



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
SAĞLIK HİZMETLERİ  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



# MİDE KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

**Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı**

ANKARA, 2020



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü  
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı  
Mide Kanseri Klinik Protokolü (Versiyon 1.0)

**T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1181**

**ISBN: 978-975-590-783-3**

**Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020**

*Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi: "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır.*

## **İLETİŞİM**

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Blv. 6001. Cadde No: 9, Kat: 8, PK: 06800 Çankaya/Ankara

**Tel:** 0312 471 15 37

**Web:** [www.shgm.saglik.gov.tr](http://www.shgm.saglik.gov.tr), <https://argestd.saglik.gov.tr>, <https://hta.saglik.gov.tr>, [www.klinikkalite.saglik.gov.tr](http://www.klinikkalite.saglik.gov.tr)



## ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmaktır. Bu kapsamda hazırlanan klinik rehberler, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedefler.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin, uluslararası kanıtların, yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber, protokol ve algoritmalar ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Görülme sıklığı açısından orta riskli bölge grubunda olan Türkiye’de, mide kanseri, en sık görülen erkekte 5. kanser (%5,8), kadınlarda 6. kanser (%3,7) türüdür. Tüm kanser türlerinde olduğu gibi mide kanserinin erken teşhisi prognozu iyileştirmek için çok önemlidir. Ancak semptomlar erken hastalık evrelerinde görülmemekte veya nonspesifiktir. Ne yazık ki alarm semptomlar oluştuğunda ise mide kanserinin küratif cerrahi rezeksiyon olasılığı genellikle düşüktür ve bu hastalarda tanı konulduğunda tümör çok ileri aşamadır. Risk altındaki kişilerin taranması ve sürveyansı, erken teşhis ve tedaviye izin vererek mortaliteyi azaltabilmektedir. Toplumda mide kanserine ilişkin farkındalığın artırılması ve sağlık profesyonellerinin yeni uygulamalardan haberdar olması ve hayata geçirmesi sunulan hizmetlerin verimliliği ve kalitesini artıracaktır.

Güncel tanı, tarama ve tedavi yöntemlerini özetleyen ve olası gelişmelere ışık tutması amacıyla hazırlanan bu protokolün, sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler, emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN  
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



## ÇALIŞMA EKİBİ

### Proje Koordinatörü

Gülcan TECİRLİ

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,  
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme  
Dairesi Başkanlığı

### Yazarlar (Yazar isimleri isme göre alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.)

Prof. Dr. Cenk SÖKMENSÜER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD

Prof. Dr. Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD

Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI

Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Pervin HÜR MÜZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi

Prof. Dr. Sarper ÖKTEN

Bilkent Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Doç. Dr. Serkan ÖCAL

Başkent Üniversitesi, Gastroenteroloji ABD

Uzm. Dyt. Şeniz ÖZTÜRK

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi, Diyet Bölümü

Prof. Dr. Şuayip YALÇIN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji ABD

Doç. Dr. Volkan ÖTER

Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Yusuf ÖZOĞUL

Bilkent Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

### Grafik Tasarım/Mizanpaj

Selda CAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,  
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme  
Dairesi Başkanlığı



## İÇİNDEKİLER

<b>Önsöz</b> .....	<b>iii</b>
<b>Çalışma Ekibi</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tablolar</b> .....	<b>viii</b>
<b>Şekiller</b> .....	<b>viii</b>
<b>Resimler</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TARAMA</b> .....	<b>3</b>
2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopik Görüntülemesi.....	3
2.2. Kontrast Radyografi.....	3
2.3. Diğer Testler .....	4
2.3.1. Helikobakter Piloni (Hp) .....	4
2.3.2. Serum Pepsinojen (PG) Testi .....	4
2.3.3. Serum Trefoil Faktörü 3 .....	4
2.3.4. MikroRNA'lar.....	4
2.3.5. Multianalyte Kan Testleri .....	5
2.4. Yüksek Riskli Alt Grupların Selektif Taranması .....	5
<b>3. TANI</b> .....	<b>7</b>
3.1. Anamnez/Fiziki Muayene .....	7
3.2. Endoskopi .....	7
3.2.1. Endoskopik Tanı .....	7
3.2.2. Mide Kanseri Endoskopik Tanısı.....	8
3.2.3. Mide Premalign Lezyonlar ve Erken Mide Kanseri Tanısı .....	8
3.3. Radyolojik Değerlendirme .....	14
3.3.1. Çift Kontrast Baryumlu Radyografi .....	14
3.3.2. Ultrasonografi (US) .....	14
3.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	14
3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) .....	16
3.3.5. Pozitron Emülsiyon Tomografisi (PET–BT) Görüntüleme .....	17
3.3.6. Tedavi Sonrası Görüntüleme .....	17
3.4. Patoloji.....	17
3.4.1. Makroskopi.....	17
3.4.2. Mikroskopi.....	18
3.4.2.1. Histolojik Tip (WHO, 2019) .....	18
3.4.2.2. Histolojik Derece [ <i>International Union Against Cancer (UICC)</i> 'ye göre] .....	18
3.4.2.3. İnvazyon Derecesi .....	19
3.4.2.4. Lenfatik/Venöz İnvazyon .....	19
3.4.2.5. Perinöral İnvazyon .....	19
3.4.2.6. Diğer Bulgular.....	20
3.4.2.7. Cerrahi Sınırlar .....	20
3.4.2.8. Tedavi Etkisi-Neoadjuvan Tedavi .....	20



<b>4. TEDAVİ</b> .....	<b>21</b>
4.1. Patoloji .....	21
4.1.1. Medikal Tedavide Biyo-Belirteçlerin Uygulanması.....	22
4.1.2. PDL-1 (Programmed death ligand 1) .....	23
4.1.3. MSI (Mikrosatellit İnstabilite): .....	24
4.1.4. Hereditör Mide Kanseri İçin e-Cadherin Boyanması .....	24
4.2. Endoskopik Tedavi .....	24
4.2.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) .....	24
4.2.2. Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD).....	25
4.2.2.1. Güvenlik.....	26
4.2.3. Tam Kat Rezeksiyon (EFTR) .....	26
4.2.4. Endoskopik Rezeksiyon Öncesi Değerlendirme .....	27
4.2.5. Teknik ve Histolojik Sonuçlara Göre Lezyonların Yönetimi .....	27
4.2.6. Küratif Endoskopik Rezeksiyon Sonrası Gözetim (Sürveyans).....	28
4.3. Cerrahi .....	30
4.3.1. Hasta Hazırlık Süreci ve Sınıflama.....	30
4.3.2. Mide Kanseri Evrelemesine Göre Sınıflama .....	30
4.3.2.1. Erken Evre Mide Kanseri Cerrahi Tedavi .....	30
4.3.2.1.1. Erken Evre Mide Kanseri İçin Cerrahi Tedavi Seçenekleri .....	31
4.3.2.2. İleri Evre Mide Kanseri Cerrahi Tedavi.....	32
4.3.3. Evreleme Laparoskopisinin Yeri.....	32
4.3.4. Peritoneal Sitolojinin Yeri.....	32
4.3.5. Lenf Nodu Disseksiyonu .....	33
4.3.6. Erken Mide Kanseri Tedavisinde Sentinel Lenf Nodu (SLN) Biyopsisi .....	37
4.3.7. Para-Aortik Lenf Nodlarının Pozitifliğinde "Konversiyon Cerrahi".....	37
4.3.8. Mide Kanseri Minimal İnvaziv Cerrahinin Yeri .....	37
4.3.9. Metastatik Mide Kanseri Cerrahi Tedavi .....	38
4.3.9.1. Mide Kanseri Karaciğer ve Akciğer Metastazlarında Cerrahi Tedavi .....	38
4.3.10. Mide Kanseri Palyatif Cerrahi Tedaviler .....	39
4.3.11. Mide Kanseri Nüksler ve Cerrahi Tedavisi.....	39
4.3.12. Hereditör Mide Kanseri Cerrahi ve Profilaktik Cerrahi .....	39
4.4. Medikal (Tıbbi) Onkoloji .....	40
4.4.1. Tedavi İlkeleri.....	40
4.4.2. Mide Kanseri Kemoterapi.....	41
4.5. Mide Kanseri Tedavisinde Radyasyon Onkolojisinin Yeri .....	42
4.5.1. Tedavi İlkeleri.....	42
4.5.2. Tedavi Önerileri .....	43
4.5.1.1. Radyoterapi Planlaması .....	43
4.5.2. Toksikite.....	45
<b>5. MİDE KANSERİ KORUNMA VE BESLENME</b> .....	<b>46</b>
5.1. Mide Kanseri Korunma .....	46
5.2. Mide Kanseri Hastasında Beslenme .....	46





5.2.1. Beslenme Durumu Tarama ve Değerlendirilmesi.....	46
5.2.2. Mide Kanseri Hastasında Beslenme Tedavisi.....	47
5.2.3. Refeeding Sendromu .....	49
5.2.4. Nötropenik Diyet .....	49
5.2.5. Dumping Diyeti .....	50
5.2.6. Yapay Beslenme Desteği .....	50
5.2.7. Hastaların Besin Gereksinimi .....	50
5.2.8. Cerrahi Sonrası Beslenme .....	50
5.2.9. Kemoterapi ve Radyoterapi Sırasında Beslenme .....	51
5.2.10. Tedavi Sonrası Beslenme.....	51
5.2.11. Evde Yapay Beslenme ve Palyatif Bakım.....	51
<b>6. TAKİP VE KONTROL .....</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>53</b>



## Tablolar

Tablo 1. Midenin kanserinde tariflenen mide drenajını sağlayan 1'den 16'ya kadar olan lenf nodu istasyonlarının tanımları .....	34
Tablo 2. AJCC (8. baskı) evreleme kılavuzu, mide kanseri klinik evrelemesi .....	36
Tablo 3. Önerilen lenfatik hedef hacimler (NCCN V2.2019) .....	44
Tablo 4. Hedef hacim tanımları.....	44
Tablo 5. Tedavi planlamasında konturlanan normal organlar ve doz sınırlamaları .....	45
Tablo 6. Tedavi nedenli beslenmeyle ilintili yan etkiler .....	48
Tablo 7. Tedavi sürecinde sık rastlanan beslenme sorunları ve öneriler.....	49

## Şekiller

Şekil 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri için önerilen tarama algoritması.....	6
Şekil 2. İleri mide kanseri endoskopik "Borrmann" sınıflaması .....	8
Şekil 3. Modifiye Kimura-Takemoto sınıflaması.....	10
Şekil 4. Paris sınıflaması .....	11
Şekil 5. Mide kanserinin endoskopik tedavi algoritmi .....	13
Şekil 6. HER2 İmmunohistokimyasal incelemesi .....	23
Şekil 7. Endoskopik mukozal rezeksiyon ve erken mide kanseri için endoskopik submukozal diseksiyon için mutlak ve genişletilmiş endikasyon .....	29
Şekil 8. İnvazyon derinliği, tümör büyüklüğü, ülserasyon ve lenfovasküler invazyon göre indifferansiye tip erken mide kanseri için tedavi algoritması .....	29
Şekil 9. Mide drenajını sağlayan lenf nodu istasyonları .....	33
Şekil 10. Cerrahi tipine göre D2 diseksiyonda çıkarılması gereken lenf nodları.....	35
Şekil 11. Kanser hastasında kaşeksi evreleri .....	46
Şekil 12. Kanserlin erken döneminde beslenme yöntemine karar verme süreçleri ve tedavi seçenekleri .....	48

## Resimler

Resim 1. Normal beyaz ışık ve magnifiye endoskopik görünümde normal pit paterni.....	9
Resim 2. Mide atrofisinin endoskopik görünümü.....	10
Resim 3. Gastrik İntestinal Metaplazi (GIM) .....	11
Resim 4. Normal midenin hava ve su distansiyonu ile elde edilmiş MPR koronal BT görüntüsü.....	15
Resim 5. Polipoid kitlenin sanal gastroskopik VR görüntüsü .....	15
Resim 6. Kardiya yerleşimli tümöre ait BT görüntüsü .....	15
Resim 7. Mide kanserli olguda paraçölyak patolojik lenf nodları .....	16
Resim 8. T2 ağırlıklı görüntüde korpusta yerleşimli tümöre ait duvar kalınlaşması.....	16
Resim 9. BT volümetri ile tümör çapında küçülme .....	17





# 1. TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Mide kanseri, dünyada 2018 yılında en sık tanı konan 5. kanser olarak bildirilmiştir. Kanserden ölümlerin %8,2'sinin sebebi olarak bilinmektedir. Akciğer ve kolon kanserinden sonra ise 3. sırada yer almaktadır. Tüm toplumlarda ve ülkelerde genel olarak 50 yaşın altında az görülmektedir. Yaşla insidansı artmakta ve 55-80 yaş arasında plato çizmektedir. Erkeklerde insidansı 2-3 kat daha fazla olup, 2018 yılı GLOBOCAN verilerine göre erkeklerde en çok tanı konan kanserler arasında 4. sırada, kadınlarda 7. sırada olduğu bilinmektedir. Genel olarak 20. yüzyılın ortalarında Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da azalmaya başlamıştır. Görülme sıklığındaki bu azalma, insidansın yüksek olduğu Japonya ve Kore'de daha geç dönemde başlamıştır. Vakaların %60'ı Doğu ve Güney Doğu Asya'dadır. Orta ve Doğu Avrupa'da erkeklerde 17,1/100.000, kadınlarda 7,5/100.000, Güney Amerika'da erkeklerde 12,7/100.000, kadınlarda 6,9/100.000 olarak bildirilirken en düşük insidans Kuzey Amerika'dan bildirilmektedir (5,6/100.000 erkeklerde, 2,8/100.000 kadınlarda). Afrika'da erkek ve kadınlarda sırasıyla 5/100.000, 3-4/100.000 olarak görülmektedir. Mortalite oranları ise en yüksek Doğu Asya'da (15,9/100.000) en düşük ise Kuzey Amerika'dan verilmektedir (1,8/100.000).

Mide kanseri insidansındaki azalmanın en önemli nedenleri ekonomik iyileşme, sanitasyon koşullarında düzelme, hijyen, temiz su ve diyet değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır.

### *Mide kanseri subtipleri;*

Mide adenokarsinomu tüm mide kanserlerinin %95'ini oluşturmakta olup kalanı ise lenfoma, leiomyosarkom, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümörlerlerdir. Mide adenokarsinomu, kardial ve non-kardial mide kanseri olmak üzere 2 anatomik subtipi oluşturur. Bu subtiplerin klinik ve epidemiyolojik karakteristikleri farklıdır. Bu nedenle patogenezin bilinmesi koruyucu önlemlerin tanımlanmasını sağlar.

Kardial kanseri, özofagogastrik bileşkedeki itibaren 5 cm'lik proksimal midede görülen tipidir. Bu tipin etyopatogenezinde obezite, uzun süren gastroözofageal reflü ve sigara kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Etiyopatogenezi özofagus adenokarsinomuna benzer ve uzun dönem sağkalım açısından non-kardial mide kanserine göre daha kötüdür. İnsidansı stabil kalmakta hatta spesifik gruplarda artmaktadır.

Tipik non-kardial mide kanseri ise distalde yer alan kanserleri kapsamakta olup etiyopatogenezinde Helikobakter pylori (H Pylori veya HP), sigara ve tuzdan zengin gıdalarla beslenme sorumlu tutulmaktadır. Küçük bir grupta ise Epstein-Barr virüsü (EBV) patogeneizde rol oynamaktadır. Bu tipin toplam insidansında azalma görülmektedir ve H pylori ile ilişkilidir. Bu mikroorganizmaya bağlı progresif ve ilerleyici mukozal inflamasyon, bunu izleyen mukozal atrofi ve neoplaziye dönüşüm söz konusudur. Mukozal atrofi ve metaplazi iyi tanımlanmış prekanseröz lezyonlar olup endoskopik tanı bölümünde detaylandırılacaktır.



## 1. TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Mide kanserlerinin çoğu sporadik olup etiyolojik olarak H pylori enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. H pylori sınıf I karsinojen olarak bildirilmektedir.

### **Koruyucu önlemler:**

- 1- H pylori prevalansının azaltılması; aşı ve tedavisinin sağlanması,
- 2- Sigara alışkanlığının ortadan kaldırılması,
- 3- Obezitenin önlenmesi, çocukluk çağından itibaren geniş çaplı mücadele başlatılması,
- 4- Endoskopik erken tanısının sağlanması,
- 5- Tuzlu gıda tüketiminin azaltılması olarak özetlenebilir.



## 2. TARAMA

Türkiye’de mide kanser insidansı, erkekte 14,2/100.000 olup en sık görülen 5. kanser (%5,8), kadında 6,3/100.000 olup en sık görülen 6. kanser (%3,7) türüdür. Türkiye, 14,2/100000 ile orta riskli bölgeler grubunda bulunmaktadır.

Genellikle mide kanseri hakkında bildiğimiz en önemli nokta; semptomların erken hastalık evrelerinde görülmemesi veya nonspesifik olmasıdır. Semptomların, özellikle alarm semptomlarının varlığında, mide kanserinin küratif cerrahi rezeksiyon olasılığı genellikle düşüktür ve bu hastalarda tanı konulduğunda tümör çok ileri aşamadır. Erken mide kanserinin teşhisi prognozu iyileştirmek için çok önemlidir. Risk altındaki kişilerin taranması ve sürveyansı, erken teşhis ve tedaviye izin vererek mide kanserinin mortalitesini azaltabilmektedir. Dünya coğrafyasına bakıldığında Batı ve Doğu ülkeleri farklı özellikler göstermektedir. Bu nedenle mide kanseri taraması ile ilgili yaklaşımlar da farklıdır. Mide kanseri taraması ile ilgili literatürün çoğu, bu hastalığın prevalansının dünyadaki en yüksek olduğu Doğu Asya'dan gelmektedir. Japon Halk Sağlığı Merkezi kohortundan elde edilen uzun süreli takip verileri, tarama yapılan kişilerin mide kanserinden ölüm riskinin yaklaşık %50 oranında azaldığını göstermiştir. Bu nedenle de batılı literatür mide kanseri için tarama önermezken doğu literatürü tarama önermektedir. Türkiye’de genel yaklaşım yüksek riskli hasta gruplarının taranması şeklindedir.

Yüksek riskli hasta gruplarına endoskopik – radyolojik ve biyo-belirteçler yöntemi ile tarama yapılmaktadır.

### 2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopik Görüntülemesi

Üst GİS endoskopi, mide kanserine ek olarak mide atrofisi, intestinal metaplazi veya mide displazisi gibi prekanseröz lezyonların teşhisi için mide mukozasının doğrudan görüntülenmesine ve biyopsilerin elde edilmesine olanak sağlar. Her ne kadar daha invaziv ve maliyeti daha yüksek olsa da, üst GİS’in endoskopik görüntülenmesi alternatif tanısal stratejilere kıyasla çeşitli mide lezyonlarının teşhisinde de daha hassastır.

### 2.2. Kontrast Radyografi

Fotoflorografi veya dijital radyografi ile çift kontrastlı baryum radyografileri, malign mide ülserlerini, infiltrasyon lezyonlarını ve bazı erken mide kanserlerini tanımlayabilmektedir. Ancak, yanlış-negatif baryum çalışmaları vakaların %50'sinde ortaya çıkabilir. Erken mide kanserinde baryum çalışmasının duyarlılığı %14 kadar düşük olabilir.



### 2.3. Diğer Testler

#### 2.3.1. Helikobakter Piloni (Hp)

Taramalar genellikle serolojik Hp aranmasına dayanmaktadır. Hp enfeksiyonu enflamasyon ile birlikte atrofik gastrit, metaplazi, displazi ve kanser yolağına yol açmaktadır. Bu konuda yapılmış pek çok metanaliz mevcuttur. Bunlardan birinde Hp (-) ve atrofik gastrit (-) vakalarda mide kanseri gelişimi 0/1.000 bulunmuştur. Aynı metanalizde Hp (+) ve atrofik gastrit (+) bulunan 1316 vakada 24 kanser olgusu saptanmış olup bu oran 18,24/1000 olarak verilmiştir. Başka bir metanalizde ise Hp (-), atrofik gastrit (-) olgularda kanser sıklığı 2.11/1000 olarak verilirken Hp (+), atrofik gastrit (+) olgularda kanser sıklığı 16.64/1000 olarak bulunmuştur. Buna benzer pek çok metanaliz Hp ile birlikte atrofik gastrit saptanmasının önemli olduğunu göstermiştir. Bu metaanalizler Hp ve atrofik gastriti taramanın mide kanserini önlemede etkin olduğunu gösteren çalışmalarlardır. ABD’de bu tür tarama programları sonucu H. Pylori eradikasyonunun mide kanserini önlemede Japon Amerikalılar da etkin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca benzer bulgular İngiltere’de de konfirme edilmiştir.

#### 2.3.2. Serum Pepsinojen (PG) Testi

Preneoplastik midedeki lezyonlara sahip olma riski taşıyan hastaları taramak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Midede 2 tip pepsinojen üretilir: PGI ve PGII. Kronik atrofik gastritte, PGI üretimi azalırken, PGII seviyeleri nispeten sabit kalır. Bu nedenle, hem düşük serum PGI düzeyleri (<70 mg/L) hem de düşük PGI/PGII oranı (<3.0), atrofik gastritli hastaların tanımlanmasında yararlıdır.

Büyük prospektif kohort çalışmaları, başlangıçtaki PGI, PGI/PGII ve Hp antikor seviyelerinin, mide kanseri gelişimi için en yüksek risk altındaki hastaları başarıyla tanımlayabildiğini göstermiştir.

#### 2.3.3. Serum Trefoil Faktörü 3

Serum trefoil faktörü 3 (TFF3), ince ve kalın bağırsakların goblet hücrelerinde ve mide bağırsak metaplazisinde ekspresye edilen küçük, stabil bir proteindir. Bir çalışmada, mide kanseri tespiti için serum TFF3’ün duyarlılığı ve özgüllüğü, serum pepsinojen (pepsinojen I seviyesi  $\leq 70$  ng/mL ve serum pepsinojen I/II oranı <3 için sırasıyla %45 ve 88) ile karşılaştırıldığında her ikisinde %81 idi. Pepsinojen ve TFF3 kombinasyonu, mide kanseri için daha da yüksek hassasiyet sağlayabilir.

#### 2.3.4. MikroRNA'lar

En az üç mikroRNA (miRNA'lar), miRNA-421, miRNA 18a ve miR-106a, mide kanserlerinde yüksek oranda ekspresye edilir ve periferik kanda ve mide aspiratlarında tespit edilebilir. Çoklu miRNA'ların tahlilleri, teşhis doğruluğunu daha da artırabilir. Bununla birlikte, bu miRNA'ların mide kanseri için biyo-belirteçler olarak rolünü tanımlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.



### 2.3.5. Multianalyte Kan Testleri

Tümöre özgü dolaşımdaki proteinlerin ve kandaki hücre içermeyen DNA'daki mutasyonların (Cancer-SEEK) kombinasyonlarını inceleyen erken bir çalışma, potansiyel olarak rezeke edilebilir mide kanserinin erken saptanması için umut vaat etmektedir.

### 2.4. Yüksek Riskli Alt Grupların Selektif Taranması

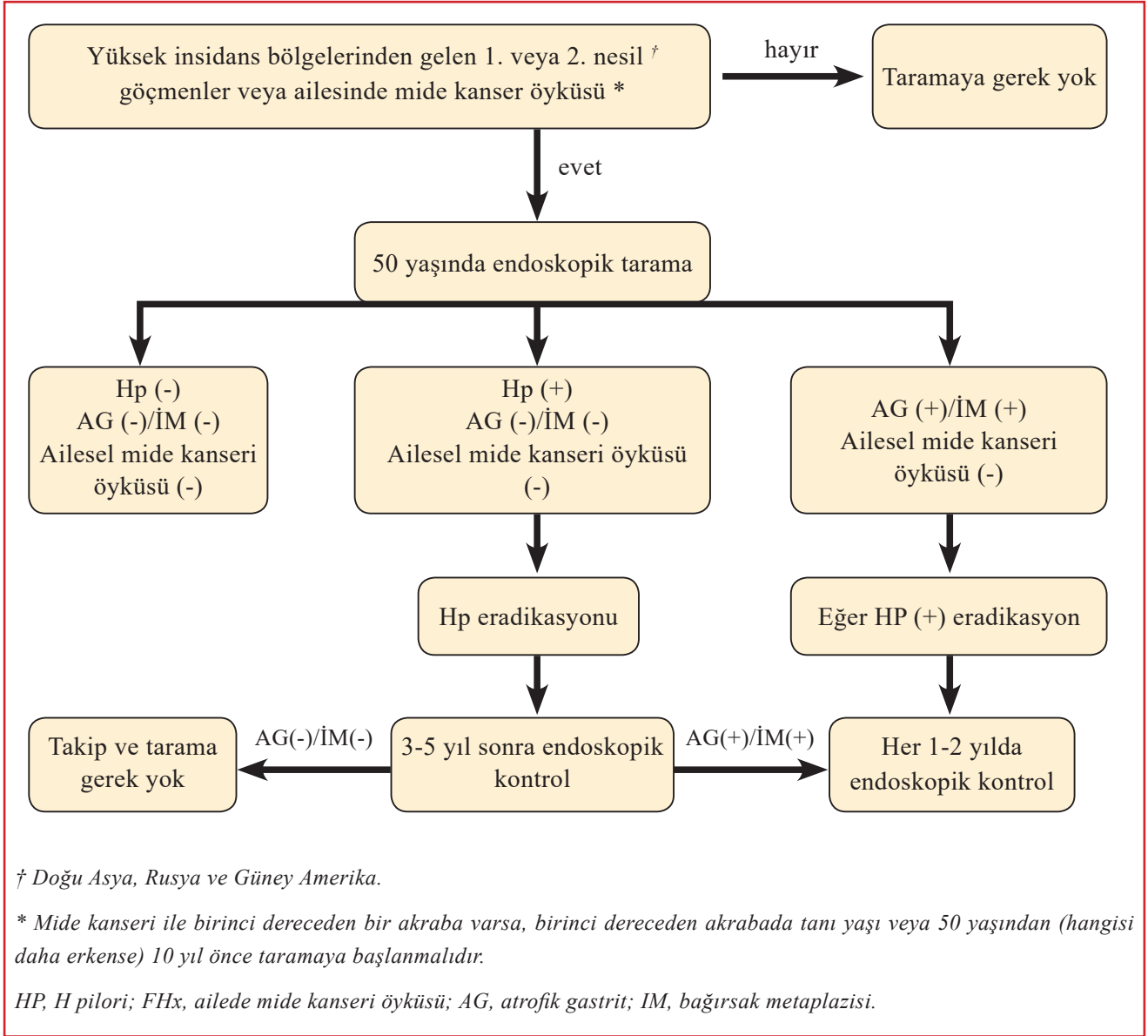
Mide kanseri için tarama, esas olarak üst GİS endoskopi ile yapılmaktadır. Bu yöntem sağ kalımı artırır ve yüksek insidans bölgelerinde maliyet etkilidir. Orta derecedeki mide kanseri riski olan ülkelerde endoskopik taramayla ilgili karar net değildir. Sağlık yararı ve ekonomik kaynakların kullanımı açısından en iyi stratejiyi belirlemek için ekonomik analizler gerekmektedir. Bazı Avrupa ülkelerinde endoskopik mide kanseri taraması, tarama kolonoskopisi ile birleştirildiğinde, maliyet etkilidir. Ek olarak, önceden planlanmış bir kolonoskopiye üst endoskopi eklenmesinin, genellikle dışkıda gizli kan testi pozitif (+) ve kolonoskopi bulgusu negatif (-) zolma durumunda gerekli olan klinik tarama için etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte mide kanseri insidansı düşük-orta riskli bölgelerde; spesifik, yüksek riskli alt gruplar için asemptomatik bireylerin, gastroskopik yöntem ile erken mide kanseri taraması önerilmektedir. Taramanın yoğunluğu, her hastanın risk büyüklüğüne göre değerlendirilmelidir. Taramaya başlama yaşı, optimal aralık, tam olarak tespit edilmemekle birlikte genellikle 50 yaş ve 3 yıllık sürelerle önerilmektedir. Kılavuzlar, her üç yılda bir, diffüz atrofi veya intestinal metaplazi mevcudiyeti nedeniyle mide kanseri ilerlemesi riski yüksek olan hastalar için endoskopik sürveyans önermektedir (Şekil 1). Türkiye için tarama yöntemini belirlemek amacıyla pilot bölgeler seçilip çalışmalar planlanabilir.

#### *Mide kanseri için yüksek risk altındaki bireyler:*

- ▶ Mide adenomları,
- ▶ Pernisiyöz anemi,
- ▶ Mide intestinal metaplazi/displazisi,
- ▶ Ailesel adenomatoz polipozis,
- ▶ Lynch sendromu,
- ▶ Peutz-Jeghers sendromu,
- ▶ Juvenil polipozis sendromu.



## 2. TARAMA



Şekil 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri için önerilen tarama algoritması

Önemli olarak, kalıtsal diffüz gastrik kanserli ailelerin, yüksek riskli hastaları bu tümörler sağlam mukoza altında ortaya çıkma eğiliminde olduğu için radyografik/endoskopik taramada çoğunlukla tanı koyulamaması nedeniyle, tarama yerine profilaktik gastrektomi kuvvetle düşünülmelidir.



## 3. TANI

### 3.1. Anamnez/Fiziki Muayene

Tüm hastalıkların tanı ve tedavisinde olduğu gibi iyi bir anamnez ve fiziki muayene çok değerlidir. Genel durum ve vital bulguların değerlendirilmesine ek olarak mide kanserinin yayılım olasılığı olan tüm bölgeler (sol subkalviküler lenf bezi metastazı – Virchow nodülü, Blummer rafında nodül, sol aksillada lenf bezi metastazı – Irish Nodülü, umbilikal bölgede tümör metastazı – Sister Mary Joseph nodülü) dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastanın karın muayenesinde mide kanseri ile ilişkili bir kitle, asit, var mı bakılmalıdır. Bu muayene sırasında genel olarak hastalığın durumuna ek olarak hastanın günlük aktivite kapasitesi ve olası bir ameliyat sonrası mobilize olabilme kabiliyeti de değerlendirilmelidir.

### 3.2. Endoskopi

#### 3.2.1. Endoskopik Tanı

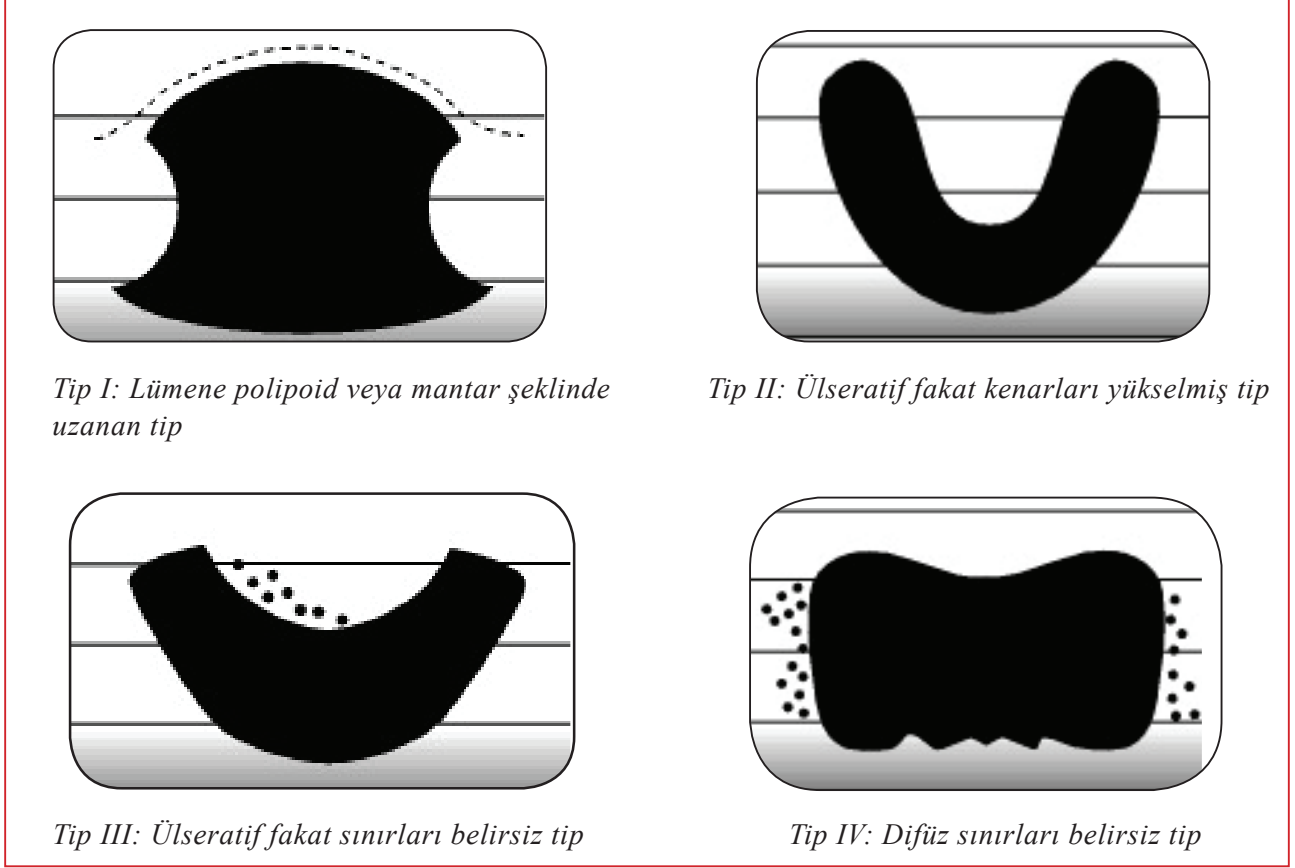
Hastaların tümüne endoskopi işlemi öncesi işlemin komplikasyonları anlatılarak hastadan aydınlatılmış yazılı onam mutlaka alınmalıdır. Mide kanserinin en sık görülen kesimi olan non-kardia mide kanserinde de belirtildiği gibi teşhis ile ilgili stratejiler, ülkelere ve epidemiyolojik özelliklere göre değişmektedir. Mide kanserinin tanısı endoskopik olarak ve özofagogastroduodenskopi yapılırken konulur. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, hasta yakınmaları ve klinik bulgular esas alınarak karar verilen bir işlemdir.

**Klinik bulgular:** Tüm kanser tiplerinde olduğu gibi nonspesifiktir. Anemi, kilo kaybı, gastrointestinal kanama geliştiğinde tanı koymak daha kolaydır. Ancak tüm gastrointestinal hastalıklardaki klinik bulgular mide kanserinde de bulunabilir. Bu nedenle genel olarak mide kanserinin taranması dünya üzerinde değişkenlik gösterir ve uygulamalar ülkelerde mide kanseri görülme sıklığına göre belirlenmektedir.

Mide kanseri, şikayeti olan hastalarda endoskopi sırasında saptanabilmektedir. Mide kanseri endoskopik olarak, diffüz tipi hariç, mukozadan lümeneye doğru çıkıntı yapan ülser lezyonlardan deprese lezyonlara kadar uzanan endoskopik görünüm verir. Ancak risk faktörleri gözönüne alındığında erken teşhis grubunu ayırmak gerekir. Premalign lezyonların teşhis edilememesi sorun oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar erken mide kanserinin ve high grade displazi vakalarının %22'sinin atlandığını göstermiştir.

### 3.2.2. Mide Kanseri Endoskopik Tanısı

İleri mide kanserinin endoskopik evrelemesinde Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2. İleri mide kanseri endoskopik "Borrmann" sınıflaması**

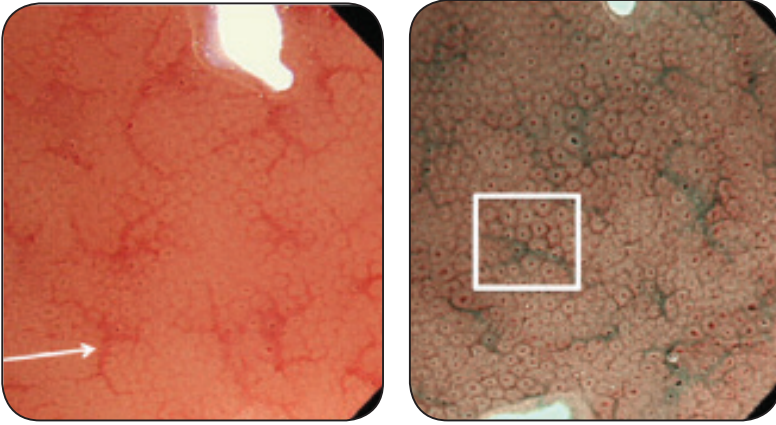
Semptomatik bireylerde ve kanser geliştiğinde, tanı yöntemleri öncelikle gastroskopi ve görülen lezyondan biyopsi, gerekirse lokal evreleme için endoskopik ultrasonografiyi içermektedir. Endoskopik görüntülemeye ortaya çıkan teknolojik gelişmeler özellikle kromomagnifiye endoskopi, BLI(Blue Light Imaging), NBI(Narrow Band Imaging), i-scan gibi tekniklerin uygulamaya girmesi, endoskopik premalign lezyonların tanınmasını sağlamıştır. Sadece tanı değil bu alandaki gelişmeler sayesinde surveyans sağlanmış, erken mide kanseri lezyonlarının, kolon poliplerinde olduğu gibi uzaklaştırılması ve mide kanserinin önlenmesi sağlanmıştır. Uzak Doğu literatüründe premalign lezyonların anlaşılmasına başlanması ve endoskopik taramanın mide kanseri mortalitesini %50 azalttığına dair çalışmalar yayınlanmıştır.



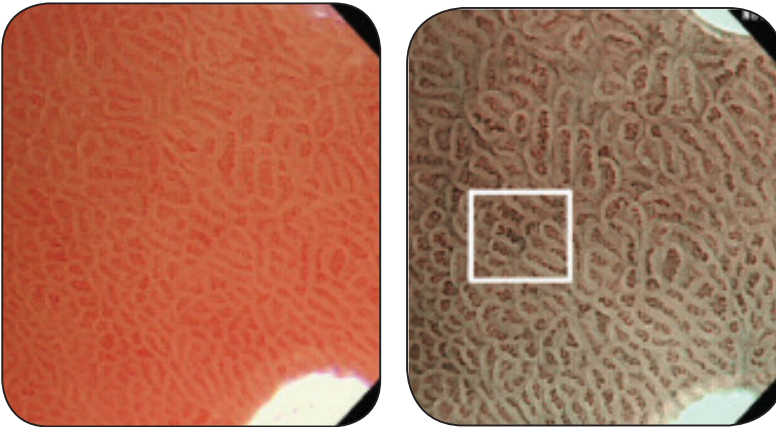
### 3.2.3. Mide Premalign Lezyonlar ve Erken Mide Kanseri Tanısı

*Mide normal mukozanın görünümü;*

1-Beyaz ışık endoskopisinde görünüm (konvansiyonel endoskopi): Tipik olarak mide boş ve hava ile gerilmiş iken mide mukozası pembe görünür ve küçük vasküler yapılar düzenli olarak görülürler. Korpus düz ve tübüler bez yapısından oluşur ve koyu yuvarlak pit paterni NBI endoksopide gözlemlenir (Şekil 3,A). Antrum ise oblik ve dallı bez yapısına sahiptir, beyaz ışık endoskopisinde viliform yapıda görülürken NBI endoskopisinde oluklu koyu renkli pit paterni izlenir (Resim 1, B).



*A-Mide korpus*

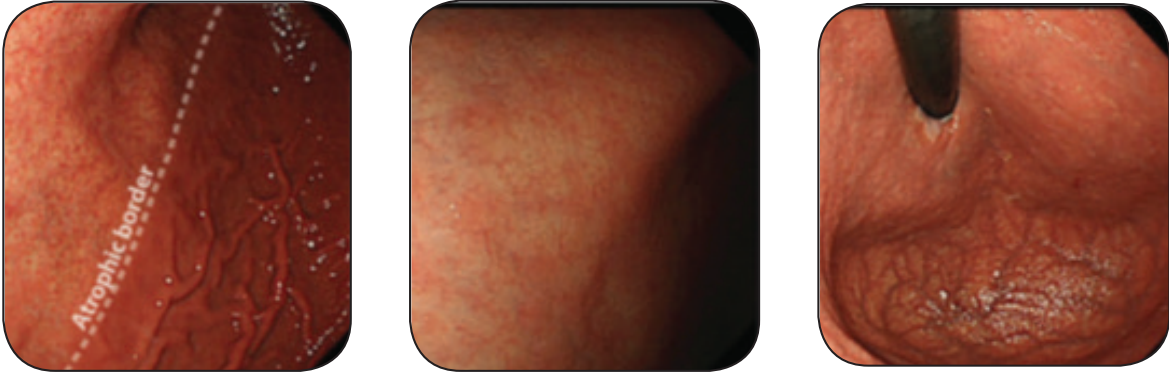


*B- Antrum*

**Resim 1. Normal beyaz ışık ve magnifiye endoskopik görünümde normal pit paterni**

**Kronik H. Pylori Gastriti:** Endoskopik olarak kollektin venüllerin görülmemesi, antral nodülarite, mide foldlarında büyüme, mukoza yüzeyinde yapışık mukus olması ve mide sıvısının bulanıklığı H. pylori gastritini gösteren bulgulardır.

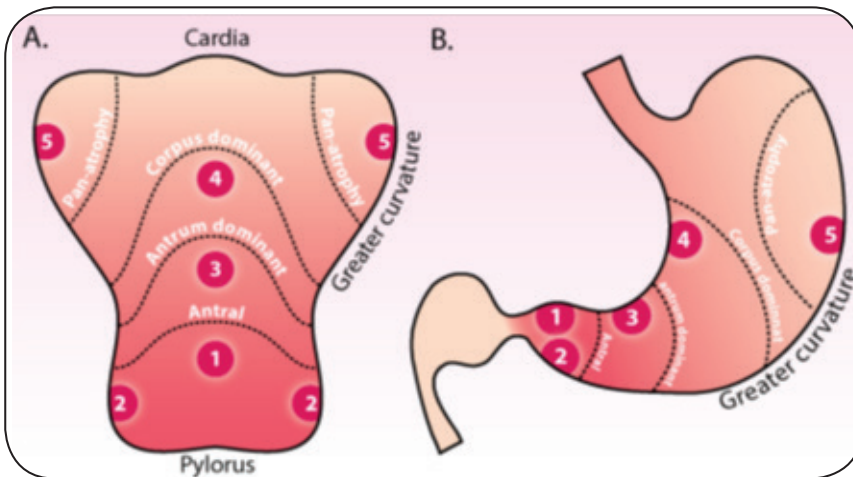
**Atrofik Gastrit (GA):** Endoskopik olarak atrofi; solukluk, foldların kaybı, submukozal damarların belirgin olarak görünür hale gelmesi ve atrofik sınırın belirlenmesi olarak 4 parametre ile tanımlanır (Resim 2). Uzun dönemli kohort çalışmaları, Kimura-Takemoto sınıflamasının risk belirlemede ve nasıl biyopsi alınacağını göstermede faydalı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle mide de atrofi saptandığında doğru endoskopik tanımlama ve doğru biyopsi ile örnekleme yapılması gereklidir. Aşağıda yöntem anlatılmıştır.

**A****B****C**

*A, B: Solukluk, atrofik sınır, mide foldlarda silinme, C: Submukozal damarlarda belirginleşme*

### Resim 2. Mide atrofisinin endoskopik görünümü

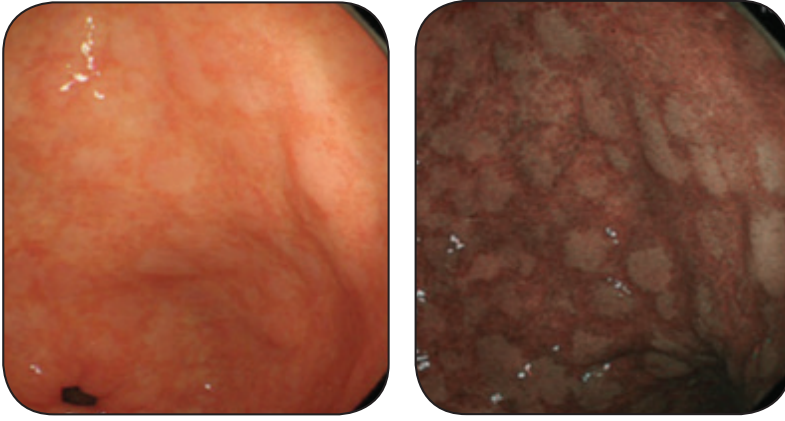
Kimura-Takemoto sınıflaması modifiye edilmiş olup daha basitleştirilmiştir. Bu sistemde mide de atrofi sadece antrum (antral), antrumdan insisuraya (antral dominant), antrumdan küçük kurvatura (korpus dominant), antrum, küçük kurvatur, büyük kurvatur (pan-atrofi) olarak sınıflandırılır (C0: Atrofi yok, C1: Antral, C2: Antrum dominant, C3: Korpus dominant, C4: Panatrofik) (Şekil 3).



### Şekil 3. Modifiye Kimura-Takemoto sınıflaması

Buna göre de geliştirilen Sydney Protokolü ile mide de atrofi saptandığında antrumdan 2, insisuradan 1 ve korpustan yukardaki şekilde anlatıldığı gibi biyopsi alınmalıdır. Atrofi antrum ve insisurada düşük risk taşırken, korpus antrum ve insisura ile sadece korpusta saptandığında yüksek riskli kabul edilir.

**Gastrik İntestinal metaplazi (GIM);** beyaz ışık endoskopisinde GIM küçük gri-beyaz hafif mukozadan kabarık plaklar, etrafları yamalı pembe ve soluk alanlarla çevrili olarak görülür. Fakat bu lezyonların sadece beyaz ışık endoksopisinde tanısının konması günümüzde değerli kabul edilmemektedir (Resim 3).



*A*

*B*

*A: Beyaz ışık endoskopisinde görünümü, B: Magnifiye endoskopik görünüm*

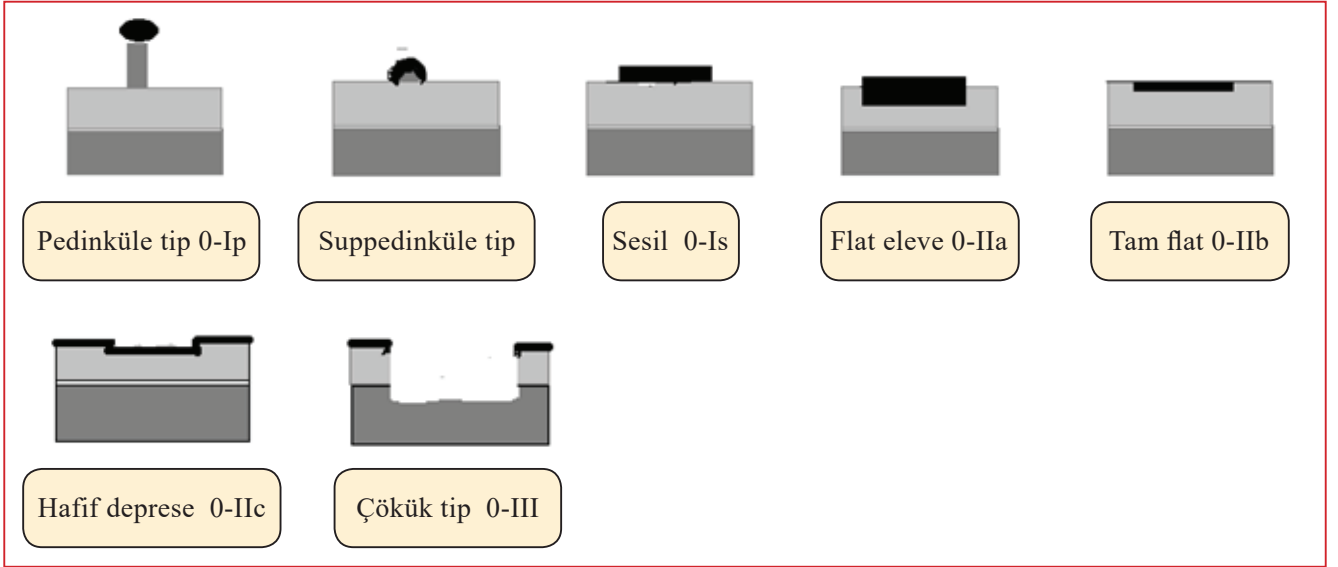
### **Resim 3. Gastrik İntestinal Metaplazi (GIM)**

Bu nedenle de magnifiye endoskopi mide prekanseröz lezyonlarının tanınmasında önemlidir. Tübülovilöz mukozal patern GIM ile ilişkilidir. Ayrıca irregüler damarların varlığı ve irregüler pit paterni displazi ile ilişkilendirilmektedir.

**Gastrik Displazi (GD):** Mide displazisinin ve erken mide kanserinin konvansiyonel endoskopik görünümle saptanması zordur. Morfolojik olarak adenomatöz (intestinal), foveolar (gastrik) ve hibrid tip olarak sınıflandırılır. Foveolar tipi *high grade dysplasia* ile ilişkilidir. Bunlar Paris sınıflamasına göre sınıflandırıldıklarında 0-Is, 0-IIa veya 0-IIc süperfisiyel neoplastik lezyonlardır. Bu sınıflama aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4).



### 3. TANI



Şekil 4. Paris sınıflaması

Biyopsi stratejisi ve risk saptaması yukarıda anlatılan bulgulara göre belirlenmelidir. Eğer yapılan biyopsilerde premalign lezyonlar saptanırsa midenin mutlaka kromomagnifiye endoskopi ile incelenmesi ve biyopsilerin Sydney protokolüne göre alınması gerekmektedir. GIM incelemesinde OLGIM (*The operative link on gastric intestinal metaplasia*) kullanılsa da Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin son kılavuzunda EGGIM (*Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia*) sınıflaması önerilmektedir. H pylori varlığında raporlanan GA, GIM ve GD varsa ileri teknoloji endoskopi ve örnekleme için referans merkeze yönlendirilmeli ve haritalama yapılmalıdır. Son yayınlanan haritalama yöntemi olan EGGIM ayrıca mide kanser riskini tanımlamada kabul edilen yöntemlerden birisidir.

Buna göre mide kanserinin endoskopik tedavisi için aşağıda verilen algoritm uygulanmalıdır (Şekil 5).



### 3. TANI

Herhangi bir nedenle konvansiyonel endoskopide antrum ve korpustan 2'şer biyopsi ve insisura angularisten alınan 1 biyopsi ya da yüksek çözünürlüklü kromoendoskopi (High Definition Cromoendoscopy HD-CE) kılavuzluğunda şüpheli alanlardan alınan biyopsi

Eğer pozitif ise HP eradikasyonu yap

İntestinal metaplazi ile birlikte a trofik gastrit +

Displazi +

Yalnızca antrumda hafif atrofi, intestinal metaplazi yok

İntestinal metaplazi yalnızca antrum ya da yalnızca korpusta

Atrofi ya da intestinal metaplazi hem antrum hem de korpusta

Eğer konvansiyonel endoskopi ile yapıldı ise HD-CE için referans merkeze yönlendir.

HD-CE ile görünür lezyon varlığı

Hayır

Evet

Aile mide kanseri öyküsü, inkomplet intestinal metaplazi, otoimmün gastrit ya da dirençli HP enfeksiyonu

1. derece akrabalarında mide kanseri öyküsü

Biyopside yüksek dereceli displazi varsa 6 ayda bir, düşük dereceli displazi ve varsa 1 yılda HD-CE ile takip için yönlendir.

Endoskopik rezeksiyon için yönlendir.

Hayır

Evet

Hayır

Evet

İzleme gerek yok

İzlem (surveillance) tercihen irregüler alanlardan HD-CE kılavuzluğunda biyopsi yapılması için yönlendir.

3 yılda bir

2 yılda bir

Her yıl

Şekil 5. Mide kanserinin endoskopik tedavi algoritması



## 3.3. Radyolojik Değerlendirme

### 3.3.1. Çift Kontrast Baryumlu Radyografi

Çift kontrast üst gastrointestinal inceleme; güvenli, non-invaziv ve ucuz bir inceleme yöntemidir. Çift kontrast baryumlu inceleme, bazen küçük lezyonları saptayabilmekle birlikte tümör invazyon derinliğini ve metastazı saptamada yetersizdir. Temel röntgen bulguları mukozal düzensizlik, dolma defekti ve tutulan bölgede peristaltizm yokluğudur. Bu bulgular çoğunlukla hastalık ilerlediğinde tam olarak yerleşir.

### 3.3.2. Ultrasonografi (US)

Mide kanserinde US incelemesi, abdominal US veya endoskopik US (EUS) şeklinde yapılabilir. Abdominal US'nin mide kanserinin tanısında yeri oldukça kısıtlıdır. Midenin su ile doldurularak yapılan US incelemesi kitleyi duvar kalınlaşması şeklinde gösterebilmekle beraber özellikle erken evre tümörlerde yetersizdir. Abdominal US'nin en sık kullanım alanı metastazların araştırılmasıdır.

### 3.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Endoskopi mide kanserinin seyrinde lezyonları erken saptamada günümüzde kullanılan primer yöntem olmasına rağmen tümör invazyon derinliğini ve metastaz varlığını belirlemede yetersizdir. Bu inceleme yöntemlerinin kısıtlılıkları nedeniyle çok kesitli BT preoperatif mide kanseri evrelemesinde en sık kullanılan inceleme yöntemidir. Mide kanserinde tümör invazyon derinliği çok önemli bir prognostik faktör olup teknolojinin gelişmesiyle BT'nin tanındaki rolü güçlenmiştir. BT teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde artık çok daha ince kesitler çok daha kısa sürelerde elde edilebilmekte, multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) görüntüler oluşturulabilmekte ve sanal gastroskopi ile lümen içerisinden endoskopi benzeri görüntüler elde edilebilmektedir.

Bu sayede erken dönemde mide kanseri saptanabilmekte ve yüksek doğrulukla evreleme yapılabilmektedir. Konvansiyonel transvers görüntülerin, MPR görüntülerin ve sanal endoskopinin mide kanserini saptamada doğruluk oranları sırasıyla %91, %96, %98'tir.

Multi Dedektör Bilgisayarlı Tomografi (MDBT) incelemesinde protokol oldukça önemli olup iyi mide dilatasyonu şarttır. 4-6 saatlik açlık sonrasında negatif kontrast ajan olarak su veya hava ile mide dilatasyonu sağlandıktan sonra IV opak madde verilerek venöz fazda ince kesit inceleme yapılır. Sonrasında MPR görüntülenir ve hava ile yapılırsa sanal endoskopik görüntüler elde edilerek değerlendirilir.

#### Tümörün BT Bulguları

- ▶ Mide duvarında kalınlaşma
- ▶ Mukozal kontrastlanmada artış
- ▶ Eşlik eden ülserasyon
- ▶ Polipoid kitle görünümü
- ▶ Olası metastazlar

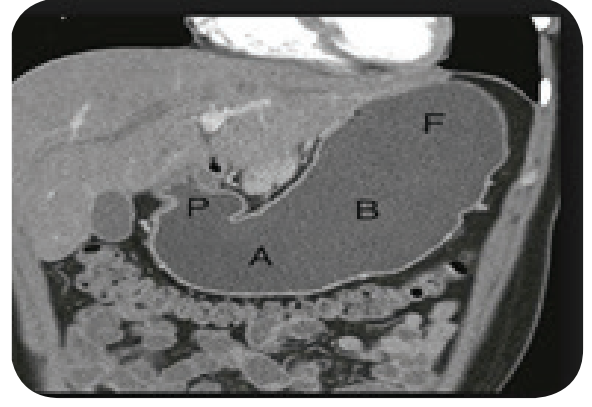
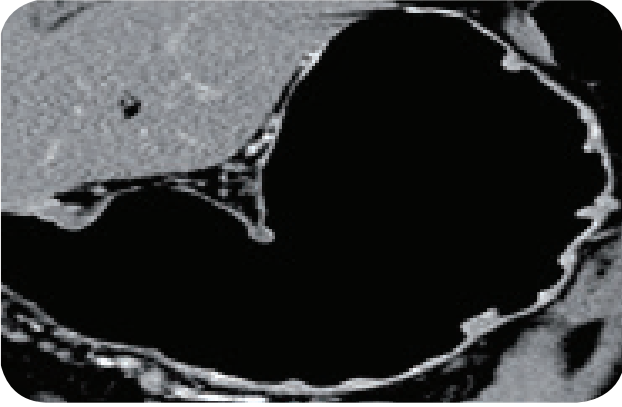
T evrelemede MDBT'nin doğruluk oranı, %62-89 arasında bildirilmiştir.



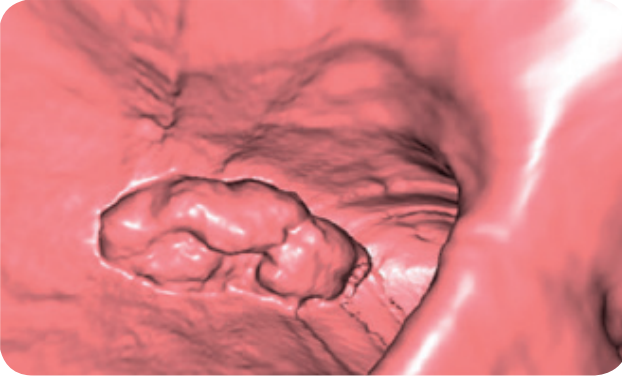


### 3. TANI

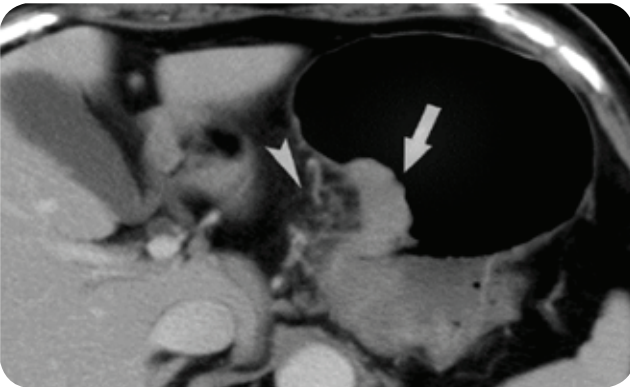
Mide kanseri sıklıkla lenf nodu metastazları ile birlikte dir. Mide kanserinde N-evreleme kriterleri bölgesel lenf nodu sayısına göre belirlenir. Doğru lenf nodu metastazlarının sayımı doğru N-evrelemesi için gereklidir. MPR görüntüler doğru boyut ölçümü ve konglomere lenf nodlarının yorumlanmasında yararlıdır. MDBT'nin lenf nodu metastazlarını saptamada doğruluk oranları, sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla yaklaşık %69-92, %78-92, %62-85'tir.



Resim 4. Normal midenin hava ve su distansiyonu ile elde edilmiş MPR koronal BT görüntüsü



Resim 5. Polipoid kitlenin sanal gastroskopik VR görüntüsü



Resim 6. Kardiya yerleşimli tümöre ait BT görüntüsü



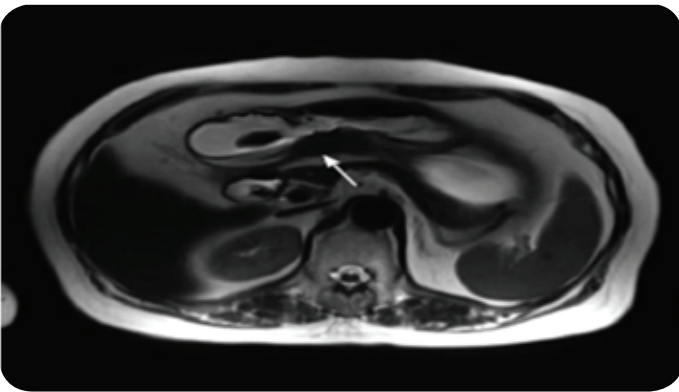
**Resim 7. Mide kanserli olguda paraçölyak patolojik lenf nodları**

### 3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Devam eden teknik gelişmelere rağmen hareket artefaktları, uzun inceleme süresi gibi kısıtlılıkları nedeniyle MRG, mide duvarını değerlendirmede popüler bir inceleme yöntemi olmamıştır. Ancak son yıllardaki teknolojik gelişmeler sayesinde hareket artefaktları azalmış ve görüntü kalitesi artmıştır. İdeal bir MRG incelemesi için en az 6-8 saatlik açlık ve inceleme öncesi midenin su ile doldurulması gerekir.

MRG’de tipik olarak 3 mide tabakası görülür. İçteki tabaka mukoza ve lamina muskularis mokoza, ortadaki tabaka submukoza, dıştaki tabaka ise muskularis propria, subseroza ve serozayı içerir. Mide kanseri normal duvar yapısını destrukte eden kitle veya diffüz duvar kalınlaşması şeklinde görülür. Post kontrast serilerde belirgin kontrastlanma izlenir (Resim 8).

T evrelemesinde MRG'nin doğruluk oranı %73-88 arasında bildirilmiştir. Uzak metastazları ve lenf nodu metastazı saptamada BT ve MRG'nin doğruluk oranları benzerdir. Ancak özellikle son yıllarda karaciğer spesifik kontrast ajan kullanılması MRG'nin karaciğer metastazlarını saptamada üstünlüğünü artırmıştır.



**Resim 8. T2 ağırlıklı görüntüde korpusta yerleşimli tümöre ait duvar kalınlaşması**

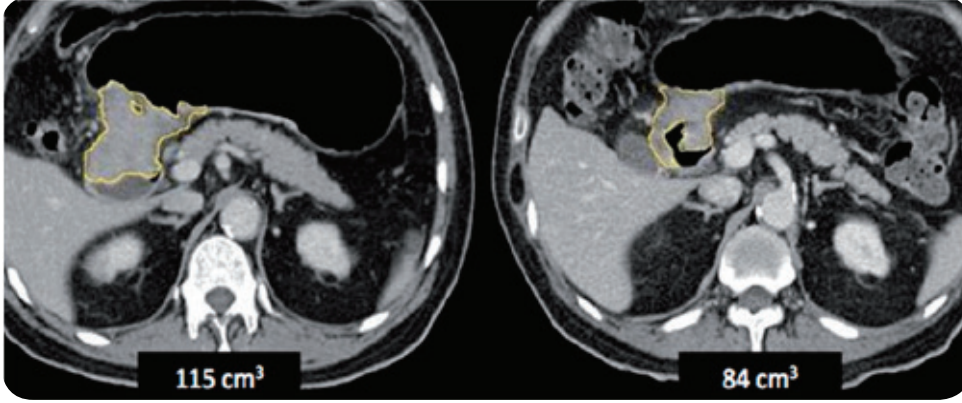


### 3.3.5. Pozitron Emülsiyon Tomografisi (PET –BT) Görüntüleme

Mide kanserinde tarama ve evrelemede rutinde kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Klinik gereklilik halinde hasta bazında bu görüntüleme yönteminden faydalanılmalıdır.

### 3.3.6. Tedavi Sonrası Görüntüleme

Adjuvan kemoterapi sonrasında tedaviye yanıtı belirlemede başlıca görüntüleme yöntemleri MDBT ve PET-BT'dir. Tümör uzun çaplarında küçülme (RECİST) ve lenf nodlarında küçülme, saptanan en önemli bulgulardır (Resim 9). Son yıllarda BT volümetri ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi oldukça gündemdedir.



Resim 9. BT volümetri ile tümör çapında küçülme

## 3.4. Patoloji

### 3.4.1. Makroskopi

- ▶ Yapılan işlemin niteliği;
  - Endoskopik rezeksiyon,
  - Parsiyel gastrektomi, proksimal,
  - Parsiyel gastrektomi, distal,
  - Parsiyel gastrektomi, diğer,
  - Total gastrektomi,
  - Diğer.
- ▶ Piyesin tarifi (boyutları, bütünlüğü, tespiti vs),
- ▶ Tümörün yeri (anatomik lokalizasyon),
- ▶ Tümörün yapısı; polipoid, infiltratif, ülser vs.,
- ▶ Tümör büyüme şekli; kenarları iyi sınırlı/irregüler,
- ▶ Tümör boyutları (uzunluk x genişlik x derinlik),
- ▶ Tümör derinliği (hangi katmana ilerlemiş),



### 3. TANI

- ▶ Mide duvarında perforasyon,
- ▶ Cerrahi sınırlara mesafe; çıkarılan bölgesel lenf nodlarının sayısı (minimum 15, optimum 30) ve özellikleri (normal, konglomere vs.).

belirtilir.

### 3.4.2. Mikroskopi:

#### 3.4.2.1. Histolojik Tipleme (WHO, 2019)

- ▶ Adenokarsinom
- ▶ Parietal hücreli karsinom
- ▶ Papiller adenokarsinom
- ▶ Mukoepidermoid karsinom
- ▶ Taşlı yüzük hücreli karsinom
- ▶ Meduller karsinom, lenfoid stroma içeren
- ▶ Paneth hücreli karsinom
- ▶ Adenoskuamöz karsinom
- ▶ Büyük hücreli karsinom, rabdoid fenotip içeren
- ▶ Sarkomatoid karsinom
- ▶ Tubüler adenokarsinom
- ▶ Mikst subtip adenokarsinom
- ▶ Mikropapiller karsinom
- ▶ Musinöz adenokarsinom (%50'den çok müsinöz)
- ▶ Zayıf koheziv karsinom
- ▶ Hepatoid adenokarsinom
- ▶ Skuamöz hücreli karsinom
- ▶ İndiferansiye karsinom
- ▶ Pleomorfik karsinom
- ▶ Osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom

#### 3.4.2.2. Histolojik Dereceleme [*International Union Against Cancer (UICC)*'ye göre]

- ▶ **GX:** Değerlendirilemiyor
- ▶ **G1:** İyi diferansiye (gland oranı >%95)
- ▶ **G2:** Orta derecede diferansiye (%50-95 gland)
- ▶ **G3:** Az diferansiye (<%49 gland, taşlı yüzük hücreli karsinom)
- ▶ **G4:** İndiferansiye



#### 3.4.2.3. İnvazyon Derecesi

- ▶ Yüksek dereceli displazi/in situ karsinom
- ▶ Tümör lamina propriyaya invaze
- ▶ Tümör muskularis mukozaya invaze
- ▶ Tümör submukozaya invaze
- ▶ Tümör muskularis propriyaya invaze
- ▶ Tümör subserozal bağ dokusuna invaze
- ▶ Tümör serozayı penetre ediyor (viseral periton)
- ▶ Tümör komşu yapıları doğrudan invaze ediyor
- ▶ Tümör visseral periton (seroza) yüzeyini penetre ediyor ve komşu yapıları doğrudan invaze ediyor.

#### 3.4.2.4. Lenfatik/Venöz İnvazyon

- ▶ L0: Lenfatik invazyon yok
- ▶ L1: Lenfatik invazyon var
- ▶ Lx: Lenfatik invazyon değerlendirilemiyor.

Bu parametre bağımsız prognostik faktör olarak henüz gösterilmemiş ancak not edilmesi gereken bir özelliktir.

- ▶ V0: Venöz invazyon yok
- ▶ V1: Mikroskopik venöz invazyon var
- ▶ V2: Makroskopik venöz invazyon var
- ▶ VX: İnvazyon değerlendirilemiyor

#### 3.4.2.5. Perinöral İnvazyon

- ▶ Pn0: Yok
- ▶ Pn1: Var
- ▶ PnX: Değerlendirilemiyor

#### 3.4.2.6. Diğer Bulgular

- ▶ Mikrometastaz ve İzole Tümör Hücreleri
- ▶ Lenf Nodu Reaksiyonları
- ▶ Tümörün İnfiltrasyon Sınırının Değerlendirilmesi
- ▶ Tümöral İnfiltrasyon Gösteren Lenfositler
- ▶ Tümöre Komşu Midenin Durumu



#### 3.4.2.7. Cerrahi Sınırlar:

- ▶ Proksimal/distal cerrahi sınır
- ▶ Omental (radiyal) Sınır
- ▶ Değerlendirilemiyor
- ▶ İnvaziv karsinom yok
- ▶ Küçük omental sınırda invaziv karsinom
- ▶ Büyük omental sınırda invaziv karsinom

Tüm sınırlar invaziv karsinomla tutulu değilse:

İnvaziv karsinomun en yakın cerrahi sınıra (.....) uzaklığı: ..... mm

Cerrahi sınırda displazi mevcut ise belirtilmelidir.

**Radiyal (omental) cerrahi sınır:** Bu sınırlar, mide üzerinde cerrah tarafından çıkarıldıktan sonra küçük kurvatur üzerinde bırakılan omentum minus kısmına ait periton ile kaplı olmayan bölge ile büyük kurvatur üzerindeki omentum majustaki benzer şekilde kalan ve viseral periton ile kaplı olmayan cerrahi sınırlardır.

- ▶ R1: .....
- ▶ CAP: Cerrahi sınırda tümör
- ▶ RCP: Tümör <1 mm
- ▶ R2: Gros tümör varsa

#### 3.4.2.8. Tedavi Etkisi-Neoadjuvan Tedavi

- ▶ Kemoterapi veya radyoterapiye verilen yanıt raporda belirtilmelidir: Öncesinde tedavi; var/yok
- ▶ Post-Neoadjuvan Tedavi Klasifikasyonu AJCC 2017
  - Tam cevap %100; mikroskopik olarak tümör yok, fibrozis/fibroinflamasyon
  - Cevap yok %0; fibrozis/fibroinflamasyon yok, tümör etkilenmemiş
  - İnkomplet cevap; rezidüel tümör hücreleri
  - Aselüler müsin; pozitif cevap (tümör yok)



# 4. TEDAVİ

## 4.1. Patoloji

Cerrahi evreleme AJCC 2017: TNM tanımları: 8. baskı CAP protokole göre hazırlanmıştır.

- ▶ m (multiple primer tümör)
- ▶ r (nüks)
- ▶ y (tedavi sonrası)

### Primer Tümör (pT)

- ▶ pTX: Değerlendirilemiyor
- ▶ pT0: Primer tümör yok
- ▶ pTis: İn situ karsinom/Yüksek dereceli glanduler displazi
- ▶ pT1: Tümör lamina propriya, muskularis mukoza, submukozaya invaze
  - pT1a: Tümör lamina propriya veya muskularis mukozaya invaze
  - pT1b: Tümör submukozaya invaze
- ▶ pT2: Tümör muskularis propriyaya invaze
- ▶ pT3: Tümör subserozal bağ dokusuna invaze, ancak visseral periton veya komşu yapıların tutulumu yok
- ▶ pT4: Tümör serozaya (visseral periton) veya komşu yapılara invaze
  - pT4a: Tümör serozaya (visseral periton) invaze
  - pT4b: Tümör komşu yapılara invaze

### Bölgesel Lenf Nodları: (pN)

- ▶ pNX: Değerlendirilemiyor
- ▶ pN0: Lenf nodu metastazı yok
- ▶ pN1: 1-2 perigastrik lenf nodu metastazı
- ▶ pN2: 3-6 perigastrik lenf nodu metastazı
- ▶ pN3: 7 ve üzeri perigastrik lenf nodu metastazı
  - pN3a: 7-15 perigastrik lenf nodu metastazı
  - pN3b: 16 ve üzeri perigastrik lenf nodu metastazı



## 4. TEDAVİ

### Patolojik lenf nodu incelemesinde dikkat edilmesi gereken hususlar:

- ▶ Çıkarılan lenf nodu sayısı ne kadar çoksa, evrelemeye ve sağ kalıma etkisi o kadar doğru olur.
- ▶ Subserozada yağ dokusu içindeki tümör depozitleri, rezidüel lenf nodu görülmesi de pozitif lenf nodu olarak değerlendirilmelidir.
- ▶ Lenf nodu metastazının mikrometastaz (0.2-2 mm) veya makrometastaz olduğu belirtilmelidir.
- ▶ Metastatik lenf düğümündeki tümör tipi belirtilmelidir.
- ▶ Mide kanserinde ektranodal invazyon, kötü prognozla ilişkilidir, patoloji raporunda belirtilmelidir.

### Uzak metastaz (pM)

- ▶ pM0: Uzak metastaz yok
- ▶ pM1: Uzak metastaz var

*Uzak metastazın yerleşimi belirtilmelidir.*

- ▶ M1\*: En sık karaciğer, periton, bölgesel olmayan (uzak) lenf nodları
- ▶ M1: Pozitif peritoneal sitoloji

*\*Karaciğer, transvers kolon, pankreas, diyaframa direkt invazyonu uzak metastaz kabul edilmemelidir. (T4b kabul edilmelidir). Çünkü T kategorisi invazyon derinliğini, M kategorisi ise hematogen yolla yayılımı göstermektedir.*

Bölgesel olan ve olmayan (M kategorisi) lenf nodları için bkz. **Şekil 9 ve Tablo 1.**

### 4.1.1. Medikal Tedavide Biyo-Belirteçlerin Uygulanması

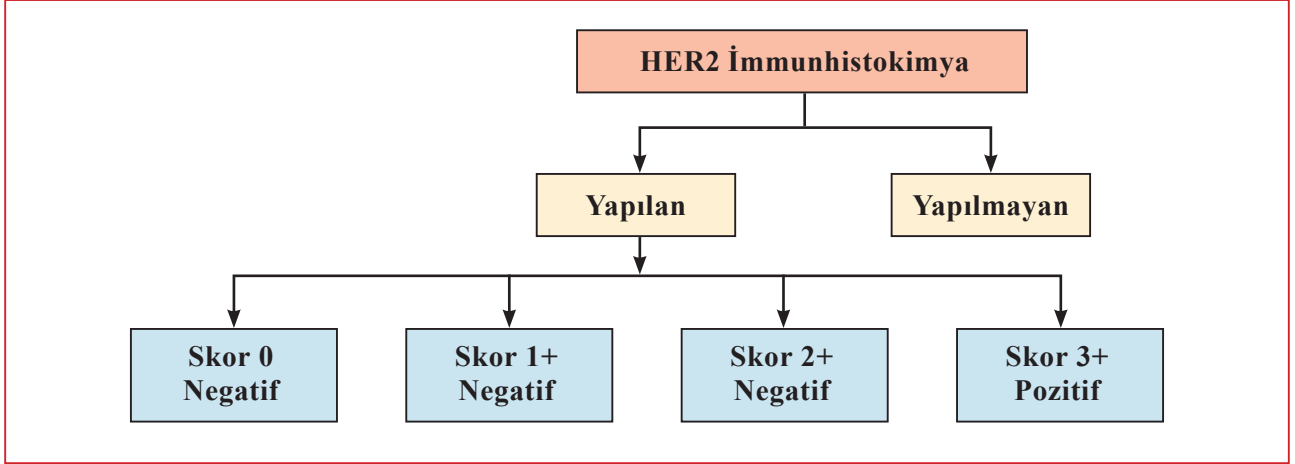
#### HER 2

#### *İmmunhistokimya Çalışması*

HER2 İmmun histokimyasal incelemenin yapıp yapılmadığı belirtilmesi gerekmektedir. Yapıldı ise sonucu pozitiflik durumuna göre belirtilmelidir (Şekil 6). Pozitif membranöz boyanan hücre yüzdesi (%) belirtilmelidir.



## 4. TEDAVİ



Şekil 6. HER2 İmmun histokimyasal incelemesi

### In Situ Hibridizasyon Çalışması:

Aşağıdaki testlerden biri yapılmalı ve amplifikasyonuna [Amplifiye değil (HER2: CEP17 ratio <2.0), Amplifiye (HER2: CEP17 ratio  $\geq$ 2.0)]\* göre değerlendirilmelidir.

- ▶ Fluorescence in situ hibridizasyon (FISH):
- ▶ Chromogenic in situ hibridizasyon (CISH):
- ▶ Silver in situ hibridizasyon (SISH):
  - HER2 gen kopya sayısı/hücre: \_\_\_\_
  - Kromozom 17 (CEP17) içeren hücre sayısı: \_\_\_\_
  - Oran (HER2/CEP17): \_\_\_\_\_

### 4.1.2. PDL-1 (Programmed death ligand 1)

- ▶ Klon
- ▶ Membranöz boyanma
- ▶ Boyanan neoplastik hücre yüzdesi

### 4.1.3. MSI (Mikrosatellit İnstabilite)

PSMR, MLH1, MSH2, MSH6 antikorları uygulanarak immünhistokimyasal yöntemle boyanır.

Nükleer pozitiflik önemlidir. Pozitif kontrol doku ile birlikte değerlendirilmelidir. İnternal kontrolde fibroblast ve lenfoid hücreler dikkate alınmalıdır. Fokal veya yaygın nükleer boyanma, DNA onarım gen ekspresyonlarının indirekt göstergesidir. Kontrol ve normal hücrelerinde nükleer boyanma varken neoplastik hücrelerde boyanma olmaması kayıp lehine değerlendirilir.



### 4.1.4. Herediter Mide Kanseri İçin e-Cadherin Boyanması

*Bkz. Herediter mide kanserinde cerrahi tedavi.*

## 4.2. Endoskopik Tedavi

Erken mide kanseri (EMK), Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti tarafından, 1963 yılında, regional lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza veya submukozaya sınırlı mide adenokarsinomu (T1Nx) şeklinde tanımlanmıştır. Erken evre mide kanserlerinin bir alt grubunda lenfadenektomi ve gastrektomi olmadan endoskopik olarak R0 rezeksiyon yapılmaktadır. Uzak Doğu'da başlayan endoskopik mukozal rezeksiyon teknikleri, erken evre mide karsinomunda öncelikli tedavisi haline gelmiştir. Endoskopik tedavi, hastanın tüm mideyi ve iyi bir yaşam kalitesini korumasını sağlayan minimal invaziv bir tedavidir. Üstelik maliyet genellikle daha düşüktür ve cerrahi ile karşılaştırılabilir.

Endoskopik rezeksiyon yapılmasındaki zorluk derecesi, midedeki lezyonun konumuna bağlıdır. Arka duvar ve küçük kurvatura lokalize lezyonların rezeksiyonu için daha yüksek zorluk göstermektedir. Ab-latif tekniklere karşın endoskopik rezeksiyon doku örneklerinin değerlendirilmesine izin verir. Böylece erken mide kanseri için en uygun evreleme yöntemi haline gelir. Ayrıca endoskopik tedavi, gerekirse bir sonraki cerrahi tedaviyi engellemez.

Endoskopik rezeksiyon, patoloğun invazyon derinliğini, diferansiyasyon derecesini, lenfatik ve vasküler tutulumu değerlendirmesini sağlar. Böylece lenf düğümlerinde metastaz riskinin tahmin edilmesini sağlar.

Kullanılan ana endoskopik teknikler endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyondur (ESD). Histolojik ve morfolojik bulgulara göre mide karsinomu diferansiye (intestinal) ve indiferansiye (diffüz) olabilir.

### 4.2.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

Günümüzde endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), yüzeysel lezyonlar için etkili ve güvenli bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Spesifik endoskopik deneyim gerektirir ve tekniğin uygulanması sırasında ortaya çıkabilecek olası komplikasyonları çözmeye çalışmak için endoskopistin hazırlıklı olması gerekmektedir. Son yıllarda farklı EMR teknikleri tanımlanmış olup şu şekilde sıralanabilir:

- (1) Strip biyopsisi; küçük lezyonları çıkarmak için tasarlanan bu rezeksiyon tekniği, çift kanallı bir endoskop kullanılmasını gerektirir. Aynı anda rezeksiyon sağlamak için bir polipektomi snare ve bir biyopsi forsepsi kullanır,
- (2) Endoskopik çift snare polipektomi; başlangıçta erken özofagus kanserinin rezeksiyonu ve daha sonra erken mide kanserinin rezeksiyonu için 1992'de geliştirilen şeffaf plastik bir kap kullanarak EMR,
- (3) Bir ligasyon cihazı kullanarak EMR (Çok bantlı mukosektomi).





## 4. TEDAVİ

Lezyonların en-blok çıkarılması ESD'ye göre daha az oranda görülmektedir. Tek parça veya parça parça (piece-meal) olarak çıkarılabilmektedir. Bununla birlikte, 20 mm'den büyük lezyonlarda, parça parça rezeksiyon gerekebileceğinden nüks oranı artabilir. Bu nedenle EMR, endoskopik rezeksiyon için standart kriterleri karşılayan EMK'li hastalarda tercih edilen prosedürdür. EMR ile tedavi tam rezeksiyon sağlamak için EMK ile örneğin kenarı arasında en az 2 mm'lik uygun bir mesafe gerekir.

### 4.2.2. Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)

Endoskopik submukozal direksiyon (ESD); daha büyük EMK'nin en-blok rezeksiyonunu mümkün kılan, EMR'nin parça parça rezeksiyonunu önleyen ve dolayısıyla nüks riskini önleyen karmaşık ve zorlu endoskopik tedavi tekniğidir. Temel endikasyonu EMR'ye benzer şekilde, lenf nodu metastazı riski olmayan yüzeysel tümörlerin rezeksiyonudur. ESD kesin histolojik tanı sağlayabilir ve aynı zamanda nüks oranını azaltabilir. ESD'nin dezavantajı teknik zorlukta yatmaktadır. Teknik açıdan ESD, EMR'den daha zordur ve daha fazla “hazırlık” gerektirir. Bu teknik, EMR'ye göre yüksek komplikasyon oranları ve uzun bir prosedür süresi ile de ilişkilidir. Standart ESD işlemi tek bir aksesuar kanallı endoskop ile gerçekleştirilir. Tipik işlem sırası şunlardır: işaretleme, lezyon etrafının insizyonu, eşzamanlı hemostaz ile submukozal diseksiyondur. Standart ESD için IT, dual gibi özelleşmiş iğne bıçakları ve normal salin, gliserol ve hyaluronik asit gibi çeşitli submukozal solüsyonlar gerektirir.

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), on yıldan daha uzun bir süre önce Japonya'da uygulanan bir endoskopik tedavidir. Herhangi bir boyut sınırlaması yapılmaksızın yüzeysel neoplazmların en-blok rezeksiyonu için yeni bir yöntem olarak ortaya çıktı. Önce Doğu Asya'ya, sonra Avrupa'ya ve dünyanın geri kalanına doğru yayıldı.

Çok düşük lenf nodu metastazı riski nedeniyle endoskopik rezeksiyon için göz önünde bulundurulması gereken lezyonlar aşağıdaki gibidir (Şekil 10-11).

- ▶ Büyüklüğünden bağımsız olarak invaziv olmayan neoplazi (displaziler),
- ▶ İntramukozal diferansiye tip adenokarsinom, ülserasyon olmadan (genişlik  $\leq 2$  cm mutlak endikasyon,  $>2$  cm genişletilmiş endikasyon),
- ▶ İntramukozal diferansiye tip adenokarsinom, ülserasyon, genişlik  $\leq 3$  cm (genişletilmiş endikasyon),
- ▶ İntramukozal indiferansiye tip adenokarsinom, genişlik  $\leq 2$  cm (genişletilmiş endikasyon),
- ▶ Superfisiyal submukozal invazyonlu diferansiye tip adenokarsinom (sm1,  $\leq 500\mu\text{m}$ ) ve büyüklüğü  $\leq 3$  cm olan (genişletilmiş endikasyon).

Japonya klavuzlarına göre, ESD için lezyonların mutlak endikasyon boyutu,  $\leq 2$  cm olarak düşünülmektedir.



### 4.2.2.1. Güvenlik

ESD ile ilişkili advers olayların yönetimindeki farklı yaklaşımları karşılaştıran bir çalışma yoktur. ESD serilerinin çoğunda kanama ve perforasyon en sık görülen komplikasyonlardır. Çoğu zaman cerrahi olmadan konservatif olarak tedavi edilirler.

ESD sırasında kanama genellikle işlem sırasında veya işlemten sonra (gecikmiş) olarak sınıflandırılır. İşlem esnasında olan kanamalarda genellikle endoskopik koagülasyon sağlanır.

Gecikmiş kanama olursa, standart endoskopik hemostaz yöntemleri kullanılarak (hemoklipler, termal) koagülasyon sağlanır. Nadiren de cerrahi gerekebilir.

Perforasyonlar mide ESD'sinde %1-4 oranında bildirilmiştir. Genellikle endoskopik klipslerle kapatılıp işlem devam edilip tamamlanmaktadır.

Endoskopik rezeksiyon tekniklerini cerrahi ile karşılaştıran veriler sınırlıdır. Az sayıda hasta ve yüksek oranda seçilmiş endoskopik olgu ile yapılan ilk iki çalışmada sağ kalımda herhangi bir fark bulunamamıştır.

ESD'nin cerrahi ile karşılaştırıldığı kohort çalışmada, cerrahi olan hastalarda ESD yapılanlara göre daha uzun operasyon süresi, daha uzun hastanede yatış süresi ve daha yüksek komplikasyon oranının saptandığı bildirilmiştir. Onkolojik sonuçlar ve sağ-kalım oranları erken mide kanseri tedavisinde ESD'nin ilk tercih edilecek tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir.

### 4.2.3. Tam Kat Rezeksiyon (EFTR)

Son zamanlarda, endoskopik submukozal diseksiyon, oral endoskopik miyotomi ve submukozal tünel endoskopik rezeksiyonu gibi teknolojik ilerlemeler, terapötik endoskopinin lüminal tedaviden ekstralüminal neoplazi tedavisine uzatılmasını sağlamıştır. Endoskopik tam kalınlıkta rezeksiyonun (EFTR) performansı, lüminal ve ekstralüminal neoplazilerin yeterli rezeksiyon marjları ile en-blok rezeksiyonunu sağlamıştır. EFTR şu anda gastrointestinal stromal tümörler, endoskopik rezeksiyondan sonrası submukozal enjeksiyon ile şişmeyen (non-lifting), tekrarlayan adenom veya erken gastrointestinal sistem neoplazileri tedavisinde endikedir. EFTR teknikleri, EMR/ESD işlem öncesi skarlaşma veya önceki cerrahi alandaki yoğun submukozal fibrozli erken gastrointestinal neoplazinin tedavisi için de uygulanabilir.

### 4.2.4. Endoskopik Rezeksiyon Öncesi Değerlendirme

Mide endoskopik rezeksiyonun fizibilitesini belirlemek için deneyimli bir endoskopist tarafından ideal olarak kontrastlı veya dijital kromoendoskopi ile yüksek kaliteli bir endoskopi önerilmektedir. Endoskopik rezeksiyon öncesi mide yüzeysel lezyonların değerlendirilmesi için US, BT veya diğer prosedürler rutin olarak önerilmez. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve/veya miniprob yüksek frekanslı EUS en-



## 4. TEDAVİ

doskopik değerlendirmeye ek olarak submukozal invazyon derinliğini doğrulaması açısından önemlidir. Endoskopik rezektabiliteyi öngörmek için endoskopik değerlendirmenin EUS'a ile karşılaştırmalı bir çalışmada açıkça endoskopi tercih edilmekle birlikte EUS bulguları ile birlikteliği önemli oranda doğruluğu arttırmaktadır. Birçok doğu ülkesinde ESD öncesi EUS'un performansı, endoskopik rezeksiyona uygun bir lezyon için düşünülmemekte iken, çoğu batı ülkesinde EUS genellikle tedaviden önce önerilmektedir.

Abdominal BT, mide kanseri için evreleme sürecinin bir parçasıdır. Erken mide kanseri tanısında endoskopik bulgular daha kıymetli görünmektedir.

Endoskopik inceleme; sadece mukozal hastalıkla ilişkili bulgular; yüzeyin protrüzyonu, depresyonu, hafif marjinal yükselmesi ve foldların düzgün sivrilmesini içerir. Öte yandan, submukozal hastalığa işaret eden bulgular ise düzensiz bir yüzey, belirgin marjinal yükselme ve topaklanma, ani kesilme veya foldların füzyonunu içermektedir. Magnifiye ve kontrastlı veya dijital kromoendoskopi ile endoskopik tanı ve evrelendirme sağlanır. R0 rezeksiyonu elde edilmesinde önemli olabilecek faktörlerin ve tümör sınırlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Lezyon endoskopik olarak (EUS ve/veya miniprob yüksek frekanslı EUS ile teyit edildikten sonra) değerlendirdikten sonra endoskopik tedavi endikasyonunu sağlıyorsa ESD işlemi önerilmektedir.

### 4.2.5. Teknik ve Histolojik Sonuçlara Göre Lezyonların Yönetimi

- ▶ Ülserasyon veya lenfovasküler invazyon olmaksızın, displastik lezyonların veya intestinal tip intramukozal adenokarsinom en-blok R0 rezeksiyonu küratif olarak düşünülmelidir.
- ▶ Ülserasyonlu intestinal tip intramukozal adenokarsinomun  $\leq 30$  mm veya submukozun üst  $500\mu\text{m}$  (sm1) sınırlı  $\leq 30$  mm'lik submukozal adenokarsinom ve lenfovasküler invazyon olmadan en-blok rezeksiyonu, çok düşük lenf nodu metastazına sahiptir ve örneklerin çoğunda küratiftir.
- ▶  $\leq 20$  mm'den küçük, ülseri olmayan intramukozal kötü difreansiye tümörlerin en-blok R0 rezeksiyonu çoğunda küratiftir ve sürveyans bir seçenektir. Bununla birlikte, kötü diferansiye/diffüz tipte karsinomlarda gastrektomi, multidisipliner bir yaklaşımla, her zaman bireysel olarak (hastanın yaşı ve tercihi ve eşlik eden morbiditeleri dikkate alınarak) verilen kararlar göz önünde bulundurulmalıdır.
- ▶ Lenfovasküler invazyon, sm1'den daha derin infiltrasyon ( $>500\mu\text{m}$ ), pozitif vertikal marjın olması,  $> 30$  mm'den tümörde ülser özellikleri veya submukozal invazyonun olduğu durumlarda cerrahi önerilir.
- ▶ Pozitif bir horizontal sınır varsa veya rezeksiyon piece-meal ise, fakat submukozal invazyon yok ve başka yüksek risk kriterleri karşılanmadıysa, ameliyat yerine endoskopik sürveyans ve gerektiğinde yeniden endoskopik tedavi önerilmektedir.



## 4. TEDAVİ

- ▶ EMR ve ESD arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda gösterildiği gibi, ESD başarısı, en-blok rezeksiyon için %95 – %98, 5 yıllık sağkalım için %83 – %97 arasındadır. Erken mide kanseri için ESD serisinin uzun süreli takibi, klasik ve genişletilmiş kriterler karşılaştırıldığında, sağ kalımda farklılıklar göstermese de, küratif rezeksiyon oranlarının daha düşük olduğu ve genişletilmiş kriter grubunda cerrahi ihtiyacı olan nüksün anlamlı olarak daha yüksek olduğu doğrulanmıştır. Böylece, genişletilmiş kriterlere (özellikle ülser, minimal submukozal invazyon veya indiferansiye karsinomlar) sahip en-blok R0 rezeksiyonundan sonra, gastrektomi seçeneğinin hasta ile tartışılması ve hastanın tercihi, ko-morbiditeleri ve diğer prosedürlerden elde edilen bilgiler dikkate alarak (örneğin şüpheli lenf bezleri durumunda BT) karar verilmelidir. Hastaya tedavisiz takip, endoskopik ya da cerrahi tedavi planlanmalıdır. ESD ile rezeksiyonun inkomplet olduğu durumlarda (pozitif rezeksiyon sınırları, submukoza veya muskularis invazyonu, lenfovasküler invazyon) cerrahi düşünülmelidir (perigastrik nodal rezeksiyon ile gastrektomi). Laparoskopik perigastrik nodal rezeksiyonun rolü açıkça belirlenememiştir, ancak alternatif olarak düşünülebilir.

### 4.2.6. Küratif Endoskopik Rezeksiyon Sonrası Gözetim (Sürveyans)

Kılavuzlar, küratif bir ESD'den sonra planlı, 3-6 ay sonra ve sonrasında yıllık olarak endoskopik kontrol önermektedir. Eğer küratif ESD genişletilmiş endikasyonlara (ülserasyon, submukozal veya indiferansiye tümörler) göre yapıldıysa, evrelemek için abdominal BT düşünülmelidir.

Cerrahi için kriterlere uymayan piece-meal rezeksiyon veya pozitif lateral marjların varlığından sonra, 3 ila 9 ay ve sonrasında da yıllık olarak biyopsili endoskopi yapılması önerilmektedir.

Erken evre mide kanseri tedavisinde başarılı ESD sonrası hastaların uzun süreli takibi, bu hastaların senkronize veya metakronöz mide neoplastik lezyonlar gelişmesinde %10 ila %20 arasında yüksek riskli olduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre, Japon kılavuzları ayrıca tüm hastalarda yıllık veya iki yılda bir endoskopi yapılmasının yanı sıra genişletilmiş endikasyona sahip olup endoskopik tedavi edilen hasta alt grubunda abdominal BT ile tarama da önermektedir.



#### 4. TEDAVİ

Derinlik	Mukozal Kanser				Submukozal Kanser	
	Ülser Yok		Ülser Var		SM1	SM2
Histoloji	≤20 mm	>20 mm	≤30 mm	>30 mm	≤30 mm	Herhangi genişlik
Diferansiye						
İndiferansiye						


SM1: Submukozanın üst üçte birine tümör invazyonu (≤500 µm),

SM2: Submukozanın orta üçte birine (>500 mikron) tümör invazyonu,

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon,

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon.

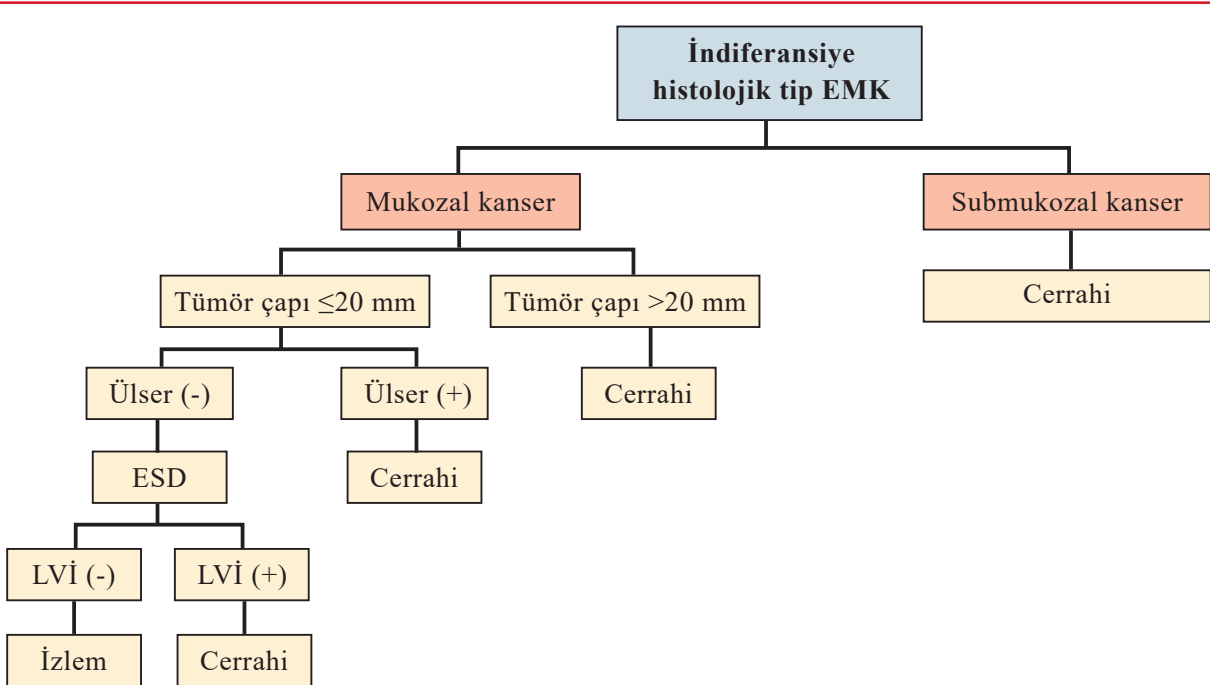
 EMR veya ESD için mutlak endikasyon

 ESD için genişletilmiş endikasyon

 Cerrahi düşünülebilir

 Cerrahi (Gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu)

Şekil 7. Endoskopik mukozal rezeksiyon ve erken mide kanseri için endoskopik submukozal diseksiyon için mutlak ve genişletilmiş endikasyon.



EMK: Erken mide kanseri,

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon,

LVİ: Lenfovasküler invazyon.

Şekil 8. İnvazyon derinliği, tümör büyüklüğü, ülserasyon ve lenfovasküler invazyon göre indifferansiye tip erken mide kanseri için tedavi algoritması.



### 4.3. Cerrahi

#### 4.3.1. Hasta Hazırlık Süreci ve Sınıflama

Mide kanseri ameliyatları majör morbidite ve mortalite ile seyredabilen cerrahi girişimlerdir. Hastaların ameliyat öncesindeki uygun ve yeterli değerlendirilmeleri, ameliyat esnasındaki ve sonrasındaki dönemin sıkıntısız geçmesine yardımcı olur. Bu yüzden her hasta bireysel olarak ele alınmalı ve bu bireysel özelliklerine göre tıbbi ve mide kanseri için uygunluğunun değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Mide kanseri ameliyatı öncesi her hastanın mutlaka anestezi uzmanı tarafından ameliyat performansı açısından değerlendirilmesi gerekir. Ek olarak hastanın yandaş hastalıkları varsa ameliyat öncesi gerekli klinik konsültasyonlarının tamamlanması gereklidir. Bu tamamlanan konsültasyonlar ve diğer hasta parametreleri doğrultusunda, hasta ile hastalığı ve ameliyatın riskleri paylaşılarak mutlaka hastadan ameliyat için imzalı aydınlatılmış onam formu alınmalıdır.

Hastanın mutlaka anamnez, fizik muayene, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanmalı ve gastrointestinal sistem dışındaki diğer sistemlerin tümünün muayenesi yapılmalıdır.

#### 4.3.2. Mide Kanseri Evrelemesine Göre Sınıflama

Mide kanseri evrelemesine göre sınıflama; erken evre mide kanseri, ileri evre mide kanseri ve metastatik mide kanseri olmak üzere 3 şekilde yapılmaktadır.

**Anatomik yerleşimine göre sınıflama:** Gastrik adenokarsinoma anatomik yerleşimine göre, özofago-gastrik bileşke (ÖGB) tümörleri ve gastrik tümörler olmak üzere 2 subtipten oluşur.

ÖGB adenokarsinom tanılı tümörler, Siewert ve ark. yaptığı ve kendi ismi ile anılan Siewert sınıflaması ile 3 tip'e ayrılmış olup Tip I tümörler, özofagus adenokarsinomu gibi değerlendirilerek tedavi edilmektedir. Tip II ve Tip III ÖGB tümörleri ise mide tümörü gibi tedavi edilmektedir.

Japonya'da ise NİSHİ sınıflaması kullanılmaktadır. Buna sınıflamada tümörün episentrik noktasının yerleşim yerine göre özofagogastrik bileşke 2 cm altı ve üstü arasındaki tümörler histolojik subtipinden bağımsız olarak ÖGB tm'leri olarak tanımlanmaktadır.

##### 4.3.2.1. Erken Evre Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi

Endoskopik rezeksiyon, ya endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) için geliştirilen kriterleri karşılayan (kriterler daha önce endoskopik tedavi bölümünde bahsedilmektedir), seçilmiş hastalar için bir seçenektir. Kriterlere uymayan erken evre mide kanserli hastalar, gastrektomi ile tedavi edilmelidirler. Erken evre mide kanserinde endoskopik tedaviler ve seçim kriterleri protokolün endoskopik tedavi bölümünde bahsedildiği için bu bölümde sadece cerrahi tedavi tartışılacaktır.



## 4. TEDAVİ

Preoperatif evreleme sırasında saptanan veya yüksek oranda şüpheli lenf nodu tutulumu olan erken evre mide tümörü olan hastalara gastrektomi + lenf nodları disseksiyonu yapılması önerilmektedir. Lenf nodlarının disseksiyonu bu hastalarda önemli prognositik faktörlerden birisidir.

Erken evre mide kanserinde endoskopik tedavi yerine veya işlem sonrasında cerrahi tedavinin tercih edilmesi gerektiği diğer durumlar ise;

- ▶ Başarılı endoskopik rezeksiyon (EMR veya ESD) yapılamayan tümörler (parça-parça çıkarılabilmemiş, cerrahi sınırı değerlendirilemeyen veya cerrahi sınır pozitifliği devam edenler),
- ▶ Mukozaya sınırlı fakat undifferansiye (kötü differansiye veya taşlı yüzük hücreli) tip adenokarsinom patolojisine sahip tümörler,
- ▶ Herhangi bir boyutta, herhangi bir histolojide submukozal uzanan tümörler,
- ▶ Primer tümör patolojisinde lenfovasküler invazyon varlığının saptanması,
- ▶ EMR ve ESD yapabilecek uzmanların bulunmadığı durumlar,

şeklinde sıralanabilir.

### 4.3.2.1.1. Erken Evre Mide Kanseri İçin Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Erken evre mide kanseri için uygulanacak cerrahi, ileri evre mide kanserleri için geçerli olanlarla aynı temel prensiplere sahip olup cerrahi planlamada; total veya subtotal gastrektomiye, lenf nodu disseksiyonunun genişliğine, yapılış tekniğine (laparoskopik/robotik veya açık cerrahi) hastanın ve tümörün preoperatif değerlendirilmesi sonrasında karar verilmelidir.

Tümörün midedeki konumuna bağlı olarak subtotal veya total gastrektomi yapılır. Genellikle midenin üst üçte birinde bulunan lezyonlar için total gastrektomi ve alt üçte ikisinde yer alan lezyonlar için subtotal gastrektomi yapılır.

Laparoskopik cerrahi, deneyimli merkezlerde yapıldığında açık gastrektomiye teknik olarak uygun bir alternatif olabilir. Erken gastrik kanser için laparoskopik ve açık gastrektomiye karşılaştıran çok sayıda randomize ve randomize olmayan karşılaştırmalar ve bunların meta-analizi sonuçlarında laparoskopik cerrahinin intraoperatif kan kaybını, postoperatif ağrıyı, hastanede kalış süresini ve postoperatif morbiditeleri azalttığı sonucuna varılmıştır. Açık cerrahi ile karşılaştırıldığında benzer sayıda lenf nodu çıkarılmasına ulaştığı görülmüştür. Bununla birlikte, onkolojik sonuçların açık gastrektomi ile elde edilenlerle karşılaştırılabilir olduğuna kesin olarak karar verebilmek için randomize kontrollü geniş hasta serili çalışmalara ve bunların uzun dönem onkolojik sonuçlarına ihtiyaç vardır.

### 4.3.2.2. İleri Evre Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi

Erken evre mide kanseri olmayan, vücutta uzak metastazı saptanmamış ve submukozayı aşmış olan epitelyal tümörlerdir. Eğer ortaya konan metastatik bir hastalık yoksa mide tümörlerinin temel tedavisi





cerrahi rezeksiyondur. Küratif amaçlı bir rezeksiyonda proksimal, distal ve lateral cerrahi sınırlar temiz olmalıdır. Lenf nodlarının ve yapışık çevre organların en blok rezeksiyonuyla birlikte  $\geq 3-5$  cm makroskopik negatif bir cerrahi sınır sağlanmalıdır. Proksimal gastrik lezyonlarda total gastrektomi ve bölgesel lenfadenektomi, mide ortasındaki tümörlerde bölgesel lenfadenektomi ile beraber total gastrektomi, distal tümörlerde standart ameliyata uygun lenfadenektomi ile birlikte distal subtotal gastrektomidir.

Gastrik kanser rezeksiyonunda splenektomi veya pankreatektomi eklenmesinin sağkalımı katkı sağlamadığı ve morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterildiği için rutin olarak rezeksiyona eklenmesi önerilmemektedir. Sadece pankreas veya dalağa direkt tümör yayılımı kanıtı varsa bu organların rezeksiyonu düşünülmelidir.

### 4.3.3. Evreleme Laparoskopisinin Yeri

Laparoskopik evreleme, BT veya EUS'dan daha invaziv olmasına rağmen karaciğer yüzeyini, periton ve lokal lenf nodlarını doğrudan görme ve şüpheli lezyonların biyopsisine izin verme avantajına sahiptir. Gereksiz laparotomiden kaçınılarak radyolojik olarak saptanamayan metastatik hastalığı tanımlayabilir. Laparoskopide periton metastazları, negatif bilgisayarlı tomografili gastrik kanserli hastaların %20 ila 30'unda saptanmaktadır. Evreleme laparoskopisine ihtiyaç duyan hastaların seçimi tartışmalıdır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN) son klavuzunda, geleneksel radyografik ve EUS evrelemesinden sonra loko-rejyonel hastalığı (M1 hastalık ve T1a evresi dışında) olan hastalar için evreleme laparoskopisini önermektedir. Aynı klavuz tanısal laparoskopinin, neoadjuvan tedavi alması planlanan bütün mide kanserli hastalarda (örneğin, T3 tümör veya N1 lenf nodu pozitifliği olan hastalarda) uygulanmasını önermektedir. Ek olarak, evreleme laparoskopisi sırasında periton sitoloji de mutlaka alınmalıdır.

### 4.3.4. Peritoneal Sitolojinin Yeri

Mide kanserinde metastatik hastalık yokluğunda pozitif periton sitolojisi, cerrahi sonrası peritoneal karzinomatoz için özellikle yüksek riskli olan ve gastrektomi yapıldığında hastaliksız yaşam süresi kısa olan bir grup hastayı tanımlamaktadır. Bununla birlikte bu hastalarda gastrektominin faydası klinik çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar, bu tür hastalara basınçlı sıcak kemoterapi uygulaması (PIPAC) ve hipertermik intraperitoneal peritoneal kemoterapi (HIPEC) tedavilerinin cerrahi tedavi öncesi eklenmesinin erken dönem sonuçlarının başarılı olduğunu göstermekte olsada bu tedavinin protokol olarak önerilmesi için prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

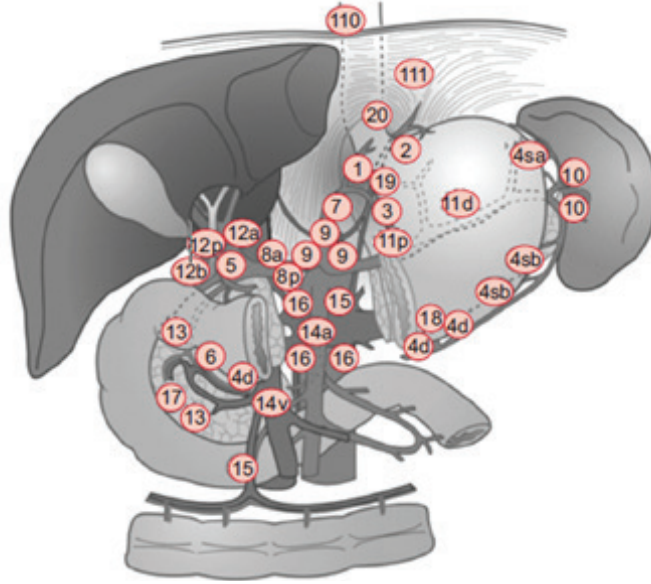
Pozitif peritoneal sitoloji alınan hastalarda cerrahi tedavi öncesi neoadjuvan kemoterapi sonrası tekrar tanısal laparoskopi yapıp işlemde alınan peritoneal sitolojisi negatife dönüşen ve metastatik hastalık kanıtı bulunmayan çok az sayıdaki hasta, uzun süreli hastaliksız sağkalım sağlayabildiğinden küratif cerrahi işlem için uygun olduğu bildirilmektedir. Ancak bu tedavinin de protokol olarak önerilmesi için prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



### 4.3.5. Lenf Nodu Disseksiyonu

Midenin lenf akımının drene olduğu lenf nodlarında tümör depoziti varlığı ve tümörlü lenf nodu sayısı en önemli prognostik göstergelerden biridir. Bu sebeple gastrik kanser rezeksiyonu serilerinde lenfadenektominin yetersizliği nüks açısından risk faktörü olarak gösterilmektedir.

Midenin drenajını sağlayan lenf nodu istasyonları Japon cerrahlar tarafından 16 istasyona bölünmüştür. 1 ila 6 numaralı istasyonlar perigastrik lenf nodları ve geri kalan 10 istasyon ise ana damarlar üzerinde, pankreasın arkasında ve aort boyunca uzanan büyük damarlara bitişik lenf nodu istasyonlarıdır (Şekil 9 ve Tablo 1). Tümörün yerleşimine göre rejyonel lenf nodlarının gruplandırılması değişkendir.



Şekil 9. Mide drenajını sağlayan lenf nodu istasyonları



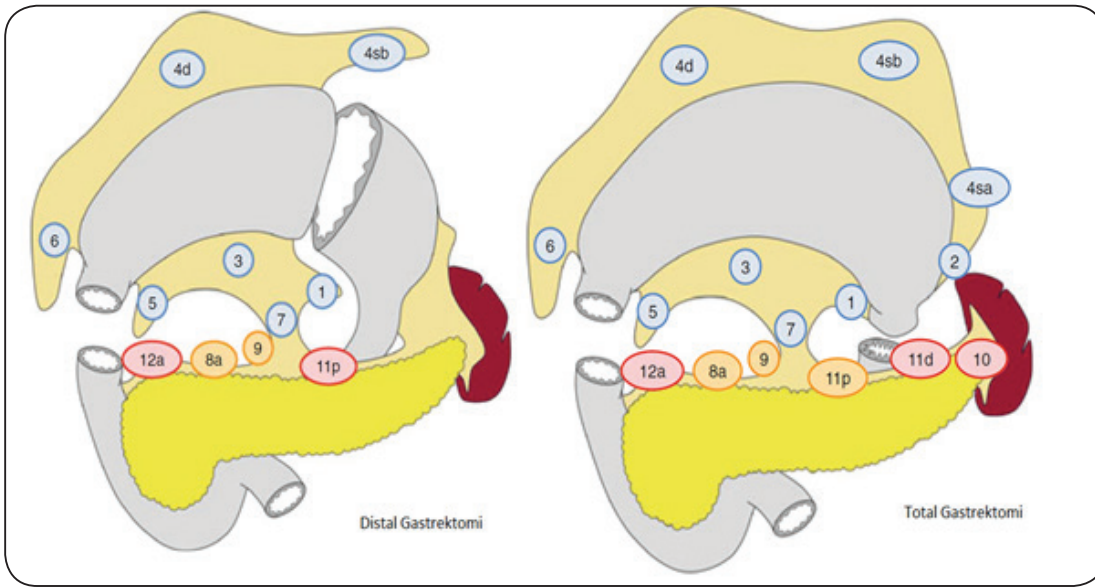
#### 4. TEDAVİ

**Tablo 1. Midenin kanserinde tariflenen mide drenajını sağlayan lenf nodu istasyonlarının tanımları**

Lenf Nodu İstasyonu (No.)	Tanım
1	Sağ parakardiyal
2	Sol parakardiyal
3	Küçük kurvatur
4sa	Kısa gastrik
4sb	Sol gastroepiploik
4sd	Sağ gastroepiploik
5	Suprapilorik
6	İnfrapilorik
7	Sol gastrik arter
8a	Ana hepatik arter anterioru
8p	Ana hepatik arter posterioru
9	Çölyak Arter
10	Splenik hilum
11p	Splenik arter proksimali
11d	Splenik arter distali
12a	Hepatoduodenal ligaman sol tarafı
12b,p	Hepatoduodenal ligaman posterioru
13	Retropankreatik
14v	Süperior mezenterik ven
14a	Süperior mezenterik arter
15	Middle kolik
16a1	Aortik hiatus
16a2,b1	Para-aortik, middle
16b2	Paraaortik, kaudal

D1 lenfadenektomi, sadece perigastrik lenf nodlarının sınırlı bir diseksiyonu anlamına gelir (1 ila 7 arasındaki istasyonlar). Japon literatüründe D1 + lenfadenektomi tariflenmiş olup D1 lenfadenektomi istasyonlarına ek olarak 8a, 9 ve 11p istasyonlarının çıkarılmasını tarif etmektedir.

D2 lenfadenektomi, D1 lenf nodları diseksiyonuna ek olarak sol gastrik, ana hepatik, çölyak ve splenik hilum ve splenik arter üzerindeki düğümlerin çıkarılmasını gerektiren genişletilmiş bir lenf düğümü diseksiyonudur. D2 diseksiyon ile çıkarılması gereken lenf nodları Şekil 10'da gösterilmiştir.



**Şekil 10. Cerrahi tipine göre D2 diseksiyonda çıkarılması gereken lenf nodları**

D3 diseksiyonu, superextended lenfadenektomidir. Terim D2 lenfadenektomi artı porta hepatis çevresi ve periaortik bölgelerdeki lenf düğümlerinin çıkarılmasını tanımlamak için kullanılmış (1'den 16'ya kadar olan istasyonlar) olup bazı yazılarda ise D3 lenfadenektomi terimi D2 lenfadenektomiye ek olarak sadece paraaortik nodal diseksiyonunu (PAND) belirtmek için kullanılmaktadır.

Uzun yıllardır gastrik kanser için gastrektomi sırasında çıkarılması gereken bölgesel lenf düğüm istasyonlarının optimal derecesi yoğun olarak tartışılmaktadır. Bu sebeple birçok çalışma cerrahi esnasında D1&D2&D3 diseksiyon ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

D2 veya D3 diseksiyonun D1 diseksiyonuna üstünlüğü Will Rogers isimli cerrahın tanımladığı "Oki Fenomeni" adlı evre kayması fenomenine göre; daha fazla sayıda lenf düğümünün hassas bir şekilde çıkarılmasının hastalığın evresini daha doğru belirleyeceği ve bu düğümleri çıkarmadaki başarısızlığın sonucu üçte bir hastada hastalıklı olan lenf nodunun geride bırakılmasına ve evrenin olduğundan daha düşük olarak belirlenmesine neden olmaktadır.



## 4. TEDAVİ

Günümüzde randomize prospektif çalışmaların sonucunda D2 lenfadenektominin hastalıksız sağkalım üzerindeki olumlu etkisi göz önüne alındığında, büyük kanser merkezlerinin çoğu, D1 diseksiyon yerine D2 lenf nodlarının diseksiyonunu önermekte ve uygulamaktadır.

Buna karşılık, D3 (paraaortik) lenfadenektominin, D2 lenf nodları diseksiyonu üzerinde sağkalım kazancı sağladığına dair kanıt gösterilememiş olup aksine D3 lenfadenektominin daha yüksek perioperatif mortalite ile ilişkili olduğuna dair kanıtlarda mevcuttur.

Pozitif düğümlerin bulunduğu istasyonun yerleşim yeri medyan sağkalımı anlamlı şekilde etkilememiştir. En az 15 lenf düğümü analiz için mevcut olması koşuluyla pozitif lenf düğümlerinin sayısının sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olacağı gösterilmiştir.

AJCC (8. baskı) evreleme kılavuzu, en az 16 bölgesel düğümün patolojik olarak değerlendirilmesini önermektedir, ancak daha fazla düğümün (30 veya daha fazla) çıkarılması ve değerlendirilmesi arzu edilmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2. AJCC (8. baskı) evreleme kılavuzu, mide kanseri klinik evrelemesi**

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N 1, N2 veya N3	M0	IIA
T2	N 1, N2 veya N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N 1, N2 veya N3	M0	III
T4a	N 1, N2 veya N3	M0	III
T4b	Herhangi N	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

NCCN tarafından yayınlanan son klavuzda da, gastrik kanser rezeksiyonunun, tümörün yerleşimine göre perigastrik (D1) lenf düğümlerini ve ayrıca sol gastrik arter, ortak hepatik arter, çölyak arter, splenik hilum ve splenik arter boyunca olanlar dahil olmak üzere (D2 lenf düğümlerinin) bölgesel lenfatiklerin tümünün çıkarılmasını ve yeterli lenf nodu diseksiyonu için 16 veya daha fazla lenf bezinin incelenmesinin gerektiğini vurgulamaktadır.



Sonuç olarak Dutch çalışmasının ve 2015 Cochrane incelemesinin en son analizine, NCCN güncel klavuzu ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) güncel klavuzlarına da dayanarak, D2 diseksiyon günümüzde operable mide kanseri hastalarında cerrahi rezeksiyonda standart tedavi protokolüdür.

### 4.3.6. Erken Mide Kanseri Tedavisinde Sentinel Lenf Nodu (SLN) Biyopsisi

Asya'daki seçilmiş hastanelerde (özellikle Japonya'da), küçük (<4 cm) klinik evre T1 veya 2, N0 (cT1/2N0) mide kanserli hastalara çalışma amaçlı SLN biyopsisi tedavide sunulmaktadır. Ancak standart lenfadenektomi ile SLN biyopsisini karşılaştıran iki prospektif çalışma ve diğer retrospektif çalışmaların sonuçları bu işlemin yapılabilmesi için olumsuz veriler (yalancı negatiflik oranı ve skip metastaz oranları yüksek) bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı günümüzde erken mide kanseri için SLN haritalamanın kullanımı uygun görünmemekte olup gelecekte kullanılması ile ilgili prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalarla üstünlüğünün veya standart tedavi ile benzerliğinin kanıtlanmasına ihtiyaç vardır.

### 4.3.7. Para-Aortik Lenf Nodlarının Pozitifliğinde "Konversiyon Cerrahi"

Mide kanserinde konversiyon cerrahisi güncel bir cerrahi konusu olup Japonya'da yapılan bir Faz II çalışmada, klinik olarak paraaortik lenf nodu pozitifliği olan bir grup hastaya neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal cerrahi ve D2+PALN diseksiyonu yapıldığında 3 yıllık survinin %59'lara kadar çıktığı bildirilmiştir.

Sınırlı sayıda Faz II çalışmalarla da bu çalışma desteklenmiş olup bunların sonucunda paraaortik lenf nodu pozitif olan hastalarda uygun kemoterapi protokolünün neoadjuvan tedavi olarak verilmesi sonrası sınırlı sayıda hastada eğer paraaortik lenf nodları negatifleşmiş ise radikal cerrahi ile D2+paraaortik lenfadenektominin survival avantajı sağlayacağını savunmuşlardır. Japonların bu konuyla ilgili Faz III çalışması olan JCOG1002 daha sonuçlanmamış olup cerrahide protokol oluşturabilmek için bu çalışmanın sonuçlarının uygun olacağı kanaatindeyiz.

### 4.3.8. Mide Kanserinde Minimal İnvaziv Cerrahinin Yeri

Laparoskopik cerrahi ve robotik cerrahi deneyimli merkezlerde uygun hastalarda yapıldığında açık gastrektomiye teknik olarak uygun bir alternatif olabilir.

Erken gastrik kanser için laparoskopik ve açık gastrektomiye karşılaştıran çok sayıda randomize ve randomize olmayan karşılaştırmalar ve bunların meta-analiz sonuçlarında laparoskopik cerrahinin intraoperatif kan kaybını, postoperatif ağrıyı, hastanede kalış süresini ve postoperatif morbiditeleri azalttığı sonucuna varılmıştır. Açık cerrahi ile karşılaştırıldığında benzer sayıda lenf nodu çıkarılmasının sağlandığı görülmüştür.



Tüm evreler için uygulanmış rezektabl gastrik kanser nedeniyle laparoskopik veya açık gastrik kanser ameliyatı geçiren hastalar arasında sonuçları karşılaştıran çoğunlukla retrospektif çalışmaları içeren bir meta-analizde, beş yıllık genel sağkalım oranları, nüksüz sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, laparoskopik cerrahinin anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür.

Laparoskopik distal gastrektominin geniş lenf nodu diseksiyonu gerektiren ileri evre gastrik kanser tedavisinde de uygulandığı yazılarda da benzer postoperatif mortalite, morbidite ve D2 lenf nodu eksizyonu tamamlanma oranları olduğu raporlanmıştır.

Bununla birlikte, laparoskopik veya robotik cerrahinin uzun dönem onkolojik sonuçları beklenmektedir.

### 4.3.9. Metastatik Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi

Klinik ve radyolojik olarak uzak organ metastazı saptanmış olan mide kanserleridir. Kötü prognoza sahip olup, tedavide cerrahinin yeri kısıtlıdır. Cerrahi daha çok palyasyon amacı ile gerçekleştirilmektedir. Durdurulamayan kanamalı veya tam obstruktif mide tümörlü hastalarda semptomları önlemek veya hastanın beslenmesini sağlamak için kitlenin yerleşimine göre subtotal veya total gastrektomi planlanabilir. Lenf diseksiyonu açısından surviye katkı sağlamadığı ve morbiditeyi arttırabileceği için D2 diseksiyon yerine D0 veya D1 diseksiyon yeterli olacaktır. Ayrıca palyatif amaçlı yapılan diğer cerrahi tedavilerden ilerleyen bölümlerde bahsedilecektir.

#### 4.3.9.1. Mide Kanserinde Karaciğer ve Akciğer Metastazlarında Cerrahi Tedavi

Mide kanserinde izole karaciğer metastazlarının görülebilmesi nadirdir. Hastaların %0.5'inde izole karaciğer metastazı görülmektedir. Retrospektif hasta sayısı düşük randomize olmayan çalışmalarda izole hepatik metastazlı küçük bir grubun (metastaz boyutu 4 cm'nin altında, 3 veya daha az sayıda metastaz, mide patolojisi iyi differansiye adenokarsinom olan...) metastazektomiden fayda gördüğü belirtilmiş olsada metastazektomi veya hepatektomi endikasyonları veya uygun hasta seçim kriterleri konusunda fikir birliği yoktur. Bu yüzden izole karaciğer metastazlarına yaklaşım konusunda cerrahi tedavi önerebilmek ve hasta seçim kriterlerini belirlemek için randomize kontrollü perospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. İzole karaciğer metastazlarının lokal tümör ablasyonu için diğer cerrahi olmayan yöntemler bu bölümde tartışılmamıştır. Bu tip hastaların tedavisinin günümüzde multidisipliner yaklaşım (anestezi, medikal onkoloji, girişimsel radyoloji, radyoloji, radyasyon onkoloji, göğüs cerrahi, patoloji, nükleer tıp...) ile ele alınması gerekmektedir.

Metastatik mide kanseri için akciğer metastazlarında metastazektomi, yüksek oranda seçilmiş bir hasta grubunda uzun süreli sağ kalıma neden olabilir. Bununla birlikte, bu yaklaşım, uzun bir hastaliksız aralığın ardından küçük izole lezyonları olan hastalar için ayrılmalıdır. Bu konuda randomize prospektif çalışmaların uzun dönem sonuçları bulunmadığından tedavisinin multidisipliner yaklaşım (anestezi,



medikal onkoloji, girişimsel radyoloji, radyoloji, radyasyon onkoloji, göğüs cerrahi...) ile ele alınması gerekmektedir.

### 4.3.10. Mide Kanserinde Palyatif Cerrahi Tedaviler

Lokal ileri veya metastatik hastalığı olan hastalarda cerrahi müdahale ağrı, bulantı, kalıcı kanama veya tıkanma gibi semptomların etkili şekilde hafifletilmesini sağlayabilir. Ancak stabil bir hastada anemi, palyatif bir gastrektomi için endikasyon olarak görülmemelidir.

Yaygın metastatik mide karsinomlu hastalarda radikal gastrektomi sağkalım yararı sağlamaz, ancak palyatif gastrektomi, tartışmalı olmasına rağmen sağkalımda olası iyileşme sağlayabilir. Palyatif gastrektomi diğer palyatif prosedürlerle karşılaştırıldığında (radyasyon tedavisi, endoskopik girişim ve cerrahi bypass dahil) faydalanabilecek hastaların seçim kriterleri kesin olarak belirlenmemiştir.

Diğer palyatif prosedürleri içerisinde en sık gerçekleştirilen cerrahi yaklaşımlar mide anastomoz için uygunsa gastrojejunostomi veya beslenme jejunostomidir. Ayrıca masif asit palyasyonu için laparoskopik veya açık HİPEC uygulamasını öneren yayınlar mevcut olmasına karşın bu palyasyondan faydalanabilecek hastaların seçim kriterleri kesin olarak belirlenmemiştir.

### 4.3.11. Mide Kanserinde Nüksler ve Cerrahi Tedavisi

Gastrik kanser hastalığı nedeniyle subtotal gastrektomi geçiren hastaların küçük bir kısmında daha sonra remnant midede metakron veya nüks karsinom gelişebilmektedir. Metakron tümör ile mide kanserinin nüksünün ayırıcı tanısı zor olabilir, ancak orijinal tümöre (histolojik olarak) ve bulunduğu bölgeye göre farklı olması metakron bir kanser odağı olduğunu desteklemektedir. Nüks tümörler genellikle anastomoz hattında veya çevresinde görülmektedir. Nüks veya metakron tümör olmasından bağımsız eğer başka yerde metastatik hastalık belirtisi yoksa her iki tümöründe tedavisi tamamlayıcı gastrektomi ve yapılmamışsa tamamlayıcı D2 disseksiyon olmalıdır.

Yapılan çalışmalarda metakron olarak remnant mide de yeni bir lokalizasyonda gelişecek tümörlerde sağ kalım oranları anastomoz hattında gelişen nükslere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

### 4.3.12. Herediter Mide Kanserinde Cerrahi ve Profilaktik Cerrahi

Diffüz gastrik karsinom (DGK), geç tanı ve kötü prognoz ile karakterize yüksek derecede invaziv bir tümördür. Diffüz mide kanseri invaziv mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 5'ini oluşturmaktadır. Kalıtsal bir DGK olan kalıtsal diffüz gastrik kanser (HDGK), E-cadherin (CDH1) genindeki veya alfa-E-catenin (CTNNA1) genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanabilmektedir.

HDGK ailelerinin CDH1 patojenik varyantının taşıyıcıları için yaşamı boyunca mide kanseri gelişme riski





## 4. TEDAVİ

çok yüksek olduğundan (erkekler için yüzde 70 ve kadınlar için yüzde 56), klavuzlarda bu CDH1 patojenik varyantını taşıyanlar için erken yaşta profilaktik total gastrektomi önerilmektedir. CDH1 patojenik veya muhtemel patojenik varyantını taşıyan ancak HDGK ailesinden olmayan hastalar için, profilaktik total gastrektomi teklif edilmeden önce deneyimli bir merkezde kişiselleştirilmiş bir değerlendirme önerilmelidir.

Uluslararası Gastrik Kanseri Bağlantı Konsorsiyumu aşağıdaki kriterlerden birini yerine getiren herhangi bir aile de herediter diffüz mide kanseri sendromu olduğunu tanımlamışlardır. Bu kriterler;

1. En az birisinde 50 yaşından önce tanı konulmuş olması koşulu ile iki veya daha fazla birinci/ikinci derece akrabalarından diffüz mide kanseri vakası olması  
Veya
2. Yaştan bağımsız olarak birinci/ikinci derece akrabalarından üç veya daha fazlasında belgelenmiş diffüz mide kanseri vakası olması.

Bu kriterlerden birini sağlayan aile fertlerinde diffüz mide kanseri açısından genetik tarama ve sonucuna göre profilaktik gastrektomi önerilmelidir.

Profilaktik gastrektomi için önerilen zaman dilimi genellikle 20-30 yaş aralığıdır. Minimal invaziv cerrahi (robotik veya laparoskopik) profilaktik gastrektomi için invaziv tümör veya lenfatik metastaz şüphesi yoksa genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu gerektirmeyeceğinden (D1 lenfadenektomi yeterli) cerrahide tecrübeli kanser cerrahisi merkezlerinde uygulanması ideal bir yöntemdir.

### 4.4. Medikal (Tıbbi) Onkoloji

#### 4.4.1. Tedavi İlkeleri

Mide kanseri tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tedavi seçiminde tümörün tipi ve evresi, hastanın genel durumu ve performans statüsü göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi seçenekleri endoskopik tedavi, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler hastanın evresine ve tümör özelliklerine göre belirlenir.

Erken evre lenf nodu invazyonu olmayan hastalar tümör derinliğine göre endoskopik veya cerrahi olarak tedavi edilir ve adjuvant tedavi önerilmez.

Lokal ileri ve lenf nodu metastazı olan erken evre mide kanserlerinde multimodalite yaklaşım gerekir. Doğrudan radikal cerrahi ve sonrasında adjuvant tedavi veya neoadjuvant kemoterapi ve sonra radikal cerrahi tercih edilebilir. İleri evrede sistemik tedaviler uygulanır. Palyatif cerrahi, radyoterapi, ablasyon tedavileri, metastatektomi, intraperitoneal tedaviler ve arteriyel infüzyon tedavileri seçilmiş vakalarda planlanabilir. Yine ilave olarak stent veya kateterizasyon, ağrı kontrolü, beslenme desteği mide kanseri tedavisinde kullanılabilir.





### 4.4.2. Mide Kanserinde Kemoterapi

Mide kanserinde kemoterapi neoadjuvant/indüksiyon adjuvant ve palyatif olarak kullanılır. Kemoterapi öncesi yeterli ve uygun hasta değerlendirmesi yapılmalıdır. Kemoterapi tercihinde hastalığın evresi, fiziksel (performans) durumu, tedavi riski, yaşam kalitesi, hasta isteği göz önünde bulundurulmalıdır. Yaş her hastada bireysel olarak değerlendirilmelidir. Tedavi esnasında hastanın etkinlik ve toksisite açısından yakın takibi, yan etkilerin yönetimi gerekir. Bu nedenle uygun destek tedavileri ve ilaç secimi yapılır.

**Neoadjuvant kemoterapi:** Lokal ileri (T3-T4 veya N (+) hastalıkta neoadjuvant tedavi önerilir. Neoadjuvant tedavide taksan, platin ve fluoroprimidin tercih edilir. Bazı durumlarda ikili (platin+fluoroprimidin) kullanılabilir. Ancak tek ajan önerilmez. Günümüz bilgilerine göre 2-4 aylık tedavi seçilebilir. Ancak 2 ayda bir etkinlik yönünden hasta değerlendirilmeli ve her kürde hasta toksisite yönünden sorgulanmalıdır. Cerrahi en son kemoterapiden 4 hafta sonra yapılabilir. Cerrahi zamanlaması başka bir neden yoksa 6. haftayı geçmemelidir. Cerrahi sonrası yanıt durumuna göre tedavi 4-6 aya tamamlanabilir. Ancak postoperatif tedavide hastanın önceki tedaviye cevabı, tedavi yan etkileri ve postoperatif hastanın genel durumuna göre tedavi ayarlanır. Yanıtsız hastada tedavi değiştirilir. Bu hastalarda postoperatif radyoterapi perioperatif kemoterapi tamamlandıktan sonra onkoloğunun bireysel değerlendirmesine göre uygulanabilir. Bu hastalarda uzun dönem ve eş zamanlı fluoroprimidin tercih edilir. Preoperatif kemoterapi ile tam yanıt alınan hastalarda post operatif aynı tedavi ile devam edilir.

**İndüksiyon (konversiyon) tedavisi:** Uzak metastazı olmayan ancak unrezektable hastalarda konversiyon amaçlı indüksiyon tedavisi uygulanır. Bu hastalarda neoadjuvant tedavide uygulanan rejimler kullanılabilir, ancak uygun hastalarda trastuzumab kemoterapiye ilave olarak kullanılabilir. 2-3 aylık kemoterapi sonrası hala operasyon şansı olmayan hastalarda bireysel değerlendirmeye göre kemoradyoterapi kullanılabilir.

Rezeksiyon şansı olan metastatik hastalarda (tek metastazı olan hepatik, overyan veya lenfatik) indüksiyon kemoterapisi ve cerrahi planlanır.

**Adjuvant Tedavi:** Adjuvant kemoterapi evre 2-3 hastalarda cerrahi sonrası kullanılır. Ancak evre 1a'da kullanılması önerilmez: Klinik çalışmalarda evre 1b hastalar olsa da spesifik olarak bu grubun adjuvant tedaviden fayda gördüğünü gösteren yeterli kanıt yoktur. Ancak T1n1 hastalar ve T2 olup ilave risk faktörleri olan hastalarda kullanılabilir. Kombinasyon kemoterapisi 4-6 ay, tek ajan kemoterapi 1 yıla kadar uygulanabilir. Karar hastanın onkoloğunun değerlendirmesine ve toksisite durumuna göre verilir. Adjuvant kemoterapide fluoroprimidin ile platin kombinasyonu öncelikle tercih edilir. Fiziksel durumu (FD), yaş ve komorbidite varlığında tek ajan fluoroprimidin tercih edilir. Yüksek riskli ancak genel durumu ve performansı uygun hastalarda onkoloğunun kararı ile triplet rejimler kullanılabilir.



## 4. TEDAVİ

Kemoterapi cerrahi sonrası en erken 3 haftada başlanabilir. Genellikle 4. hafta uygun olmakla birlikte 4-6 hafta da başlanabilir. 8. haftadan önce tercih edilmelidir. Durumu uygun riskli hastalarda 3. aya kadar adjuvant tedavi başlanabilir.

**Palyatif Kemoterapi:** Palyatif kelimesine rağmen bu tedavinin temel amacı yaşam süresinin uzatılmasıdır. Bu hastalarda potansiyel küratif tedavi nadiren mümkün olur, ancak yaşam süresi bir çok durumda sistemik tedavi ile uzatılabilir. Genel sağkalımın uzaması dışında sistemik tedaviye yanıt, progresyonsuz sağkalımın uzaması ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi de önemlidir. Tedavide kullanılacak ilaçlar fluo-roprimidinler, okzaliplatin, sisplatin, karboplatin, taksanlar, TAS 102, irinotekan, trastuzumab, ramuricumab, immunoterapi, antrasiklinler olabilir. Tedavi tek ajan, ikili veya üçlü tedavi olabilir. Seçilecek sistemik tedavi hastanın durumuna, hastalığın evresine ve biyolojik özelliklerine ve tedavi basamağına göre belirlenir.

Sistemik tedavi alan hastalar düzenli kontrol edilmeli, etki ve yan etkiler yönünden değerlendirilmelidir. 4-6 kür kombinasyon kemoterapisi alan ve hastalık kontrolü sağlanan hastalarda tek ajan tedavi (idame tedavi) ile devam edilebilir.

### 4.5. Mide Kanseri Tedavisinde Radyasyon Onkolojisinin Yeri

#### 4.5.1. Tedavi İlkeleri

Lokalize mide kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Adjuvan radyoterapinin (RT) küratif cerrahi rezeksiyon sonrası T3-T4 olgularda ve lenf nodu (LN) metastazı olan olgularda genel sağkalım (GS) ve relapsız sağkalım (RFS) oranlarını arttırdığı bildirilmiştir.

Intergroup 0116 çalışmasında opere evre IB-IVA (M0) tanılı 556 olgu izlem ve adjuvan kemoradyoterapi (KRT) olarak 2 kola ayrılmıştır. Hastalara bir kür FU/LV kemoterapisini (KT) takiben 2 kür KT ile eşzamanlı 45 Gy RT ve ardından 2 kür daha KT uygulanmıştır. KRT eklenmesiyle GS ve RFS oranları anlamlı olarak artmıştır. Çalışmanın uzun dönem sonuçları da GS ve RFS'daki olumlu etkinin devam ettiğini göstermiştir. Bu çalışmanın en önemli eleştirilen yönü, hastalara D2 diseksiyon önerilmesine rağmen olguların %54'ünde D1 diseksiyon bile yapılmamış olmasıdır. Bu durum RT'nin eksik LN diseksiyonunu tamamlayan bir tedavi mi olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Ancak D2 diseksiyon yapılmış olan olgularda adjuvan KRT'nin yerini sorgulayan çalışmalarda adjuvan KRT uygulanan olgularda GS ve RFS yine anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

Adjuvan KRT yerine sadece KT verilmesinin etkisini araştıran ARTIST çalışması, D2 rezeksiyon sonrası evre IB-IV, M0 hastaları 6 kür KT ve KT+KRT kollarına (2 kür KT → KRT → KT) kollarına randomize etmiştir. Bu çalışmada KT olarak kapesitabin/sisplatin, RT ile eşzamanlı olarak da günlük oral kapesitabin kullanılmıştır. Çalışmanın 7 yıllık sonuçları iki kolda GS ve DFS'nin aynı olduğunu göstermiş olup altgrup analizinde LN metastazı olan ve intestinal tip histopatolojiye ait olgularda KRT'nin daha iyi



sonuçlar elde ettiğini göstermiştir.

Preoperatif KRT genellikle özofageal, EGJ ve gastrik kardiala tümörlerinde kullanılmıştır. Alman POET çalışmasında EGJ adenokanserli hastalarda neoadjuvan KRT ve KT karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada preoperatif KRT uygulanan olgularda patolojik tam yanıt oranları daha yüksek ve postoperatif LN metastazı daha düşük bulunmuştur. Postoperatif toksisite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Neoadjuvan KRT'nin kardiyaya dışı mide kanseri olgularında katkısını gösteren randomize çalışma mevcut değildir bu nedenle rutin olarak kullanılmamaktadır.

CRITICS çalışması, operabl olgularda perioperatif KT'yi preoperatif KT ve postoperatif KRT ile karşılaştırmıştır. Çalışmaya 788 hasta alınmış olup D1+ diseksiyon yapılmıştır. RT 45 Gy/25 fraksiyonda eşzamanlı günlük oral kapesitabin ve haftalık sisplatinle birlikte uygulanmıştır. Çalışmanın 61 aylık izleminde iki kol arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmamış ancak nötropeni oranları KT kolunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

### 4.5.2. Tedavi Önerileri

Potansiyel olarak rezeke edilebilir kardiyaya yerleşimli olmayan gastrik kanserlerde adjuvan KRT, KT veya perioperatif KT uygulanması ile ilgili randomize çalışmalar ve meta-analizler mevcuttur. Submukozayı aşmış ve uzak metastaz yapma olasılığı yüksek olgularda (T3, T4, tanısal görüntüleme perigastrik LN metastazı varlığı veya linitis plastica görünümü) neoadjuvan KT ile tedaviye başlanabilir. Avrupa'da genellikle hastalara perioperatif KT önerilirken Amerika ve hastaların genellikle cerrahi sonrası başvurduğu ülkelerde postoperatif T3, T4 hastalık varsa, LN metastazı varsa veya cerrahi sınırlarda hastalık varsa adjuvan KRT önerilmektedir. En az 16 LN çıkarılarak yapılan yeterli D2 diseksiyon (perigastrik, sol gastrik arter, common hepatic arter, çölyak arter, splenik hilus, splenik arter çevresi LN dahil) sonrası pT3N0M0 hastalık saptanan olgularda standart tedavi hala KRT ve KT olmakla birlikte RT'nin tedaviden çıkarılarak sadece KT uygulanması tartışılmaktadır.

#### 4.5.1.1. Radyoterapi Planlaması

##### 1. Simulasyon

Hastalar sırtüstü pozisyonda mümkünse vakum yatakla stabilize edilmeli. Tedavi boyunca aynı gastrik doluluğu sağlamak için hasta işleminden ve her tedaviden 3 saat önce yemek yemeyi kesmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) simulasyonda  $\leq 3$  mm kesit kalınlığı ile çekim yapılmalıdır. Vasküler yapıları daha iyi görmek ve LN'larını çizebilmek için böbrek fonksiyon testleri uygun olan hastalarda IV kontrast madde kullanılabilir.



### 2. Konturlama

Preoperatif tümör hacmini görmek için cerrahi öncesi endoskopi bilgileri ve çekilen tanısal abdomen BT ve varsa PET-BT kullanılmalı. Postoperatif RT için klinik hedef hacim (CTV) primer tümörün yeri, invazyon derinliği, LN metastaz durumuna göre değişir. Postoperatif RT için 3 ana CTV bulunmaktadır: Gastrik tümör yatağı, anastomoz-stump ve tümörün yerleşim yerine göre drene olduğu bölgesel LN'ları. Parsiyel gastrektomi sonrası gastrojejunal anastomoz, total gastrektomi sonrası gastrojejunal anastomoz tedavi alanına dahil edilir. Distal/antral yerleşimli tümörlerde duodenal güdüğün de alana dahil edilmesi önerilirken total gastrektomi yapılan proksimal/kardia yerleşimli tümörlerde buna gerek yoktur. Paraaortik LN'ları tüm CTV boyunca alana dahil edilir. Gastroözofageal yerleşimli tümörlerde özofagusun distal 4 cm'lik kısmı tedavi alanına dahil edilmelidir. Tablo-3 ve Tablo-4 önerilen hedef hacim ve planlama hedef hacimlerini göstermektedir.

**Tablo 3. Önerilen lenfatik hedef hacimler (NCCN V2.2019)**

Primer Tümör Yerleşim Yeri	Hedef Hacim
Proksimal 1/3, Fundus, Kardia, Özofagogastrik bileşke	Distal özofagusun 4 cm'i, perigastrik, çölyak, sol gastrik arter, splenik arter, splenik hiler, hepatik arter ve porta hepatik LN'ları
Orta 1/3, Korpus	Perigastric, çölyak, sol gastrik arter, splenik arter, splenik hiler, hepatik arter, porta hepatis LN'ları, suprapylorik, subpylorik ve pankreatikoduodenal LN'ları
Distal 1/3, Antrum, Pilor	Lezyon gastroduodenal bileşkeye uzanıyorsa duodenum veya duodenal güdüğün 4 cm'i, perigastric, çölyak, sol gastrik arter, hepatik arter, porta hepatis LN'ları, suprapylorik, subpylorik ve pankreatikoduodenal LN'ları

**Tablo 4. Hedef hacim tanımları**

Hedef Hacim	Tanım
GTV	Cerrahi sonrası görülen rezüdü hastalık
PTVrezüdü	GTV+1.5 cm CTV45 Gy'e verilen 45 Gy'den sonra bu hacme ek doz verilerek toplam doz 50.4-54 Gy'e tamamlanır.
CTV45Gy	Tümör yatağı ve tümörün yerleşim yerine göre <sup>7</sup> uygun LN'ları, anastomoz (GJ/ÖJ) +/- duodenal güdük
PTV45Gy	CTV45 + 1 cm

GTV=Görülen tümör hacmi; CTV= Klinik hedef hacim; PTV=Planlama hedef hacmi



## 4. TEDAVİ

**3. Tedavi dozu:** Postoperatif: 1.8 Gy/fraksiyon dozundan toplam 45 Gy uygulanır. Eğer cerrahi sınırdaki tümör mevcutsa CTV'ye 45 Gy'den sonra rezüdü hastalık PTV'sine ek doz verilerek toplam doz 50.4-54 Gy'e tamamlanır. Eşzamanlı KT olarak Flouropyrimidine (infüzyonel FU veya oral kapesitabin) uygulanır. Önerilen kapesitabin dozu; 5 hafta boyunca RT ile birlikte 625-825 mg/m<sup>2</sup>, PO, BID'dir. Sürekli FU için önerilen doz 200-250 mg/m<sup>2</sup>, IV, 24 saatlik infüzyon, 1-5 veya 1-7 günler, haftalık, 5 haftadır.

**4. RT planlama:** Üç boyutlu konformal RT (3BKRT) tercih edilir. Eğer 3BKRT ile normal doku korunamıyorsa yoğunluk ayarlı RT (YART) uygulanabilir. Tedavi planlamasında konturlanan normal organlar ve doz sınırlamaları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5. Tedavi planlamasında konturlanan normal organlar ve doz sınırlamaları**

Organ	Doz Limiti
Karaciğer	V30Gy ≤ %33 Ortalama 25 Gy
Spinal Kord	Maksimum ≤ 45 Gy
Bağırsak	V45Gy <195 cc
Böbrek	V20Gy ≤ %33 Ortalama <18 Gy
Akciğer (total)	V20Gy <%30 Ortalama < 20 Gy
Kalp	V30Gy ≤ %30 (%20'ye yakın olması tercih edilir) Ortalama < 26 Gy

### 4.5.2. Toksikite:

**1. Akut toksisiteler:** Bulantı, kusma, halsizlik, anoreksi, kan değerlerinde KT'ye bağlı düşme görülebilir. Şiddetli bulantı varlığında Ondansetron 8 mg başlanabilir (RT'den 1 saat önce verilir ve gerekirse 8 saate bir tekrarlanır).

**2. Geç toksisiteler:** Dispepsi, gastrit ve gastrik ülserler.



# 5. MİDE KANSERİ KORUNMA VE BESLENME

## 5.1. Mide Kanserinden Korunma

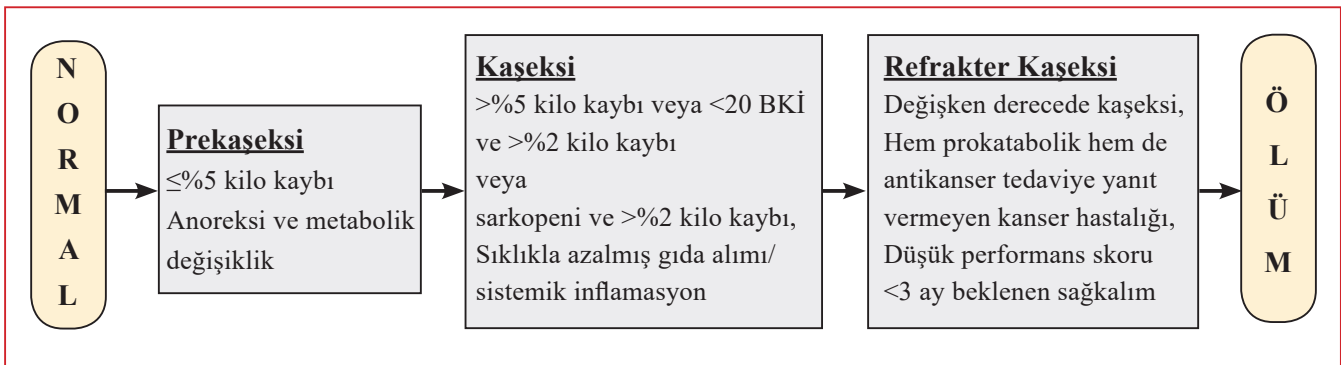
Yapılan çalışmalarda sebze, meyve, tam tahıl ve baklagillerden zengin diyetle beslenenlerde özellikle ağız boşluğu, özofagus, mide, kolon ve akciğer kanserlerinin daha az oranda görüldüğü bildirilmiştir. Kanserden koruyucu olarak Akdeniz tipi diyet önerilmektedir. Vücut yağ oranının yüksek olması, fazla alkol alımı, tuzlanmış, salamura veya turşu vb. aşırı tuz içeren yiyecekler; etleri mangal, barbekü gibi doğrudan ateşte pişirmek ve fazla miktarda işlenmiş et ve et ürünlerinin sık tüketiminin mide kanseri riskini artırdığı bilinmektedir.

Yiyecek hazırlama tekniklerinde değişiklik yapmak, tuzlama veya tütsüleme yerine dondurmaya tercih etmek, kanserden koruyuculuk anlamında önemli bir yarar sağlamaktadır.

## 5.2. Mide Kanseri Hastasında Beslenme

### 5.2.1. Beslenme Durumu Tarama ve Değerlendirilmesi

Malnutrisyon kanser hastalarında sık rastlanan bir sorundur; prevalansı, tümör tipi ve yerleşim yeri ile evreye bağlı olarak %30-70'dir. Kanserli hastada malnutrisyon sadece basit bir yetersiz gıda alımı değildir. Tümör ve hastaya ait metabolik ve hormonal olaylara bağlı inflamasyonun da rol oynadığı kaşeksi denilen durumdur. Mide kanserinde tümörün yerleşimi nedeniyle çoğunlukla yetersiz besin alımı da eşlik etmektedir. Kanser kaşeksi; klasik beslenme desteğiyle tam olarak düzeltilemeyen ve progresif fonksiyonel bozulmaya neden olan, devam eden kas kitlesi kaybı ile (yağ kitlesi kaybı ile veya değil) karakterize çok etkenli bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu durum; morbidite, hastanede kalışta uzama, tedaviye cevapta azalma ve toksisite, kas kitlesi kaybı, aktivite azalması ve hayat kalitesinde bozulma, prognozun kötüleşmesi, hatta tek başına mortalite nedeni olabilir. Kanser hastasında kaşeksi evreleri ve bu evrelerin tanısı Şekil 11'de görülmektedir.



Şekil 11. Kanser hastasında kaşeksi evreleri



## 5. MİDE KANSERİ KORUNMA VE BESLENME

Kanserli hastalarda beslenme durumu, tanıdan itibaren takip edilmeli ve tedavi süreci boyunca izlenmelidir. Hastalık ve tedaviyle ilişkili yetersiz beslenme riskinin yüksek olması nedeniyle, beslenme durumunu belirlemek, kanser hastalarının tıbbi bakımının zorunlu ve düzenli olarak uygulanan bir parçası olmalıdır. Beslenme durumu taraması, başvuru sırasında basit, hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilmelidir. Bu yöntem, tedavinin temelini oluşturur ve uygun beslenme müdahalesini belirler. Tarama testi olarak NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002) hızlı, kolay uygulanabilir, oldukça duyarlı bir yöntemdir. Beslenme durumunun değerlendirilmesi ise daha ayrıntılıdır ve beslenme desteğinin sağlanmasına rehberlik etmesi açısından daha etkilidir. Değerlendirme testi olarak da PG-SGA (Patients Generated-Subjective Global Assessment) yetişkin onkoloji hastalarında beslenme değerlendirme aracı olarak yaygın kabul görmektedir.

Kanser hastalarındaki malnutrisyon tipi olan kaşekside kas kitlesi kaybı -sarkopeni- sık rastlanır. Beden kütle indeksi (BKİ) normal hatta yüksek olan (sarkopenik obezite) hastalarda bile görülebilir. Bu nedenle vücut kompozisyon ölçümleri ile hesaplanarak kaşeksi erken evrelerinde (Şekil 11) hastanın durumu belirlenebilir. Bunu hesaplama yöntemleri;

- ▶ DEXA (Dual X-ray Absorptiometri)
- ▶ BIA (Bioimpedance Analysis)
- ▶ BT (bilgisayarlı Tomografi)'dir. Özellikle abdominal BT mide kanserli hasta da tanı ve tedavi aşamalarında başvuru bir tetkik olduğu için lomber 3. Vertebra hizasından kas ölçümü ile sarkopeniyi belirlemede kullanımının yaygınlaşması, kaşeksi ve evresini belirlemede çok yardımcı olacaktır.

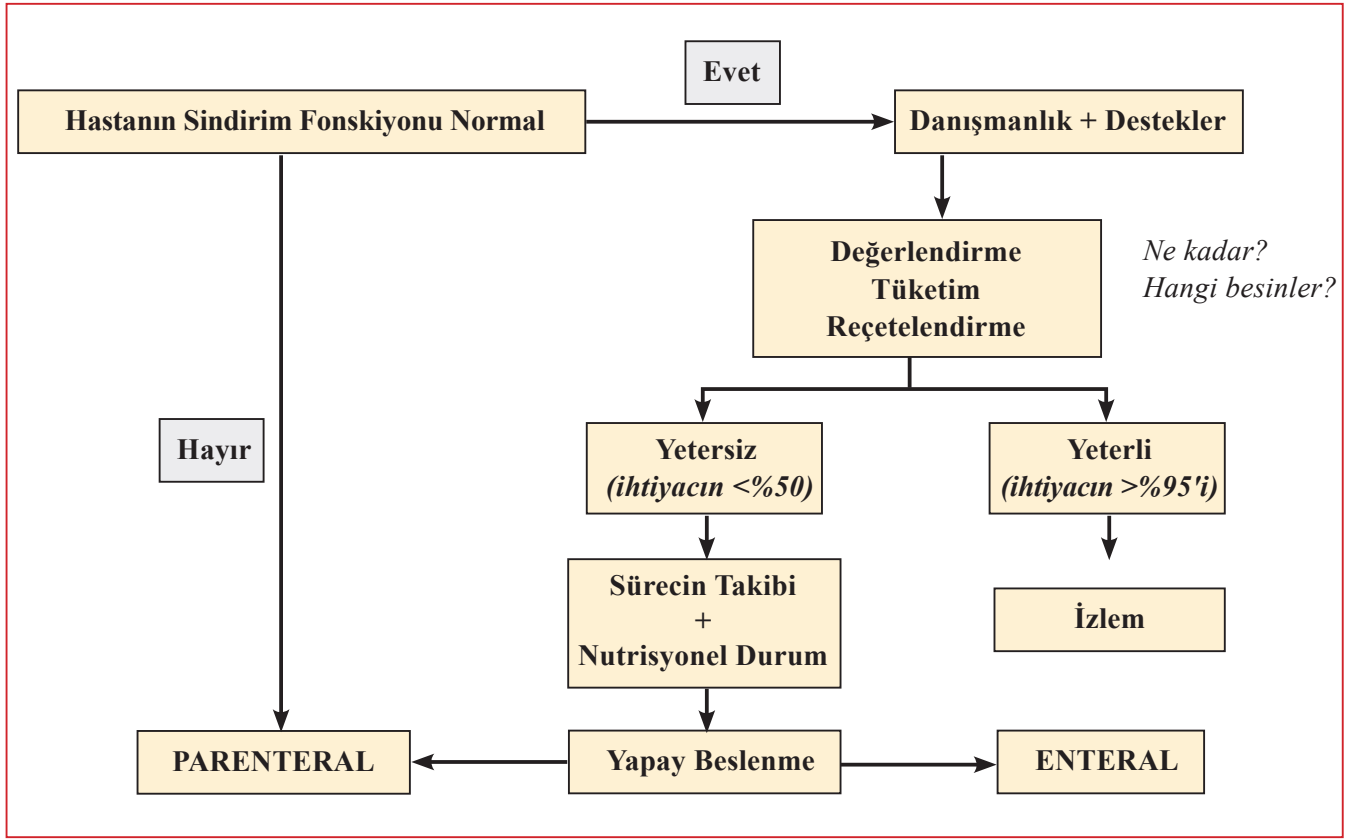
Tedavi sırasında beslenme önemlidir, çünkü hem tanının kendisi hem de uygulanan tedaviler nedeniyle (cerrahi operasyon, kemoterapi, radyoterapi vb.) hastanın beslenmesi etkilenmektedir. İleri evre kanserli hastalarda tanımlanan anoreksi-kaşeksi sendromu, azalan gıda alımı, hipoalbuminemi, kilo kaybı ve kas dokusu kaybı ile karakterize, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur. Bu nedenle, tedavinin seyrinde erken dönemde yetersiz beslenmenin belirlenmesi ve tedavisi, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

### 5.2.2. Mide Kanseri Hastasında Beslenme Tedavisi

Beslenme tedavisinin amacı, beslenme durumunu, metabolizmayı, antitümoral tedavilere bağlılığı, yaşam kalitesini ve hastalığın seyrini iyileştirmektir. Beslenme çeşitli yollarla (oral, enteral ve/veya parenteral) gerçekleştirilebilir. Beslenme planının yapılması ve diyet önerisi için bu konuda yetkin diyetisyen ve/veya beslenme destek ünitelerine hasta konsülte edilmelidir. Hastanın beslenme yoluna karar verme planı Şekil 12'de gösterilmiştir.



## 5. MİDE KANSERİ KORUNMA VE BESLENME



Şekil 12. Kanserinin erken döneminde beslenme yöntemine karar verme süreçleri ve tedavi seçenekleri

Beslenme tedavisine ne kadar erken başlanırsa, o kadar etkili olmaktadır. Kanserle ilişkili semptomlar hastanın beslenme durumunu ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu nedenle bu semptomların yönetimi, tedavi nedenli yan etkileri belirlemek ve ona göre önerilerde bulunmak önemlidir (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6. Tedavi nedenli beslenmeye ilintili yan etkiler

Etki	Tedavi				
	Kemoterapi	Radyoterapi	İmmünterapi	Hormonoterapi	Cerrahi
Disfaji	x	x			
Kserostomi	x	x			
Mukozit	x	x			
Tat değişiklikleri	x	x			
Erken doyma	x				x
Bulantı/kusma	x	x	x	x	x
İshal	x	x	x		x
Kabızlık	x	x	x		x
Anoreksi/ağırlık kaybı	x		x		x





**Tablo 7. Tedavi sürecinde sık rastlanan beslenme sorunları ve öneriler**

Sorun	Öneri
İshal	Düşük posalı, az yağlı, az şekerli yiyecek ve içecekler tüketilmeli. Bol sıvı tüketimi önemlidir.
Kabızlık	Yüksek posalı yiyecekler ve içecekler tercih edilmeli, sıvı alımını ve olabiliyorsa gün içindeki hareketi artırmak önemlidir.
Bulantı	Tuzlu ve kuru yiyecekler, kolay sindirilebilen, ılık ve soğuk, az yağlı besinler tercih edilmelidir. Az ve sık öğünlerle beslenilmelidir.
Anoreksi ve ağız tadında değişiklik	Az sık öğünlerle beslenilmeli, enerji ve proteinden yoğun yiyecekler ve içecekler tercih edilmelidir.
Ağızda mukozit	Asitli meyve ve içeceklerden, çok tuzlu ve baharatlı yiyeceklerden uzak durulmalıdır. Bol sıvı tüketmek önemlidir.
Ağız kuruluğu	Ilık veya soğuk içecekler, hafif tatlı ve hafif ekşi yiyecekler ve bol sıvı tüketmek yararlıdır.

### 5.2.3. Refeeding Sendromu

Refeeding sendromu, malnütrisyonadaki olgularda yetersiz bir beslenme periyodundan sonra agresif bir şekilde beslenme (oral, enteral veya parenteral nütrisyon) başlandığı zaman, elektrolit veya sıvı dengesinde ciddi bir bozulma ile ortaya çıkar ve genellikle nütrisyon tedavisine başlandıktan sonraki ilk dört gün içinde görülür. Özellikle BKİ < 16 kg/m<sup>2</sup>, son 3-6 aydaki istemsiz kilo kaybı >%15, 10 günden fazla hiç ya da çok az besin alımı, hipopotasemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi olan hastalara beslenmeye başlamadan önce bu yönden dikkat edilmelidir.

Malnütrisyonlu ve refeeding sendromu gelişme riski altında olan hastalarda beslenme yolu seçimi, hastanın klinik ve biyokimyasal değerlerine göre belirlenir. Hafif düzeyde malnütrisyonu olan, refeeding sendromu riski düşük ve oral alabilen hastalarda oral beslenme desteği denenebilir. Bu kriterlere uymayan hastalara ise hastane ortamında enteral ve/veya parenteral beslenme desteği verilmelidir. Tüm bu beslenme yollarında dikkat edilmesi gereken genel prensipler (düşük enerji desteği ile başlama, elektrolitlerin yakın takibi ve gereğinde replasmanı vb.) aynıdır.

### 5.2.4. Nötropenik Diyet

Bakteri ve mantar bulaşmasını azaltmayı ve gastrointestinal sisteme yerleşen besin kaynaklı organizmaların neden olabileceği enfeksiyonların önlenmesini amaçlayan bir diyet modelidir. Maya ve gram negatif bakterilerin yerleştiği gıdalar ile çiğ yumurta, çiğ veya az pişmiş et, balık, deniz ürünleri ve pastörize edilmemiş süt, çiğ sebze ve meyve, sterilize edilmemiş suyu diyetten çıkarmayı ve kirlenmeyi önlemek amacıyla güvenilir gıda işleme ve hazırlama tekniklerinin uygulanmasını temel alır.



### 5.2.5. Dumping Diyeti

Dumping sendromu, hızlı gastrik boşalma veya ince bağırsağa besin öğelerinin hızlı geçişine bağlı vazomotor ve gastrointestinal semptomlarla karakterize bir durumdur. Kısmi veya tam gastrektomi sonrasında ortaya çıkmaktadır ve dolayısıyla kısmi gastrektomi içeren bazı bariatrik cerrahi işlemlerin potansiyel bir komplikasyonudur. Ayrıca, vagus sinir hasarının bir sonucu olarak da görülebilmektedir. Az ve sık öğünlerle beslenme, şekerli yiyecek ve içeceklerin kısıtlanması, besinleri iyi çiğneme, yemekle birlikte sıvı alımının kısıtlanması (30 dakika öncesi veya sonrası), her öğünde proteinli ve posalı yiyeceklere yer verilmesi bu diyetin temelini oluşturur.

### 5.2.6. Yapay Beslenme Desteği

Oral alımın mümkün olduğu her durumda oral besin alımı sürdürülmelidir. Oral alımın sağlanamadığı durumlarda bağırsak fonksiyonları yeterli ise; bağırsak bütünlüğünün sağlanması, bakteriyel translokasyon ve enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi için enteral nütrisyon (EN) tercih edilmelidir. EN'un kontrendike olduğu veya yetersiz olduğu durumlarda tam veya ek olarak parenteral nütrisyon (PN) uygulanmalıdır.

### 5.2.7. Hastaların Besin Gereksinimi

Hastaların besin gereksinimleri kişiye göre değişmekle birlikte, yaklaşık 25-30 kkal/kg/gün enerji ve 1.2-1.5g/kg proteindir. Vitamin ve mineraller günlük gereksinim kadar eklenmeli, eksiklikleri dışında yüksek dozda kullanılmamalıdır. Yemek yiyebilen ancak malnutrisyonlu veya risk altında olan kanserli hastalarda oral alımın artırılması; özel diyet önerisi, besin alımını bozan semptomların tedavisi ve oral nutrisyonel supleman (ONS)'ların önerilmesi uygundur.

### 5.2.8. Cerrahi Sonrası Beslenme

Ağır veya orta düzey malnutrisyonu olan mide kanserli hastaya pre-operatif 7-14 gün beslenme desteği verilmelidir.

Malnutrisyon riskinden bağımsız olarak immünnütrientler (arjinin,omega -3,ribonükleotidler) oral/enteral yolla perioperatif-en azından postoperatif – verilmesi enfektif komplikasyonların ve hastanede kalış süresinin azalması yönünden yararlıdır.

Küratif veya palyatif cerrahi geçiren hastalara cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme (enhanced recovery after sugery-ERAS ) prokolleri uygulanmasına çalışılmalıdır.

Hastalara taburculuk sonrası ağırlık izlemi yapılmalı ve beslenme desteği gereken hastalar belirlenerek tedavileri düzenlenmelidir.



### 5.2.9. Kemoterapi ve Radyoterapi Sırasında Beslenme

Oral mukozit, disfaji ve diyare; kemoterapi ve/veya radyoterapinin en sık komplikasyonudur. Gerekirse ONS sağlanmalıdır, oral mukozitte yapay besleme desteği gerekebilir; PN'ye sadece oral veya EN ile beslenme sürdürülemeyen hallerde başvurulmalıdır.

### 5.2.10. Tedavi Sonrası Beslenme

Tedavi sonrası dönemde ağırlık takibi mutlaka yapılmalıdır. Sağlıklı, çeşitli, yeterli, dengeli beslenme önerileri bu dönemde de geçerli olmaktadır. Her besin grubundan belirli miktarlarda tüketmek önemlidir. Eğer beslenme ilintili yan etkilerle ilgili sorun yaşıyorsa, bununla ilgili önerilere uyulmaya devam edilmelidir.

### 5.2.11. Evde Yapay Beslenme ve Palyatif Bakım

Kanser ilerlemesinden önce malnutrisyondan kaybedilecek ve yaşam kalitesine katkısı olduğu öngörülebilir hastalarda evde yapay beslenme desteğini içeren beslenme desteği palyatif bakım programlarıyla birleştirilebilir.

Çok ileri (terminal) evrede beslenme desteği tartışmalıdır; çoğunlukla endike görülmemektedir.

Genel olarak beslenmeye ilişkin bir değerlendirme yapılacak olursa; sağlıklı, yeterli, dengeli beslenme birçok hastalıktan olduğu gibi kanserden korunmaya da yardımcıdır. Mide kanseri, beslenmeyle doğrudan ilişkili bir kanser türüdür. Yetersiz beslenme, mortalite ve morbidite artışına, tedavi etkinliğinin azalmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olabilir. Bu nedenle tanı anından itibaren onkoloji deneyimli diyetisyen ve/veya beslenme destek ünitelerince konsülte edilerek hastaya ve hastalığa özgü beslenme önerilerinde bulunulmalı ve diyet etkinliği takip edilmeli, gerektiğinde ONS, EN ve PN uygulanmalıdır. Tedavi sonrası dönemde de uygun beslenme kurallarına uymak, sağlıklı yaşamın devamı için gereklidir.



## 6. TAKİP VE KONTROL

Potansiyel küratif tedavi yapılan hastalarda takip aralığı ilk 2 yıl, 3 ayda bir sonra 5 yıla kadar 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir şeklinde olmalıdır. Takiplerinde, hastanın yakınmasına, fizik muayene bulgularına, performans statüsüne, boyuna ve kilosuna bakılır. CEA ve CA 19-9 ile birlikte KCFT, BFT, AKŞ, kan sayımı, demir eksikliği ve vitamin 12 takibi yapılır. Görüntüleme yöntemleri olarak; kontrol tarihlerinde yılda bir, 3 ayda bir torakoabdominal BT veya dönüşümlü olarak abdomen ultrason veya abdomen MR ve akciğer grafisi yapılır. Hastanın laboratuvar bulgularında anormallik veya öyküsünde pozitif veya şüpheli bulguları varsa gerekli tetkikler sürenin dolması beklenmeksizin yapılabilir. Üst GİS endoskopisi 2-3 yıl, yılda bir yapılır, sonrasında ihtiyaç durumuna göre sıklığı 2-3 yıldan az olmamak kaydıyla yapılır. Takiplerde mide kanseri dışında, beslenme, sigara, alkol tüketimi vb. genel ve kanserle ilgili konular gündeme getirilmeli ve hasta koruyucu hekimlik konularında bilgilendirilerek varsa kötü alışkanlıklarını bırakmaya teşvik edilmelidir. PET ve MR görüntülemesi rutin takipte önerilmez, diğer bulgulara ve bireysel duruma göre seçilmiş hastalarda yapılabilir.



## KAYNAKÇA

1. Blackshaw GR, Stephens MR, Lewis WG, Boyce J, Barry JD, Edwards P, et al. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8(1):29-34.
2. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242(2):472-82.
3. Kim JW, Shin SS, Heo SH, Choi YD, Lim HS, Park YK, et al. Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual. *Eur Radiol* 2012;22(3):654-62.
4. Moschetta M, Stabile Ianora AA, Anglani A, Marzullo A, Scardapane A, Angelelli G. Pre-operative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings. *Eur Radiol* 2010;20(1):138-45.
5. Yu JS, Choi SH, Choi WH, Chung JJ, Kim JH, Kim KW. Value of nonvisualized primary lesions of gastric cancer on preoperative MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(6):W315-9.
6. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J GastroenterolHepatol*2010;25:512518. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06106.x.
7. Arocena MG, Barturen A, Bujanda L, Casado O, Ramirez MM, Oleagoitia JM, et al. MRI and endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(8):582-90.
8. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MRI imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *Am J Roentgenol* 2000;174(6):1551-7.
9. Motohara T, Semelka RC. MRI in staging of gastric cancer. *Abdom Imaging* 2002;27(4): 376-83.
10. Carcinoma of stomach, College of American Pathologist 2017; version 4.0.0.0
11. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829-54. doi: 10.1055/s-0034-1392882. Epub 2015 Aug 28.
12. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. *J Gastric Cancer*. 2019 Mar;19(1):1-48. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e8. Epub 2019 Mar 19. Review.
13. <https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-treatment-natural-history-and-prognosis?>
14. Jesús Espinel, Eugenia Pinedo, Vanesa Ojeda, and Maria Guerra del Rio. Treatment modalities for early gastric cancer. 2015; 7(12): 1062–1069.
15. Choong Nam Shim, Sang Kil Lee. Endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer: Do we have enough data to support this? *World J Gastroenterol*. Apr 14, 2014; 20(14): 3938-3949.
16. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, tenth edition: *Esophagus* 2009; 6(1): 1-5.
17. Saragoni L, Scarpi E, Ravaioli A, et al. Early Gastric Cancer: Clinical Behavior and Treatment Options. Results of an Italian Multicenter Study on Behalf of the Italian Gastric Cancer Research Group (GIRCG). *Oncologist* 2018; 23:852.
18. Folli S, Dente M, Dell'Amore D, et al. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82:952.



19. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama 63. K. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993; 72: 3174.
20. Moreaux J, Bougaran J. Early gastric cancer. A 25-year surgical experience. *Ann Surg* 1993; 217:347.
21. Jentschura D, Heubner C, Manegold BC, et al. Surgery for early gastric cancer: a European one-center experience. *World J Surg* 1997; 21:845.
22. Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgical outcome in early gastric cancer with lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:907.
23. Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, et al. Total gastrectomy for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60:83.
24. Ajani JA, In H, Sano T, et al.. Stomach.. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
25. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232:353.
26. Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1,136 early gastric cancers. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:308.
27. Sussman SK, Halvorsen RA Jr, Illescas FF, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988; 167:335.
28. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:173.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) (Accessed on February 20, 2019).
30. Oh CA, Bae JM, Oh SJ, et al. Long-term results and prognostic factors of gastric cancer patients with only positive peritoneal lavage cytology. *J Surg Oncol* 2012; 105:393.
31. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014; 110:291.
32. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83:672.
33. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178:256.
34. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347.
35. Ribeiro U Jr, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, et al. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg* 2006; 10:170.
36. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2684.
37. Okabe H, Ueda S, Obama K, et al. Induction chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3227.
38. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2733.



39. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:3173.
40. Bouvier AM, Haas O, Piard F, et al. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer* 2002; 94:2862.
41. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232:362.
42. Woo Y, Goldner B, Ituarte P, et al. Lymphadenectomy with Optimum of 29 Lymph Nodes Retrieved Associated with Improved Survival in Advanced Gastric Cancer: A 25,000-Patient International Database Study. *J Am Coll Surg* 2017; 224:546.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (Accessed on September 09, 2019).
44. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89:2237.
45. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101.
46. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20:1.
47. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453.
48. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.
49. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995; 13:19.
50. de Manzoni G, Verlato G, Roviello F, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2002; 87:171.
51. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013; 107:807.
52. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347:995.
53. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908.
54. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001964.
55. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069.
56. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22:2767.





57. Chen XZ, Wen L, Rui YY, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:454.
58. Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg* 2012; 255:446.
59. Ding J, Liao GQ, Liu HL, et al. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105:297.
60. Lin JX, Huang CM, Zheng CH, et al. Surgical outcomes of 2041 consecutive laparoscopic gastrectomy procedures for gastric cancer: a large-scale case control study. *PLoS One* 2015; 10:e0114948.
61. Qiu J, Pankaj P, Jiang H, et al. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23:1.
62. Chen K, Xu XW, Zhang RC, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19:5365.
63. Wei HB, Wei B, Qi CL, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21:383.
64. Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, et al. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. *Ann Surg* 2012; 256:39.
65. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:293.
66. Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, et al. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:117.
67. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel lymph node biopsy in gastric 103. cancer. *Cancer J* 2015; 21:21.
68. Linhares E, Monteiro M, Kesley R, et al. Major hepatectomy for isolated metastases from gastric adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2003; 5:235.
69. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008; 19:1146.
70. Hendriksen BS, Brooks AJ, Hollenbeak CS, et al. The Impact of Minimally Invasive Gastrectomy on Survival in the USA. *J Gastrointest Surg* 2019.
71. Kim YW, Yoon HM, Yun YH, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc* 2013; 27:4267.
72. Coratti A, Fernandes E, Lombardi A, et al. Robot-assisted surgery for gastric carcinoma: Five years follow-up and beyond: A single western center experience and long-term oncological outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41:1106.
73. Nakauchi M, Suda K, Susumu S, et al. Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2016; 30:5444.
74. Kim HI, Han SU, Yang HK, et al. Multicenter Prospective Comparative Study of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2016; 263:103.
75. Park JM, Kim HI, Han SU, et al. Who may benefit from robotic gastrectomy?: A subgroup analysis of multicenter prospective comparative study data on robotic versus laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42:1944.
76. Li HZ, Chen JX, Zheng Y, Zhu XN. Laparoscopic-assisted versus open radical gastrectomy for resectable gastric





- cancer: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2016; 113:756.
77. Kim YW, Baik YH, Yun YH, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008; 248:721.
78. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402.
79. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58:4086.
80. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000; 26:16.
81. Majewski IJ, Kluijt I, Cats A, et al. An  $\alpha$ -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229:621.
82. Carla Oliveira, Raquel Seruca, Fa'tima Carneiro. Hereditary gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 23 (2009) 147–157
83. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse 12. gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52:361.
84. NCCN Guidelines Gastric cancer 2020:
85. Yung-Jue Bang, Do-Youn Oh, Han-Kwang Yang, Sang Gyun Kim, Woo-Ho Kim. Gastric Cancer in: Textbook of gastrointestinal oncology Yalcin S, Philip AP (eds) springer 2019; 73-95, Springer Nature Switzerland AG
86. Wang, F., Shen, L., Li, J. et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun* 39, 10 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0349-9>
87. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v38–v49.
88. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C 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; 393: 1948–1195.
89. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11): 1437–1448.
90. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine.* Sep 6 2001;345(10):725-730.
91. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Jul 1 2012;30(19):2327-2333.
92. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Dec 1 2005;63(5):1279-1285.



93. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 20 2012;30(3):268-273.
94. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 20 2009;27(6):851-856.
95. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. May 2018;19(5):616-628.
96. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Seminars in radiation oncology*. Apr 2002;12(2):187-195.
97. Lu JTaJJ. *Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy*. 2015 ed2015.
98. Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World journal of gastroenterology*. Jan 28 2006;12(4):603-607.
99. Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Mar 1 2011;79(3):690-695.
100. Allum, W, Lordick, F. ve diğ. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:179-193.
101. Arends, J, Baracos, V. ve diğ. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187-1196.
102. Arends J, Bachmann P, ve diğ. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. Epub 2016 Aug 6.
103. Bekar, C., & Açıkgöz, A. (2018). Nötropenik Diyetle Güncel Yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*.
104. Continuous Update Project Expert Report 2018-Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer USA: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.
105. Davis, J. L., Ripley, R. T. (2017). Postgastrectomy Syndromes and Nutritional Considerations Following Gastric Surgery. *Surg Clin North Am*, 97(2), 277-293.
106. Du, H, Liu, B. ve diğ. Comparison of different methods for nutrition assessment in patients with tumors. *Oncol Lett*. 2017;14(1):165-170.
107. *Eating Hints: Before, during, and after Cancer Treatment*. (2018).
108. Karadayı, A., & Turker, P. F. (2016). Dumping Sendromunda Nutrisyon. *J Güncel Gastroenteroloji*, 20(3), 227,233.
109. Kumar, N. B. (2012). *Nutritional management of cancer treatment effects: Springer Science & Business Media*.
110. Lidoriki, I, Schizas, D. ve diğ. Associations between skeletal muscle mass index, nutritional and functional status of patients with oesophago-gastric cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;34:61-67.
111. *Magenkrebs, Magenkarzinom- Eine Information der Krebsliga für Betroffene und Angehörige*. (2016).



112. Marian, M., & August, D. A. (2014). Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in cancer patient study. *Journal of Parenteral Enteral Nutrition*, 38(2), 163-165.
113. Mosby, T. T. (2019). *The Impact of Fellowship in Dietetics on Clinical Practice*. *J Cancer Educ*, 34(3), 498-504.
114. Ravasco, P. (2019). *Nutrition in Cancer Patients*. *J. Clin. Med.* 8, 1211
115. Rosania, R., Chiapponi, C., Malfertheiner, P., & Venerito, M. (2016). *Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update*. *Journal of Gastrointestinal Tumors*, 2(4), 178-187.
116. *Stomach cancer: A guide for patients Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines* (2012).
117. Thompson, K. L., Elliott, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Levin, R. M., Voss, A. C., & Piemonte, T. (2017). *Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults*. *Journal of the Academy of Nutrition Dietetics*, 117(2), 297-310. e247.
118. van Halteren, H., Jatoi, A., & İlhan, O. (Ed.). (2011). *ESMO Beslenme Ve Kanser El Kitabı*.
119. Virizuela, JA, Cambor-Alvarez, M. ve diğ. *Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report*. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(5):619-629.