabakasındaki longitudinal ve sirküler kas lifleri arasında yerleşmiş ganglion kümelerinden oluşur ve esas olarak motilitenin düzenlenmesinde görev alır. Submukozal pleksus ise mukoza ve submukoza tabakası arasında konumlanır ve gastrointestinal sekresyon, absorpsiyon ve submukozal kan akımı gibi lokal işlevlerin kontrolüne katkıda bulunur. Bu iki pleksus enterik refleks döngülerini oluşturmak için afferent, efferent ve internöron lifleri içerir ve sempatik ekstrinsik sinirlerle etkileşim halinde çalışarak mide fonksiyonlarının bütüncül kontrolünü sağlar (24,25).

2.4. MİDE FİZYOLOJİSİ

Mide tarafından üretilen HCl ve pepsin salgısı, çoklu düzenleyici inputların etkisiyle sıkı bir kontrol altında tutulur. Bu düzenleme ağında parasempatik vagal uyarı, mide ve pankreas hormonları (özellikle gastrin), parakrin mediyatörler (örneğin histamin) ve inhibe edici parakrin faktörler (örneğin somatostatin) birlikte rol oynar.

Gastrin ve histamin pariyetal hücrelerin H^+/K^+-ATPaz proton pompasını aktive ederek asit üretimini artırırken, somatostatin ve vagal inhibitör yollar asit sekresyonunu sınırlar.Bu kompleks etkileşim asit-pepsin sekresyonunun hem uyarıcı hem de engelleyici mekanizmalarının birbirini dengelemesini sağlar (26).

Öte yandan normal gastroduodenal mukozanın asit/peptik aktivitenin neden olduğu hasara karşı dayanma ve meydana gelen yarayı hızla onarma kapasitesi bir dizi savunma mekanizmasına bağlıdır. Bunlar preepiteliyal, epiteliyal ve subepiteliyal savunma katmanlarını içerir:

Mukoza tarafından salgılanan mukus ve bikarbonat, H^+ iyonlarının yüzey epitele ulaşmasını engelleyerek pH mikroklimasını korur.

Epitel tabakasının sıkı bağlantıları ve hızlı hücre yenilenmesi luminal asit hasarını engeller;

Subepiteliyal mikrodolaşım ise oksijen ve besin sağlayarak metabolik fonksiyonu destekler.

Bu savunma mekanizmaları nöral, hormonal, parakrin ve otokrin sinyallerle koordine olur ve dengesi bozulduğunda mukozal hasar artışı, ülser ve inflamasyon riskini yükseltir (27).

HCl gastrointestinal sistemin fonksiyonlarında kritik bir rol oynar. Asidik ortam, protein sindiriminin başlangıcını kolaylaştırır; düşük pH, pepsinojenin pepsin enzimine dönüşmesini teşvik eder ve pepsin proteinleri daha küçük peptitlere parçalayarak sindirimi başlatır (28). Ayrıca gastrik asit, çözünme ve iyonizasyon koşulları sayesinde belirli mineral ve vitaminlerin emilimini destekler. Özellikle demir için, düşük pH ferrik (Fe^{3+}) iyonlarının ferrous (Fe^{2+}) forma indirgenmesine yardımcı olarak duodenal absorpsiyonun etkinliğini artırır; bu olgu, gastrik asidin non-heme demir emilimine katkı sağladığını gösterir (29,30).

Vitamin B_{12} absorpsiyonu için doğrudan mide asidi gerekli olmasa da, düşük pH ortamı B_{12}'nin protein komplekslerinden ayrılmasına ve intrinsik faktör ile bağlanmasına imkan verir; IF parietal hücrelerden salınan glikoproteindir.Distal ileumda B_{12}'nin etkin şekilde emilimini sağlar.

Mide asidinin bir diğer önemli işlevi de antimikrobiyal savunmadır. Düşük pHlı ortam, mideye giren birçok mikroorganizmanın hayatta kalmasını zorlaştırarak üst gastrointestinal sistemden kaynaklanan bakteri yükünü sınırlar ve böylece bağırsak mikrobiyotasının dengesini korur . Bu nedenle gastrik asidi baskılayan ilaçlar (örneğin proton pompa inhibitörleri veya H_2 blokörleri) kullanıldığında enterik enfeksiyon riskinin özellikle Clostridioides difficile gibi ajanlara bağlı hastalıkların arttığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (31). Azalmış mide asiditesi, proteolitik bariyer fonksiyonunu zayıflatabilir ve böylece bazı patojenlerin hayatta kalmasına ve bağırsaklara ulaşmasına imkan tanıyabilir.

Mide mukozası histolojik olarak iki ana fonksiyonel bölgeye ayrılır: oksintik (fundik) bölge ve pilorik bölge. Oksintik bölge, midenin yaklaşık %80'ini oluşturur ve burada derin tubuler oksintik bezler bulunur; bu bezlerde yoğun pariyetal (oxyntic) hücreler HCl ve intrinsik faktör salgılar. Aynı bezler içinde ayrıca pepsinojen salgılayan esas (chief) hücreler ile histamin gibi medyatörleri üreten entero-kromaffin-benzeri hücreler yer alır; bunlar asit üretimini parakrin olarak modüle eder (32).

Pilorik bezler midenin distal kısmında yoğunlaşır ve endokrin odaklı bir bez yapısına sahiptir; burada başta gastrin salgılayan G hücreleri bulunur; gastrin, asit sekresyonunu uyarıcı etkisiyle pariyetal hücre fonksiyonunu artırır. Antral mukozada ayrıca somatostatin üreten D hücreleri yer alır ve bu hücreler gastrin salınımını ve dolayısıyla asit sekresyonunu inhibitör parakrin etkiyle modüle eder. Böylece oksintik ve pilorik bölgeler arasındaki hücresel farklılaşma, mide asidi üretimi ile gastrin/somatostatin gibi düzenleyici hormonların dengeli işlevini mümkün kılar ve sindirimle ilişkilendirilmiş nöroendokrin kontrol mekanizmalarının temelini oluşturur(33).

Asit sekresyonunun fizyolojik stimülasyonu klasik olarak birbiriyle ilişkili üç faza ayrılmıştır: sefalik, gastrik ve intestinal.

Sefalik faz; yiyeceklerin düşüncesi, tadı, kokusu ve görüntüsü ve yutma ile aktive edilir. Çoğunlukla kolinerjik/vagal mekanizmalar aracılık eder.

Gastrik faz; yiyeceklerin kimyasal etkilerinden ve midenin şişmesinden kaynaklanır. Gastrin ana aracı gibi görünmektedir, çünkü gıdaya tepki, reseptörlerinde gastrin etkisini bloke ederek büyük ölçüde inhibe edilir.

Bağırsak fazı; bir yemeğe asit salgılama tepkisinin sadece küçük bir kısmını oluşturur.

H2 reseptör antagonistlerinin sefalik ve gastrik fazları bloke ettiği gözlemi, uyarıcı yanıtın histamin aracılığının önemini vurgular ve farklı fazların birbirine bağımlılığını gösterir(34).

Gastrik asit sekresyonu, midenin parietal hücrelerinden çoklu regülatör yollarla kontrol edilen bir süreçtir. Bu süreçte endokrin, parakrin, nöral ve otokrin faktörler birlikte rol oynar. Gastrin, antrum G hücrelerinden salınan peptid bir hormondur ve enterochromaffin-benzeri (ECL) hücreleri uyararak histamin salınımını tetikler; histamin H2 reseptörleri üzerinden parietal hücreleri aktive ederek HCl üretimini artırır (35,36). Nöral kontrol parasempatik vagal sinirlerin Ach salınımı ile sağlanır; asetilkolin M3 muskarinik reseptörleri aktive ederek doğrudan parietal hücrelerin sekretomotor yanıtını artırır (35). Somatostatin D hücrelerinden salınarak gastrin ve histamin sekresyonunu inhibe eder ve böylece asit üretimine negatif geri bildirim uygular (37). Ayrıca çeşitli büyüme faktörlerinin (örneğin TGF-α) otokrin etkilerle parietal hücre fonksiyonlarını modüle edebileceği de ileri sürülmektedir. Bu karmaşık düzenleme ağı sayesinde gastrik asit sekresyonu, hem uyarıcı hem de engelleyici sinyallerin dengelendiği hassas bir kontrol mekanizması ile sürdürülür(27).

Parietal hücre: İstirahat halinde iken, apikal lümene açılan sekretuar yüzey alanı sınırlıdır ve H^+/K^+-ATPaz proton pompası büyük ölçüde hücre içinde tubuloveziküler membran rezervinde depolanır. Sekretagoglarla uyarı sonrasında ise bu H^+/K^+-ATPaz zengin membranların apikal kanaliküler membranla kaynaşması gerçekleşir; böylece apikal membran alanı belirgin şekilde genişler ve proton pompasının lümene yönelik işlevsel yerleşimi artar. Bu dinamik membran geri dönüşümü (ekzositoz–endositoz döngüsü), parietal hücrenin yüksek konsantrasyonda asit üretme kapasitesinin morfolojik ve fonksiyonel temelini oluşturur (39). Asit sekresyonunun başlatılması; cAMP aracılı sinyalizasyon (özellikle histamin yanıtı) ve/veya hücre içi kalsiyum artışı gibi ikinci haberci yolların aktive olmasıyla ilişkilidir;

bu sinyaller membran trafiğini düzenleyerek H^+/K^+-ATPazın apikal yüzeye taşınmasını kolaylaştırır ve net asit sekresyonunu artırır (38). Uyarının ortadan kalkmasıyla asit salgısının azalması, apikal membrana yerleşmiş pompa komplekslerinin yeniden hücre içine alınması ve tubuloveziküler kompartmana geri yönlendirilmesiyle birliktedir; bu endositozun düzenlenmesinde H^+/K^+-ATPaz'ın özellikle β alt birimiyle ilişkili endositoz/adaptör etkileşimlerinin rol oynadığı ve β alt biriminin hücre içi taşınmasını güçlendiren mekanizmaların tanımlandığı gösterilmiştir (40).

Gastrin: Özellikle protein ağırlıklı besin alımını takiben gastrik asit sekresyonunun endokrin kontrolünde temel rol oynayan hormondur. Antropilorik antrumda yerleşik G hücrelerinden salınan gastrin, oksintik mukozadaki ECL hücreleri üzerinden histamin sentezi ve salınımını artırarak parietal hücrelerde H_2 reseptör aracılı asit üretimini belirgin biçimde güçlendirir (41). Bunun yanında asit sekresyonunun fizyolojik sınırlar içinde tutulması; gastrin, histamin ve parietal hücre aktivitesinin uyarıcı-inhibitör dengesiyle sağlanır ve bu düzenlemede somatostatin aracılı inhibisyon önemli bir feed-back mekanizmasıdır (42).

Gastrin, insanlarda parietal hücre kütlesinin trofik regülasyonunda en iyi tanımlanmış hormonlardan biridir. Bu ilişki kronik hipergastrinemiye maruz kalan gastrinom hastalarında belirgin gastrik mukozal hipertrofi ve artmış parietal hücre kütlesinin gözlenmesiyle ortaya konmuştur; buna karşılık gastrin düzeylerini düşüren antrektomi sonrası parietal hücre kitlesinde atrofi gelişmesi, gastrinin trofik etkisini destekleyen güçlü klinik kanıtlardan biridir (41). Gastrik asit sekresyonunun düzenlenmesi; ECL hücrelerinden parakrin olarak salınan histamin, G hücrelerinden endokrin yolla salınan gastrin ve postganglionik enterik nöronlardan salınan Ach olmak üzere üç ana uyarıcı mekanizma üzerinden sağlanır. Asit sekresyonunun başlıca inhibitörü ise oksintik bezler ile antral D hücrelerinden parakrin olarak salınan somatostatindir (42). Asit sekresyonunu artıran temel fizyolojik uyaranlar vagal aktivasyon, gıda alımı (özellikle amino asitler) ve gastrik distansiyon iken, karbonhidratlar ve lipidler asit sekresyonunu baskılayıcı etki gösterir. Karbonhidratların inhibitör etkisinin ortaya çıkabilmesi için intestinal maruziyet gereklidir ve bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yağlar ise güçlü bir asit

inhibitörü olan CCK salınımını uyararak, ek hormonal ve nöral mekanizmalar aracılığıyla gastrik asit sekresyonunu baskılar (41,42).

Yemek alımına bağlı gastrin sekresyonunu artıran başlıca iki uyarı gastrik distansiyon ve amino asit varlığıdır. Gastrik distansiyonun etkisi gerilimin şiddetine göre farklı bir nöral yanıt örüntüsü oluşturur: düşük dereceli distansiyonda inhibitör devrelerin göreceli baskınlığı somatostatin salınımını artırarak gastrin sekresyonunu sınırlayabilirken, distansiyon arttıkça vagal-kolinerjik aktivasyon belirginleşir ve bu durum gastrin salınımının artması ile somatostatin aracılı inhibisyonun azalması yönünde etki gösterir (43). Amino asitler ise gastrin sekresyonunu hem G hücresi düzeyinde doğrudan uyararak hem de enterik nöral yolları aktive ederek güçlendirir; özellikle luminal besin uyarılarıyla ilişkili kemosensör mekanizmaların gastrin yanıtının oluşmasında kritik rol oynadığı ve intramural nöronlardan salınan gastrin salıcı peptit/bombesin benzeri sinyallerin G hücresini doğrudan uyarabildiği gösterilmiştir (44). Bu kontrol ağı sonucunda, distansiyon sonrası veya öğün yanıtı olarak gelişen kolinerjik aktivasyon; parietal hücreyi doğrudan uyarmanın yanı sıra gastrin artışı ve somatostatin baskılanması üzerinden uyarıcı–inhibitör dengeyi uyarıcı tarafa çevirerek asit sekresyonunu kolaylaştırır (43,44).

Histamin:Gastrik asit sekresyonunun en güçlü ve temel parakrin uyarıcısıdır. Mide mukozasında hem mukozal mast hücrelerinde hem de endokrin kökenli enterochromaffin-benzeri (ECL) hücrelerde lokalizedir.ECL hücreleri, granüllerinin karakteristik gümüş boyama özellikleri nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Bu hücreler, asit salgılayan oksintik (korpus/fundus) mukozada, parietal hücrelere çok yakın konumda yer alır ve böylece histaminin parietal hücreler üzerindeki etkisini etkin biçimde iletir. Gastrin, ECL hücrelerinden histamin salınımının başlıca fizyolojik uyarıcısıdır ve bu etki CCK2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Bunun yanı sıra ECL hücreleri, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP) ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi nöropeptitler tarafından da doğrudan uyarılabilir. Histamin salınımının en güçlü doğrudan inhibitörü somatostatin olup; kalsitonin gen-ilişkili peptit (CGRP), peptit YY, prostaglandinler ve galanin gibi diğer parakrin mediyatörler de inhibitör etki gösterir. Uyarılan ECL hücreleri, veziküler depolardan histamin ve pankreastatin salınımı ile hızla degranüle olur; bunu histamin sentezinde belirgin bir artış izler.

Her ne kadar mide mukozasında mast hücrelerinin sayısı ECL hücrelerinden fazla olsa da, gastrinin histamin salınımını selektif olarak yalnızca ECL hücreleri üzerinden indüklediği gösterilmiştir. Mevcut deneysel ve klinik veriler, ECL hücre kaynaklı histaminin gastrik asit sekresyonunun başlıca fizyolojik aracısı olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir(41).

Histaminin gastrik asit sekresyonu üzerindeki uyarıcı etkileri büyük ölçüde parietal hücre membranında bulunan H_2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir; bu fizyolojik mekanizma, asit-peptik hastalıkların tedavisinde H_2 reseptör antagonistlerinin klinik etkinliğini açıklamaktadır. H_2 reseptör blokerleri gastrin salınımı, besin alımı ve nöral stimülasyona yanıt olarak ortaya çıkan asit sekresyonunu baskılayarak histaminin asit üretimindeki merkezi rolünü açık biçimde ortaya koyar. Gastrik asit yanıtının evrensel bir aracısı ve modülatörü olarak kabul edilen histaminin, yalnızca doğrudan parietal hücre uyarımıyla değil, aynı zamanda somatostatin salınımının inhibisyonu yoluyla da asit sekresyonunu artırabildiği; bu etkinin bazı koşullarda histamin H_3 reseptörleri üzerinden dolaylı nöral mekanizmalarla gerçekleşebileceği öne sürülmüştür (43).

Ghrelin: Esas olarak midenin oksintik mukozasında sentezlenen ve 28 amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Enerji homeostazı ve iştah düzenlenmesinde belirgin rol oynayan ghrelin, aynı zamanda gastrointestinal fonksiyonların nöroendokrin kontrolünde etkili ajanlardan biridir. Deneysel modellerde ghrelinin ECL hücrelerden histamin salınımını artırarak gastrik asit sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir; bu etkinin arkasında ghrelinin nöral ve parakrin etkileşimlerle ECL hücre aktivitesini modüle etmesi bulunur. Bu veriler, ghrelinin yalnızca enerji dengesiyle sınırlı olmayıp, gastrik asit üretiminin kompleks regülasyon sisteminde yer aldığını göstermektedir (45).

Somatostatin: Gastrik asit sekresyonunun en güçlü fizyolojik inhibitörlerinden biridir ve mide mukozasında yer alan D hücrelerinden salınır (43). Parietal hücreler üzerinde doğrudan bazı etkileri tanımlanmış olmakla birlikte, somatostatinin baskın inhibitör etkisi esas olarak ECL hücrelerden histamin salınımının inhibisyonu ve ikincil olarak gastrin sekresyonunun baskılanması yoluyla ortaya çıkar. Somatostatin sekresyonunun hem gastrik asit hem de gastrinin kendisi tarafından uyarılması, bu

hormonun temel fizyolojik rolünün gastrin aracılı asit salgısına karşı negatif geri besleme mekanizması oluşturduğunu düşündürmektedir (46). Bu hipotezi destekleyen deneysel bulgular, somatostatin reseptör sinyalinin ortadan kalktığı modellerde bazal asit çıkışının belirgin biçimde artabildiğini ve bu artışın gastrin etkisinin elimine edilmesiyle düzeltilebildiğini göstermektedir. Dolayısıyla somatostatin, gastrik asit sekresyonunu öncelikle gastrin–ECL–histamin ekseni üzerinden baskılayan temel bir düzenleyici olarak değerlendirilir. Ayrıca somatostatin sekresyonu nöral girdilerden de etkilenir; kolinerjik aktivasyon sekresyonu inhibe ederken vazoaktif intestinal peptit (VIP) aracılı uyarılar somatostatin salınımını artırabilir (43,46).

Prostaglandinler: gastrointestinal fizyolojide otokrin modülatörler olarak asit sekresyonunu ve parietal hücre yanıtını düzenler; örneğin PGE_2 gastrin veya histaminle uyarılan asit salgısını doz-bağımlı olarak azaltarak mide asit sekresyonunu inhibe eder ve bu etki, gastrik mukozada lokal mediyatör olarak prostaglandinlerin antisekretuvar rolünü destekler. Bununla birlikte, prostaglandinlerin gastrin salınımı üzerindeki etkisi hem inhibe edici hem de dolaylı uyarıcı yolların tanımlanmış olması nedeniyle daha karmaşıktır ve net etkinin doku bağlamına göre değişebileceği öne sürülmüştür. Prostaglandinler, COX-1 ile konstitutif olarak ve COX-2 ile indüklenebilir biçimde uyarlandıkları hücrelerde sentezlenir ve özellikle gastrik mukozadaki epitelyal hücreler, lamina propria makrofajları ve kapiller endotelyal hücreler prostaglandin üretimi için önemli kaynakları oluşturur; in vivo salınım ve düzenlenmelerini kontrol eden fizyolojik mekanizmalar ise henüz tamamen aydınlatılamamıştır (47,48).

Pepsin: Pepsin ve peptik aktivite, mide ve duodenum ülserlerinin patogenezinde temel bileşenler arasında yer almasına rağmen literatürde asit sekresyonuna kıyasla daha sınırlı biçimde ele alınmıştır; ancak deneysel çalışmalar, asit ve pepsinin birlikte bulunmasının, asidin tek başına oluşturduğu mukozal hasara kıyasla belirgin derecede daha ülserojen olduğunu ortaya koymuştur (49,50). Bu durum“peptik” tanımının mide suyunun proteolitik aktivitesinin ülser gelişimindeki kritik rolünü doğru biçimde yansıttığını göstermektedir. Pepsinin ülserojen etkisi kısmen mukolitik aktivitesine bağlı olup, mukus bariyerinin yapısal bütünlüğünü bozarak epitel hücrelerini asit hasarına daha duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (50). Peptik aktivite, gastrik asit sekresyonu ve intragastrik pH ile yakından ilişkilidir;

pepsinojen düşük pH koşullarında aktif pepsine dönüşürken, pH 4'ün üzerine çıkıldığında pepsin hızla inaktive olmaktadır. Bu belirgin pH bağımlılığı, refrakter ülserlerin tedavisinde intraluminal pH'ın 4'ün üzerinde tutulmasının klinik önemini açıklamaktadır. Pepsinojen sekresyonu esas olarak vagal kolinerjik uyarı ve gastrin/CCK ailesine ait peptitler tarafından artırılmakta, ayrıca sekretin ve VIP gibi hücre içi cAMP düzeylerini yükselten ajanların da in vitro koşullarda pepsinojen salınımını artırdığı gösterilmiştir (49).

2.5. MİDE KANSERİ

Mide kanseri, insanlık tarihindeki en eski hastalık tanımları arasında yer almakta olup, antik Mısır'a ait hiyeroglif yazıtlar ve tıbbi papirüslerde MÖ 3000'li yıllara tarihlenen, prognozu kötü ve tedavi edilemeyen kitlelerin tanımlandığı bildirilmektedir (51). Greko-Romen dönemde ise kanser kavramı sistematik tıbbi düşüncenin bir parçası haline gelmiş, mide kaynaklı maligniteler ölümcül seyirleri nedeniyle özellikle dikkat çekmiştir (52). Kanser epidemiyolojisine ilişkin ilk kapsamlı istatistiksel analiz 1760–1839 yılları arasında İtalya'nın Verona kentinde tutulan mortalite kayıtlarına dayanmaktadır ve bu değerlendirmede mide kanseri hem insidans hem de mortalite açısından en sık ve en ölümcül malignite olarak rapor edilmiştir (53). Bu tarihsel veriler, mide kanserinin modern epidemiyolojik yöntemlerin gelişiminden çok önce dahi önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri, günümüzde dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta ve kanser ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.Güncel GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yılda yaklaşık 1.089.000 yeni vaka ve yaklaşık 769.000 ölüm bildirilmektedir (54,68). Küresel ve ülkeye özgü mide kanseri insidans ve mortalite oranları, epidemiyolojik değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılan ve uluslararası karşılaştırmalara olanak tanıyan Dünya Sağlık Örgütü destekli veri setleriyle uyumlu şekilde rapor edilmekte; bu veriler, klinik kılavuzların ve ulusal tarama-strateji önerilerinin oluşturulmasında temel referans noktalarını oluşturmaktadır (54,56).

Mide kanseri, 1980'li yıllara kadar dünya genelinde kanser ilişkili ölümlerin başlıca nedeni olarak kabul edilmiş, bu tarihten sonra akciğer kanserinin ön plana çıkmasıyla ikinci sıraya gerilemiştir (57,58). Son birkaç dekatta mide kanserinin küresel insidansında belirgin ve sürekli bir azalma gözlenmiştir (59–63). Bu düşüşün bir bölümü *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile diyet ve çevresel risk faktörlerinin tanımlanmasına bağlanabilse de, epidemiyolojik veriler azalma eğiliminin *H. pylori*'nin keşfinden önce başladığını göstermektedir. İnsidanstaki gerileme ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri gibi mide kanserinin görece düşük sıklıkta görüldüğü ülkelerde, 1930'lu yıllardan itibaren ortaya çıkmış; Japonya gibi yüksek insidanslı ülkelerde ise bu azalma daha yavaş seyretmiştir (64). Genel düşüş eğilimine rağmen, mide kanseri insidansında en genç ve en ileri yaş gruplarında artış saptanmış, ayrıca kadınlarda gözlenen azalma erkeklere kıyasla daha sınırlı kalmıştır (65). Çin popülasyonunda mide kanserine yakalanma yaşının Batı toplumlarına kıyasla daha genç olması dikkat çekici bir epidemiyolojik özellik olarak öne çıkmaktadır. ABD'de nonkardiya mide kanseri için tanımlanan başlıca risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, Amerikan yerlisi veya Asyalı Amerikalı/Pasifik Adalı etnik köken ve ileri yaş yer almaktadır (66). Bununla birlikte 1977–2006 yılları arasında ABD'de nonkardiya mide kanseri insidansı, 25–39 yaş arası Beyaz Amerikalılar dışında tüm yaş ve ırk gruplarında azalma göstermiştir (67). Özellikle 25–39 yaş grubunda nonkardiya mide kanseri insidansındaki artış, yeni veya değişen çevresel risk faktörlerinin rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Mide kanseri insidansında küresel ölçekte gözlenen düşüşe rağmen, dünya nüfusunun giderek yaşlanması nedeniyle her yıl bildirilen mutlak yeni vaka sayısında artış izlenmektedir (68). Buna ek olarak, henüz net olarak açıklanamayan nedenlerle, uzun süredir devam eden insidans azalması eğiliminin son yıllarda yavaşladığı, hatta özellikle genç yaş gruplarında artış eğilimi ile yer değiştirdiği bildirilmiştir (65,69). Erken başlangıçlı mide kanserindeki bu artış, klasik risk faktörlerinden bağımsız yeni çevresel, yaşam tarzına bağlı veya biyolojik etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu epidemiyolojik değişim dikkate alındığında, mide kanserinin önümüzdeki yıllarda da hem küresel kanser yükü hem de kanser ilişkili mortalite açısından önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edeceği öngörülmektedir (68,70).

Mide kanseri insidansı belirgin coğrafi farklılıklar göstermekte olup, en yüksek oranlar Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da bildirilirken, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde insidans görece daha düşüktür (68,70). Küresel dağılım dikkate alındığında, mide kanseri olgularının %70'ten fazlasının sağlık altyapısı ve kaynakları sınırlı olan ülkelerde ortaya çıktığı bildirilmektedir (70). Bununla birlikte sosyoekonomik düzeyden bağımsız olarak, mide kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir (68). Aynı coğrafi bölge içerisinde yer alan farklı etnik gruplar arasında da insidans ve mortalite açısından anlamlı farklılıklar mevcuttur. Bazı ülkelerde mide kanserine bağlı insidans ve ölüm oranlarının kuzeyden güneye doğru artış gösterdiği, kuzey bölgelerde güney bölgelere kıyasla daha yüksek mortalite riskinin bulunduğu rapor edilmiştir; bu coğrafi gradyan özellikle kuzey yarımkürede daha belirgindir (71). Buna karşılık, güney yarımkürede yer alan ülkelerde mide kanserine bağlı ölüm riskinin güney bölgelerde daha yüksek olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (72).

2.5.2. Risk Faktörleri

Mide kanseri, etyopatogenezinde çok sayıda etkenin rol oynadığı, biyolojik olarak karmaşık bir malignite olup, enfeksiyöz ajanların hastalık gelişiminde doğrudan yer aldığı nadir solid tümörlerden biridir (72). Hastalığın gelişiminde çevresel maruziyetler, genetik yatkınlık ve yaşam tarzına bağlı faktörler birlikte etkili olmakta; bu risk faktörleri Tablo 2.3'te özetlenmektedir. Mevcut kanıtlar, genetik değişikliklerin çoğunlukla sekonder olaylar olarak ortaya çıktığını ve uzun süreli çevresel ya da inflamatuvar uyaranların zemininde geliştiğini göstermektedir (73). Son yıllarda yapılan çalışmalar, mide kanserinin patogenezinde yalnızca diferansiye epitel hücrelerinin değil, aynı zamanda kemik iliği kökenli veya gastrik mukozaya ait kök hücrelerin de merkezi bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Özellikle kronik inflamasyon ortamında bu kök hücrelerin malign transformasyona yatkın hale geldiği ve tümör gelişimine katkıda bulunduğu yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (74).

Mide kanserinin insidans ve mortalite oranları küresel ölçekte son birkaç on yılda belirgin bir azalma eğilimi göstermektedir (75,76). Bununla birlikte, hastalık yükü sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha yüksek seyretmekte ve gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında belirgin farklılıklar izlenmektedir (76).

Yüksek riskli bölgelerden düşük riskli ülkelere göç eden bireylerde mide kanseri insidansı tamamen ortadan kalkmamakta; ancak bu bireylerin göç edilen ülkede doğan ikinci kuşak çocuklarında risk, ev sahibi toplumun insidans oranlarına yaklaşmaktadır. Bu gözlem, yaşamın erken dönemlerindeki çevresel maruziyetlerin ve karsinojenik faktörlerin mide kanseri gelişiminde belirleyici rol oynadığını desteklemektedir (77).

Epidemiyolojik veriler, distal mide kanserlerinin sıklığında azalma olduğunu; buna karşılık proksimal tümörlerde göreceli bir artış izlendiğini göstermektedir (65,75). Proksimal mide kanserleri genellikle daha ileri evrede tanı almakta ve klinik seyirleri distal tümörlere kıyasla daha agresif özellikler gösterebilmektedir (65,78). Ayrıca *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun distal mide kanserleri ile güçlü ilişkisi bulunmasına rağmen, kardia kanserleri ile ilişkisi daha zayıf ve heterojen görünmektedir (79). Klinikopatolojik olarak proksimal yerleşimli tümörlerin daha derin duvar invazyonu, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon eğilimi gösterdiği bildirilmektedir (78).

Mide kanseri histopatolojik olarak iki temel moleküler ve morfolojik alt tipe ayrılmaktadır: diffüz tip ve intestinal tip (80). Bu sınıflama ilk olarak Lauren tarafından tanımlanmış olup günümüzde de klinik ve prognostik önemini korumaktadır (73,80).

Diffüz tip mide kanserinde tümör hücreleri glandüler formasyon oluşturmadan infiltre edici bir büyüme paterni sergiler. Bu alt tipte genetik yatkınlık belirgin olup özellikle CDH1 gen mutasyonuna bağlı E-kadherin ekspresyon kaybı temel moleküler mekanizmalardan biridir (81). E-kadherin, epitel hücreleri arasında adezyonu sağlayan ve doku bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynayan bir adezyon molekülüdür; fonksiyon kaybı hücresel kohezyonun bozulmasına ve infiltratif yayılıma zemin hazırlar (81,82).

İntestinal tip mide kanseri ise sıklıkla kronik gastrit–atrofi–intestinal metaplazi–displazi sekansını izleyen çevresel faktörlerle ilişkili karsinogenez süreci sonucunda gelişmektedir (73,83). Bu alt tip genellikle daha iyi diferansiye glandüler yapılar oluşturur ve diffüz tipe kıyasla görece daha iyi prognoz göstermektedir (73).

Diffüz tip mide kanseri, infiltratif büyüme paterni ve erken dönemde serozal yayılım eğilimi nedeniyle daha agresif klinik seyir göstermektedir (80,82). Bu alt tipte tümör hücreleri glandüler yapı oluşturmadan mide duvarı boyunca yayılır; bu durum

ileri olgularda mide duvarında diffüz kalınlaşma ve rijidite ile karakterize **linitis plastika** tablosuna yol açabilmektedir (82). Klinik olarak daha hızlı progresyon ve peritoneal yayılım eğilimi intestinal tipe kıyasla daha belirgindir (80).

Her ne kadar *Helicobacter pylori* enfeksiyonu diffüz tip mide kanseri ile de ilişkili olabilse de, intestinal tipte tanımlanan kronik gastrit–atrofi–intestinal metaplazi–displazi sekansı diffüz tipte tipik olarak izlenmemektedir (83,84). Diffüz tip karsinogenezde genetik faktörler daha ön planda olup özellikle **CDH1** geninde meydana gelen somatik mutasyonlar sporadik diffüz mide kanserlerinin yaklaşık %40–83'ünde saptanmıştır (85). Ayrıca yapısal CDH1 değişikliklerinin diffüz tipte intestinal tipe göre daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (81). CDH1 geni, hücre adezyonundan sorumlu E-kadherin proteinini kodlayan bir tümör süpresör gendir ve fonksiyon kaybı hücresel kohezyonun bozulmasına, invaziv fenotip gelişimine ve tümör progresyonuna zemin hazırlamaktadır (82,85).

İntestinal tip mide kanseri çoğunlukla sporadik karakterdedir ve gelişiminde çevresel faktörler belirleyici rol oynar (76). Özellikle *H.pylori* enfeksiyonu, diyetle alınan nitrozaminler ve düşük sosyoekonomik koşullar bu alt tip ile güçlü ilişki göstermektedir (84). Son yıllarda hijyen koşullarındaki iyileşme ve *H. pylori* prevalansındaki azalma ile paralel olarak intestinal tip mide kanserinin insidansında düşüş bildirilmektedir (76).

Bu alt tipin karsinogenezi genellikle uzun süreli ve çok basamaklı bir süreç izler. *H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde edinilmesine rağmen, malign transformasyon çoğu olguda yaşamın dördüncü dekadından sonra ortaya çıkar (84). Patogenez, kronik aktif non-atrofik gastrit ile başlamakta; bunu multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi evreleri izlemekte, nihayetinde invaziv karsinom gelişmektedir. Bu süreç literatürde "Correa kaskadı" olarak tanımlanmaktadır (83).İntestinal tip tümörler en sık antrum ve korpusun distal bölümlerinde, özellikle incisura angularis çevresinde lokalize olmaktadır (80). Makroskopik olarak sıklıkla ülserovejetan veya ülseratif kitle görünümünde izlenirler ve glandüler diferansiyasyon gösterme eğilimindedirler (76,80).

Tablo 2.3: Mide kanseri risk faktörleri

Genetik / Kalıtsal Faktörler	**Çevresel ve Enfeksiyöz Faktörler**	**Prekürsör Lezyonlar ve Diğer Klinik Durumlar**
Erkek cinsiyet	Helicobacter pylori	Kronik atrofik gastrit
CDH1 (E-cadherin) mutasyonu	Epstein–Barr virüs (EBV)	İntestinal metaplazi
Herediter diffüz mide kanseri (HDGC)	Nitrozaminler / nitritler	Displazi (low / high grade)
Lynch sendromu (HNPCC)	Tuzlu ve tütsülenmiş gıdalar	Gastrik adenomlar
FAP	Düşük sebze–meyve tüketimi	Pernisiyöz anemi
Peutz–Jeghers sendromu	Sigara (özellikle kardiya)	Ménétrier hastalığı
TP53 germline mutasyonu	Aşırı alkol tüketimi	Fundik gland polipleri
Ailesel mide kanseri öyküsü	Düşük sosyoekonomik düzey	Parsiyel gastrektomi (>15–20 yıl)
IL-1β ve diğer genetik polimorfizmler	Obezite (kardiya kanseri)	Barrett özofagus (kardiya adenokarsinomu ile ilişkili)

2.5.2.1. Çevresel Faktörler

Helikobakter pylori : H. pylori enfeksiyonu, mide adenokarsinomunun hem intestinal hem de diffüz alt tipleriyle ilişkili olup, özellikle kronik inflamasyon zemininde gelişen preneoplastik değişiklikler (atrofi/intestinal metaplazi-displazi hattı) daha çok intestinal tip karsinogeneze aracılık eder (86). Enfekte bireylerin küçük bir kısmında malign dönüşüm görülür; literatürde Hp taşıyıcılarının yaklaşık %0,5–%2'sinde gastrik adenokarsinom geliştiği, dolayısıyla "kabaca %1" düzeyinde bir riskten söz edilebileceği bildirilmektedir (88). Karsinojenik potansiyeli belirleyen başlıca bakteriyel virülans belirleyicileri arasında CagA, bunu taşıyan cag patojenisite adası (cagPAI), VacA ve dış membran proteinleri (OMP'ler) öne çıkar. Suşlar arasında bu faktörlerin varlığı ve allelik çeşitliliği klinik şiddeti değiştirir; özellikle cagPAI/cagA-pozitif ve vacA s1/m1 genotipli suşlar daha şiddetli gastrit, premalign

lezyonlar ve artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir (87). CagA'nın epitel hücresine aktarılması, apikal-junctional komplekslerde bozulma ve adezyon/polarite kaybı üzerinden invaziv fenotipe zemin hazırlayabilir; kronik inflamasyon ortamında kemik iliği kökenli hücrelerin mide mukozasına göç ederek burada yerleşmesi ve neoplastik dönüşüme katkı sağlayabilmesi de deneysel verilerle desteklenmiştir (86). Ayrıca Hp, cagPAI-bağımlı sinyalleme üzerinden proliferasyonu artıran ve apoptozisten kaçışı kolaylaştıran yolakları aktive edebilir; doku yeniden şekillenmesi, anjiogenez ve invazyon/metastaz ile ilişkili mediyatörlerin (örn. VEGF, MMP'ler, IL-8 ekseni) artışı bu süreçte rol oynayabilir (88). Nitrik oksit (NO), mutasyonlara neden olarak, epitelyal hücrelerin DNA'sında yapısal değişikliklere neden olur. H.pylori enfeksiyonunda, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) oluşumu, kansere gidişte önemli rol oynamaktadır.

Diyet: Tuz ve tuzlanmış/tütsülenmiş ürünler: Yüksek tuz içeren gıdaların ve tuzla korunmuş ürünlerin tüketiminin mide kanseri riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarda, H. pylori enfeksiyonu ile yüksek tuz alımının birlikte bulunmasının gastrik karsinogenezi artırdığı ve iki faktör arasında sinerjistik etki olduğu gösterilmiştir (89).

N-nitrozo bileşikleri: Diyetle alınan nitrat ve nitrit bileşikleri ile mide kanseri arasındaki ilişki tutarsız bulunabilmekle birlikte, endojen N-nitrozo bileşik maruziyeti ile özellikle non-kardia mide kanseri arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (90).

Sebze ve meyve tüketimi: Sebze ve meyve alımının mide kanserine karşı koruyucu olabileceğini gösteren prospektif epidemiyolojik veriler mevcuttur; ancak çalışmalar arasında heterojenite bulunmaktadır (91).

Folat: Folat alımı ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen meta-analizlerde olası koruyucu etki bildirilmiş olmakla birlikte, sonuçların tamamen tutarlı olmadığı belirtilmektedir (92).

Obezite:Vücut kitle indeksi artışı ile mide kanseri riski arasında pozitif korelasyon mevcuttur (93). Özellikle BMI>25 olanlarda risk anlamlı şekilde daha fazladır.

Sigara: Sigara kullananlar; kalay, kömür, metal ve lastik sanayiinde çalışanlar, mide kanseri açısından risk altındadır. Ancak farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.

Sosyoekonomik durum: Gastrik kanser insidansı sosyoekonomik düzeyle ilişkilidir. Genel olarak distal mide kanserleri düşük sosyoekonomik gruplarda daha sık görülürken, proksimal yerleşimli tümörlerin yüksek sosyoekonomik düzeyle daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (94).

Önceden gastrik cerrahi ve radyoterapi öyküsü: Parsiyel gastrektomi sonrası kalan mide segmentinde uzun dönemde gastrik kanser gelişme riski artmaktadır; bu durum özellikle safra reflüsü ve kronik mukozal inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde, abdominal bölgeye yönelik radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda da ilerleyen yıllarda mide kanseri insidansında artış bildirilmektedir (95).

Üreme hormonları: Kadınlarda mide kanseri insidansının erkeklere göre daha düşük olması, östrojen başta olmak üzere üreme hormonlarının olası koruyucu etkisi ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle premenopozal dönemde riskin daha düşük olması ve bazı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin azalmış mide kanseri riski ile bağlantılı bulunması bu hipotezi desteklemektedir (96).

Epstein–Barr virüsü(EBV): Mide kanserlerinin yaklaşık %5–10'unda tümör hücrelerinde EBV pozitifliği saptanmakta olup, bu alt tip "EBV-ilişkili gastrik karsinom" olarak tanımlanmaktadır. EBV'nin karsinogeneze katkı mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da, viral latent gen ekspresyonu ve epigenetik değişiklikler suçlanmaktadır. EBV-ilişkili tümörler sıklıkla proksimal yerleşimli, erkeklerde daha sık, belirgin lenfoid stromaya sahip, nispeten daha düşük lenf nodu metastaz oranı ve görece daha iyi prognoz ile ilişkili özellikler göstermektedir (97).

2.5.2.2. Konakçıya Ait Faktörler

Kan grubu ve herediter yatkınlık:A kan grubunda mide kanseri insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiş; bunun ABO antijen ekspresyonundan ziyade genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (98). Ailesel öykü, H. pylori enfeksiyonu, atrofik gastrit ve bazı herediter sendromlar (ör. HNPCC/Lynch

sendromu, Peutz–Jeghers sendromu, FAP) mide kanseri riskini artırabilir. Herediter diffüz mide kanseri (HDGC) diffüz tipin kalıtsal bir formu olup genellikle genç yaşta, agresif seyirli ve kötü prognozludur; olguların yaklaşık %30–50'sinde CDH1 mutasyonu saptanır ve bu alt tip klasik olarak H. pylori ile ilişkili değildir (99).

Ailesel ve kalıtsal mide kanseri: Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte, olguların yaklaşık %10'unda aile içi kümelenme bildirilmiştir. Bununla birlikte, gerçek anlamda herediter mide kanseri vakaları tüm mide kanserlerinin yaklaşık %1–3'ünü oluşturur. Ailede polipozis olmaksızın birden fazla bireyde özellikle intestinal tip mide kanseri saptanması durumunda ailesel bir yatkınlık olasılığı düşünülmelidir; birçok ailede otozomal dominant kalıtım paterni bildirilmiş olmakla birlikte, intestinal tip ailesel olguların önemli bir kısmında altta yatan genetik neden henüz netleştirilememiştir ve klinik yönetim önerileri sınırlıdır (100).

Tablo 2.4: Mide kanserinde saptanan genetik anomaliler

Anomali	Gen	Sıklık
DNA anöploidi		%70
Tümör supresör gen (allelik kayıp)	p53 APC MCC DCC	%60 %25 %30 %30
Mikrosatellit instabilite		%25
Onkogen amplifikasyonu	K-sam C-met Erb B-2	%15 %7 %7
Onkogen mutasyonlar	ras	%5

2.5.3. Olası Koruyucu Faktörler

Meyveler, sebzeler ve lif: Meyve ve sebze tüketiminin mide kanserine karşı koruyucu olabileceği uzun süredir bildirilmektedir. Özellikle vaka-kontrol çalışmalarında, yüksek düzeyde meyve ve sebze alımının mide kanseri riskini yaklaşık %30–40 oranında azaltabildiği gösterilmiştir. Bazı analizlerde, özellikle narenciye

tüketiminin düşük olduğu diyetlerde risk artışının daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Buna karşın prospektif kohort çalışmalarında sonuçlar daha heterojendir. On yedi çalışmayı içeren bir meta-analizde, yüksek meyve tüketimi ile mide kanseri riski arasında zayıf ama anlamlı bir ters ilişki saptanırken, sebze tüketimi için belirgin bir koruyucu etki gösterilememiştir (101). Sebze ve meyvelerin sağladığı koruma, büyük olasılıkla midede kanserojen N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu azalttığı düşünülen C vitamini içeriğiyle ilgilidir. Pişmiş sebzeler, pişmemiş sebzelerle aynı koruyucu etkiyi göstermez(102).Diyet lifi alımı mide kanseri riskini azaltabilir. Prospektif olarak yürütülen EPIC-EURGAST çalışmasında, tahıllardan sağlanan diyet lifi tüketimi ile mide adenokarsinomları arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir; bu ilişki özellikle diffüz tip mide kanseri için daha belirgindir, ancak intestinal tip için anlamlı bir koruyucu etki saptanmamıştır(103).

NSAİD: Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların düzenli kullanımı, distal gastrik adenokarsinom riski ile ters ilişkili olarak bulunmuştur. Ulusal sağlık veritabanına dayalı olarak yapılan geniş ölçekli bir retrospektif kohort çalışmasında 52.161 peptik ülser hastası incelenmiş; çok değişkenli analizde düzenli NSAİİ kullanımının mide kanseri gelişimini bağımsız bir koruyucu faktör olarak azalttığı ve bu etkinin özellikle H. pylori ile ilişkili ülser öyküsü olan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (104).

Üreme Hormonları: Mide kanseri insidansı dünya genelinde erkeklerde kadınlara kıyasla belirgin olarak daha yüksektir; erkek/kadın oranı çoğu popülasyonda yaklaşık 2:1 düzeyindedir. Kadınlarda özellikle premenopozal dönemde riskin daha düşük olması ve bazı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin azalmış mide kanseri riski ile ilişkili bulunması, östrojen başta olmak üzere üreme hormonlarının potansiyel koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir(96).

2.5.4.Moleküler Patogenez

Mide kanserinin gelişiminde genetik temel belirleyici olup, karsinogenez genellikle multistep bir süreç izler. Bu süreçte biriken moleküler değişiklikler; onkogen aktivasyonu, tümör süpresör gen inaktivasyonu, DNA onarım mekanizmalarının bozulması, hücre siklus düzenleyicilerindeki değişiklikler ve çeşitli sinyal iletim yolaklarındaki (örn. Wnt/β-katenin, PI3K/AKT, RTK/RAS)

düzensizlikler şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler de tümör gelişiminde önemli rol oynar (105).

2.5.4.1. Onkogenler

Mide kanserinde farklı moleküler alt tiplerde çeşitli onkogen amplifikasyonları ve sinyal yolak aktivasyonları tanımlanmıştır. TCGA analizinde gastrik adenokarsinomlarda ERBB2 (HER2), MET ve FGFR2 amplifikasyonları başta olmak üzere reseptör tirozin kinaz (RTK) yolaklarında genetik değişiklikler gösterilmiştir (105). MET amplifikasyonu, klinik olarak daha agresif tümör davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (106). Ayrıca H. pylori CagA proteininin, konak hücrede MET dahil çeşitli tirozin kinaz reseptör sinyal yolaklarını aktive ederek hücre motilitesi ve invazyonu artırabildiği ve bu mekanizmanın tümör progresyonuna katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (107).

Tümör Supresör Genler(TSG): Mide kanserinde en sık saptanan tümör süpresör gen değişikliklerinden biri TP53 mutasyonudur. TCGA analizinde TP53 mutasyonlarının özellikle kromozomal instabilite (CIN) alt tipte yaygın olduğu ve gastrik adenokarsinomlarda en sık görülen genetik olaylardan biri olduğu gösterilmiştir . Diffüz tip mide kanseri ile ilişkili olarak CDH1 (E-cadherin) gen değişiklikleri genomik olarak stabil (GS) alt tipte rapor edilmiştir. Ayrıca intestinal tip mide kanserinde Wnt sinyal yolu ile ilişkili gen değişiklikleri (örneğin APC yolunun bozulması) literatürde tanımlanmıştır (105).H. pylori enfeksiyonuna bağlı kronik inflamatuvar stres ortamında p53 fonksiyonunun bozulmasının hücresel hasara rağmen apoptoz yanıtını azaltabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (107).

Heterozigotluk Kaybı (LOH): Tümör süpresör genlerin fonksiyon kaybına yol açabilen önemli bir genetik mekanizmadır. Mide kanserinde özellikle kromozomal instabilite (CIN) alt tipte, geniş çaplı kromozomal kayıplar ve kopya sayı değişiklikleri rapor edilmiştir; bu durum LOH ile ilişkilidir ve tümör süpresör gen inaktivasyonuna katkıda bulunabilir (105).

APC Mutasyonları:APC geni, Wnt/β-katenin sinyal yolunun negatif düzenleyicisidir ve bu yolun aktivasyonu mide karsinogenezinde rol oynayabilir. APC gen değişiklikleri ve β-katenin yolak aktivasyonu özellikle intestinal tip gastrik

adenokarsinom ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca intestinal tipin prekürsör lezyonları olan intestinal metaplazi ve displazide Wnt yolak düzensizliklerinin saptanabildiği bildirilmiştir (105,108).

Hücre Siklus Düzenleyici Moleküller:Hücre siklus kontrolündeki bozulmalar mide kanseri patogenezinde önemli rol oynamaktadır. TCGA analizinde hücre proliferasyonu ile ilişkili yolaklarda değişiklikler ve hücre siklus regülasyonu ile ilişkili genlerde moleküler düzensizlikler tanımlanmıştır.Cyclin E (CCNE1) amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu gastrik adenokarsinomlarda rapor edilmiştir ve özellikle kromozomal instabilite alt tipte görülebilmektedir. TGF-β sinyal yolunda da gastrik kanserde moleküler değişiklikler tanımlanmıştır. TCGA verilerinde TGF-β yolu bileşenleri ve SMAD ailesi genlerinde değişiklikler rapor edilmiştir; bu yol hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde rol oynar (105).

MicroRNA (miRNA): Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, mikroRNA'ların birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanserinde de önemli düzenleyici roller üstlendiğini göstermiştir. miRNA'lar küçük, kodlamayan RNA molekülleri olup gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler. Gastrik kanserde miRNA ekspresyon profillerinde değişiklikler saptanmış ve bu değişikliklerin hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon, anjiyogenez ve metastaz gibi temel tümör biyolojisi süreçleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.Bazı miRNA'lar tümör baskılayıcı özellik gösterirken, bazıları onkojenik etki (oncomiR) gösterebilir; bu nedenle hem tümör süpresör hem de onkogen benzeri fonksiyonlar üstlenebilmektedirler (109,110).

2.5.4.2. Epigenetik Mekanizmalar:

Mide kanseri gelişiminde epigenetik değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Bu değişiklikler başlıca DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını içermektedir. Gen promotor bölgelerinde meydana gelen hipermetilasyon, tümör süpresör genlerin ve DNA mismatch repair genlerinin transkripsiyonel baskılanmasına yol açabilmektedir. Özellikle MLH1 promotor metilasyonu, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile ilişkili gastrik kanserlerde rapor edilmiştir (105).Buna karşılık, global DNA hipometilasyonu genomik instabilite ile ilişkilendirilmiştir (112). Ayrıca, H. pylori enfeksiyonu bulunan gastrik mukozada artmış düzeyde anormal DNA metilasyonu

gösterilmiş ve bu epigenetik değişikliklerin mide kanseri gelişimi için zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir (111).

2.5.4.3. Genetik Polimorfizm:

Mide kanseri gelişiminde konak genetik polimorfizmlerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir. IL-1B ve IL-1RN gen polimorfizmleri, artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili bulunmuş ve mide kanseri riskinde artışla bağlantılı olarak rapor edilmiştir (113). Ayrıca IFNGR1 −56C/T polimorfizmi, özellikle erken gastrik karsinom riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (114). Folat metabolizmasında görev alan MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri için yapılan meta-analizlerde ise mide kanseri riski ile ilişki bildirilmiş olmakla birlikte, etkinin popülasyona göre değişkenlik gösterebildiği belirtilmiştir (115).

2.5.4.4. Kromozomal İnstabilite:

Kromozomal instabilite, geniş çaplı kopya sayı değişiklikleri ve yapısal kromozomal düzensizliklerle karakterizedir. TCGA analizinde gastrik adenokarsinomların bir alt grubunun CIN alt tipi olarak sınıflandırıldığı ve bu grupta belirgin anöploidi ile birlikte yaygın kromozomal kazanç ve kayıpların bulunduğu gösterilmiştir. Bu alt tipte özellikle reseptör tirozin kinaz gen amplifikasyonları (ör. ERBB2, EGFR, MET) ve TP53 mutasyonları sık rapor edilmiştir (105).

2.5.4.5. Mikrosatellit İnstabilite(MSI)

MSI, DNA mismatch repair (MMR) sistemindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. MMR sistemi; MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi genler aracılığıyla DNA replikasyonu sırasında oluşan baz eşleşme hataları ile küçük insersiyon ve delesyonları düzeltir. Bu genlerdeki inaktivasyon sonucunda replikasyon hataları birikir ve MSI gelişir .Gastrik kanserlerde MSI alt tipi, sıklıkla MLH1 promotor metilasyonu ile ilişkilidir ve bu durum epigenetik inaktivasyona bağlı MMR kaybını yansıtır (105). MSI fenotipi özellikle sporadik olgularda MLH1 metilasyonu ile bağlantılı olarak görülmektedir. Ayrıca Lynch sendromu gibi germline MMR gen mutasyonları bulunan bireylerde MSI gelişebileceği bilinmektedir (116).

2.5.5. Klinik

Mide kanseri hastalarının önemli bir kısmı semptomatik olarak başvurmakta ve tanı anında hastalık sıklıkla ileri evrededir. Küresel veriler, olguların büyük bölümünün tanı sırasında lokal ileri veya metastatik evrede olduğunu göstermektedir . Başvuru anında hastaların yaklaşık yarısında hastalık bölgesel sınırların ötesine uzanmış olabilir ve lokal-bölgesel hastalık varlığında bile küratif rezeksiyon olasılığı sınırlıdır. Buna karşılık, erken mide kanseri çoğu zaman asemptomatik seyretmekte ve yüksek insidanslı ülkelerde uygulanan tarama programları dışında nadiren saptanmaktadır.

Belirti ve Semptomlar: Mide kanserli hastaların önemli bir kısmı tanı anında semptomatiktir. En sık bildirilen semptomlar arasında kilo kaybı ve epigastrik ağrı yer almaktadır. Ayrıca bazı serilerde hastaların yaklaşık %20–30'unda peptik ülser öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (117).Kilo kaybı çoğunlukla artmış katabolizmadan ziyade azalmış oral alım ile ilişkilidir ve anoreksi, bulantı, erken doyma, abdominal ağrı veya disfaji gibi semptomlara bağlı gelişebilir (118). Hastalığın erken döneminde epigastrik ağrı genellikle hafif ve nonspesifik iken, ilerleyen evrelerde daha şiddetli ve sürekli hale gelebilir (117).

Disfaji, özellikle EGJ ve proksimal mide yerleşimli adenokarsinomlarda sık görülen bir başvuru semptomudur. Bu lokalizasyondaki tümörler, lümen daralmasına ve fonksiyonel obstrüksiyona yol açarak progresif yutma güçlüğü oluşturabilir (119).

Ayrıca maligniteye bağlı gelişen psödoakalazya, özellikle gastroözofageal bileşkeye yakın yerleşimli tümörlerde tanımlanmıştır. Bu tablo, tümör infiltrasyonuna bağlı olarak özofageal motilitenin bozulması sonucu ortaya çıkar ve primer akalazyayı taklit edebilir (120).

Bulantı veya erken doyma, tümör kütlesinden kaynaklanabilir. Linitis plastica adı verilen diffüz tipte mide kanserinin agresif bir formunda, bu belirtiler midenin şişkinlik yapamamasından kaynaklanır. Hastalar ayrıca ilerlemiş bir distal tümörden mide çıkışı obstrüksiyonu ile başvurabilirler.

Mide kanserinde gastrointestinal kanama görülebilir ve bu durum demir eksikliği anemisi ile birlikte ya da anemi olmaksızın ortaya çıkabilir. Melena veya hematemez şeklindeki belirgin kanama daha az sıklıkta görülür ve genellikle ileri evre

hastalıkla ilişkilidir. Fizik muayenede abdominal kitle saptanması nadirdir; ancak mevcut olduğunda çoğu zaman ilerlemiş hastalığı düşündürür.

Hastalar bazı durumlarda uzak metastatik hastalığa bağlı belirti ve semptomlarla da başvurabilir. Metastazların en sık görüldüğü bölgeler arasında karaciğer, periton ve uzak lenf nodları yer almaktadır. Daha nadir olarak over, kemik, akciğer ve plevra gibi bölgelerde metastaz saptanabilir; santral sinir sistemi tutulumu ise daha az sıklıkta bildirilmektedir (117).

Lenfatik yayılım gösteren mide kanserli hastalarda fizik muayenede bazı karakteristik bulgular saptanabilir. Sol supraklaviküler lenf nodu metastazı (Virchow nodu), abdominal malignitelerin torasik kanal yoluyla yayılımı sonucu ortaya çıkar ve mide kanseri ile klasik olarak ilişkilendirilmiştir. Periumblikal metastatik nodül (Sister Mary Joseph nodu) gastrointestinal malignitelerde, özellikle mide kanserinde, peritoneal yayılımın bir göstergesi olarak tanımlanmıştır(121). Daha nadir olarak sol aksiller lenf nodu tutulumu (Irish nodu) da mide kanseri olgularında bildirilmiştir.

Peritoneal yayılım gösteren mide kanserinde klinik bulgular farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Over metastazı ile karakterize olan Krukenberg tümörü, özellikle gastrik adenokarsinomlarda tanımlanmış klasik bir metastatik yayılım biçimidir. Rektal muayenede Douglas boşluğunda ele gelen kitle, Blummer rafı, peritoneal karsinomatozis ile ilişkili olabilir. Over metastazları bazı olgularda başlangıçta izole görünebilse de, çoğu zaman peritoneal yayılımın bir parçasıdır. Ayrıca asit gelişimi, peritoneal karsinomatozisin erken klinik bulgularından biri olabilir (117).

Palpabl bir karaciğer kitlesi metastazları gösterebilir, ancak karaciğere metastatik hastalık sıklıkla çok odaklı veya yaygın olabilir. Karaciğer tutulumu her zaman olmasa da sıklıkla serum alkalen fosfataz konsantrasyonunda bir yükselme ile ilişkilidir.

Daha nadiren, mide kanserli hastalar, mide kanserinin mide duvarından doğrudan yayılmasından kaynaklanan komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. Örneğin oldukça nadir olmasına rağmen, malign gastrokolik fistül ile fekaloid kusma veya son zamanlarda yutulan materyalin dışkıda geçişi görülebilir.

Tablo 2.5: Mide kanseri semptomları

SEMPTOM	SIKLIK (%)
Kilo kaybı	40-60
Epigastrik ağrı	40-60
Bulantı/Kusma	20-40
Disfaji (proksimal tümörlerde)	20-30
Melena/Hematemez	<20
Erken doyma	15-30

Paraneoplastik Bulgular: Mide kanserinde paraneoplastik fenomenler nadir olmakla birlikte literatürde bildirilmiştir. Dermatolojik bulgular arasında ani başlangıçlı yaygın seboreik keratozlarla karakterize Leser–Trélat belirtisi ve malignite ile ilişkili akantozis nigrikans yer alabilir; bu durumlar özellikle gastrointestinal adenokarsinomlarla ilişkilendirilmiştir (122,123).Hematolojik paraneoplastik tablolar arasında malignite ile ilişkili mikroanjiyopatik hemolitik anemi olguları bildirilmiştir (124). Ayrıca kanser ilişkili hiperkoagülabilite tablosu olan Trousseau sendromu, gastrointestinal maligniteler dahil olmak üzere mide kanseri ile de ilişkilendirilmiştir (125).Bunun yanında, malignite ile ilişkili membranöz nefropati olguları da literatürde tanımlanmıştır ve gastrointestinal kanserler bu ilişkili maligniteler arasında yer almaktadır (126).

2.5.6. Tanı

Mide kanserinde tanısal yaklaşım, histolojik doğrulama ve doğru klinik evreleme basamaklarını içeren sistematik bir değerlendirmeye dayanır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Gastric Cancer Version 2.2026 kılavuzuna göre, şüpheli klinik bulgular varlığında ilk basamak tanı yöntemi üst gastrointestinal endoskopidir ve primer lezyondan en az 6-8 adet olmak üzere çoklu biyopsi alınması gereklidir. Histopatolojik doğrulama sonrasında hastalığın yayılımını belirlemek amacıyla oral ve iv kontrastlı toraks-abdomen-pelvis BT önerilmektedir. Klinik olarak metastatik hastalık saptanmayan olgularda lokal invazyon derinliği ve bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi için endoskopik ultrasonografi (EUS) yapılması önerilir.

Lokal ileri hastalık şüphesi bulunan hastalarda gizli peritoneal metastazların saptanması amacıyla tanısal laparoskopi ve peritoneal sitoloji değerlendirmesi önerilmektedir. Seçilmiş olgularda PET/BT uzak metastazların değerlendirilmesine katkı sağlayabilir; ancak peritoneal hastalık açısından duyarlılığı sınırlıdır ve laparoskopinin yerini tutmaz.

BT veya EUS' a göre daha invaziv olmasına karşın karaciğer yüzeyini, periton ve lokal lenf nodlarını doğrudan görmeye imkan vermesi ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınabilmesi önemli bir avantajıdır. Gereksiz laparotomiyi önlemeye imkan tanır. Hasta seçimi tartışmalıdır.NCCN yayınlanan son kılavuzunda, radyolojik ve EUS evrelemesi sonrası lokal ileri hastalığı (M1 hastalık ve Tis veya T1a evresi dışında) olan hastalar için evreleme laparoskopisi önerilmektedir.Evreleme laparoskopisi yapılan her hastadan işlem sırasında periton sitolojisi mutlaka alınmalıdır.

Ayrıca sistemik tedavi planlaması açısından yeni tanı alan tüm hastalara MMR/MSI analizi ve PD-L1 ekspresyonu (CPS) gibi biyobelirteçlerin değerlendirilmesi NCCN tarafından önerilmektedir.Metastatik hastalık veya progresyon durumu/şüphesi varlığında HER2 ve CLDN18.2 testleri istenmelidir.Klinik değerlendirme süreci multidisipliner ekip yaklaşımı ile tamamlanmalıdır.

Serum tümör belirteçleri (CEA ve CA 125 dahil) seçilmiş hastalarda sınırlı yarar sağlar. Düşük duyarlılık ve özgüllük oranları, bu serolojik belirteçlerin herhangi birinin mide kanseri için tanısal testler olarak kullanılmasını engeller.

Erken evre mide kanserlerinde H. pylori enfeksiyonu saptanması durumunda eradikasyon tedavisi başlanması önerilmektedir(127).

2.5.7. Evreleme

Mide kanseri tanısı alan hastalarda doğru evreleme, tedavi planlamasının temelini oluşturur. Ayrıntılı evreleme, uygun cerrahi ve sistemik tedavi seçimini mümkün kılarak gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesine ve hastanın seçilen tedaviden en yüksek faydayı görmesine katkı sağlar.

Günümüzde mide kanseri için iki temel evreleme sistemi kullanılmaktadır.Bunlardan ilki, lenf nodu istasyonlarının anatomik yerleşimine dayanan ve özellikle Doğu Asya'da yaygın olarak kullanılan Japon sınıflandırma sistemidir; bu sistem Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) tarafından geliştirilmiştir ve lenfatik yayılımın ayrıntılı haritalandırılmasını esas alır.Daha yaygın kullanılan ikinci sistem ise TNM temelli evreleme sistemidir. Bu sistem, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş olup Batı ülkelerinde standart olarak kullanılmaktadır ve günümüzde dünya genelinde en yaygın kabul gören evreleme yaklaşımıdır.

TNM Evrelemesi:NCCN 2026 Gastric Cancer Guidelines, evreleme için AJCC 8. Baskı TNM sistemini kullanmaktadır. Bu sistem, tümörün duvar invazyon derinliğini (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N) ve uzak metastaz varlığını (M) temel alır.

Tablo 2.6: Mide Kanseri TNM Evrelemesi

Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	İn situ karsinom:Lamina propriaya invazyon olmaksızın intraepitelyal tümör (yüksek dereceli displazi)
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserozal bağ dokusuna ulaşır
T4a	Seroza (viseral periton) invazyonu
T4b	Komşu organ/ yapı invazyonu
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 lenf nodunda metastaz
N2	3-6 lenf nodunda metastaz
N3a	7-15 lenf nodunda metastaz
N3b	16 ve üzeri lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Histolojik Derece-Grade (G)	
Gx	Derece değerlendirilemiyor
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü diferansiye/ undiferansiye

Tablo 2.7: Klinik evreleme (cTNM)

KLİNİK EVRELEME (cTNM)			
	cT	cN	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre 2a	T1	N1,N2,N3	M0
	T2	N1,N2,N3	M0
Evre 2b	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre 3	T3	N1,N2,N3	M0
	T4a	N1,N2,N3	M0
Evre 4a	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre 4b	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 2.8: Patolojik evreleme (pTNM)

PATOLOJİK EVRELEME (pTNM)			
	pT	pN	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1a	T1	N0	M0
Evre 1b	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2a	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 2b	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre 3a	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1/N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre 3b	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1/N2	M0
Evre 3c	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a/N3b	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 2.9: Neoadjuvan tedavi sonrası evreleme (ypTNM)

NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI EVRELEME (ypTNM)			
	ypT	ypN	M
Evre 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre 2	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre 3	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhang, bir N	M1

2.5.8.Tedavi Yaklaşımı

Batı popülasyonlarında yapılan toplum temelli analizlerde, tamamen rezeke edilmiş erken evre (evre I) mide kanserinde beş yıllık sağkalım oranlarının görece yüksek olduğu; buna karşılık evre II ve üzerindeki hastalıkta sağkalımın belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. İleri evre (özellikle evre III ve metastatik hastalık) olgularında sağkalım oranları daha düşüktür (117).

Cerrahi tedavi tek başına küratif yaklaşımın temelini oluştursa da, yalnızca cerrahi ile elde edilen sonuçların sınırlı olması nedeniyle tedavi sonuçlarını iyileştirmeye yönelik stratejiler geliştirilmiştir. Bu kapsamda adjuvan ve neoadjuvan tedavi yaklaşımları araştırılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, rezeke edilebilir mide kanserinde multimodal tedavilerin sağkalım üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir (1,128). Günümüzde optimal yaklaşım; evre, hasta özellikleri ve bölgesel uygulama farklılıklarına göre belirlenmektedir.

Potansiyel olarak rezektabl mide kanserinde (özellikle kardiya dışı yerleşimlerde), yalnızca cerrahi ile elde edilen sonuçların sınırlı olması nedeniyle

multimodal tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar, postoperatif adjuvan kemoradyoterapinin cerrahiye kıyasla nüks kontrolünü iyileştirebildiğini ve sağkalımda anlamlı yarar sağlayabildiğini göstermiştir (129). Ayrıca meta-analizler, rezeke edilmiş mide kanserinde adjuvan kemoradyoterapinin belirli hasta gruplarında hastalıksız sağkalım açısından cerrahiye kıyasla avantaj sağlayabileceğine işaret etmektedir (130).

NCCN 2026 kılavuzuna göre genel tedavi algoritması şu şekilde özetlenebilir:

Klinik evreleme sonrası T1a N0 hastalarda endoskopik rezeksiyon (EMR/ESD) uygun seçilmiş olgularda tercih edilebilir.

T1b veya cT2 N0 hastalarda primer cerrahi (D2 lenfadenektomi ile gastrektomi) önerilir. Patolojik evreye göre adjuvan tedavi değerlendirilir.

T2 ve üzeri veya nod pozitif (N+) hastalıkta, perioperatif sistemik tedavi önerilmektedir. Güncel NCCN algoritmasında tercih edilen rejim, uygun performans durumuna sahip hastalarda FLOT temelli perioperatif kemoterapidir. Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme yapılır ve progresyon yoksa cerrahi uygulanır; ardından adjuvan kemoterapi tamamlanır.

Postoperatif dönemde R0 rezeksiyon yapılmış ancak yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılmamış hastalarda adjuvan kemoradyoterapi seçeneği değerlendirilebilir.

Metastatik (M1) hastalıkta küratif cerrahi önerilmez; sistemik tedavi, biyobelirteç durumuna (HER2, MSI/MMR, PD-L1) göre planlanır.

Tüm hastalarda moleküler testler (HER2, MMR/MSI, PD-L1) tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır(127).

2.5.8.1. Neoadjuvan Tedavi

Lokal olarak ileri evre mide kanseri, klinik olarak ≥T2 tümörler veya bölgesel lenf nodu metastazı (N+) saptanan hastaları kapsamakta olup bu grupta tek başına cerrahi yaklaşımın yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle perioperatif sistemik tedavi, küratif yaklaşımın temel bileşeni haline gelmiştir. Neoadjuvan kemoterapinin amacı tümör yükünü azaltmak, mikrometastatik hastalığı erken

dönemde kontrol altına almak ve R0 rezeksiyon olasılığını artırmaktır. Randomize kontrollü çalışmalar perioperatif kemoterapinin yalnızca cerrahiye kıyasla sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirdiğini ortaya koymuştur.

Güncel veriler ışığında FLOT rejimi (5-fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel), lokal ileri evre mide ve özofagogastrik bileşke adenokarsinomlarında standart perioperatif kemoterapi protokolü olarak kabul edilmektedir. FLOT4-AIO çalışmasında FLOT rejimi, önceki standart kabul edilen ECF (epirubisin, sisplatin, 5-FU) veya ECX (epirubisin, sisplatin, kapesitabin) rejimleri ile karşılaştırılmış; FLOT grubunda medyan genel sağkalım ve patolojik yanıt oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda FLOT rejimi, lokal ileri mide kanserinde sağkalım avantajı sağlayan yeni standart tedavi olarak benimsenmiştir(127).

5-Fluorourasil (5-FU); DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentaz enzimini inhibe ederek tümör hücresinin DNA replikasyonunu durdurur. RNA'ya da entegre olabilir ve RNA'nın işlevlerini bozarak protein sentezini engelleyebilir. Hücre siklusunun S fazında etkili olup kanser hücrelerinin bölünmesini durdurur.

Leucovorin (Folinik Asit);5-FU'nun timidilat sentaz üzerindeki inhibisyon etkisini güçlendirerek, DNA sentezini daha etkin bir şekilde bloke eder. Doğrudan antikanser etkisi yoktur, ancak 5-FU ile kombine edildiğinde tedavinin etkinliğini belirgin şekilde artırır.

Oksaliplatin; DNA bazları arasında çapraz bağlar oluşturur ve DNA'nın yapısını bozar. Bu çapraz bağlar, hücrelerin DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu engelleyerek hücre bölünmesini durdurur. Hücre siklusunun tüm fazlarında etkilidir, ancak özellikle G2 fazında hücreleri apoptoza yönlendirir.

Dosetaksel; Mikrotübülleri stabilize ederek hücre bölünmesini durdurur. Normal hücre bölünmesi sırasında mitozun başlaması için mikrotübüllerin dinamik olarak yeniden düzenlenmesi gerekir. Mikrotübülleri stabilize ederek hücre bölünmesini (mitozu) bloke eder ve tümör hücresinin bölünmesini engeller. Mitoz sırasında hücreleri apoptoza yönlendirir. Hızla bölünen tümör hücrelerine karşı yüksek etkilidir.

2.5.8.1.1. Ryan Tümör Regresyon Derecelendirme Sistemi

• Skor 0 (Tam Patolojik Yanıt): Tümör dokusunda rezidüel malign hücre bulunmaması.
• Skor 1 (Minimal Rezidüel Malignite): Tümör dokusunda yalnızca tek tek veya küçük gruplar halinde rezidüel kanser hücrelerinin varlığı.
• Skor 2 (Orta Derecede Rezidüel Tümör): Tümör alanının belirgin fibrozis ile rezidüel malign hücreler içermesi.
• Skor 3 (Belirgin Rezidüel Tümör / Tedaviye Yanıt Yok): Tümör alanında tedaviye bağlı tümör nekrozunun minimal olması veya hiç olmaması; yaygın canlı tümör varlığı.

Bu skorlama sistemi, neoadjuvan tedavi sonrası tümör dokusundaki regresyon derecesini objektif olarak değerlendirmek ve prognostik bilgi sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Ryan skoru ile tümör regresyon derecesi arasında anlamlı ilişkiler olduğu bildirilmiş olup, daha düşük rezidüel tümör içeren örneklerde genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) oranlarının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ryan skorlama sistemi, mide kanseri patolojik değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan regresyon değerlendirme sistemlerinden biridir. Mandard, Becker ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) gibi alternatif tümör regresyon sistemleri de mevcut olup, her bir sistem neoadjuvan tedavi sonrası histopatolojik yanıtı farklı kriterler doğrultusunda derecelendirmektedir. Bununla birlikte, ortak amaç tedaviye verilen patolojik yanıtı standardize bir şekilde raporlamak ve onkolojik sonuçları daha doğru bir şekilde öngörmektir(141,142).

2.5.8.2. Endoskopik Rezeksiyon

Bir lezyonun EMR (Endoskopik Mukozal Rezeksiyon) veya ESD (Endoskopik Submukozal Diseksiyon) ile yeterli şekilde tedavi edilmiş sayılması için aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olması gerekir:

Boyut: Lezyonun çapı ≤2 cm olmalıdır.

Diferansiyasyon: Histopatolojik olarak iyi veya orta derecede diferansiye (favorable histology) olmalıdır.

İnvazyon Derinliği: Tümörün mukozada (T1a) sınırlı kalması veya submukozaya penetrasyonun superfisyel submukoza (≤500 μm) ile sınırlı olması (superficial pT1b) gerekir.

Lenfovasküler İnvazyon (LVI): Lenfovasküler invazyon bulunmamalıdır.

Cerrahi Sınırlar: Hem lateral hem de derin cerrahi sınırlar negatif olmalıdır.

2.5.8.3. Cerrahi: Mide kanserinde cerrahi tedavi, hastalığın evresine ve hastanın genel durumuna göre şekillendirilen multimodal bir yaklaşımın temel taşıdır. Çok erken evre (Tis veya T1a) lezyonlarda, belirli kriterler karşılandığında EMR veya ESD birincil tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Daha ileri evre ancak rezektabl olan (T1b-T3) tümörlerde ise temel amaç, mikroskobik olarak negatif cerrahi sınırlara (R0 rezeksiyonu) ulaşmak için distal, subtotal veya total gastrektomi ile birlikte bölgesel lenf nodu diseksiyonunun gerçekleştirilmesidir. T4b tümörler ise komşu organların en blok rezeksiyonunu gerektirir**.**

Cerrahi stratejinin en kritik bileşenlerinden biri lenfadenektominin kapsamıdır.Küratif amaçlı cerrahi yapılan hastalarda perigastrik lenf nodları (D1) ve çölyak aks boyunca yer alan lenf nodlarının (D2) çıkarılmasını ve patolojik inceleme için en az 16 lenf nodunun (tercihen 30'dan fazla) değerlendirilmesi önerilmektedir.

Klinik olarak evre T2 veya daha ileri (veya lenf nodu pozitif) hastalarda, tek başına cerrahi yerine perioperatif sistemik kemoterapiyi içeren multimodal bir yaklaşım standarttır. Cerrahi sonrası yönetim, yapılan lenf nodu diseksiyonunun yeterliliğine ve patolojik evreye göre belirlenir; örneğin, D2 diseksiyonu yapılmamış pT3-T4 veya lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan kemoradyoterapi önerilir.

Teknik yaklaşımlar açısından, minimal invaziv cerrahi (laparoskopik veya robotik), cerrahın bu alanda deneyimli olması kaydıyla erken ve lokal ileri evre vakalarda düşünülmelidir. Uzak metastaz, peritoneal yayılım (pozitif sitoloji dahil) veya majör vasküler yapıların invazyonu (splenik arter/ven hariç) durumunda cerrahi küratif amaçla kullanılmaz. Metastatik hastalığı olan vakalarda ise rezeksiyonlar veya gastrojejunostomi gibi işlemler sadece kanama veya obstrüksiyon gibi semptomların palyasyonu amacıyla ve cerrahi dışı seçeneklerin (stentleme vb.) yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilir (127).

Tümör yerleşimi cerrahi stratejinin belirlenmesinde kritik rol oynar. Midenin proksimal üçte birlik bölümünde konumlanan lezyonlarda onkolojik sınırların sağlanabilmesi amacıyla genellikle total gastrektomi tercih edilirken, distal iki üçte birlik bölgede yer alan tümörlerde distal ya da subtotal gastrektomi şeklinde parsiyel rezeksiyon yeterli olabilmektedir. Bu yaklaşımda primer tümörle birlikte ilgili bölgesel lenf nodlarının çıkarılması onkolojik yeterlilik açısından zorunludur ve standart lenfadenektomi prensipleri çerçevesinde uygulanır (131).

Orta yerleşimli büyük tümörlerde veya diffüz infiltratif büyüme paterni gösteren, özellikle linitis plastica gibi yaygın duvar tutulumu ile seyreden olgularda, cerrahi sınırların güvenli şekilde sağlanabilmesi için total gastrektomi gereksinimi ortaya çıkabilmektedir.

Gastrektomi tipine göre yaşam kalitesi sonuçları heterojendir; bazı çalışmalarda parsiyel gastrektomi belirli global yaşam kalitesi parametrelerinde avantaj gösterirken, diğer çalışmalarda spesifik gastrointestinal semptomların parsiyel rezeksiyon sonrası daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, uzun dönem sonuçların tümör evresi, lenf nodu diseksiyonunun kapsamı ve adjuvan tedavi gibi çok sayıda değişkenden etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır (132).

Siewert sınıflaması:

- Tip I: Tümör merkezi EGJ'nin 1–5 cm proksimalinde yer alan distal özofagus adenokarsinomudur. Klinik olarak özofagus kanseri gibi değerlendirilir ve genellikle özofagus kanseri tedavi algoritmalarına göre yönetilir.
- Tip II: Gerçek kardiya karsinomu olarak tanımlanır. Tümör merkezi EGJ'nin 1 cm proksimalinden 2 cm distaline kadar uzanır. NCCN'ye göre bu grup, tümörün baskın yayılım yönüne ve klinik özelliklerine bağlı olarak özofagus veya mide kanseri algoritmalarına göre tedavi edilebilir.
- Tip III: Tümör merkezi EGJ'nin 2–5 cm distalinde bulunan subkardiyal mide kanseridir. Biyolojik davranış ve cerrahi yaklaşım açısından mide kanseri olarak kabul edilir ve mide kanseri tedavi protokollerine göre yönetilir.

Distal mide tümörleri: Özellikle antrum ve distal korpusu tutan rezektabl adenokarsinomlarda parsiyel (distal/subtotal) gastrektomi ile total gastrektominin onkolojik sonuçları karşılaştırılmış ve total gastrektominin sağkalım açısından belirgin

bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Rastgeleleştirilmiş çalışmalardan birinde, antral adenokarsinom nedeniyle potansiyel küratif rezeksiyon uygulanan 169 hasta total ya da parsiyel gastrektomiye randomize edilmiş; toplam komplikasyon oranları total gastrektomi grubunda %32, parsiyel gastrektomi grubunda %34 olarak bildirilmiş, perioperatif mortalite oranları ise sırasıyla %1,3 ve %3,2 bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım oranları iki cerrahi yaklaşım arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Benzer şekilde, İtalyan Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu tarafından yürütülen çalışmada da beş yıllık sağkalım oranları parsiyel ve total gastrektomi gruplarında sırasıyla %65 ve %62 olarak rapor edilmiş ve total gastrektominin distal tümörlerde ek sağkalım avantajı sağlamadığı sonucuna varılmıştır (133).

NCCN 2026 Gastrik Kanser Kılavuzu da distal yerleşimli rezektabl tümörlerde negatif cerrahi sınırların sağlanabildiği durumlarda subtotal/distal gastrektominin onkolojik olarak yeterli olduğunu, total gastrektominin ise esas olarak proksimal yerleşimli, yaygın ya da negatif sınır elde edilemeyen olgularda tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu yaklaşım, distal tümörlerde total gastrektominin rutin olarak sağkalım üstünlüğü sağlamadığı yönündeki randomize çalışma bulgularıyla uyumludur (127).

Proksimal ve EGJ tümörleri: Proksimal yerleşimli mide kanserlerinde cerrahi rezeksiyonun kapsamı distal tümörlere kıyasla daha karmaşık olup, tümörün EGJ'ye uzanımı, lenfatik yayılım paterni ve rekonstrüksiyon sonrası fonksiyonel sonuçlar karar sürecinde belirleyicidir. EGJ'yi invaze etmeyen proksimal mide tümörlerinde teknik olarak hem total gastrektomi hem de proksimal gastrektomi uygulanabilir. Bununla birlikte, total gastrektomi sonrası gerçekleştirilen Roux-en-Y özofagojejunostominin safra ve asit reflüsünü anlamlı ölçüde azalttığı, buna bağlı reflü özofajit insidansının düşük oranlarda bildirildiği gösterilmiştir. Buna karşılık, klasik özofagogastrostomi ile yapılan proksimal gastrektomi sonrası reflü özofajit oranlarının belirgin derecede daha yüksek olduğu ve bazı serilerde %30'a varabildiği rapor edilmiştir. Güncel sistematik derleme ve meta-analizler, standart rekonstrüksiyon teknikleri kullanıldığında proksimal gastrektominin reflü komplikasyonları açısından daha dezavantajlı olabileceğini ortaya koymaktadır (134).

Onkolojik açıdan değerlendirildiğinde, proksimal mide kanserlerinde küçük kurvatur boyunca yer alan lenf nodu istasyonları sık metastaz bölgeleridir. Total gastrektomi, bu istasyonların daha kapsamlı çıkarılmasına olanak sağlayarak potansiyel rezidüel hastalık riskini azaltabilir. Lenf nodu diseksiyonunun kapsamı ve negatif cerrahi sınır elde edilmesi küratif cerrahinin temel ilkeleridir(127).

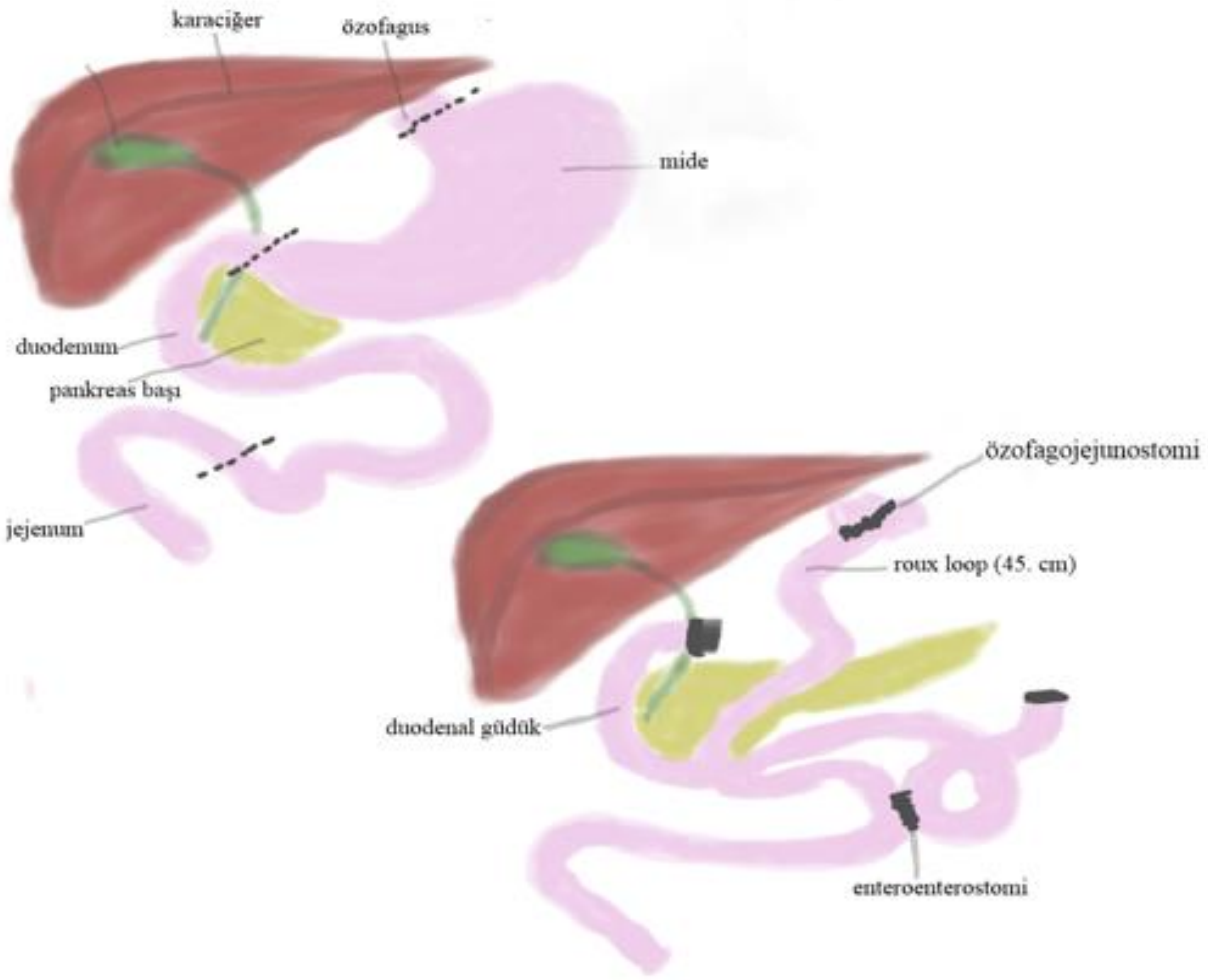
Optimal Cerrahi Sınır: Mide malignitelerinde küratif cerrahinin temel amacı, patolojik incelemede tümör hücresi içermeyen cerrahi sınırların elde edilmesi, yani R0 rezeksiyonun sağlanmasıdır. R0 rezeksiyon, hem lokal kontrol hem de uzun dönem sağkalım açısından en önemli prognostik belirleyicilerden biridir(127). Mide adenokarsinomunun intramural ve submukozal düzlemde mikroskopik yayılım gösterebilmesi nedeniyle, makroskopik tümör sınırının ötesinde güvenli bir cerrahi marj bırakılması gereklidir. Bununla birlikte optimal proksimal ve distal cerrahi sınır uzunluğu konusunda literatürde kesin bir uzlaşı bulunmamaktadır. Geleneksel cerrahi yaklaşımda erken evre mide kanserlerinde (özellikle T1 lezyonlarda) en az 2–3 cm'lik makroskopik güvenli sınırın yeterli olabileceği, ileri evre tümörlerde ise mikroskopik yayılım riskinin artması nedeniyle 4–6 cm'lik cerrahi marjın hedeflenmesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak güncel veriler, histolojik alt tip (özellikle diffüz tip), tümör büyüme paterni ve intraoperatif frozen değerlendirmesinin cerrahi sınır uzunluğundan daha belirleyici olabileceğini göstermektedir(135).

Lenf Nodu Diseksiyonu: Mide kanserinin küratif cerrahi tedavisinde D2 lenf nodu diseksiyonu, onkolojik standart olarak kabul edilmekte ve özellikle deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Teknik olarak D2 diseksiyonu; perigastrik lenf nodlarını (sağ/sol kardia, küçük/büyük kurvatur, suprapilorik ve infrapilorik) kapsayan D1 istasyonlarına ek olarak sol gastrik arter, common hepatik arter, çölyak aks ve splenik arter boyunca yer alan nodların rezeksiyonunu içeren genişletilmiş bir lenfadenektomi işlemidir.Küratif rezeksiyonlarda evreleme doğruluğunu sağlamak için en az 16 bölgesel lenf nodunun çıkarılması ve patolojik olarak incelenmesi şart koşulmakta, onkolojik sağkalım avantajı ve daha hassas evreleme için 30 veya daha fazla lenf nodunun değerlendirilmesi istenen bir hedef olarak tanımlanmaktadır(127).

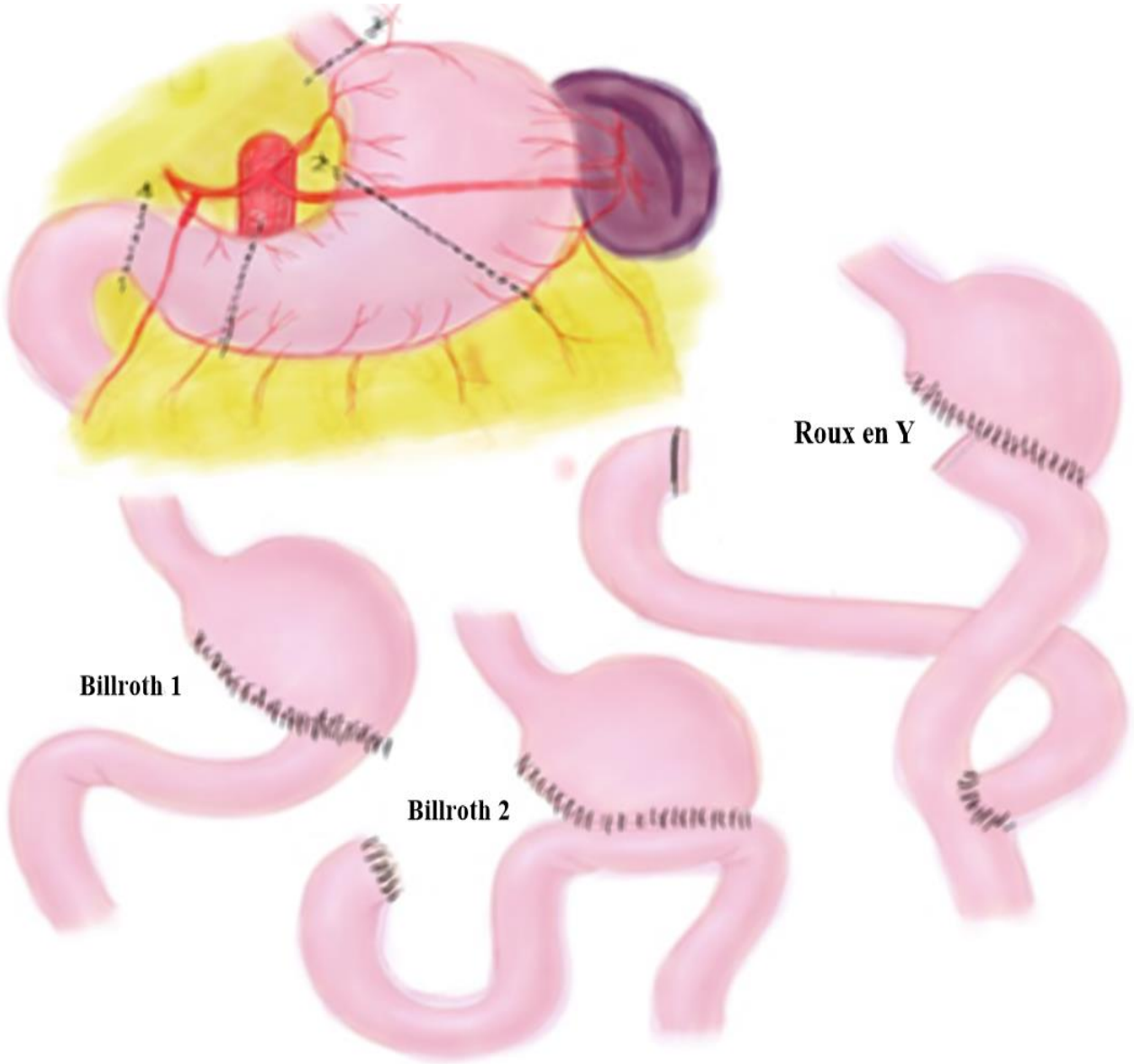
Cerrahinin kapsamı açısından, dalak veya pankreas invazyonu ya da dalak hilusunda bariz adenopati bulunmadığı sürece rutin splenektomi veya profilaktik

pankreatektomi endike değildir; bu ek organ rezeksiyonlarının morbiditeyi artırdığı ancak sağkalıma katkı sağlamadığı belirtilmektedir.

D2 diseksiyonun cerrahi tekniği, cerrahın deneyimine bağlı olarak açık, laparoskopik veya robotik yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir; ancak T4b veya bulky N2 tümörlerde minimal invaziv yaklaşımlar genellikle önerilmemektedir. Klinik yönetim açısından D2 diseksiyonunun tamamlanmış olması, postoperatif tedavi şemasını doğrudan belirleyen kritik bir faktördür. D2 diseksiyonu uygulanan pT3-T4 veya N(+) hastalarda R0 rezeksiyon sonrası sadece adjuvan kemoterapi önerilirken, D2'den daha dar (D1 veya D0) diseksiyon yapılan hastalarda lokal kontrolü artırmak amacıyla kemoterapiye ek olarak postoperatif kemoradyoterapi uygulanması standart bir yaklaşım olarak vurgulanmaktadır(127).



Şekil 2.4: Total gastrektomi



Şekil 2.5: Subtotal gastrektomi

Tablo 2.10: Mide kanseri tedavi algoritması

Klinik Evre / Durum	Önerilen Tedavi Yaklaşımı
cT1a N0 (uygun kriterler)	Endoskopik rezeksiyon (EMR veya ESD)
cT1b–T2 N0	Primer cerrahi (D2 lenfadenektomi ile gastrektomi)
cT2–T4 veya N+ (rezektabl)	Perioperatif kemoterapi (tercihen FLOT) → Cerrahi → Postoperatif kemoterapi
R0 rezeksiyon sonrası yetersiz lenf nodu diseksiyonu (<D2)	Adjuvan kemoradyoterapi düşünülebilir
Patolojik evre II–III (cerrahi sonrası)	Adjuvan kemoterapi
MSI-H / dMMR erken evre	Tedavi bireyselleştirilir
HER2 pozitif metastatik hastalık	Trastuzumab temelli sistemik tedavi
PD-L1 pozitif metastatik hastalık	İmmünoterapi içeren sistemik tedavi
M1 (metastatik)	Sistemik tedavi ± palyatif girişimler

2.5.9. Postop Komplikasyonlar

Epigastrik ağrı, bulantı, kusma, erken doyma, şişkinlik, ishal veya kilo kaybı gibi şiddetli veya kalıcı gastrointestinal semptomlardan şikayet eden postgastrektomi hastalarında komplikasyonlardan şüphelenilmelidir.

Mide kanseri nedeniyle gastrektomi uygulanan hastalarda erken dönem komplikasyonlar arasında anastomoz kaçağı en klinik açıdan önemli sorunlardan biridir. Özellikle total gastrektomi sonrası özofagojejunostomi hattında gelişen kaçak, yeniden girişim gereksinimi ve uzamış hastanede kalış ile ilişkilidir. Anastomoz komplikasyonları kaçak, kanama ve striktür gelişimini içermektedir(136). D2 lenfadenektomi ve suprapankreatik diseksiyon sonrası pankreatik fistül gelişimi literatürde iyi tanımlanmış bir komplikasyondur. Büyük ölçekli kohort analizlerinde pulmoner komplikasyonlar, cerrahi alan enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlar gastrektomi sonrası en klinik olarak anlamlı erken morbidite nedenleri arasında gösterilmiştir (137).

Geç dönemde dumping sendromu özellikle distal gastrektomi sonrası ortaya çıkan ve erken ve geç fazları tanımlanmış bir klinik tablodur (138). Proksimal gastrektomi sonrası reflü özofajit gelişimi rekonstrüksiyon tipine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Total gastrektomi sonrası intrinsik faktör kaybına bağlı vitamin B12 eksikliği gelişimi sık olup replasman gerektirmektedir (139). Uzun dönem takipte demir eksikliği anemisi gelişebileceği gösterilmiştir (140). Ayrıca postgastrektomi sendromu kapsamında kilo kaybı ve yaşam kalitesinde azalma bildirilmiştir.

2.6. İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem, organizmayı hem dış kaynaklı patojenlere (mikrobiyal enfeksiyonlar) hem de iç kaynaklı anomalilere (malign transformasyonlar) karşı koruyan, birbiriyle etkileşim halindeki iki ana koldan oluşur. Doğal (innate) bağışıklık, savunmanın ilk hattını oluşturur ve makrofajlar, dendritik hücreler ile miyeloid kökenli hücreleri içerir(146,149). Bu hücreler, antijenleri tanıma ve işleme kapasitesine sahip olup, özellikle dendritik hücreler ve makrofajlar aracılığıyla T hücrelerinin uyarılmasını (priming) ve polarizasyonunu sağlayarak kazanılmış yanıtın başlatılmasında kritik bir "antijen sunumu" görevi üstlenirler(149). Kazanılmış (adaptive) bağışıklık ise, antijene özgü yanıtlar geliştirme ve immünolojik hafıza oluşturma yeteneği ile karakterizedir ve temel olarak T ve B lenfositleri tarafından yürütülür(145,149,151). Bu "kazanılmış kolun" ana efektör bileşenleri olan sitotoksik T lenfositler (CTL), anormal veya yabancı olarak tanıdıkları hücrelere spesifik olarak bağlanma ve sitotoksik mediyatörler salgılayarak bu hücreleri yok etme kapasitesine sahiptir(149). Kazanılmış immün yanıt, T-helper tip 1 (TH1) ve tip 2 (TH2) gibi farklı efektör fenotiplere ayrılabilir; TH1 yanıtı genellikle hücresel bağışıklığı ve tümör karşıtı etkinliği desteklerken, TH2 yanıtı daha çok inflamatuar süreçlerle ilişkilidir(146,149).

İmmün sistemin aktivasyonu, doku hasarını önlemek ve periferik toleransı sürdürmek amacıyla çeşitli inhibitör yolaklar tarafından sıkı bir şekilde regüle edilir(145,146,149). Bu bağlamda, Programlı Ölüm-1 (PD-1) ve onun ligandları (PD-L1 ve PD-L2), T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu engelleyen doğal "immün kontrol noktaları" olarak işlev görür(146,149). PD-L1, T ve B hücrelerinin yanı sıra

makrofajlar ve dendritik hücrelerde yaygın olarak eksprese edilirken; PD-L2 ekspresyonu daha kısıtlıdır ve temel olarak antijen sunan hücrelerde (dendritik hücreler, makrofajlar) bulunur(149).

2.6.1. Kanser İmmünolojisi

Kanser gelişimi, tümörlerin immün sistem tarafından "yabancı" olarak tanınmasını sağlayan genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimiyle karakterize çok basamaklı bir süreçtir(146). Bu süreçte efektör T hücrelerinin tümör hücrelerini tanıyıp yok edebilmesi için antijen sunumu, T hücresi aktivasyonu ve tümör dokusuna infiltrasyon basamaklarını içeren "kanser-immün döngüsünün" başarıyla tamamlanması gerekir. Ancak tümörler, bu döngüdeki çeşitli noktaları bozarak immün sistemin saldırılarından korunma yeteneği geliştirirler(146,149).

Tümörlerin immün sistemden kaçışı, aktif bir immünsüpresif mikroçevre oluşturulmasıyla yakından ilişkilidir(146). Tümör hücreleri, konakçı immün yanıtını baskılamak için fizyolojik tolerans mekanizmalarını taklit eden "immün kontrol noktası" yolaklarını kullanır(146,149). Özellikle mide kanserlerinde enfeksiyöz ajanlar (H. pylori ve EBV gibi) ve kronik inflamasyonun varlığı, bu immünolojik süreçlerin ve kontrol noktalarının hedeflenmesinin temel rasyonelini oluşturmaktadır(105,145).

Bu yolaklar, organizmayı sadece tümörlerden değil, aynı zamanda mikrobiyal enfeksiyonlar sırasında oluşabilecek aşırı efektör T hücresi aktivitesinden ve doku yıkımından da korur. Ancak, patolojik süreçlerde tümörler bu fizyolojik denetim mekanizmalarını taklit ederek (co-opting) kazanılmış immün yanıttan kaçabilirler. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin temel rasyoneli, bu baskılayıcı etkileşimleri bloke ederek halihazırda var olan ancak susturulmuş antijen-spesifik T hücrelerini yeniden aktive etmektir(145,146,149).

2.6.2. Tümör Mikroçevresi

Tümör mikroçevresi (TME), histolojik ve immünolojik özelliklerine göre "tümör immünite sürekliliği" dahilinde başlıca üç kategoride incelenmektedir: inflame (sıcak), dışlanmış (excluded) ve immünolojik olarak cahil (cold/ immune desert). İnflame tümörler; tümör içi lenfosit varlığı, yüksek yoğunlukta CD8+ T hücresi

infiltrasyonu ve IFN-γ sinyalizasyonu ile karakterize olup immün kontrol noktası inhibitörlerine en iyi yanıt veren gruptur. Buna karşılık, immune desert tümörlerde lenfosit infiltrasyonu yok denecek kadar azdır ve bu durum genellikle düşük mutasyon yükü ve antijen sunum kapasitesindeki eksikliklerle ilişkilidir. Dışlanmış infiltrat fenotipinde ise T hücreleri tümörün merkezine giremez ve sadece tümörün dış kenarında veya stromada konumlanır.

Bu fenotip genellikle reaktif stroma, anjiyojenez ve miyeloid kökenli süpresör hücrelerin (MDSC) yarattığı fiziksel ve kimyasal bariyerler nedeniyle oluşur(150). Mide kanserlerinde TIL (tümör içi lenfosit) yoğunluğu ve yerleşimi, hastaların sağkalım verileri ve tedaviye yanıtları üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır(127,145,150).

2.6.3. PD-1/PD-L1 Yolağı

PD-1 (Programlı Ölüm-1), aktive edilmiş T ve B hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir inhibitör reseptördür; ligandı olan PD-L1 (B7-H1) ile etkileşime girdiğinde efektör fonksiyonları baskılar(145,149). Bu etkileşim; sitotoksik mediyatörlerin salınımını, T hücresi proliferasyonunu ve sitokin üretimini engelleyerek tümör hücrelerinin yok edilmesini kısıtlar(145,146,149). Tümör hücreleri PD-L1 ekspresyonunu artırarak T hücrelerini inaktive eder ve böylece immün denetimden kaçar(127,149). PD-L1 ekspresyonunun regülasyonunda "adaptif direnç" ve "intrinsik direnç" olmak üzere iki ana mekanizma tanımlanmıştır(145). Adaptif direnç, tümör içi CD8+ T hücrelerinden salınan IFN-γ'ya yanıt olarak PD-L1'in yukarı regüle edilmesini ifade ederken; intrinsik direnç, PI3K veya MAPK gibi onkojenik sinyal yollarının aktivasyonu sonucu PD-L1'in tümör hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilmesidir(145,149). Bu yolak üzerindeki blokaj, baskılanmış T hücrelerini yeniden aktive ederek tümör karşıtı immün yanıtı güçlendirir(145,146,149).

2.6.4. Mide Kanserinde PD-L1 Ekspresyon Durumu

The Cancer Genome Atlas (TCGA) sınıflamasına göre mide adenokarsinomları dört moleküler alt tipe ayrılır ve PD-L1 ekspresyonu bu gruplar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Özellikle EBV-pozitif mide kanserleri, 9p24.1 lokusundaki amplifikasyonlar (JAK2, PD-L1 ve PD-L2) nedeniyle en yüksek PD-L1

ekspresyonuna sahip gruptur(105). Benzer şekilde, yüksek mutasyon yükü ile karakterize mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) olan tümörlerde de PD-L1 ekspresyonu ve immün hücre infiltrasyonu belirgin şekilde yüksektir(105,127).

Klinik uygulamada PD-L1 durumu, tümör hücreleri ve immün hücrelerin toplamını esas alan Birleştirilmiş Pozitif Skor (Combined Positive Score - CPS) ile değerlendirilir. Mide kanseri vakalarının yaklaşık %70-80'inde CPS ≥ 1 pozitifliği görülürken, Nivolumab ve Pembrolizumab gibi ajanların etkinliği genellikle daha yüksek CPS eşikleri (CPS ≥ 5 veya ≥ 10) ile ilişkilendirilmiştir(127,144). Ayrıca neoadjuvan kemoterapinin tümör mikroçevresinde immünolojik bir yeniden şekillenmeye yol açarak PD-L1 ekspresyonunu artırabildiği gösterilmiştir(144,151).

2.6.5. TCGA Sınıflaması

The Cancer Genome Atlas (TCGA) sınıflaması mide adenokarsinomlarını dört belirgin moleküler alt tipe ayırarak immünoterapi yanıtını öngörmede kritik bir rehber sunmaktadır. Bu alt tipler; Epstein-Barr Virüsü (EBV) pozitif, Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI), Genomik Stabil (GS) ve Kromozomal İnstabilitesi (CIN) olan tümörler şeklinde tanımlanmıştır(105). Bu sınıflama, sadece histopatolojik değerlendirmenin ötesine geçerek hastaların immün kontrol noktası inhibitörlerinden (ICI) ne ölçüde fayda göreceğini belirleyen biyolojik temelleri açıklar(105,127).

TCGA sınıflamasının immünoterapi yanıtı üzerindeki temel klinik rolleri şunlardır:

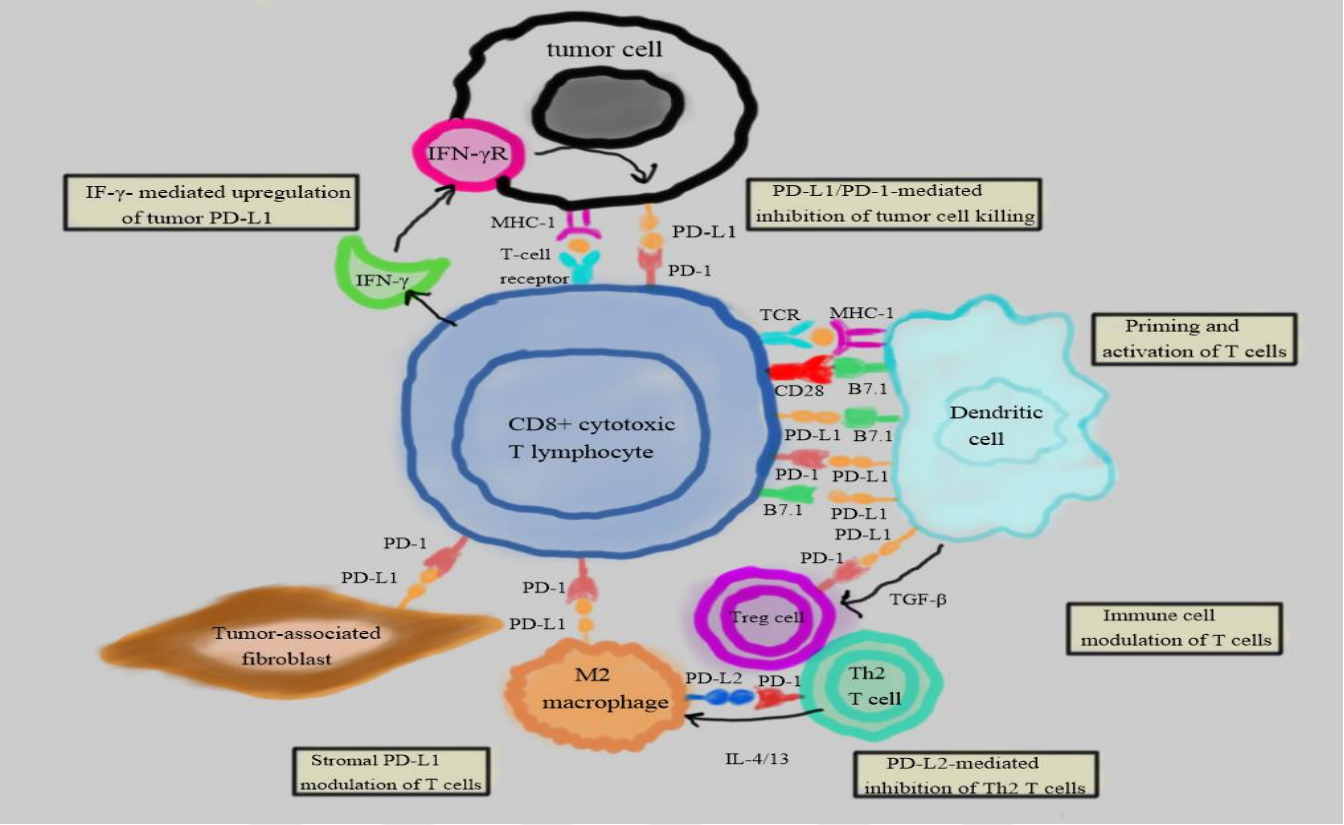
• EBV-Pozitif Alt Tip ve Yüksek Duyarlılık: EBV-pozitif tümörler (~%9), mide kanserleri arasında immünoterapiye en duyarlı grup olarak öne çıkar. Bu grupta, 9p24.1 lokusunda meydana gelen genetik amplifikasyonlar sonucunda PD-L1 ve PD-L2'nin aşırı eksprese edildiği saptanmıştır(105). Ayrıca bu tümörler, güçlü bir IL-12 ilişkili immün imza ve yoğun T-hücresi infiltrasyonu sergilerler; bu durum, ICI tedavisi için rasyonel bir zemin oluşturur(105,127). Klinik çalışmalarda, EBV-pozitif metastatik mide kanserli hastaların pembrolizumab gibi anti-PD-1 tedavilerine %100'e varan objektif yanıt oranları (ORR) verebildiği bildirilmiştir(144).

• MSI-Yüksek (MSI-H) Alt Tip ve Mutasyon Yükü: MSI-H tümörler (~%22), yüksek mutasyon yükü (TMB) ve çok sayıda neoantijen üretimi ile

karakterizedir(105). Bu neoantijenler, tümörün immün sistem tarafından "yabancı" olarak tanınmasını kolaylaştırır(144,149). MSI-H mide kanserlerinde ICI tedavisi ile elde edilen genel sağkalım avantajı, mikrosatellit stabil (MSS) tümörlere göre anlamlı derecede yüksektir (HR: 0.34 vs. 0.85)(144). Bu nedenle, güncel kılavuzlar tüm yeni tanı mide kanseri hastalarında evrensel MSI/MMR testini zorunlu kılmaktadır(127).

• GS ve CIN Alt Tiplerinin Tahmin Edici Rolü: Genomik stabil (GS) ve kromozomal instabilitesi (CIN) olan tümörler, genellikle daha düşük mutasyon yüküne ve daha az immün infiltrasyona sahiptir. GS alt tipi özellikle diffüz tip histoloji ve *RHOA* mutasyonları ile ilişkiliyken; CIN alt tipi gastroözofageal bileşke yerleşimi ve RTK-RAS aktivasyonu ile karakterizedir(105). Bu iki grup, ICI monoterapisinden EBV+ ve MSI-H gruplarına kıyasla daha az fayda sağlama eğilimindedir; bu nedenle bu hastalarda immünoterapinin kemoterapi ile kombine edilmesi stratejisi (örn. CheckMate-649 protokolü) klinik öncelik kazanmaktadır(127,143).

• Klinik Karar Mekanizması Olarak Kullanımı: TCGA sınıflaması, standart tedavilere dirençli vakalarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımını destekleyen en güçlü moleküler kanıtları sağlar(105,127). EBV ve MSI durumu, PD-L1 ekspresyonundan (CPS skoru) bağımsız olarak immünoterapi yanıtını öngörebilen tamamlayıcı biyobelirteçler olarak kabul edilir(127,144).Güncel rehberler, EBV durumunu henüz rutin klinik bakımın bir parçası olarak zorunlu tutmasa da, özellikle belirgin lenfoid stroma içeren tümörlerde test edilmesini ve tedavi planında dikkate alınmasını önermektedir(127).



Şekil 2.6: Tümör immunolojisi-PD-1/PD-L1 yolağı

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR

Bu çalışma Ocak 2020 – Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğinde yürütülmüştür. 01.01.2020-31.12.2024 tarihleri arasında hastanemize başvuran, 18 yaş üzeri, hastanemiz endoskopi ünitesinde gastroskopi yapılmış, histopatolojik ve radyolojik olarak lokal ileri mide kanseri tanısı alıp neoadjuvan kemoterapi(FLOT rejimi) alan, sonrasında opere edilen 54 hasta dahil edildi.Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi kan tetkikleri, radyolojik görüntülemelerine göre TNM sınıflaması, ameliyat patoloji piyeslerinin Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skorları not edildi.Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi patoloji piyesleri hastanemiz patoloji kliniği uzman patoloji hekimleri tarafından retrospektif olarak incelendi, immünohistokimyasal olarak PD-L1 boyamaları yapıldı.PD-L1 boyama sonucunda CPS ve TPS skorları, neoadjuvan sonrasında opere edilen hastaların Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skorları ile karşılaştırılarak, PD-L1 ekspresyon durumunun neoadjuvan tedavi yanıtına etkisi araştırılmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

18.03.2025 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınan 77 karar numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlandı.Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Yapılan power analizde %5 Hata Payı, %80 Güç ile Standart Etki Büyüklüğü 0.79 ile n=50 vaka alınması yeterli olup 54 hasta çalışmaya katılacaktır.

3.4. PD-L1 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen vakalara ait lamlar ve Hematoksilen Eozin boyalı bu lamlar arasından seçilen uygun parafin bloklar hastanemiz lam ve blok arşivinden çıkarıldı. Çalışmamızda PDL-1 antikoru olarak DAKO marka 22C3 klonunda anti PDL-1 antikoru kullanıldı.Hazırlanan lamlar Ventana Medical System-Benchmark

Ultra/ISH Staining cihazı ve Optiview Universal DAB Detection Kit kullanılarak sırasıyla şu prosedürler uygulanıldı: Parafin bloklardan kesitler 2 mikron kalınlığındaki pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesit alınmış bu lamlar 70°C sıcaklıkta etüvde 1 saat bekletilerek deparafinizasyonu sağlandı. Lamlar Benchmark Ventana Ultra marka immünohistokimya cihazına alınıp Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile PH:8'de (CC1) 48 dk. antijen geri kazanımı yapıldı. 1 saat boyunca antikor inkübasyonu ve arka plan boyama için Hematoksilen 16 dakika uygulandı. Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) 4 dakika uygulanıp lamlar deterjanlı suyla yıkandı. Lamlar absolü alkolde 2 kez çalkalanıp kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı. DAKO marka PDL-1 22C3 klonu fare monoklonal antikoru boyalı kesitler tez araştırmacısı eşliğinde, gastrointestinal sistem patoloji alanında deneyimli iki patoloji uzmanı tarafından negatif ve pozitif kontrol ile birlikte değerlendirildi. Değerlendirme yapılırken Nikon Model ECLIPSE Ci-L model dual başlıklı mikroskop kullanıldı.PDL-1 immünohistokimya boyalı lamlar üzerinde tümör hücreleri ve inflamatuar hücreler ayrı ayrı değerlendirildi. Değerlendirme canlı, invaziv malignite alanlarında yapıldı. Malign olmayan hücreler, displazi, nekroz ve kanama alanları değerlendirme dışı tutuldu. Değerlendirme için en az 100 canlı tümör hücresinin olmasına dikkat edilip en çok canlı tümör hücresi bulunan alan tercih edilecek ve yoğunluk farketmeksizin membranöz boyanma pozitif kabul edildi. İnflamatuar hücreler değerlendirilirken yalnızca tümörü infiltre eden hücrelerdeki boyanmalar anlamlı kabul edildi. İnflamatuar hücrelerdeki lineer membranöz boyanmanın yanında granüler ve sitoplazmik boyanma da dikkate alındı. İnflamatuar hücrelerden sadece lenfosit ve makrofajlardaki boyanma kabul edilirken nötrofil, eozinofil ve plazma hücrelerindeki boyanma kabul edilmedi. PDL-1 ekspresyonu değerlendirirken mide adenokarsinomlarında kullanımı benimsenmiş kombine pozitif skor (CPS) yöntemi kullanıldı. CPS PDL-1 pozitif bağışık hücrelerinin sayısını pozitif tümör hücrelerinin sayısı ile topladıktan sonra tümör hücrelerinin toplam sayısına bölüp 100 ile çarparak hesaplandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen tüm veriler IBM SPSS Statistics yazılımı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile

değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (Mean±SD) şeklinde, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası açıklık (medyan-IQR) olarak ifade edildi.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi (Independent Samples t-test), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında, parametrik koşulları sağlayan değişkenler için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), parametrik koşulları sağlamayan değişkenler için Kruskal-Wallis H testi uygulandı. ANOVA veya Kruskal-Wallis testinde anlamlı fark saptanan değişkenlerde, farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizleri gerçekleştirildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı; beklenen frekansların yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin olasılık testi tercih edildi. Sıralı kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Fisher-Freeman-Halton testi uygulandı.

Sağkalım analizlerinde hastalıksız sağkalım (DFS), tanı tarihinden itibaren genel sağkalım (OS-tanı) ve operasyon tarihinden itibaren genel sağkalım (OS-operasyon) süreleri hesaplandı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile oluşturuldu ve gruplar arası karşılaştırmalar log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım üzerine bağımsız prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla Cox orantılı tehlikeler regresyon analizi (Cox proportional hazards regression) uygulandı. Sonuçlar tehlike oranı (HR) ve %95 güven aralığı (GA) ile birlikte raporlandı.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2020 ile Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde lokal ileri evre (evre II-III) mide adenokarsinomu tanısıyla neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra küratif amaçla opere edilen toplam 54 hasta dahil edildi. Tüm hastalara neoadjuvan kemoterapi protokolü olarak FLOT (5-fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin, dosetaksel) rejimi uygulandı. Hastaların 43'ü (%79,6) erkek, 11'i (%20,4) kadındı ve erkek/kadın oranı 3,9/1 olarak hesaplandı. Çalışma kohortunun ortalama yaşı 61,9 yıl olarak saptandı.

Tümör yerleşim dağılımı incelendiğinde hastaların 14'ünde (%25,9) özofagogastrik bileşke/kardiya, 27'sinde (%50,0) korpus ve 13'ünde (%24,1) antrum yerleşimli tümör mevcuttu. Histolojik alt tip açısından 35 hastada (%64,8) pür adenokarsinom, 19 hastada (%35,2) ise taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinom tanısı konuldu.

Ameliyat sonrası patoloji piyeslerinde değerlendirilen Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru (MRS) esas alınarak hastalar iki gruba ayrıldı. İyi yanıt grubu (MRS 0-1), komplet patolojik yanıt veya komplete yakın yanıt gösteren hastaları kapsarken; kötü yanıt grubu (MRS 2-3), parsiyel yanıtlı ya da tedaviye yanıtsız hastaları içermektedir. Buna göre 17 hasta (%31,5) iyi yanıt grubunda (MRS 0-1), 37 hasta (%68,5) ise kötü yanıt grubunda (MRS 2-3) yer aldı.

Neoadjuvan tedavi öncesi endoskopik biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak PD-L1 ekspresyonu değerlendirildi. PD-L1 22C3 klonu ile boyanan preparatlarda pozitif tümör hücreleri, pozitif inflamatuar hücreler ve total tümör hücresi sayıları kaydedilerek CPS ve TPS skorları hesaplandı. Bu skorlar, eş zamanlı olarak kaydedilen preoperatif kan parametreleri (lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, total protein, albümin, total bilirübin, CEA, CA 19-9) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile birlikte MRS ikili gruplandırmasına göre karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre dağılımı ve istatistiksel analizleri tablolarda verilmiştir:

Tablo 4.1: Modifiye ryan tümör regresyon skoru ikili gruplandırmaya göre bakılan immunohistokimyasal ve labaratuvar parametrelerinin istatistiksel analizi.(0:komplet yanıt, 1:komplete yakın yanıt, 2:parsiyel yanıt 3:yanıt yok)

	MRS 0-1(n:17)	**MRS 2-3(n:37)**	**P değeri**
PD-L1 pos tm cells (median-IQR)	0.00-0.00	0.00	0.315
PD-L1 pozitif inf cells (median-IQR)	100.00-339.00	220.00-658.00	0.071
Total tm cells (median-IQR)	2700.00-4425.00	3750.00-6325	0.682
CPS (median-IQR)	3.00-9.28	12.00-20.82	**0.035**
TPS (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.330
Lym (median-IQR)	1.69-0.69	2.06-1.00	0.134
T.protein (median-IQR)	65.50-8.00	65.30-11.00	0.896
Albumin(median-IQR)	42.10-7.00	39.90-7.00	0.508
CEA(median-IQR)	4.64-6.91	3.14-2.66	0.473
Ca19-9(median-IQR)	10.50-19.94	11.90-50.79	0.689
BMI(median-IQR)	24.57-5.00	24.02-5.00	0.830
Wbc(10*9/L)(Mean±SD)	7.10±1.68	8.24±2.26	0.068
Neu(10*9/L)(Mean±SD)	4.59±1.23	5.28±1.85	0.170
Hb(g/dL) (Mean±SD)	12.12±2.18	11.32±2.30	0.232
T.bil(mg/dL) (Mean±SD)	0.49±0.21	0.43±0.21	0.377
Yaş(Mean±SD)	64.41±9.58	60.73±9.788	0.812

Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoruna göre yapılan ikili gruplandırmada, incelenen immünohistokimyasal ve laboratuvar parametreleri arasında yalnızca CPS değerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,035). İyi yanıt grubunda (MRS 0-1) medyan CPS değeri 3,00 (IQR: 9,28) iken, kötü yanıt grubunda (MRS 2-3) medyan CPS değeri 12,00 (IQR: 20,82) olarak ölçüldü. Bu bulgu, neoadjuvan kemoterapiye iyi patolojik yanıt gösteren hastalarda tedavi öncesi CPS değerlerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır.

TPS değerleri açısından her iki grupta da medyan değer 0,00 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,330). PD-L1 pozitif tümör hücre sayısı da her iki grupta medyan olarak sıfır değerinde bulundu ve istatistiksel fark gözlenmedi (p=0,315). PD-L1 pozitif inflamatuar hücre sayısı iyi yanıt grubunda medyan 100,00 (IQR: 339,00), kötü yanıt grubunda ise medyan 220,00 (IQR: 658,00) olarak hesaplandı; bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte belirgin bir eğilim sergiledi (p=0,071).

Kan parametreleri değerlendirildiğinde, lökosit değerleri iyi yanıt grubunda 7,10±1,68 ×10⁹/L, kötü yanıt grubunda 8,24±2,26 ×10⁹/L olarak hesaplandı; bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir eğilim gösterdi (p=0,068). Lenfosit, nötrofil, hemoglobin, total protein, albümin, total bilirübin, CEA, CA 19-9, VKİ ve yaş parametrelerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tümü için p>0,05).

Tablo 4.2: Tümör yerleşim yerine göre bakılan parametrelerin istatistiksel analizi(1:özofagogastrik bileşke/kardiya, 2:korpus, 3:antrum)

	TÜMÖR YERLEŞİMİ			**P değeri**
	1(n:14)	2(n:27)	3(n:13)	
PD-L1 pos tm cells (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.00-0.00	0.256
PD-L1 pozitif inf cells (median-IQR)	292.50-726.00	160.00-475.00	147.00-395.00	0.838
Total tm cells (median-IQR)	2975.00-4950.00	3750.00-6000.00	2490.00-5585.00	0.656
CPS (median-IQR)	8.93-23.84	7.89-15.23	10.40-17.89	0.642
TPS (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.00-0.00	0.261
Lym (median-IQR)	2.00-0.60	2.01-0.96	1.69-1.41	0.827
T.protein (median-IQR)	66.65-7.00	65.00-15.00	64.90-9.00	0.558
Albumin(median-IQR)	41.60-11.00	40.30-7.00	38.90-7.00	0.624
Pozitif lenf nodu(median-IQR)	3.50-8.00	1.00-12.00	1.00-3.00	0.255
CEA(median-IQR)	3.67-3.26	2.72-2.91	4.50-6.50	0.140
Ca19-9(median-IQR)	12.60-141.00	10.50-12.77	12.80-29.51	0.763
BMI (median-IQR)	24.50-6.00	24.22-6.00	23.36-3.00	0.759
Wbc(10*9/L)(Mean±SD)	7.74±1.65	8.21±2.21	7.35±2.48	0.485
Neu(10*9/L)(Mean±SD)	4.94±1.36	5.29±1.88	4.72±1.70	0.591
Hb(g/dL) (Mean±SD)	13.19±1.86	11.07±2.27	10.88±1.94	**0.006**
T.bil(mg/dL) (Mean±SD)	0.44±0.13	0.45±0.24	0.46±0.24	0.981
Yaş(Mean±SD)	62.79±8.61	58.78±10.33	63.46±8.79	0.256

Tümör yerleşim bölgesine göre (özofagogastrik bileşke/kardiya, korpus, antrum) yapılan üçlü gruplandırmada, immünohistokimyasal parametreler (PD-L1 pozitif tümör hücresi, PD-L1 pozitif inflamatuar hücre, CPS, TPS) ve biyokimyasal parametrelerin büyük çoğunluğunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tümü için p>0,05).

Buna karşın hemoglobin düzeylerinde tümör yerleşim yerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi (p=0,006). Post-hoc çoklu karşılaştırma analizlerinde bu farkın, özofagogastrik bileşke/kardiya grubu ile korpus grubu (p=0,010) ve özofagogastrik bileşke/kardiya grubu ile antrum grubu (p=0,013) arasında olduğu tespit edildi. Kardiya yerleşimli tümörlerde ortalama hemoglobin değeri 13,19±1,86 g/dL iken, korpus ve antrum yerleşimli tümörlerde sırasıyla 11,07±2,27 g/dL ve 10,88±1,94 g/dL olarak ölçüldü. Distal yerleşimli mide tümörlerinde hemoglobin değerlerinin daha düşük olduğu gözlendi.

Tablo 4.3: Histolojik alt tipe göre bakılan immünohistokimyasal ve laboratuvar parametrelerinin istatistiksel analizi (1: adenokarsinom, 2: taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinom)

	HİSTOLOJİK TİP		**P DEĞERİ**
	1(n:35)	2(n:19)	
PD-L1 pos tm cells (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.721
PD-L1 pozitif inf cells (median-IQR)	150.00-455.00	228.00-475.00	0.949
Total tm cells (median-IQR)	2950.00-6450.00	3750.00-3300.00	0.964
CPS (median-IQR)	8.72-15.42	8.13-18.76	0.724
TPS (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.721
Lym (median-IQR)	2.00-0.81	1.78-0.98	0.704
T.protein (median-IQR)	65.20-9.00	65.60-14.00	0.913
Albumin(median-IQR)	41.10-6.00	39.10-11.00	0.452
Pozitif lenf nodu(median-IQR)	0.00-2.00	7.00-19.00	0.704
CEA(median-IQR)	3.14-3.75	3.47-2.82	0.821
Ca19-9(median-IQR)	11.30-22.58	11.90-38.90	0.821
BMI (median-IQR)	24.02-5.00	24.22-5.00	0.863
Wbc(10*9/L)(Mean±SD)	7.84±2.03	7.95±2.39	0.866
Neu(10*9/L)(Mean±SD)	4.98±1.61	5.21±1.90	0.643
Hb(g/dL) (Mean±SD)	11.60±2.45	11.52±1.97	0.895
T.bil(mg/dL) (Mean±SD)	0.44±0.20	0.47±0.24	0.736
Yaş(Mean±SD)	63.20±8.91	56.79±9.77	**0.018**

Histolojik alt tip gruplandırmasında, immünohistokimyasal parametreler (CPS, TPS, PD-L1 pozitif tümör hücresi, PD-L1 pozitif inflamatuar hücre), tümör belirteçleri ve kan parametreleri açısından adenokarsinom ile taşlı yüzük hücre komponenti içeren

adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tümü için p>0,05).

Ancak yaş ortalaması pür adenokarsinom grubunda 63,20±8,91 yıl, taşlı yüzük hücre komponenti içeren grupta ise 56,79±9,77 yıl olarak hesaplandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,018). Bu bulgu, taşlı yüzük hücre komponenti bulunan adenokarsinomların daha genç yaş grubunda ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.4: Hastalık nüksü durumuna göre bakılan parametrelerin istatistiksel analizi (1.Grup:nüks var, 2. Grup:nüks yok)

	NÜKS		**P DEĞERİ**
	1(n:25)	2(n:29)	
PD-L1 pos tm cells (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.077
PD-L1 pozitif inf cells (median-IQR)	130.00-327.00	228.00-658.00	0.125
Total tm cells (median-IQR)	3500.00-4275.00	3000.00-5800.00	0.735
CPS (median-IQR)	7.42-14.21	10.40-15.78	0.118
TPS (median-IQR)	0.00-0.00	0.00-0.00	0.082
Lym (median-IQR)	2.06-0.85	1.89-1.31	0.801
T.protein (median-IQR)	67.20-11.00	65.10-6.00	0.314
Albumin(median-IQR)	41.10-5.00	38.90-9.00	0.231
Pozitif lenf nodu(median-IQR)	5.00-13.00	0.00-3.00	**0.002**
CEA(median-IQR)	3.62-4.57	2.80-3.84	0.349
Ca19-9(median-IQR)	12.80-40.50	10.10-19.45	0.221
BMI (median-IQR)	23.31-4.00	24.91-6.00	**0.007**
Wbc(10*9/L)(Mean±SD)	8.20±2.28	7.61±2.02	0.319
Neu(10*9/L)(Mean±SD)	5.35±1.85	4.82±1.55	0.264
Hb(g/dL) (Mean±SD)	11.98±2.38	11.22±2.16	0.230
T.bil(mg/dL) (Mean±SD)	0.47±0.20	0.44±0.23	0.619
Yaş(Mean±SD)	59.08±9.19	62.55±9.88	0.190

Çalışma kohortunda 25 hastada (%46,3) takip sürecinde hastalık nüksü gelişirken, 29 hastada (%53,7) nüks saptanmadı. Nüks gelişen grupta, neoadjuvan tedavi sonrasında yapılan ameliyat materyalinde incelenen pozitif lenf nodu sayısı nüks gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,002). Bu bulgu, postoperatif dönemde tespit edilen nodal metastaz yükünün hastalık nüksü ile güçlü bir ilişki içinde olduğuna işaret etmektedir.

Ayrıca nüks gelişen hastaların VKİ değerlerinin, nüks gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi (medyan 23,31; IQR: 4,00'a karşın medyan 24,91; IQR: 6,00; p=0,007).

PD-L1 ekspresyon parametreleri (CPS, TPS, PD-L1 pozitif tümör hücresi, PD-L1 pozitif inflamatuar hücre) ve diğer laboratuvar parametreleri açısından nüks durumuna göre anlamlı farklılık saptanmadı (tümü için p>0,05).

PD-L1 pozitif tümör hücre sayısı (p=0,077) ve TPS (p=0,082) değerlerinde nüks gelişen grupta sıra ortalamaları daha düşük olmakla birlikte her iki grupta da medyan değer 0 olup, bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Tablo 4.5: Modifiye Ryan Tümör Regresyon skoruna göre yapılan ikili gruplandırmaya göre bakılan klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi (0:komplet yanıt, 1:komplete yakın yanıt, 2:parsiyel yanıt 3:yanıt yok) (NKT:neoadjuvan kemoterapi, KVH:kardiyovasküler hastalık, SVH: serebrovasküler hastalık)

			MRS 0-1 (n:17)	**MRS 2-3 (n:37)**	**P Değeri**
	Tümör Yerleşimi	Kardiya	3 (%21.4)	11 (%78.6)	0.369
		Korpus	8 (%29.6)	19 (%70.4)	
		Antrum	6 (%46.2)	7 (%53.8)	
	Cinsiyet	Erkek	16(%37.2)	27(%62.8)	
		Kadın	1(%9.1)	10(%90.9)	0.143
	NKT öncesi evre (TNM)	2	4(%80)	1(%20)	**0.030**
		3	13(%26.5)	36(%73.5)	
	Histolojik Tip	Adenokarsinom	15(%42.9)	20(%57.1)	**0.016**
		Taşlı yüzük hücre komponenti olan adenokarsinom	2(%10.5)	17(%89.5)	
KRONİK HASTALIK	**Solunum sistemi**	yok	15(%33.3)	30(%66.7)	0.703
		var	2(%22.2)	7(%77.8)	
	Endokrin	yok	15(%34.1)	29(%65.9)	0.476
		var	2(%20.0)	8(%80)	
	KVH	yok	11(%33.3)	22(%66.7)	0.772
		var	6(%28.6)	15(%71.4)	
	SVH	yok	16(%30.8)	36(%69.2)	0.535
		var	1(%50.0)	1(%50.0)	
	Sigara	içmiyor	8(%32.0)	17(%68.0)	0.908
		bırakmış	2(%25.0)	6(%75.0)	
		içiyor	7(%33.3)	14(%66.7)	
	Nüks	var	5(%20.0)	20(%80.0)	0.142
		yok	12(%41.4)	17(%58.6)	

Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoruna göre yapılan ikili gruplandırmada kategorik değişkenler değerlendirildiğinde, neoadjuvan tedavi yanıtının NKT öncesi klinik evre ve histolojik alt tip ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği tespit edildi.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi TNM sınıflamasına göre evre II'de bulunan hastaların %80'i iyi yanıt grubunda (MRS 0-1) yer alırken, evre III'teki hastaların yalnızca %26,5'i bu grupta saptandı; evre III hastalarının %73,5'i kötü yanıt grubunda (MRS 2-3) idi. Başlangıç klinik evresi ilerledikçe neoadjuvan kemoterapiye verilen patolojik yanıtın anlamlı düzeyde azaldığı gözlendi (p=0,030).

Histolojik alt tip açısından, pür adenokarsinom tanılı hastaların %42,9'u iyi yanıt grubundayken, taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinom tanılı hastaların yalnızca %10,5'i bu grupta yer aldı. Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlarda NKT'ye verilen patolojik yanıtın, pür adenokarsinomlara kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu belirlendi (p=0,016).

Tümör yerleşim yeri (p=0,369), cinsiyet (p=0,143), kronik hastalık durumu (solunum sistemi hastalığı p=0,703; endokrin hastalık p=0,476; kardiyovasküler hastalık p=0,772; serebrovasküler hastalık p=0,535), sigara kullanımı (p=0,908) ve hastalık nüksü (p=0,142) açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.6: Tümör yerleşimine göre yapılan gruplandırmaya göre, klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi

		TÜMÖR YERLEŞİMİ			**P Değeri**
		Kardiya(n:14)	Korpus(n:27)	Antrum(n:13)	
Cinsiyet	Erkek	10(%23.3)	22(%51.2)	11(%25.6)	0.658
	Kadın	4(%36.4)	5(%45.5)	2(%18.2)	
NKT öncesi evre	2	0(%0.0)	2(%40.0)	3(%60)	0.106
	3	14(%28.6)	25(%51.0)	10(%20.4)	
Histolojik Tip	Adekarsinom	11(%31.4)	14(%40.0)	10(%28.6)	0.136
	Taşlı yüzük hücre komponenti olan adenokarsinom	3(%15.8)	13(%68.4)	3(%15.8)	
Sigara	içmiyor	7(%28.0)	11(%44.0)	7(%28.0)	0.931
	bırakmış	2(%25.0)	4(%50.0)	2(%25.0)	
	içiyor	5(%23.8)	12(%57.1)	4(%19.0)	
Nüks	var	6(%24.0)	16(%64.0)	3(%12.0)	0.095
	yok	8(%27.6)	11(%37.9)	10(%34.5)	

Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi klinik evreleri (p=0.106), cinsiyet (p=0,658), histolojik alt tip (p=0,136), sigara kullanımı (p=0,931) ve hastalık nüksü (p=0,095) açısından tümör yerleşim grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmedi.

Tablo 4.7: Histolojik alt tipe göre yapılan gruplandırmaya göre bakılan klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi

		HİSTOLOJİK TİP		**P Değeri**
		Adenokarsinom(n:35)	Taşlı yüzük hücre komponenti olan adenokarsinom(n:19)	
Cinsiyet	Erkek	28(%65.1)	15(%34.9)	1.000
	Kadın	7(%63.6)	4(%36.4)	
NKT öncesi evre	2	4(%80.0)	1(%20.0)	0.646
	3	31(%63.3)	18(%36.7)	
Sigara	içmiyor	17(%68.0)	8(%32.0)	0.188
	bırakmış	7(%87.5)	1(%12.5)	
	içiyor	11(%52.4)	10(%47.6)	
Nüks	var	12(%48.0)	13(%52.0)	**0.023**
	yok	23(%79.3)	6(%20.7)	

Histolojik alt tipe göre hastalık nüksü değerlendirildiğinde, taşlı yüzük hücre komponenti olan adenokarsinom patolojisine sahip hastalarda nüks oranının (%52,0), pür adenokarsinom patolojisine sahip hastalara (%48,0) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (p=0,023).

Nüks gelişmeyen grupta ise pür adenokarsinom oranı belirgin biçimde daha yüksekti (%79,3'e karşın %20,7).

Cinsiyet (p=1,000), NKT öncesi klinik evre (p=0,646) ve sigara kullanımı (p=0,188) açısından histolojik alt tip grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.8: Hastalık nüks durumuna göre yapılan gruplandırmaya göre bakılan klinik ve patolojik parametrelerin istatistiksel analizi

		NÜKS		**P Değeri**
		Var (n:25)	Yok (n:29)	
Cinsiyet	Erkek	23(%53.5)	20(%46.5)	**0.047**
	Kadın	2(%18.2)	9(%81.8)	
NKT öncesi evre	2	0(%0.0)	5(%100)	0.059
	3	24(%49.0)	25(%51.0)	
Sigara	içmiyor	8(%32.0)	17(%68.0)	0.081
	bırakmış	6(%75.0)	2(%25.0)	
	içiyor	11(%52.4)	10(%47.6)	

Çalışmaya katılan hastalarda erkek cinsiyette nüks oranı (%53,5), kadın cinsiyete (%18,2) göre anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir (p=0,047).

NKT öncesi klinik evre ile nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,059); ancak evre II'deki hastaların hiçbirinde nüks gelişmezken, evre III'teki hastaların %49'unda nüks gözlendi.

Sigara kullanımı ile nüks arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte (p=0,081), sigara bırakmış olanlarda nüks oranının (%75,0) en yüksek düzeyde olduğu dikkat çekti.

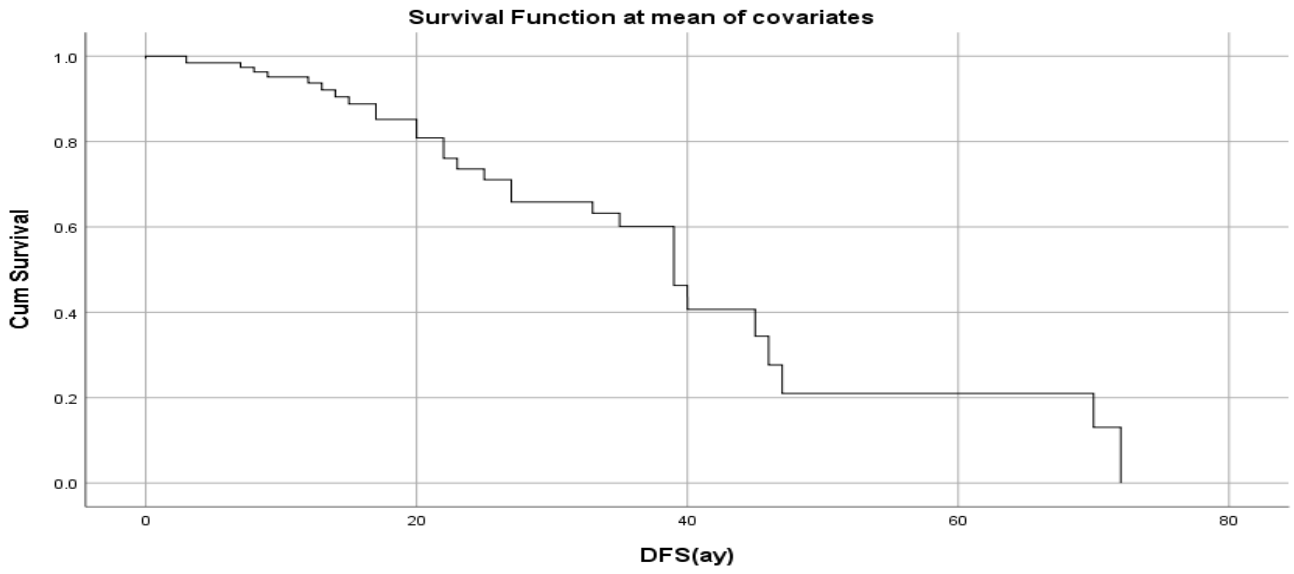
4.1.SAĞKALIM ANALİZLERİ

Hastalıksız sağkalım (DFS), tanıdan itibaren genel sağkalım (OS-tanı) ve operasyondan itibaren genel sağkalım (OS-operasyon) süreleri üzerine etki edebilecek klinikopatolojik ve immünohistokimyasal parametreler Kaplan-Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.

Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde tümör yerleşim yeri, NKT öncesi klinik evre, histolojik alt tip, Modifiye Ryan skoru (hem dörtlü hem ikili gruplandırma), postoperatif evre ve nüks durumu ile DFS, OS-tanı ve OS-operasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tümü için p>0,05). Benzer şekilde TPS, total tümör hücre sayısı, PD-L1 pozitif tümör hücre sayısı, PD-L1 pozitif inflamatuar hücre sayısı ve CEA değerlerinin sağkalım parametreleri ile anlamlı bir ilişki göstermediği belirlendi.

Tablo 4.9: Cox regresyon analizi – CPS'nin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi

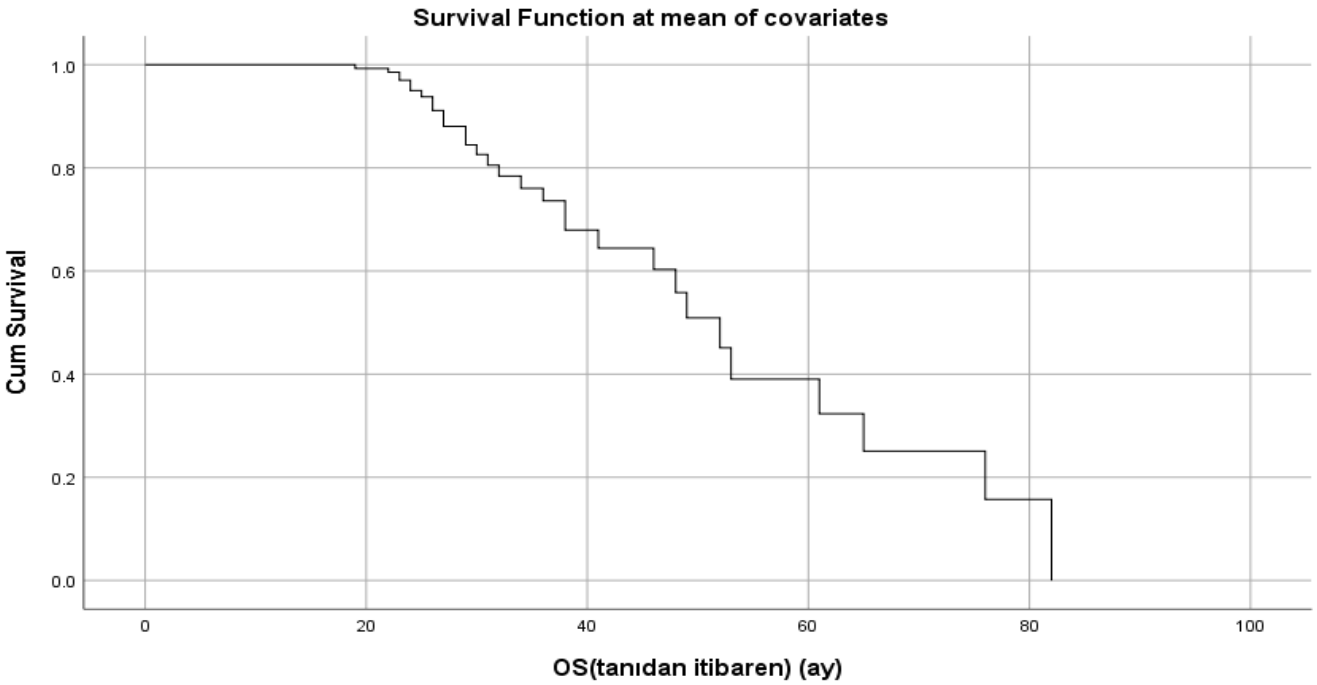
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
PDL1 pos tm cells	-.030	.026	1.345	1	.246	.971	.923	1.021
PDL1 pos inf cells	-.001	.001	2.066	1	.151	.999	.998	1.000
Total tm cells	.000	.000	.312	1	.576	1.000	1.000	1.000
CPS	.064	.026	6.032	1	.014	1.066	1.013	1.122
TPS	2.231	1.934	1.331	1	.249	9.312	.210	412.419
CEA	-.016	.028	.328	1	.567	.984	.930	1.040
ALB	.108	.061	3.191	1	.074	1.114	.990	1.255
BMİ	.027	.044	.385	1	.535	1.028	.943	1.120



Şekil 4.1: Cox regresyon analizine göre kovaryatların ortalamasında hastalıksız sağkalım (DFS) eğrisi

Tablo 4.10: Cox regresyon analizi–CPS'nin tanıdan itibaren genel sağkalım üzerine etkisi

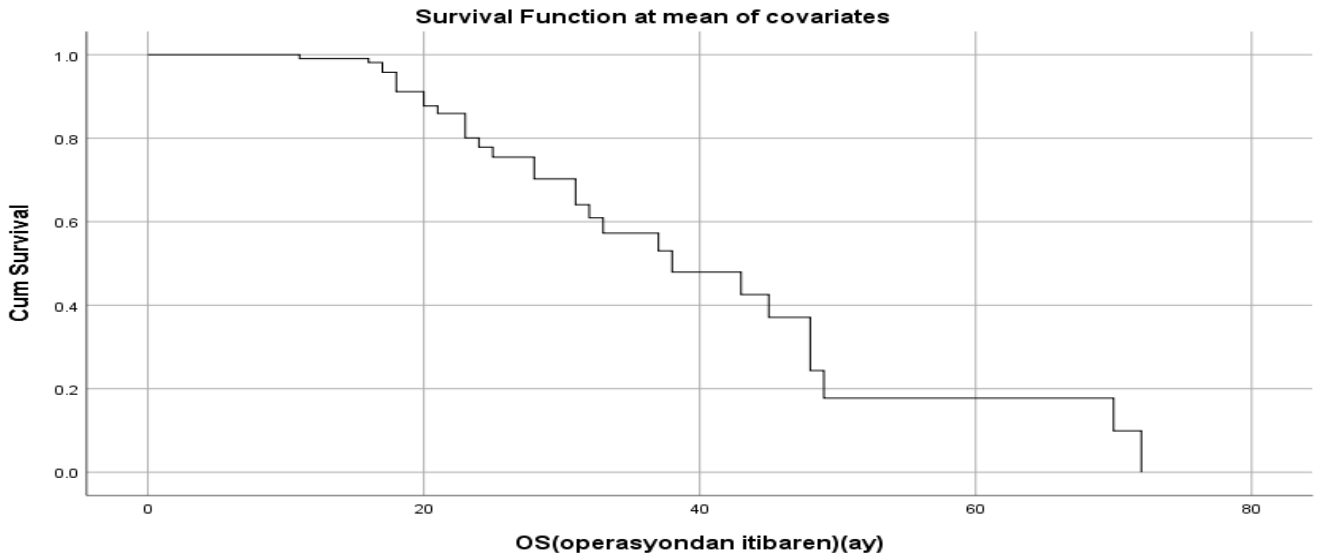
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
PDL1 pos tm cells	-.029	.026	1.189	1	.275	.972	.923	1.023
PDL1 pos inf cells	-.001	.001	1.308	1	.253	.999	.998	1.000
Total tm cells	.000	.000	.000	1	.987	1.000	1.000	1.000
CPS	.061	.026	5.471	1	.019	1.063	1.010	1.118
TPS	2.151	1.976	1.185	1	.276	8.593	.179	413.295
CEA	-.015	.025	.353	1	.553	.986	.939	1.034
ALB	.016	.050	.101	1	.751	1.016	.921	1.120
BMİ	.051	.047	1.158	1	.282	1.052	.959	1.154



Şekil 4.2: Cox regresyon analizine göre kovaryatların ortalamasında tanıdan itibaren genel sağkalım (OS) eğrisi

Tablo 4.11: Cox regresyon analizi–CPS'nin operasyondan itibaren genel sağkalım üzerine etkisi

							95,0% CI for Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
PDL1 pos tm cells	-.021	.026	.678	1	.410	.979	.930	1.030
PDL1 pos inf cells	-.001	.001	1.053	1	.305	.999	.998	1.001
Total tm cells	.000	.000	.000	1	.984	1.000	1.000	1.000
CPS	.051	.026	3.956	1	.047	1.052	1.001	1.106
TPS	1.620	1.953	.687	1	.407	5.051	.110	232.310
CEA	-.010	.024	.169	1	.681	.990	.944	1.038
ALB	-.004	.049	.007	1	.933	.996	.904	1.097
BMİ	.060	.048	1.570	1	.210	1.062	.966	1.168



Şekil 4.3: Cox regresyon analizine göre kovaryatların ortalamasında operasyondan itibaren genel sağkalım (OS) eğrisi

Cox regresyon analizinde CPS değerinin tanıdan itibaren hesaplanan genel sağkalım üzerine bağımsız ve anlamlı bir prognostik faktör olduğu saptandı (HR: 1,063; %95 GA: 1,010-1,118; p=0,019). Bu sonuç, CPS değerindeki her bir birimlik artışın mortalite riskini %6,3 oranında artırdığını ortaya koymaktadır.

Operasyondan itibaren hesaplanan genel sağkalım için de CPS'nin her bir birimlik artışı %5,2'lik bir risk artışıyla ilişkilendirildi.

DFS açısından CPS'nin her bir birimlik artışı %6,6'lık bir risk artışına karşılık gelmekteydi (HR: 1,066; %95 GA: 1,013-1,122; p=0,014).

5. TARTIŞMA

Mide kanseri, dünya genelinde kanser ilişkili mortalitenin önde gelen nedenleri arasındaki konumunu sürdürmekte olup özellikle lokal ileri evrede saptanan olgularda prognoz hala tatmin edici düzeye ulaşamamıştır. Günümüzde lokal ileri evre mide adenokarsinomlarında perioperatif kemoterapi, küratif cerrahi rezeksiyonun etkinliğini artırmaya yönelik standart bir strateji olarak kabul edilmektedir. FLOT4-AIO çalışmasının sonuçlarıyla FLOT rejiminin (5-fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin, dosetaksel) önceki standart olan ECF/ECX rejimlerine üstünlüğü ortaya konmuş ve bu protokol lokal ileri mide ile özofagogastrik bileşke adenokarsinomlarında birincil perioperatif kemoterapi seçeneği olarak benimsenmiştir (1,2,152). Bununla birlikte, neoadjuvan kemoterapiye verilen patolojik yanıt hastalar arasında belirgin heterojenite göstermektedir; hastaların önemli bir bölümünde yeterli tümör regresyonu sağlanamadığı gibi, bir kısmında tedavi sürecinde progresyon gelişerek küratif cerrahi şansı ortadan kalkabilmektedir. Bu durum tedaviye başlamadan önce yanıtı güvenilir biçimde öngörebilecek biyobelirteçlere olan klinik gereksinimi açıkça ortaya koymaktadır.

PD-L1, tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki immün hücreler tarafından eksprese edilen bir immün kontrol noktası molekülüdür. PD-L1'in T lenfositler üzerindeki PD-1 reseptörüne bağlanmasıyla sitotoksik T hücre aktivitesi baskılanmakta ve tümör hücreleri immün kaçış mekanizması geliştirmektedir. Mide kanserinde PD-L1 ekspresyonunun immünoterapi yanıtını öngörmede prediktif bir biyobelirteç olarak klinik önem kazandığı gösterilmiş olmakla birlikte, neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörmedeki rolü henüz yeterince aydınlatılamamıştır (3,4).

Bu çalışmada, neoadjuvan FLOT kemoterapisi uygulanan lokal ileri evre mide kanseri hastalarında tedavi öncesi endoskopik biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak değerlendirilen PD-L1 ekspresyonunun, özellikle CPS ve TPS parametrelerinin, Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru ile değerlendirilen patolojik yanıtı ve sağkalımı öngörmedeki rolü araştırılmıştır.

Çalışmamızda toplam 54 hasta değerlendirilmiş olup hastaların %79,6'sı erkek, %20,4'ü kadındı ve erkek/kadın oranı 3,9/1 olarak hesaplandı. Bu cinsiyet dağılımı, mide kanserinin erkeklerde kadınlara kıyasla 2-3 kat daha sık görüldüğünü bildiren

epidemiyolojik verilerle uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızdaki erkek oranının nispeten yüksek olması lokal ileri evre hastalığın erkeklerde daha sık saptanması ve cerrahi endikasyonun bu grupta daha fazla konulmasıyla açıklanabilir(117,118). Çalışma kohortunun ortalama yaşı 61,9 yıl olarak saptanmış olup bu değer Batı popülasyonlarında bildirilen mide kanseri tanı yaşıyla paralellik göstermektedir (118). Neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik evreleme değerlendirildiğinde hastaların 5'i (%9,3) evre II, 49'u (%90,7) evre III olarak sınıflandırılmıştı. Evre III hastalarının büyük çoğunluğu oluşturması, çalışma kohortunun ağırlıklı olarak ileri evre hastalık grubunu temsil ettiğini göstermektedir; bu durum, neoadjuvan tedavi endikasyonunun özellikle bu hasta grubunda daha kesin biçimde konulmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın temel ve en dikkat çekici bulgusu, neoadjuvan FLOT kemoterapisine iyi patolojik yanıt veren (MRS 0-1) hasta grubunda tedavi öncesi CPS değerlerinin, kötü yanıt veren (MRS 2-3) gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasıdır.Bu bulgu, yüksek PD-L1 CPS değerlerinin neoadjuvan kemoterapiye kötü patolojik yanıtla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

PD-L1 ekspresyonunun konvansiyonel kemoterapi yanıtıyla ilişkisini inceleyen çalışmalar henüz sınırlı sayıda olup sonuçları birbiriyle tam olarak tutarlı değildir. Meng ve ark. (151) servikal kanserde neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda yüksek PD-L1 ekspresyonunun daha düşük tümör regresyon oranlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiş ve bu ilişkiyi immün kaçış mekanizmalarının kemoterapiye dirençle bağlantılı olabileceği şeklinde yorumlamıştır. Benzer biçimde, kolorektal ve özofagus kanserlerinde de yüksek PD-L1 ekspresyonunun kemoterapiye direnç mekanizmalarıyla ilişkilendirilebileceğini düşündüren preklinik ve klinik veriler mevcuttur (146,149). Mide kanseri özelinde ise neoadjuvan kemoterapi yanıtı ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, bu alandaki literatür boşluğunu doldurmaya yönelik önemli bir katkı sunmakta olup yüksek CPS değerlerinin mide kanserinde de kötü kemoterapi yanıtıyla ilişkili olabileceğini ilk kez neoadjuvan FLOT rejimi bağlamında ortaya koymaktadır.

Bu ilişkinin olası temeli, tümör mikroçevresinin immünolojik özellikleri üzerinden açıklanabilir. PD-L1 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde, PD-1/PD-L1

etkileşimi aracılığıyla sitotoksik CD8+ T hücre aktivitesinin baskılanması sonucunda antitümör immün yanıt zayıflamaktadır (145,150). Thompson ve ark. (145) mide adenokarsinomlarında PD-L1 ekspresyonu ile CD8+ T hücre infiltrasyonu arasındaki ilişkiyi sistematik olarak değerlendirmiş ve yüksek PD-L1 ekspresyonunun adaptif immün direnç mekanizmasını yansıttığını bildirmiştir. Bu adaptif direnç modeline göre, tümör infiltre eden lenfositlerden salınan IFN-γ yanıtı olarak tümör hücreleri ve stromal hücreler PD-L1 ekspresyonunu artırarak immün kaçışı kolaylaştırmaktadır (150,153).

Kemoterapinin antitümöral etkinliğinin yalnızca doğrudan sitotoksik mekanizmalarla sınırlı olmadığı, aynı zamanda immünojenik hücre ölümü aracılığıyla dolaylı bir immün yanıt tetiklediği güncel literatürde kapsamlı biçimde gösterilmiştir (154). Galluzzi ve ark. (154), kemoterapötik ajanların tümör hücrelerinde kalretikülerin yüzey ekspresyonu, ATP salınımı ve HMGB1 salgılanması gibi mekanizmalar aracılığıyla dendritik hücreleri aktive ettiğini ve adaptif immün yanıtı güçlendirdiğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda değerlendirildiğinde, PD-L1 ekspresyonunun yüksek olduğu bir tümör mikroçevresinde, kemoterapinin tetiklediği immünojenik hücre ölümünün etkinliğinin PD-1/PD-L1 inhibitör etkileşimi nedeniyle baskılanabileceği öngörülebilir. Dolayısıyla tedavi öncesi yüksek CPS değerlerinin kötü patolojik yanıtı öngörmesi biyolojik olarak tutarlı bir bulgu olarak yorumlanabilir ve bu mekanistik çerçeve, kemoterapinin immün bileşeninin PD-L1 aracılı baskılanmasıyla uyumludur.

Öte yandan, yüksek PD-L1 ekspresyonunun her zaman kötü kemoterapi yanıtıyla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Özellikle akciğer kanserinde yüksek PD-L1 ekspresyonunun belirli kemoterapi rejimlerine daha iyi yanıtla ilişkili olduğunu gösteren veriler bulunmakta olup bu durum tümör tipine özgü biyolojik farklılıklarla açıklanmaktadır (155). Bu çelişkili sonuçlar, PD-L1'in prediktif rolünün kanser türüne, kullanılan kemoterapi rejimine ve tümör mikroçevresinin spesifik immünolojik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Mide kanseri özelinde, FLOT rejiminin immünojenik hücre ölümü kapasitesinin diğer rejimlerle karşılaştırılması ve PD-L1 ekspresyon düzeyi ile bu kapasite arasındaki etkileşimin prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gelecekte önemli bir araştırma alanı olarak önümüzde durmaktadır.

Çalışmamızda TPS değerlerinin her iki tedavi yanıt grubunda da medyan olarak sıfır saptanması ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi dikkat çekici ancak beklenmedik olmayan bir bulgudur. TPS yalnızca tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunu değerlendirirken, CPS hem tümör hücreleri hem de tümör infiltre eden immün hücrelerdeki (lenfosit ve makrofajlar) ekspresyonu birlikte hesaba katmaktadır. Çalışma kohortumuzda PD-L1 ekspresyonunun ağırlıklı olarak tümör hücreleri yerine tümörü infiltre eden immün hücreler tarafından taşındığı görülmektedir. Nitekim PD-L1 pozitif inflamatuar hücre sayısı her iki grupta da medyan değer olarak sıfırın üzerinde saptanırken , PD-L1 pozitif tümör hücre sayısı her iki grupta da medyan olarak sıfır değerindeydi.

Bu gözlem, mide kanserinde PD-L1 ekspresyon paternine ilişkin literatür verileriyle uyumludur. Li ve ark. (156) mide kanserinde PD-L1 ekspresyonunun öncelikli olarak tümör ilişkili makrofajlar ve tümör infiltre eden lenfositlerde gözlendiğini ve tümör hücrelerindeki ekspresyonun görece düşük kaldığını bildirmiştir. Kulangara ve ark. (157), CPS'nin mide kanserinde TPS'ye kıyasla immünoterapi yanıtını daha güvenilir biçimde öngördüğünü göstermiş ve bu skorlama yönteminin FDA onaylı pembrolizumab endikasyonunda benimsenmesine öncülük etmiştir. Güncel faz III çalışmalardan CheckMate-649 (147) ve KEYNOTE-859 (158) çalışmaları da tedavi kararlarını CPS temelli eşik değerlerine (CPS ≥5 veya CPS ≥10) göre yönlendirmekte olup bu yaklaşım mide kanserinde CPS'nin TPS'ye üstünlüğünü doğrulamaktadır. Çalışmamızın sonuçları, neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörmede de TPS yerine CPS'nin daha uygun ve klinik açıdan daha bilgilendirici bir parametre olduğunu desteklemektedir.

PD-L1 pozitif inflamatuar hücre sayısı, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte kötü yanıt grubunda belirgin biçimde daha yüksek bir eğilim sergilemiştir. Benzer şekilde lökosit değerleri de kötü yanıt grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır. Bu iki parametre arasındaki paralel eğilim dikkat çekicidir ve tümör mikroçevresindeki immün infiltrasyonun yoğunluğu ile sistemik inflamatuar yanıt arasındaki biyolojik bağlantıyı yansıtıyor olabilir.Yüksek PD-L1 pozitif inflamatuar hücre yoğunluğu, tümör mikroçevresinde immünosüpresif bir ortamın hakim olduğuna ve bu ortamın kemoterapinin dolaylı immün etkisini baskılayabileceğine işaret edebilir. Çalışmamızın sınırlı örneklem büyüklüğü göz

önüne alındığında, bu eğilimlerin daha geniş hasta popülasyonlarında istatistiksel anlamlılığa ulaşma potansiyeli taşıdığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik evrenin tedavi yanıtıyla anlamlı ilişki gösterdiği belirlenmiştir.Evre II hastalarının %80'i iyi yanıt grubunda (MRS 0-1) yer alırken, evre III hastalarının yalnızca %26,5'i bu grupta saptanmış olup %73,5'i kötü yanıt grubundaydı (MRS 2-3). İkili evreleme gruplandırmasıyla elde edilen bu sonuç, başlangıç klinik evresi ileri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye verilen patolojik yanıtın anlamlı düzeyde düşük olduğunu açık biçimde göstermektedir. FLOT4-AIO çalışmasının alt grup analizlerinde de benzer biçimde ileri evre hastalıkta patolojik tam yanıt oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (152). Cunningham ve ark. (1) tarafından yürütülen MAGIC çalışmasında da başlangıç evresi ile neoadjuvan tedavi yanıtı arasında ters orantılı bir ilişki saptanmış olup çalışmamızın sonuçları bu verileri desteklemektedir.Bu ilişkinin biyolojik mekanizması çok faktörlü olabilir. İleri evre tümörlerde daha yüksek tümör yükü ve daha heterojen tümör hücre popülasyonu, kemoterapiye dirençli klonların seleksiyonunu kolaylaştırabilir. Ayrıca evre III hastalıkta tümör mikroçevresindeki immünosüpresif mekanizmaların daha güçlü olması, kemoterapinin immün aracılı antitümöral etkisini zayıflatabilir.

Çalışmamızda tümör yerleşim yeri ile klinik evre arasındaki ilişki evreleme gruplandırmasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bununla birlikte, evre III tümörlerinin çoğunluğunun kardiya ve korpus bölgelerinde yoğunlaşma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Histolojik alt tip açısından, taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlarda NKT'ye verilen patolojik yanıtın pür adenokarsinomlara göre anlamlı derecede düşük bulunması literatürdeki verilerle uyumlu ve klinik açıdan önemli bir bulgudur. Taşlı yüzük hücre komponenti içeren hastaların yalnızca %10,5'i iyi yanıt grubunda yer alırken, pür adenokarsinomlarda bu oran %42,9'a ulaşmıştır. Piessen ve ark. (159), taşlı yüzük hücreli mide kanserinde perioperatif kemoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığını bildirerek bu histolojik alt tipin konvansiyonel kemoterapiye direncini vurgulamıştır. Heger ve ark. (160) ise taşlı yüzük hücreli

gastrik kanserlerde FLOT rejimine rağmen patolojik yanıt oranlarının intestinal tip tümörlere kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir.

Taşlı yüzük hücreli karsinomların kemoterapiye direncinde birden fazla biyolojik mekanizma rol oynamaktadır. Bu tümörler, diffüz infiltratif büyüme paterni sergilemekte olup tümör hücreleri arasında zayıf kohezyon nedeniyle ilaç penetrasyonu güçleşebilmektedir (161). Ayrıca bu histolojik alt tipte E-kaderin kaybı ve epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) gibi moleküler değişikliklerin daha sık gözlenmesi, kemoterapi direnci ile ilişkilendirilmektedir (161,162). Düşük proliferatif indeks de taşlı yüzük hücreli karsinomların kemoterapiye direncine katkıda bulunabilir; zira konvansiyonel kemoterapötik ajanların etkinliği büyük ölçüde aktif olarak bölünen hücrelere yöneliktir. Çalışmamızın bu bulgusu, taşlı yüzük hücre komponenti içeren mide kanserlerinde alternatif tedavi stratejilerinin (immünoterapi kombinasyonları veya hedefe yönelik tedaviler gibi) değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Tümör yerleşim yerine göre yapılan analizlerde, immünohistokimyasal parametrelerde (CPS, TPS, PD-L1 pozitif hücre sayıları) anlamlı farklılık saptanmaması, PD-L1 ekspresyonunun mide kanserinde tümör lokalizasyonundan bağımsız bir biyolojik özellik olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın hemoglobin düzeylerinde tümör yerleşimine göre saptanan anlamlı farklılık klinik açıdan önem taşımaktadır. Kardiya yerleşimli tümörlerde ortalama hemoglobin değeri 13,19±1,86 g/dL iken, korpus ve antrum yerleşimli tümörlerde sırasıyla 11,07±2,27 g/dL ve 10,88±1,94 g/dL olarak ölçülmüştür. Post-hoc analizlerde kardiya grubu ile hem korpus hem de antrum grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Distal mide tümörlerinde hemoglobin değerlerinin daha düşük olması, bu bölgedeki tümörlerin luminal yüzeye daha fazla temas etmesi ve kronik gizli gastrointestinal kanamanın daha belirgin olmasıyla açıklanabilir. Proksimal yerleşimli tümörlerde, özellikle gastroözofageal bileşke tümörlerinde, disfaji nedeniyle daha erken semptom ortaya çıkması ve bu nedenle kronik kanama süresinin nispeten kısa kalması hemoglobin değerlerinin korunmasına katkıda bulunabilir. Ludwig ve ark. (163) European Cancer Anaemia Survey (ECAS) çalışmasında gastrointestinal kanserlerde anemi sıklığının tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiğini

bildirmiştir. Huang ve ark. (164) tarafından yapılan meta-analizde ise preoperatif aneminin mide kanserinde kötü prognozla ilişkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular göz önüne alındığında, distal mide tümörlerinde saptanan düşük hemoglobin düzeylerinin beslenme durumu ve genel performans üzerindeki olumsuz etkisi aracılığıyla tedavi sonuçlarını da dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir.

Histolojik alt tipe göre yapılan analizde, taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomların pür adenokarsinomlara kıyasla anlamlı düzeyde daha genç yaş grubunda saptanması mide kanseri epidemiyolojisi açısından önemli bir bulgudur. Lauren sınıflamasına göre diffüz tip mide kanseri, taşlı yüzük hücreli karsinomları da kapsayan ve genç populasyonda daha sık görülen bir alt tiptir (80,117). CDH1 gen mutasyonları ve herediter diffüz mide kanseri sendromu gibi germline genetik faktörlerin genç yaş grubundaki taşlı yüzük hücreli karsinomların etiyolojisinde belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir (165). Hansford ve ark. (165) CDH1 mutasyonu taşıyıcılarında mide kanseri gelişme riskinin %70'e kadar çıkabildiğini ve bu kanserlerin tipik olarak 40'lı yaşlarda ortaya çıktığını bildirmiştir. Çalışmamızda genetik testler yapılmamış olmakla birlikte, genç yaşta saptanan taşlı yüzük hücreli karsinomlu hastalarda ailesel yatkınlığın değerlendirilmesi ve gerekli görülen olgularda genetik danışmanlık önerilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Hastalık nüksü açısından değerlendirildiğinde, nüks gelişen grupta pozitif lenf nodu sayısının anlamlı düzeyde yüksek bulunması, nodal metastaz yükünün mide kanserinde en güçlü prognostik faktörlerden biri olduğunu bir kez daha teyit etmektedir. AJCC 8. baskı TNM evreleme sisteminde N kategorisinin sağkalım üzerindeki belirleyici etkisi vurgulanmakta olup metastatik lenf nodu sayısının artması ile prognozun kötüleşmesi arasındaki doğrusal ilişki geniş çaplı çalışmalarla gösterilmiştir (166,167). Sano ve ark. (166) tarafından yürütülen uluslararası çok merkezli çalışmada, metastatik lenf nodu sayısının mide kanserinde en güçlü bağımsız prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda nüks grubunda saptanan yüksek nodal metastaz yükü, bu hastaların neoadjuvan kemoterapiye rağmen yeterli nodal yanıt elde edemediğini ve mikrometastatik hastalığın kontrol altına alınamadığını düşündürmektedir.

Düşük VKİ'nin nüks grubuyla ilişkili bulunması klinik açıdan dikkat çekici bir diğer sonuçtur. Malnütrisyon ve düşük VKİ, kanser hastalarında immün fonksiyonun baskılanması, tedavi toleransının azalması ve cerrahi komplikasyon riskinin artması gibi birçok mekanizma aracılığıyla olumsuz onkolojik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (168,169). Migita ve ark. (168) mide kanserinde prognostik beslenme indeksinin (PNI) tümör evresinden bağımsız olarak uzun dönem sağkalımı öngördüğünü göstermiştir. Sarkopeni ve düşük VKİ'nin özellikle perioperatif kemoterapi alan hastalarda tedavi tamamlanma oranlarını olumsuz etkilediği ve dolaylı olarak nüks riskini artırdığı bildirilmektedir (169). Çalışmamızın bu bulgusu, neoadjuvan tedavi sürecinde beslenme durumunun yakın takibinin ve gerektiğinde nütrisyonel desteğin onkolojik sonuçları iyileştirmeye katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.

Erkek cinsiyette nüks oranının kadın cinsiyete göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması, erkek hastalarda mide kanserinin genel olarak daha agresif seyrettiğine işaret eden epidemiyolojik verilerle uyumlu bir bulgudur (117,118). Östrojenin potansiyel koruyucu etkisinin kadınlarda daha iyi prognoza katkıda bulunabileceği hipotezi literatürde tartışılmakta olup hormonal faktörlerin mide kanseri biyolojisi üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (96). Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlarda nüks oranının pür adenokarsinomlara göre anlamlı şekilde yüksek olması ise bu histolojik alt tipin agresif biyolojik davranışını ve kemoterapiye direncini bir kez daha doğrulamaktadır.

NKT öncesi klinik evre ile nüks durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılık sınırında seyreden dikkat çekici bir eğilim göstermiştir. Evre II'deki hastaların hiçbirinde nüks gelişmezken, evre III'teki hastaların %49'unda nüks gözlenmesi, ileri evre hastalığın nüks riski üzerindeki potansiyel etkisine işaret etmektedir. Bu eğilimin istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması, büyük olasılıkla evre II grubundaki düşük hasta sayısına (n=5) bağlı istatistiksel güç yetersizliği ile açıklanabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarında başlangıç klinik evresinin nüks riski üzerindeki bağımsız etkisinin daha net biçimde ortaya konabileceği düşünülmektedir.

PD-L1 ekspresyon parametrelerinin (CPS, TPS) nüks durumuna göre anlamlı farklılık göstermemesi, PD-L1'in mide kanserinde nüksü doğrudan öngören bir

biyobelirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Ancak PD-L1 pozitif tümör hücre sayısında ve TPS'de sınırda eğilimler gözlenmiş olup bu parametrelerin daha geniş örneklemlerde anlamlılığa ulaşma potansiyeli taşıdığı değerlendirilmektedir. Nüks mekanizmalarının çok faktörlü doğası göz önüne alındığında, PD-L1 ekspresyonunun tek başına nüksü öngörmede yetersiz kalması ancak diğer prognostik faktörlerle kombine edildiğinde prediktif değerinin artabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın sağkalım analizlerinde elde edilen en kritik bulgu, CPS değerinin Cox regresyon analizinde tüm sağkalım sonlanım noktalarıyla tutarlı biçimde ilişkili olmasıdır. Tanıdan itibaren hesaplanan genel sağkalımda CPS bağımsız ve anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. CPS değerindeki her bir birimlik artış mortalite riskini yaklaşık %6,3 oranında artırmaktadır. Operasyondan itibaren hesaplanan genel sağkalımda ise CPS'nin her bir birimlik artışı %5,2'lik risk artışıyla ilişkilendirilmiştir.

Özellikle dikkat çekici olan bulgu, hastalıksız sağkalım (DFS) analizinde de CPS'nin bağımsız ve anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmasıdır. CPS değerindeki her bir birimlik artış, hastalık nüksü veya progresyon riskini %6,6 oranında artırmaktadır. CPS'nin hem DFS hem de OS üzerine tutarlı ve bağımsız prognostik etki göstermesi, bu biyobelirtecin mide kanserinde yalnızca neoadjuvan tedavi yanıtını değil, aynı zamanda uzun dönem onkolojik sonuçları da öngören kapsamlı bir prognostik belirteç olabileceğini güçlü biçimde desteklemektedir. Bu üç sağkalım parametresinde de CPS'nin anlamlı çıkması, bulgularımızın iç tutarlılığını artırmakta ve tesadüfi anlamlılık olasılığını azaltmaktadır.

Literatürde PD-L1 ekspresyonunun mide kanserindeki prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar yüksek PD-L1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirirken, diğerleri prognostik bir anlam saptayamamıştır. Cho ve ark. mide kanserinde PD-L1 ekspresyonunun sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermiş; Li ve ark. (156) ise yüksek PD-L1 ekspresyonunun yoğun lenfosit infiltrasyonu ile birlikte olduğunda farklı prognostik anlam taşıyabileceğini bildirmiştir. Xie ve ark. (143) tarafından yürütülen sistematik derleme ve meta-analizde, mide kanserinde CPS ≥1 pozitifliğinin immünoterapi yanıtını öngörmede anlamlı olduğu ancak prognostik

değerinin kullanılan eşik değere ve çalışma popülasyonuna göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda CPS'nin sürekli bir değişken olarak modele dahil edilmesi ve bu şekilde bile üç farklı sağkalım parametresinde bağımsız prognostik değer göstermesi, CPS'nin mide kanserinde sağlam bir prognostik belirteç olabileceğini desteklemektedir.

Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde MRS gruplarının, histolojik alt tipin, tümör yerleşiminin, NKT öncesi klinik evrenin, postoperatif evrenin ve nüks durumunun DFS, OS-tanı ve OS-operasyon ile anlamlı ilişki göstermemesi, çalışmamızın sınırlı hasta sayısı bağlamında değerlendirilmelidir. Elli dört hastalık bir kohortta bu parametrelerin sağkalım üzerindeki etkisinin ortaya konabilmesi için yeterli istatistiksel gücün sağlanması zordur. Benzer büyüklükteki çalışmalarda da patolojik regresyon skorlarının tek başına sağkalım üzerindeki etkisinin ancak daha geniş serilerde gösterebildiği bildirilmektedir (141). Çalışmamızın bu sınırlılığına rağmen, CPS'nin Cox regresyon analizinde hem DFS hem de OS üzerine bağımsız etkisinin gösterilmiş olması, bu parametrenin küçük örneklemlerde bile ayırt edici gücünü koruduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında birkaç önemli nokta vurgulanmalıdır. İlk olarak, tüm hastalara homojen bir tedavi protokolü (FLOT rejimi) uygulanmış olması, kemoterapi rejimine bağlı değişkenliğin kontrol altına alınmasını sağlamıştır. İkinci olarak, PD-L1 değerlendirmesinin FDA onaylı ve mide kanserinde standart olarak kullanılan 22C3 klonu (DAKO) ile yapılması, sonuçların klinik uygulamalarla doğrudan karşılaştırılabilirliğini artırmaktadır. Üçüncü olarak, immünohistokimyasal değerlendirmenin gastrointestinal sistem patolojisi alanında deneyimli iki uzman patolog tarafından, negatif ve pozitif kontrol eşliğinde, dual başlıklı mikroskop kullanılarak gerçekleştirilmesi sonuçların güvenilirliğini güçlendirmektedir. Dördüncü olarak, hem CPS hem de TPS skorlarının ayrı ayrı analiz edilmesi, mide kanserinde hangi PD-L1 skorlama yönteminin kemoterapi yanıtını öngörmede daha informatif olduğunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Son olarak, patolojik yanıtın klinik pratikte yaygın kabul gören ve onkolojik cerrahide standart olarak kullanılan Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru ile standardize biçimde değerlendirilmesi, sonuçların hem ulusal hem de uluslararası düzeyde karşılaştırılabilirliğini artırmaktadır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur ve bu sınırlılıkların sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Birincisi, 54 hastalık örneklem büyüklüğü özellikle alt grup analizlerinde ve çok değişkenli modellerde istatistiksel gücü kısıtlamaktadır.Nitekim NKT öncesi klinik evre ile nüks arasındaki ilişkinin sınırda anlamlılık göstermesi, evre II grubundaki düşük hasta sayısının istatistiksel gücü kısıtladığına işaret etmektedir. İkinci olarak, tek merkezli ve retrospektif tasarım, hasta seçim yanlılığı riskini beraberinde getirmektedir; ancak tek merkezli tasarımın cerrahi teknik ve patolojik değerlendirme standardizasyonu açısından homojenlik sağladığı da göz ardı edilmemelidir.

Üçüncü olarak, PD-L1 ekspresyonunun intratümöral heterojenite gösterebilmesi nedeniyle, endoskopik biyopsi materyalindeki değerlendirmenin tüm tümör dokusunu temsil etme kapasitesi sınırlı olabilir (171). Endoskopik biyopsi örneğinin tümörün yalnızca küçük bir bölümünü örneklemesi, PD-L1 ekspresyon düzeyinin olduğundan düşük veya yüksek değerlendirilmesine yol açabilir. Ancak klinik pratikte neoadjuvan tedavi öncesi değerlendirme amacıyla cerrahi rezeksiyon materyali mevcut olmadığından, endoskopik biyopsi ile yapılan PD-L1 değerlendirmesi gerçek dünya koşullarını yansıtan pragmatik bir yaklaşımdır. Dördüncü olarak, TCGA moleküler alt tiplendirmesinin (EBV durumu, MSI/MMR durumu, genomik stabilite) yapılmamış olması, PD-L1 ekspresyonunun moleküler bağlamda yorumlanmasını kısıtlamaktadır (105). EBV-pozitif ve MSI-H alt tiplerinin yüksek PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmekte olup bu moleküler alt tiplerin ayrımının yapılmaması bir karıştırıcı faktör olarak değerlendirilmelidir.

Beşinci olarak, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon materyalinde PD-L1 ekspresyonunun yeniden değerlendirilmemiş olması, kemoterapinin PD-L1 ekspresyonunu nasıl modüle ettiğine ilişkin bilgi elde edilmesini engellemiştir. Literatürde neoadjuvan kemoterapinin tümör mikroçevresinde immünolojik bir yeniden şekillenmeye yol açarak PD-L1 ekspresyonunu artırabildiği gösterilmiştir (144,151). Tedavi öncesi ve sonrası PD-L1 ekspresyonundaki değişimin analiz edilmesi, kemoterapinin immünomodülatör etkilerinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlayabilir. Son olarak, takip süresinin bazı hastalar için kısa olması, sağkalım analizlerinin gücünü sınırlayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız neoadjuvan FLOT kemoterapisi uygulanan lokal ileri evre mide kanseri hastalarında tedavi öncesi PD-L1 CPS değerinin patolojik yanıtla anlamlı ilişki gösteren bir belirteç olduğunu ve hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım üzerine bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. CPS'nin DFS , OS-tanı ve OS-operasyon ile tutarlı biçimde ilişkili bulunması, bu biyobelirtecin mide kanserinde kapsamlı bir prognostik değer taşıdığını güçlü biçimde desteklemektedir. Düşük CPS değerlerinin iyi patolojik yanıtla, yüksek CPS değerlerinin ise kötü yanıt ve kötü prognozla ilişkili olması, neoadjuvan tedavi planlamasında PD-L1 ekspresyonunun klinik karar sürecine entegre edilmesinin potansiyel yararını düşündürmektedir.

Yüksek CPS değerine sahip hastalarda standart kemoterapiye immün kontrol noktası inhibitörlerinin eklenmesi ya da alternatif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi, gelecekteki prospektif çalışmalarla araştırılması gereken önemli bir klinik sorudur. Ayrıca çalışmamız, mide kanserinde neoadjuvan kemoterapi yanıtını öngörmede CPS'nin TPS'ye göre daha üstün bir parametre olduğunu, evre III hastalığın ve taşlı yüzük hücre histolojisinin kötü tedavi yanıtıyla ilişkili olduğunu ve nodal metastaz yükü ile düşük VKİ'nin nüks için önemli risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bu bulguların daha geniş, çok merkezli ve prospektif kohortlarda doğrulanması, PD-L1 CPS'nin mide kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmede klinik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin kesinleştirilmesi açısından gereklidir. Gelecekteki çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, moleküler alt tiplendirme ile entegre edilmesi ve daha geniş hasta popülasyonlarında validasyon çalışmalarının yürütülmesi bu alandaki bilgi birikimine önemli katkılar sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Neoadjuvan kemoterapiye iyi patolojik yanıt veren hastalarda tedavi öncesi CPS değerleri, kötü yanıt veren gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.Bu bulgu, düşük CPS değerlerinin iyi patolojik yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir.

TPS değerleri her iki tedavi yanıt grubunda da medyan olarak sıfır saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Mide kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmede TPS'ye kıyasla CPS'nin daha informatif bir parametre olduğu belirlenmiştir.

Cox regresyon analizinde CPS değeri, hastalıksız sağkalım, tanıdan itibaren genel sağkalım ve operasyondan itibaren genel sağkalım üzerine bağımsız ve anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. CPS değerindeki her bir birimlik artış, mortalite ve nüks riskini %5,2 ile %6,6 arasında artırmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik evre ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, evre II hastalarının %80'i iyi yanıt grubundayken evre III hastalarının %73,5'i kötü yanıt grubunda yer almıştır. Başlangıç evresi ilerledikçe neoadjuvan kemoterapiye verilen patolojik yanıt azalmaktadır.

Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlarda neoadjuvan tedavi yanıtının pür adenokarsinomlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ve bu histolojik alt tipte hastalık nüksü oranının anlamlı biçimde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hastalık nüksü açısından postoperatif pozitif lenf nodu sayısı, düşük VKİ ve erkek cinsiyet anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tümör yerleşim yerine göre hemoglobin düzeylerinde anlamlı farklılık belirlenmiş olup, distal yerleşimli mide tümörlerinde hemoglobin değerlerinin proksimal tümörlere kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.

Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlar, pür adenokarsinomlara kıyasla anlamlı düzeyde daha genç yaş grubunda saptanmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda aşağıdaki öneriler sunulabilir:

Neoadjuvan kemoterapi planlanan lokal ileri evre mide kanseri hastalarında, tedavi öncesi endoskopik biyopsi materyalinde PD-L1 CPS değerlendirmesinin rutin

klinik pratiğe entegre edilmesi düşünülmelidir. Yüksek CPS değerine sahip hastalarda kötü patolojik yanıt ve kötü prognoz riski göz önünde bulundurularak, bu hasta grubunda standart kemoterapiye immün kontrol noktası inhibitörlerinin eklenmesi ya da alternatif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi prospektif klinik çalışmalarla araştırılmalıdır.

Taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinomlu hastalarda kötü tedavi yanıtı ve yüksek nüks riski göz önüne alınarak, bu histolojik alt tipe özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ve genç yaşta saptanan olgularda genetik danışmanlık değerlendirilmesi önerilmektedir.

Neoadjuvan tedavi sürecinde hastaların beslenme durumunun yakın takibi ve düşük VKİ'li hastalarda nütrisyonel destek programlarının uygulanması, nüks riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Bu bulguların daha geniş, çok merkezli ve prospektif kohortlarda, TCGA moleküler alt tiplendirmesi (EBV, MSI/MMR durumu) ile entegre edilerek doğrulanması ve tedavi öncesi-sonrası PD-L1 ekspresyon değişiminin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, PD-L1 CPS'nin mide kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmede klinik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin kesinleştirilmesi açısından gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531. PMID:16822992.

2. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1715–1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597. PMID:21444866.

3. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, Sun W, Jalal SI, Shah MA, Metges JP, Garrido M, Golan T, Mandalà M, Wainberg ZA, Catenacci DV, Ohtsu A, Shitara K, Geva R, Bleeker J, Ko AH, Ku G, Philip P, Enzinger PC, Bang YJ, Levitan D, Wang J, Rosales M, Dalal RP, Yoon HH. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. JAMA Oncol. 2018 May 10;4(5):e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013.

4. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 Dec 2;390(10111):2461–2471. doi:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

5.Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14. baskı. Wolters Kluwer Health; 2019. s. 148–152.

6.Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 11th ed. Elsevier; 2020. s. 112–115.

7.Larsen WJ. *Human Embryology*. 5th ed. Churchill Livingstone; 2017. s. 94–98.

8. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.. s. 102–107.

9. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Martin GR. Embryology and development. In: Collins P, editor. Gray's Anatomy. 38th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.. s. 181–185.

10.Ross MH, Pawlina W. *Histology: a text and atlas*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. Stomach. p. 610–620.

11.Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11. baskı. Elsevier; 2021. Gastric secretion bölümü.

12.Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically oriented anatomy*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. Stomach.

13.Standring S, ed. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 41st ed. London: Elsevier; 2016. Stomach. p. ~1040–1055.

14. Triantafyllou G, Lyros O, Schizas D, Arkadopoulos N, Demetriou F, Tsakotos G, Samolis A, Piagkou M. *The Blood Supply of the Stomach: Anatomical and Surgical Considerations*. Diagnostics. 2025;15(22):2896. doi:10.3390/diagnostics15222896

15. StatPearls *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Celiac Trunk*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29083567

16. StatPearls *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach Gastroepiploic Artery*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31424890

17. Chaudhry SR. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 482334

18. Bruna-Mejias A, Salgado-Torres C, Cáceres-Gálvez C, Rodriguez-Osorio B, Orellana-Donoso M, Nova-Baeza P, Suazo-Santibañez A, Oyanedel-Amaro G, Sanchis-Gimeno J, Piagkou M, Triantafyllou G, Konschake M, Valenzuela-Fuenzalida JJ. The gastric vein variants: an evidence-based systematic review of prevalence and clinical considerations. J Clin Med. 2025 May 22;14(11):3630. doi:10.3390/jcm14113630.

19. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition*. Gastric Cancer. 2011 Jun;14(2):101–12. doi:10.1007/s10120-011-0041-5.

20. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:279–305. doi:10.1146/annurev.physiol.68.040504.094635.

21. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 2000;85(1-3):1–17. doi:10.1016/S1566-0702(00)00215-0. PMID:11189015.

22. Loukas M, Klaassen Z, Merbs W, Tubbs RS, Gielecki J, Zurada A. A review of the thoracic splanchnic nerves and celiac ganglia. *Clin Anat.* 2010 Jul;23(5):512–522. doi:10.1002/ca.20964. PMID:20235178.

23. Powley TL, Spaulding RA, Haglof SA. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *J Comp Neurol.* 2011;519(4):644–660. doi:10.1002/cne.22541. PMID:21246548.

24. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;9(5):286–294. doi:10.1038/nrgastro.2012.32. PMID: 22392290.

25. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;17(6):338–351. doi:10.1038/s41575-020-0271-2. PMID: 32152479.

26. Soll AH, Walsh JH. Regulation of gastric acid secretion. *Annu Rev Physiol.* 1979;41:35–53. doi:10.1146/annurev.ph.41.030179.000343. PMID:219762.

27. Said H, Kaji I, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Nov;31(6):486–491. doi:10.1097/MOG.0000000000000211. PMID:26376476.

28. Ramsay P, Russell R. Gastric acid secretion and digestive physiology. *Gastroenterology.* 2011;141(1):18–30. PMID: 21889024.

29. Skikne BS. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology.* 1981;81(6):1458–1462. PMID: 7286584.

30. Pişkin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega*. 2022;7(24):20441-20456. doi:10.1021/acsomega.2c01833.

31. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005;294(23):2989–2995. doi:10.1001/jama.294.23.2989. PMID: 16414946.

32. Simonsson M, Eriksson S, Håkanson R, Lind T, Lönroth H, Lundell L, O'Connor DT, Sundler F. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa. A histochemical study. Scand J Gastroenterol. 1988 Nov;23(9):1089–1099. doi:10.3109/00365528809090174.

33. Choi E, Roland JT, Barlow B, Goldenring JR. Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. Gut. 2014;63(6):923–934. PMID: 24488499.

34. Schusdziarra V. [Physiologic regulation of gastric acid secretion]. Z Gastroenterol. 1993 Mar;31(3):210–215. German. PMID:8475647.

35. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:103–131. doi:10.1146/annurev.physiol.65.072302.114200. PMID: 12500969.

36. Barocelli E, Ballabeni V. Histamine in the control of gastric acid secretion: a topic review. *Pharmacol Res.* 2003 Apr;47(4):299–304. doi:10.1016/S1043-6618(03)00009-4. PMID: 12644386.

37. Makhlouf GM, Schubert ML. Gastric somatostatin: a paracrine regulator of acid secretion. Metabolism. 1990 Sep;39(9 Suppl 2):138–142. doi:10.1016/0026-0495(90)90232-2. PMID:1976209.

38. Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(1):C1–C10. doi:10.1152/ajpcell.00478.2009. PMID:19889964.

39. Okamoto CT, Forte JG. Vesicular trafficking machinery, the actin cytoskeleton, and H^+-K^+-ATPase recycling in the gastric parietal cell. *J Physiol*. 2001;532(Pt 2):287–296. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0287f.x. PMID:11306650.

40. Duffield A, Kamsteeg EJ, Brown AN, Pagel P, Caplan MJ. The tetraspanin CD63 enhances the internalization of the H,K-ATPase β-subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(26):15560–15565. doi:10.1073/pnas.2536699100. PMID:14660791.

41. Waldum HL, Sørdal ØF, Mjønes PG. The Enterochromaffin-like (ECL) Cell—Central in Gastric Physiology and Pathology. *Int J Mol Sci*. 2019 May 17;20(10):2444. doi:10.3390/ijms20102444. PMID:31108898.

42. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1;100(2):573-602. doi:10.1152/physrev.00016.2019. PMID:31670611.

43. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1842-1860. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.021. PMID:18474247.

44. Feng J, Petersen CD, Coy DH, Jiang JK, Thomas CJ, Pollak MR Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(41):17791-17796. doi:10.1073/pnas.1009078107. PMID:20876097

45. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-660. doi:10.1038/45230. PMID:10604470.

46. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(3):157-98. doi:10.1006/frne.1999.0183

47. Dey I, Lejeune M, Chadee K. Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. Br J Pharmacol. 2006 Oct 3;149(6):611–623. doi:10.1038/sj.bjp.0706923

48. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1547-1565. doi:10.1152/physrev.00004.2008

49. Samloff IM, Taggart RT. Pepsinogens, pepsins, and peptic ulcer. Clin Invest Med. 1987;10(3):215-221. PMID: 3113799.

50. Alphin RS, Vokac VA, Gregory RL, Bolton PM, Tawes JW 3rd. Role of intragastric pressure, pH, and pepsin in gastric ulceration in the rat. Gastroenterology. 1977 Sep;73(3):495-500. PMID: 19334.

51. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. Cancer. 2011 Mar 1;117(5):1097-1102. doi:10.1002/cncr.25553

52. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. Cancer. 2004 May 15;100(10):2048-2051. doi:10.1002/cncr.20198.

53. Rigoni-Stern D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. Annali Universali di Statistica. 1842;4:507-517.

54. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.

55. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. doi:10.3322/caac.20073.

56. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

57. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74. PMID: 15761078.

58. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 1981 Jun;66(6):1191-1308. PMID: 7017215.

59. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006 Jan 21;12(3):354-62. doi:10.3748/wjg.v12.i3.354. PMID: 16489633.

60. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Aug;19(8):1893-1907. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0437. PMID: 20647400.

61. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev. 1986;8:1-27. PMID: 3533579.

62. Correa P. Gastric cancer: overview. Gastroenterol Clin North Am. 2013 Jun;42(2):211-217. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002. PMID: 23639637.

63. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Feb;40(3):250-260. doi:10.1111/apt.12814.

64. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007;10(2):75-83. doi:10.1007/s10120-007-0420-0.

65. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. JAMA. 2010 Apr 28;303(17):1723-1728. doi:10.1001/jama.2010.496. PMID: 20442388.

66. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551.

67. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF Jr, Rosenberg PS, Camargo MC. The changing face of noncardia gastric cancer incidence among US non-Hispanic Whites. J Natl Cancer Inst. 2018 May 1;110(6):608-615. doi:10.1093/jnci/djx262.

68. Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

69.Camargo MC, Anderson WF, King JB, Correa P, Thomas CC, Rosenberg PS, Rabkin CS. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. Gut. 2011 Dec;60(12):1644-1649. doi:10.1136/gut.2010.236737

70. Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. Gut. 2020 May;69(5):823-829. doi:10.1136/gutjnl-2019-320234.

71. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(4):633-649. doi:10.1016/j.bpg.2006.04.008. PMID: 16997150.

72. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 May;23(5):700-713. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.

73. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res. 1992 Dec 1;52(24):6735-6740. PMID: 1458460.

74. Houghton J, Stoicov C, Nomura S. Gastric cancer originating from bone marrow–derived cells. Science. 2004 Jan 23;306(5701):1568-1571. doi:10.1126/science.1099513.

75. Lin JL, Huang H, Zhang Y. Global incidence and mortality trends of gastric cancer and predicted mortality of gastric cancer by 2035. BMC Public Health. 2024;24:19104. doi:10.1186/s12889-024-19104-6

76. Inoue M. Epidemiology of gastric cancer—changing trends and global disparities. Cancers (Basel). 2024;16(17):2948. doi:10.3390/cancers16172948

77. Pabla BS, Shah SC, Corral JE, Morgan DR. Increased incidence and mortality of gastric cancer in immigrant populations from high- to low-incidence regions: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(2):347-359.e5. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.032

78. Zhao J, Zhao J, Du F. Cardia and non-cardia gastric cancer have similar stage-for-stage prognoses after R0 resection: A large-scale, multicenter study in China. J Gastrointest Surg. 2016;20(4):700-707. doi:10.1007/s11605-016-3089-z

79. Han Z, Liu J, Zhang W, Kong Q, Wan M, Lin M. Cardia and non-cardia gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* in East Asia and the West: A systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. Helicobacter. 2023;28(2):e12950. doi:10.1111/hel.12950. PMID: 36645649.

80. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31

81. Guilford P, Hopkins J, Harraway J. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature. 1998;392(6674):402-405. doi:10.1038/32918

82. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer. J Clin Pathol. 2008;61(1):25-30. doi:10.1136/jcp.2007.044800

83. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012;13(1):2-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x

84. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(11):784-9. doi:10.1056/NEJMoa001999

85. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, Suriano G, Zaor S, Van Manen L, Gilpin C, Nikkel S, Connolly-Wilson M, Weissman SM, Hruban RH, Gallinger S, Caldas C, Huntsman DG. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007;297(21):2360-72. doi:10.1001/jama.297.21.2360

86. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct;23(4):713-739. doi:10.1128/CMR.00011-10. PMCID:PMC2952980. PMID:20930071.

87. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EMA, Zeitune JMR. Virulence Factors of Helicobacter pylori: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:9-17. doi:10.4137/CGast.S13760. PMCID:PMC4019226. PMID:24833944

88. Lee KE, Khoi PN, Xia Y, Park JS, Joo YE, Kim KK, Choi SY, Jung YD. Helicobacter pylori and interleukin-8 in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 7;19(45):8192-8202. doi:10.3748/wjg.v19.i45.8192. PMCID:PMC3857441. PMID:24363509.

89. Nozaki K, Shimizu N, Inada K, Tsukamoto T, Inoue M, Kumagai T, Sugiyama A, Mizoshita T, Kaminishi M, Tatematsu M. Synergistic promoting effects of Helicobacter pylori infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Jpn J Cancer Res. 2002;93(10):1083-9. doi:10.1111/j.1349-7006.2002.tb01209.x

90. Jakszyn P, Agudo A, Berenguer A, Ibáñez R, Amiano P, Pera G, Ardanaz E, Barricarte A, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Quirós JR, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. Carcinogenesis. 2006;27(7):1497-501. doi:10.1093/carcin/bgl019

91. Epplein M, Shu XO, Xiang YB, Chow WH, Yang G, Li HL, Ji BT, Cai H, Gao YT, Zheng W. Fruit and vegetable consumption and risk of distal gastric cancer in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. Am J Epidemiol. 2010;172(4):397-406. doi:10.1093/aje/kwq144.

92. Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(2):250-8. doi:10.1111/jgh.12446. PMID:24224911

93. Cuello C, Correa P, Haenszel W. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. J Natl Cancer Inst 1976; 57:1015.

94. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(1):1-9. doi:10.1016/S0895-4356(02)00534-7.

95. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, Roesink J, Raemaekers JMM, de Boer JP, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Petersen EJ, van Leeuwen FE. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511. doi:10.1056/NEJMoa1505949.

96. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):20-38. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0834.

97. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein–Barr virus–positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 2009;137(3):824-833. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.001.

98. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, Nyrén O. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(11):1280-1285. doi:10.1093/aje/kwq299.

99. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Schreiber KE, Hardwick RH, Ausems MGEM, Bardram L, Benusiglio PR, Bisseling TM, Blair V, Bleiker E, Boussioutas A, Cats A, Coit D, De Gregorio L, Figueiredo J. Hereditary diffuse

gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-74. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103094.

100. Setia N, Clark JW, Duda DG, Hong TS, Kwak EL, Mullen JT, Lauwers GY. Familial gastric cancers. *Oncologist.* 2015 Dec;20(12):1365-1377. doi:10.1634/theoncologist.2015-0205. PMID:26424758.

101. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer.* 2005;53(1):1-10. doi:10.1207/s15327914nc5301_1. PMID:16351501.

102. Buiatti E, Palli D, Decarli A. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer 1989; 44:611.

103. Mendez MA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Johansson I, Stenling R, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjønneland A, Peeters PHM, Numans ME, Ocke MC, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lund E, Slimani N, Jenab M, Ferrari P, Riboli E, Gonzalez CA. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer.* 2007;121(7):1618-1623. doi:10.1002/ijc.22896.

104. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Chen YJ, Lin JT. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients: a nationwide retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):2952-2957. doi:10.1200/JCO.2009.26.0695. PMID:20479409

105. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-209. doi:10.1038/nature13480.

106. Lee J, Seo JW, Jun HJ, Ki CS, Park SH, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park JO. Impact of MET amplification on gastric cancer: possible roles as a novel prognostic marker and a potential therapeutic target. *Oncol Rep.* 2011;25(6):1517-1524. doi:10.3892/or.2011.1219.

107. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):306-316. doi:10.1016/j.chom.2014.02.008.

108. Clements WM, Wang J, Sarnaik A, Kim OJ, MacDonald J, Fenoglio-Preiser C, Groden J, Lowy AM. Beta-catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res.* 2002 Jun 15;62(12):3503-3506. PMID:12067995.

109. Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):136-146. doi:10.1016/S1470-2045(09)70343-2.

110. Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3313-3329. doi:10.3748/wjg.v24.i30.3313.

111. Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, Arii K, Kaneda A, Tsukamoto T, Tatematsu M, Tamura G, Saito D, Sugimura T, Ichinose M, Ushijima T. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2006;12(3 Pt 1):989-995. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2096. PMID:16467114.

112. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148-1159. doi:10.1056/NEJMra072067.

113. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402. doi:10.1038/35006081.

114. Canedo P, Corso G, Pereira F, Lunet N, Suriano G, Figueiredo C, Pedrazzani C, Moreira H, Barros H, Carneiro F, Seruca R, Roviello F, Machado JC. The interferon gamma receptor 1 (IFNGR1) −56C/T gene polymorphism is associated with increased risk of early gastric carcinoma. *Gut.* 2008;57(11):1504-1508. doi:10.1136/gut.2007.143578.

115. Boccia S, Hung RJ, Ricciardi G, Gianfagna F, Edefonti V, Ferraroni M, Polesel J, Mastrangelo G, Kneller R, Yu K, Latreille B, Barone A, Decarli A, Brennan P, Boffetta P. Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk: a HuGE-GSEC review. *Am J Epidemiol.* 2008;167(5):505-516. doi:10.1093/aje/kwm344.

116. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2073-2087.e3. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.064.

117. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

118. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38. doi:10.5114/pg.2018.80001.

119. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet.* 2017;390(10110):2383-2396. doi:10.1016/S0140-6736(17)31462-9.

120. Haj Ali SN, Nguyen NQ, Abu Sneineh AT. Pseudoachalasia: a diagnostic challenge. When to consider and how to manage? *Scand J Gastroenterol.* 2021 Jul;56(7):747-752. doi:10.1080/00365521.2021.1925957.

121. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, Goellner JR, Su WP. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and histologic study. J Am Acad Dermatol. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80265-0.

122. Schwartz RA. Sign of Leser-Trélat. J Am Acad Dermatol. 1996;35(1):88-95. doi:10.1016/S0190-9622(96)90502-2.

123. Curth HO. Acanthosis nigricans and its association with cancer. *Arch Derm Syphilol.* 1948 Feb;57(2):158-170. doi:10.1001/archderm.1948.01520140020003.

124. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore).* 1979 Sep;58(5):377-384. doi:10.1097/00005792-197909000-00004.

125. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007 Sep 15;110(6):1723-1729. doi:10.1182/blood-2006-10-053736.

126. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, Rossert J. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006;70(8):1510-1517. doi:10.1038/sj.ki.5001790.

127. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 2.2026.

128. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-1820. doi:10.1056/NEJMoa072252.

129. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-730. doi:10.1056/NEJMoa010187.

130. Huang YY, Yang Q, Zhou SW, Yang XJ, Cheng JP. Postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after D2 lymphadenectomy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(8):e68939. doi:10.1371/journal.pone.0068939.

131. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer. 2021;24(1):1-21. doi:10.1007/s10120-020-01042-y.

132. Karanicolas PJ, Graham D, Gönen M, Strong VE, Brennan MF, Coit DG. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. Ann Surg. 2013;257(6):1039-1046. doi:10.1097/SLA.0b013e31828c4a19.

133 Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian

Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg. 1999 Aug;230(2):170-8. doi:10.1097/00000658-199908000-00006. PMID:10450730.

134. Wen L, Chen XZ, Wu B, Chen XL, Wang L, Yang K, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Li CM, Hu JK. Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2012 Mar-Apr;59(114):633-640. doi:10.5754/hge11834. PMID:22328267.

135. Shin D, Park SS. Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer. World J Gastrointest Oncol. 2013 Jan 15;5(1):4-11. doi:10.4251/wjgo.v5.i1.4. PMID:23738049.

136. Inokuchi M, Sugita H, Otsuki S, Sato Y, Nakagawa M, Kojima K. Systematic review of anastomotic complications of esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. World J Gastroenterol. 2015;21(32):9656-9665. doi:10.3748/wjg.v21.i32.9656.

137. Gertsen EC, Goense L, Brenkman HJF, van Hillegersberg R, Ruurda JP; Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) group. Identification of the clinically most relevant postoperative complications after gastrectomy: a population-based cohort study. Gastric Cancer. 2020 Mar;23(2):339-348. doi:10.1007/s10120-019-00997-x. Epub 2019 Sep 3. PMID:31482476. PMCID:PMC7031165.

138. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. Obes Rev. 2017;18(1):68-85. doi:10.1111/obr.12467.

139. Park SH, Eom SS, Lee H, Eom BW, Yoon HM, Kim YW, Ryu KW. Effect of vitamin B12 replacement intervals on clinical symptoms and laboratory findings in gastric cancer patients after total gastrectomy. Cancers (Basel). 2023;15(20):4938. doi:10.3390/cancers15204938.

140. Lim CH, Kim SW, Kim WC, Kim JH. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study. World J Gastroenterol. 2012;18(43):6114-6121. doi:10.3748/wjg.v18.i43.6114.

141. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2003 Oct 1;98(7):1521–1530. doi:10.1002/cncr.11660. PMID: 14508841.

142. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. Northfield (IL): College of American Pathologists; 2023.

143. Xie T, Zhang Z, Zhang X, Qi C, Shen L, Peng Z. Appropriate PD-L1 Cutoff Value for Gastric Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021;11:646355. DOI: 10.3389/fonc.2021.646355

144. Cho Y, Ahn S, Kim KM. PD-L1 as a Biomarker in Gastric Cancer Immunotherapy. J Gastric Cancer. 2025;25:e4. DOI: 10.5230/jgc.2025.25.e4

145. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. Gut. 2017;66(5):794-801. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310839

146. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014;515(7528):563-567. DOI: 10.1038/nature14011

147. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2

148. Bang YJ, Kang YK, Catenacci D. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. Gastric Cancer. 2019;22(4):828-837. DOI: 10.1007/s10120-018-00909-5

149. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy—Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. Clin Cancer Res. 2012;18(24):6580-6587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362

150. Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. Clin Cancer Res. 2016;22(8):1865-1874. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1507

151. Meng Y, Liang H, Hu J. PD-L1 Expression Correlates With Tumor Infiltrating Lymphocytes And Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Cervical Cancer. J Cancer. 2018;9(16):2938-2945. DOI: 10.7150/jca.22532

152. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1

153. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-264. doi:10.1038/nrc3239

154. Galluzzi L, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. Nat Rev Immunol. 2017;17(2):97-111. doi:10.1038/nri.2016.107

155. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823–1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774.

156. Li Z, Lai Y, Sun L, Zhang X, Liu R, Feng G, Zhou L, Jia L, Huang X, Kang Q, Lin D, Gao J, Shen L. PD-L1 expression is associated with massive lymphocyte infiltration and histology in gastric cancer. *Hum Pathol.* 2016 Sep;55:182–189. doi:10.1016/j.humpath.2016.05.012. PMID: 27260946.

157. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, Jansson M, Shah S, Hanks D, Wang J, Lunceford J, Savage MJ, Juco J, Emancipator K. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Mar;143(3):330–337. doi:10.5858/arpa.2018-0043-OA. PMID: 30028179.

158. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Vasconcelos Alves G, Garrido M, Shiu KK, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Çil T, Melo Cruz F, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS; KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181–1195. doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6. PMID: 37875143.

159. Piessen G, Messager M, Le Malicot K, Robb WB, Di Fiore F, Guilbert M, Moreau M, Christophe V, Adenis A, Mariette C. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADCI002. *BMC Cancer.* 2013 Jun 10;13:281. doi:10.1186/1471-2407-13-281. PMID: 23758655; PMCID: PMC3694478.

160. Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, Bruckner T, Dobritz M, Burian M, Springfeld C, Grenacher L, Siewert JR, Büchler M, Ott K. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol.* 2014 May;21(5):1739–1748. doi:10.1245/s10434-013-3462-z. PMID: 24419755.

161. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 28;21(40):11428–11438. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11428. PMID: 26523107.

162. Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Pathologe.* 2012 Nov;33 Suppl 2:231–234. doi:10.1007/s00292-012-1677-6. PMID: 23052347.

163. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004 Oct;40(15):2293–2306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019. PMID: 15454256.

164. Huang XZ, Yang YC, Chen Y, Wu CC, Lin RF, Wang ZN, Zhang X. Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: a meta-analysis. *Dis Markers.* 2019 Jan 2;2019:7606128. doi:10.1155/2019/7606128. PMID: 30719182; PMCID: PMC6334363.

165. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Almeida Santos T, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PDP, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* 2015 Apr;1(1):23–32. doi:10.1001/jamaoncol.2014.168. PMID: 26182300.

166. Sano T, Coit DG, Kim HH, Roviello F, Kassab P, Wittekind C, Yamamoto Y, Ohashi Y. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer.* 2017 Mar;20(2):217–225. doi:10.1007/s10120-016-0601-9. PMID: 26897166; PMCID: PMC4992472.

167. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Narushima Y, Murata K, Iwamoto K, Yashima R, Yamauchi H, Kikuchi S. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Apr;39(4):380–384. doi:10.1080/00365520310008629. PMID: 15125471.

168. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Kurumatani N, Nakajima Y. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol.* 2013 Aug;20(8):2647–2654. doi:10.1245/s10434-013-2926-5. PMID: 23463091.

169. Paireder M, Asari R, Kristo I, Rieder E, Tamandl D, Ba-Ssalamah A, Schoppmann SF. Impact of sarcopenia on outcome in patients with esophageal resection following neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Feb;43(2):478–484. doi:10.1016/j.ejso.2016.11.015. PMID: 28024944.

170. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 2014 Jan;17(1):26–33. doi:10.1007/s10120-013-0259-5. PMID: 23572188.

171. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015 Apr;14(4):847–856. doi:10.1158/1535-7163.MCT-14-0983. PMID: 25695955.