
GENEL CERRAHİ

Editör: Doç.Dr. Süleyman ORMAN

GENEL CERRAHİ

Editör

Doç. Dr. Süleyman ORMAN

yaz
yayınları

2024

GENEL CERRAHİ

Editör: Doç. Dr. Süleyman ORMAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6104-76-1

Ekim 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Karaciğer Ekinokok Kist Hidatiğinde Tedavi

Yöntemleri.....1

Arslan Hasan KOCAMAZ

Meme Kanseriinde Genetik ve Epigenetik Faktörler10

Seyit Ali Volkan POLATKAN, Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ

Mide Kanseri19

Süleyman ORMAN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KARACİĞER EKİNOKOK KİST HİDATİĞİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Arslan Hasan KOCAMAZ¹

1. GİRİŞ

Echinococcus granulosus teniasının larval veya kist dönem hastalığıdır. Köpekler ana konakçıdır. İnsanlar, koyunlar ve sığırlar ara konakçıdır.

1.1.Parazit Yaşam Döngüsü

Köpekler kidatik kist hastalığı içeren koyun organlarını yiyerek enfekte olurlar. İçi skoleks dolu kistler köpek ince barsağında açılır ve erişkin tenya haline gelir, bunlar barsak duvarına penetre olurlar. Her bir tenya barsağa yaklaşık 500 yumurta bırakır, enfekte yumurta içeren köpek gaitası ile sebze ve yeşillikler kontamine olur, bunları da koyun, domuz ve insanlar yerler. Mide asiti ile karşılaşan yumurta zarfı parçalanır, serbest kalan ovum intestinal mukozadan geçer portal ven ile karaciğere taşınır, burada erişkin kist gelişir. Çoğu yumurta hepatik sinozoidlerde yakalanır, bu nedenle hidatik kistlerin %70'i karaciğerdedir. Buradan geçenler pulmoner yatakta tutulurlar, eğer bu aşamayı da geçerse sistemik dolaşıma geçer ve diğer organlarda kist oluştururlar (1).

¹ Op. Dr., Kayseri Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, md.ahkocamaz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5257-9611.

2. KLİNİK BULGULAR

Vakaların çoğunluğu asemptomatiktir. Genellikle insidental olarak tespit edilirler. Semptomatik vakalarda tutulan organa, organdaki yerleşimine, kistin büyüklüğüne, organ yapıları ile olan ilişkilerine, gelişen komplikasyonlara bakteriyel enfeksiyonuna, immünolojik reaksiyonlara bağlı olarak semptomlar oluşur (2).

Karaciğer tutulumunda kist büyüdükçe sağ üst kadranda ağrısı, midede dolgunluk hissi, hepatomegali, bulantı kusma gibi şikayetlere sebebiyet verebilir. Kistin safra yollarına açılması halinde kolestaz, kolanjit, tıkanma ikteri bulguları ve klinik semptomları görülebilir. Kistin peritona rüptüre olması halinde ise peritonit ve daha önemlisi anaflaktik şoka sebep olabilecek durumlar ortaya çıkabilir. Bir diğer durumda ise kist içi sıvı enfekte olup karaciğer hidatik kist apsesine sebebiyet verebilir (3).

3. TANI

Tanıda öncelikli tercih radyolojik tetkiklerdir. Görüntülemelerde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Ultrasonografi kullanımının kolay ve ucuz olması sebebi ile en yaygın kullanılan tetkiktir (4).

3.1.Sınıflama

Karaciğer hidatik kist sınıflaması ultrasonografi görünümüne göre yapılır.

En çok kullanılan sınıflama yöntemlerinden biri Gharbi sınıflamasında kistler beş kategoride değerlendirilir.

Tip I: Saf sıvıdan oluşur. Tek veziküllüdür.

Tip II: Bal peteği tarzında septalarla bölünmüş kistlerdir.

Tip III: Dejenerasyona uğramış içinde kız vezikülleri de denilen katı materyal içeren kistlerdir.

Tip IV: Heterojen hiperekoik veya hipoekoik görünümüne sahip kız vezikülleri içermeyen kistlerdir.

Tip V: Belirgin duvar kalsifikasyonu içeren kistlerdir (5).

Bir diğer sınıflama da Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamadır. Bunda da yine ultrasonografi bulguları kullanılır.

CE1: Basit karaciğer kistine benzer, anekoik görüntüdedir. Sadece sıvı toplanması vardır. USG’de çift çizgi belirtisi (double line sign) görülür.

CE2: Multiseptalı bal peteği veya gül görünümü olan aktif kistlerdir.

CE3a: Membranları birbirinden ayrılmış ve duvarlar arası sıvı birikimi olan (nilüfer yaprağı görünümü) kistlerdir.

CE3b: Katı bir yapı içerisinde kız veziküllerinin de bulunduğu değişken karakterde kistlerdir.

CE4: Heterojen hipo ya da hiperekoik alanlar içeren inaktif içerisinde kız vezikülü bulunmayan kistlerdir.

CE5: Belirgin Duvar kalsifikasyonu içeren inaktif katılaşmış kistlerdir (6).

4. TEDAVİ

Karaciğer kist hidatiğinde tedavi seçenekleri antiparaziter ilaçlar, skolisidal ajanların kullanıldığı girişimsel işlemler (PAIR:Ponksiyon, Aspirasyon, İnjektasyon, Reaspirasyon), ve cerrahi rezeksiyonlardır (6).

4.1.Tedavi Yaklaşımı

Kist hidatik tedavisinde geçmiş dönemlerdeki yaklaşım cerrahi ağırlıklı iken günümüzde girişimsel radyolojinin gelişmesi sayesinde minimal invaziv pertükan işlemler ön plana çıkmıştır (7).

Tedavi seçenekleri WHO sınıflamasına göre yapılmaktadır.

CE1 ve CE3A kistleri septasızdır. 5 cm'den küçük kistler tek başına albendazol ile tedavi edilebilir. Albendazol tedavisinin takibinin mümkün olmadığı koşullarda PAİR işlemi yapılmalıdır. 5 cm'den büyük CE1 ve CE3A kistlerde ise PAİR ve Albendazol kombinasyonu uygulanmalıdır (6).

CE2 ve CE3B tip kistler septalı olduğu için birden çok kateterizasyon gerektirebilir. Bu yüzden PAİR sonrası tekrarlama ihtimali yüksektir. Bu tür hastalarda modifiye edilmiş kateterizasyon veya cerrahi seçenekler ön plana çıkmaktadır (6).

CE4 ve CE5 tipi kistler inaktif olduğu için tedavisiz takip gerektiren kistlerdir (8).

Gharbi sınıflamasına göre ise Tip I-II kistlerde PAİR, tip III-IV kistlerde cerrahi ve Tip V kistlerde ise tedavisiz takip önerilir.

4.2.Antiparaziter Tedavi

Seçilmiş vakalarda kesin tedavi için kullanılmakla birlikte öncelikli olarak cerrahi ve perkütan tedaviye yardımcı bir tedavi yöntemidir. Kullanılan birinci paraziter ajan Albendazol'dür. Günde iki doza bölünmüş şekilde 15 mg/kg şeklinde ve maksimum günlük 400 mg olarak kullanılır. Albendazolün yokluğunda veya albendazole karşı gelişebilecek bir alerji durumunda mebendazol tercih edilebilir.

Antiparaziter ilaçlar kesin tedavi olarak WHO CE1 ve CE3a tipi 5 cm'den küçük kistlerde tercih edilebilir. Tedavi ara verilmeden kullanılmalıdır. Tedavinin optimum süresi belirsizdir. 1 ila 3 ay kullanım uygun olmakla birlikte 6 aya akdar uzatılabilir. Tedavinin süresi kistin boyutuna göre değişebilir. Radyolojik tetkiklerle kontrol önerilir.(6)

Antiparaziter ilaçlar yardımcı tedavi olarak perkütan işlemler ve cerrahi öncesinde ve sonrasında kullanılabilir. Optimum süre net olarak belirtilmemekle birlikte cerrahiden birkaç gün önce başlayarak cerrahi sonrası 3-6 ay kullanılabilir. Antiparaziter ilaçlar protoskoleksleri inaktive ederek kistlerin tekrarlama risklerini azaltır (6).

Albendazol genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir. Yan etkileri arasında geri dönüşümlü olarak hepatotoksisite ve sitopeni vardır. Altta yatan önemli karaciğer hastalığı olanlarda ve kemik iliği baskılanması olanlarda kullanılmamalıdır. Albendazol kullanan hastalarda aminotransferaz takibi ilk 3 ay iki haftada bir yapılmalıdır. 5 kat veya daha fazla aminotransferazlarda artış olması halinde ilaç kesilerek perkütan veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (6).

4.3.Cerrahi Tedavi

Karın boşluğuna veya safra yollarına rüptüre olmuş, sekonder enfeksiyona sebep olan, kanamalı ve hayati organlara bası yapan komplike kist hidatiklerde cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Yine perkütan tedaviye uygun görülmeyen çok sayıda kız vezikülü içeren, septalı kist hidatikler (WHO Evre CE2 ve CE3B), çapı 10 cm'den büyük ve travma nedeni ile rüptüre olma riski taşıyan yüzeysel kistler cerrahiye aday diğer durumlardır (6). Perkütan tedaviye ulaşılamayacak durumlarda ise yine tedavi seçeneği cerrahidir.

Cerrahi tedaviden 1 hafta önce antiparaziter tedaviye başlayıp operasyon sonrası en az 4 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir (9).

Cerrahi tedavinin amacı kisti boşaltmak veya kisti eksize etmektir. Kist içi sıvı anaflaksiye sebep olabileceği için bunun batın içine yayılmasının önlenmesi için fazlaca çaba sarfetmek gerekir. Cerrahi yaklaşım kist özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Mümkünse kistin çıkarılması gerekir. Mümkün olmayan durumlarda kist açılarak içerisine %20 salin gibi protosikolisidal ajanlar verilerek sterilize edilir. Sonra kist içeriği boşaltılır ve perikistik doku çıkarılır. Bu işlemler yapılırken kist içi sıvının etrafa yayılmasını engellemek için protosikolisidal ajan emdirilmiş ped ve kompresler batın içine yerleştirilir. Kist safra yolu ile ilişkili ise öncelikli olarak safra bağlantısı kesilmeli daha sonra bu ajanlar kist içine verilmelidir. Laparoskopik cerrahi de günümüzde kist hidatik cerrahisinde tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle anterior yerleşimli kistlerde başarı şansı yüksektir (10,11).

4.4.Perkütan Tedavi

Perkütan teknik 2 kategoride incelenir.

İlki PAİR tekniğidir (Ponksiyon, Aspirasyon, İnjesiyon, Reaspirasyon). PAİR cerrahiye göre daha az invazivdir. Hem tanısal hemde terapotik amaçlı yapılabilir. WHO CE1 ve CE3A tip kistlerde tercih edilen bir yöntemdir. USG ve Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde yapılabilir. Kist ponksiyonunun ardından protosikolosidal ajans enjekte edilir ve 10-15 dk beklenir. Daha sonra reaspirasyon yapılır. Albendazol PAİR işleminden en az 4 saat önce uygulanır ve işlem sonrası en az 1 ay süre ile devam edilir (12).

Drenajı mümkün olmayan katı içerikli kistlerde, Karın boşluğuna doğru açılma riski olan yüzeysel kistlerde, safra yolu ile

ilişkili kistlerde, aktif olmayan veya kalsifiye risklerde PAİR kontrendikedir (13).

Bir diğer pertükan tedavi şekli modifiye kateterizasyon tekniğidir. Bu teknikte büyük çaplı kateterler ve kesme cihazları kullanılarak multiseptal kistlerde tüm kist boşluklarını ve kız veziküllerini çıkarmak amaçlanır. PAİR ile boşaltılması mümkün olmayan veya PAİR sonrası nüks riski yüksek olan CE2 ve CE3B kistlerde tercih edilir (6).

4.5.Safra Komplikasyonları Olan Hastalar

Safra yolları komplikasyonlarında ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi) bize yardımcı olacak en önemli tetkiktir. Obstrüktif sarılık veya kolanjit durumlarında ameliyattan önce veya sonra ERCP ile müdahale edilerek safra yolu devamlılığını sağlamak gerekir (14).

5. TAKİP

Karaciğer kist hidatik tedaviden yıllar sonra tekrarlayabilir. İzlem için yaklaşım şekli belirsiz olmakla birlikte en uygun olan ultrasonografi ile yapılan izlemdir. Bulgular stabil hale gelene kadar 6 aylık periyotlarda izlem yapıldıktan sonra yıllık izlem önerilir (15).

USG'de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kistlerin tamamen kaybolması, kist boyutunda ve hacminde azalma olması, katı bileşen oranında artış olması, kist duvarında kalınlaşma ve düzensizlik kız vezikülü sayısında azalma olması tedaviye yanıt alındığını gösteren bulgulardır. Yeni kistlerin gelişimi ve kist boyutlarında artış olması ise nüks ile ilişkili bulgulardır (6).

KAYNAKÇA

1. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. Clin Microbiol Rev 2019; 32.
2. Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, et al. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. Clin Infect Dis 1999; 29:807.
3. Bektaş M, Dökmeci A, Cinar K, et al. Endoscopic management of biliary parasitic diseases. Dig Dis Sci 2010; 55:1472.
4. Dhar P, Chaudhary A, Desai R, et al. Current trends in the diagnosis and management of cystic hydatid disease of the liver. J Commun Dis 1996; 28:221
5. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology 1981; 139:459
6. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop 2010; 114:1
7. Rinaldi F, De Silvestri A, Tamarozzi F, et al. Medical treatment versus "Watch and Wait" in the clinical management of CE3b echinococcal cysts of the liver. BMC Infect Dis 2014; 14:492.
8. Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic hydatid disease. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:497
9. Bygott JM, Chiodini PL. Praziquantel: neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? Acta Trop 2009; 111:95.
10. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. Int J Infect Dis 2009; 13:125.
11. Derveniz C, Delis S, Avgerinos C, et al. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. J Gastrointest Surg 2005; 9:869

12. Smego RA Jr, Bhatti S, Khaliq AA, Beg MA. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 37:1073.
13. Junghanss T, da Silva AM, Horton J, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. Am J Trop Med Hyg 2008; 79:301.
14. Tarcin O. Rupture of hydatid cyst into the biliary tract. Gastrointest Endosc 2006; 63:325.
15. Brunetti E, White AC Jr. Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 2012; 26:421.

MEME KANSERİNDE GENETİK VE EPİGENETİK FAKTÖRLER¹

Seyit Ali Volkan POLATKAN²

Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ³

1. GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümler arasında ilk sıradadır (1). Her sekiz kadından birinin (%12,6) yaşamı boyunca meme kanserine yakalanması beklenmektedir (2). Her yıl yaklaşık 2,3 milyon yeni hasta tespit edilmekte ve bu da yeni tanı konulan tüm kanser vakalarının %11,6'sını oluşturmaktadır.(3). TC Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre, 2002'de 94.322 olan meme kanserine bağlı ölüm sayısı 2019'da 164.911'e çıkmış; %74,8 oranında artış göstermiştir (4).

Meme kanserinin gelişimi ve ilerlemesi, çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimini içeren çok adımlı bir süreçtir. Bu süreçte dış çevresel faktörlerin yanı sıra hücre içi mikroçevre de önemli rol oynar. Genetik meme kanseri vakalarının önemli bir kısmı BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki kalıtsal mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (5,6). Bu genlerdeki mutasyonlar, tüm meme kanserlerinin %2-3'ünden ve ailesel meme kanserlerinin %30-40'ından sorumludur (7,8). Bu genlerdeki mutasyonların tespiti, hem meme kanseri riskinin

¹ Bu kitap bölümü, Dr.Seyit Ali Volkan Polatkan'ın lisansüstü uzmanlık tezinden üretilmiştir.

² Öğr. Gör. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, savpkan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5453-4855.

³ Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, sehsvuar@uludag.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1394-2630.

değerlendirilmesi, hem de uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için gereklidir (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BRCA1/2 genlerinin protein kodlayan bölgelerinin yanı sıra, bu genlerin UTR (okunmayan bölge) bölgelerine bağlanan miRNA'ların önemi de ortaya konmuştur (10,11). Araştırmalarda, kanserli olgularda bu genlerin miRNA bağlanma bölgelerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (10, 12-16).

2. GENETİK FAKTÖRLER

Hücre çoğalması ve gelişiminde rol oynayan sinyal yollarında meydana gelen patolojik genetik değişiklikler, meme kanseri oluşumunda önemli rol oynar. Bu genetik değişimlerin başlıcaları arasında, protonkogenlerin onkogenlere dönüşmesi (PI3K-Akt, JAK-STAT ve Ras-Raf-MAP Kinaz yolları) , steroid hormon reseptörlerinin aşırı ekspresyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktif hale gelmesi (TP53, RBI, FHIT ve PTEN gibi) sayılabilir (17).

Bu genetik değişiklikler tümör dokusunda sporadik olabileceği gibi germ hücrelerinde de görülebilmesi nedeniyle ailesel de olabilir (17). Ancak ailesel meme kanserlerinin büyük bir çoğunluğu moleküler özellikleri açısından sporadik meme kanserlerinden farklı olup bu olguların önemli bir kısmı DNA tamir mekanizmasında rol oynayan genlerin farklılaşmasından kaynaklanmaktadır (18,19).

Hücre döngüsünün normal ilerlemesi için yeni bir basmağa geçerken bir önceki basamak kontrol edilir. Döngüde hasar saptanırsa mitoz durdurulur. DNA'nın, hücre bölünmesi sırasında hatasız olarak yeni hücrelere aktarılabilmesinde DNA hasarını tanıyan Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) ve ATM and Rad-3 Related (ATR) proteinleri rol oynar. ATM, özellikle

iyonize radyasyona bağılı çift zincir kırıklarının tanırken, ATR ise ultraviyole radyasyona bağılı hasarları tespit eder. Bu genlerde gelişecek mutasyonlar, homolog rekombinasyon tamir yolunu bozarak meme kanseri riskini artırır.

DNA hasarını tanıyan genlerin yanısıra tamirle görevli genler de vardır. Homolog rekombinasyon tamir yolu genleri, DNA çift zincir kırıklarının onarılmasına yardımcı olur ve bu genlerin değişime uğraması sonucunda ailesel veya erken yaş meme kanseri gelişim riski dramatik ölçüde artar. (21).

BRCA1 geni 23 ekzondan oluşur ve 17q21'de bulunur (22). Bu gen tarafından kodlanan proteinde tekrar bölgesi mevcuttur (23). 13q12-13'te bulunan BRCA2 geni ise 27 ekzondan oluşur (23) ve 11. ekzonda tekrar bölgesi vardır (24,25). Bu tekrar bölgelerinde, BRCA2 proteini RAD51 proteini ile kompleks oluşturarak rekombinasyonel DNA tamirinde rol oynar (26,27). BRCA1 ve BRCA2 genleri, çift iplik DNA kırıklarının tamirinde ve hücre döngüsünün kontrolünde önemli rol oynayan genlerdir (28) ve bu genlerdeki hatalar ailesel ve/veya erken yaş meme kanserlerine neden olabilir. Meme kanseri vakalarının çoğunda BRCA1/2 genlerinde nokta mutasyonları bulunur (29). Türkiye'deki meme kanseri hastalarında BRCA1 geninde 5382insC mutasyonları diğer toplumlara göre daha yaygındır.

3. EPİGENETİK FAKTÖRLER

Kanser gelişiminde onkogenlerin aktivasyonu ve/veya tümör supresör genlerin baskılanması, genetik değişikliklere ek olarak epigenetik değişikliklerin de rol oynadığı süreçlerdir. Geri dönüşümlü kontrol mekanizmaları olan epigenetik mekanizmalar, DNA dizisinde bir değişikliğe yol açmadan gen ifadesini değiştirebilirler (30,31).

Epigenetik düzenleme ve kontrol süreçleri arasında DNA metilasyonu, histon posttranslasyonel modifikasyonları, mikro-RNA ekspresyonu ve uzun kodlamayan RNA ekspresyonu gibi mekanizmalar sayılabilir. Bu epigenetik mekanizmalar arasında en önemli ve en iyi anlaşılmış olanlardan biri, sitozinin 5'-pozisyonuna bir metil grubunun (CH₃) kovalent olarak eklenmesini içeren DNA metilasyonudur. Böylece metillenmiş genlerin ekspresyonu engellenmiş olur. Bir diğer önemli mekanizma da histon proteinlerinde ki translasyon sonrası modifikasyonlardır. Bu süreçlerde kromatin yapısındaki değişiklikler gen ekspresyonunu etkiler. Histon asetilasyonu, histonların lizin kalıntılarına, asetil gruplarının eklenmesini içerir. Asetilasyon, asetil gruplarının histon deasetilaz adı verilen enzim grubu tarafından uzaklaştırılabildiği dinamik ve geri dönüşümlü bir işlemdir. Histon metilasyonu ise esas olarak lizin ve arjinin kalıntılarında meydana gelir. Metilasyon, demetilazlar (histon demetilazlar, KDM'ler) tarafından geri çevrilebilen dinamik bir işlemdir. Meme kanserinde, luminal A alt tiplerinin, bazal alt tiplerle karşılaştırıldığında histon proteininde artmış asetilasyon ve metilasyon sergilediği gösterilmiştir.

Kodlayıcı olmayan RNA olarak da adlandırılan proteinlere çevrilemeyen fonksiyonel RNA molekülleri, önemli düzenleyici etkilere sahiptir ve meme kanserinde rol oynayan belirli genlerin ekspresyonunu etkiler. Bunlar arasında uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve mikro-RNA'lar (miR) bulunur (32).

Ayrıca, protein kodlamayan ama fonksiyonel RNA molekülleri olan uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) da meme kanserinde gen düzenleyici etkileri vardır. Bu RNA molekülleri, gen ifadesini kontrol ederek tümör gelişiminde rol oynarlar (33). Özellikle miRNA'ların BRCA1 ve BRCA2 genlerinin 3'UTR bölgelerine bağlanarak mRNA'ların kararlılığını değiştirdiği gösterilmiştir. Örnek olarak,

miR-146a, miR-15, miR-16, miR-17 ve miR182 BRCA genlerine bağlanan miRNA'lardan birkaçıdır (10,34,35).

Epigenetik değişikliklere neden olan çevresel faktörler de meme kanseri gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Hava kirliliği, kimyasal maruziyetleri ve hormonlardaki anormallikler gibi faktörler, epigenetik mekanizmalar üzerinde değişikliklere yol açabilir (32).

4. SONUÇ

BRCA1 ve BRCA2 genlerinin 3'UTR bölgelerindeki polimorfizmlerin, miRNA bağlanma özelliklerini nasıl etkilediğini araştıran ve miRNA temelli tedavi modellerinin geliştirilmesini hedefleyen çalışmalar artmaktadır. Epigenetik mekanizmaların da meme kanserinin genetik kökenlerini anlamada önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu mekanizmalar üzerinde yapılan araştırmalar, gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında temel bir rol oynayabilir. Özellikle miRNA'lar ve uzun kodlanmayan RNA'lar üzerine odaklanan epigenetik çalışmalar, meme kanserinde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde katkı potansiyeli sunmaktadır.

Bunlara ek olarak, meme kanseri tedavisinde genetik ve epigenetik faktörlerin bir arada ele alındığı yaklaşımlar, kanserin erken teşhisi ve etkin tedavisi için umut vaat etmektedir. Kişiselleştirilmiş tıp ve genetik testlerin yaygınlaşması, bireysel risk profillerine göre tedavi yöntemlerinin seçilmesini mümkün kılacaktır. Bu bağlamda, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları taşıyan bireylerin düzenli klinik takipte olması ve uygun genetik danışmanlık verilmesi, kanserin erken evrede yakalanması ve tedavi edilmesinde kritik bir öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.
- 2) Downs-Holmes C, Silverman P. Breast cancer: overview and updates. *The Nurse Practitioner.* 2011; 36: 20-6.
- 3) Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca A Cancer J Clinicians.* 2024;10(3): 229–14.).
- 4) Sağlık Bakanlığı, Sağlık istatistikleri yılığı -2022 (<https://www.saglik.gov.tr/TR-103184/saglik-istatistikleri-yilligi-2022-yayinlanmistir.html>)
- 5) American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2022-2024. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2022.
- 6) Ferla R, Calò V. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol.* 2007; 18: 93-8.
- 7) Kenemans P, Verstraeten RA, Verheijen RH. Oncogenic pathways in hereditary and sporadic breast cancer. *Maturitas.* 2004; 49: 34-43.
- 8) Kooshyar MM, Nassiri M, Mahdavi M, et al. Identification of germline BRCA1 mutations among breast cancer families in Northeastern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 4339-45.
- 9) Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3570-6.
- 10) Sehl ME, Langer LR, Papp JC, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in double-stranded DNA repair pathway genes and familial breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2192-203.

- 11) Pelletier C, Speed WC, Paranjape T, et al. Rare BRCA1 haplotypes including 3'UTR SNPs associated with breast cancer risk. *Cell Cycle*. 2011; 10: 90-9.
- 12) Barroso E, Pita G, Arias JJ, et al. The Fanconi anemia family of genes and its correlation with breast cancer susceptibility and breast cancer features. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118: 655-60.
- 13) Pongsavee M, Yamkamon V, Dakeng S, et al. The BRCA1 3'-UTR: 5711?421T/T_5711?1286T/T genotype is a possible breast and ovarian cancer risk factor. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009; 13: 307-17.
- 14) Kontorovich T, Levy A, Korostishevsky M, Nir U, Friedman E. Single nucleotide polymorphisms in miRNA binding sites and miRNA genes as breast/ovarian cancer risk modifiers in Jewish high-risk women. *Int J Cancer*. 2010; 127: 589-97.
- 15) Nicoloso MS, Sun H, Spizzo R, et al. Single-nucleotide polymorphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility. *Cancer Res*. 2010; 70: 2789-98.
- 16) Joseph S, Sellappa S, Prathyumnian S, Keyan KS. A novel polymorphism in BRCA2 exon 8 and breast cancer risk in South India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12: 309-11.
- 17) Barh D, Parida S, Parida BP, et al. Let-7d, mir-125, mir-205 and mir-296 are prospective therapeutic agents in breast cancer molecular medicine, Gene Therapy and Molecular Biology. 2008, 12: 189-206.
- 18) Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol*. 2005;18(10):1305-20.
- 19) Agnarsson BA, Jonasson JG, Björnsdóttir IB, et al. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;47(2):121-7.

- 20) Durocher D, Jackson SP. DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme? *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(2):225-31.
- 21) Pierce AJ, Stark JM, Araujo FD, et al. Double-strand breaks and tumorigenesis. *Trends Cell Biol.* 2001; 11(11):S52-9.
- 22) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994; 266:66–71.
- 23) Bertwistle D, Ashworth A: Functions of the BRCA1 and BRCA2 genes. *Curr Opin Genet Dev.* 1998; 8:14–20.
- 24) Bork P, Blomberg N, Nilges M: Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. *Nature Genet.* 1996; 13:22–23.
- 25) Bignell G, Micklem G, Stratton MR, et al. The BRC repeats are conserved in mammalian BRCA2 proteins. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:53–58.
- 26) Chen PL, Chen CF, Chen Y, et al. The BRC repeats in BRCA2 are critical for RAD51 binding and resistance to methyl methanesulfonate treatment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:5287–5292.
- 27) Wong AKC, Pero R, Ormonde PA, et al. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene BRC. *J Biol Chem.* 1997; 272:31941–31944.
- 28) Bertwistle D1, Ashworth A. The pathology of familial breast cancer: How do the functions of BRCA1 and BRCA2 relate to breast tumour pathology? *Breast Cancer Res.* 1999;1(1):41-7.
- 29) Cecener G, Egeli U, Tunca B, et al. BRCA1/2 germline mutations and their clinical importance in Turkish breast cancer patients. *Cancer Invest.* 2014; 32(8):375-87.
- 30) Martin C, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic inheritance. *Curr Opin Cell Biol.* 2007; 19(3):266-272.
- 31) Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics.* 2006; 1(2):76-80

- 32) Thakur C, Qiu Y, Fu Y, Bi Z, Zhang W, Ji H, Chen F. Epigenetics and environment in breast cancer: New paradigms for anti-cancer therapies. *Front Oncol.* 2022 Sep 15;12:971288)
- 33) Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136: 215–233.
- 34) Pal M, Pal P. BRCA1 and miRNAs: An Emerging Therapeutic Target and Intervention Tool in Breast Cancer. *Journal of PharmaSciTech.* 2013; 3: 9-19.
- 35) Palmero EI, de Campos SG, Campos M, et al. Mechanisms and role of microRNA deregulation in cancer onset and progression. *Genet Mol Biol.* 2011; 34(3): 363-70.

MİDE KANSERİ

Süleyman ORMAN¹

1. GİRİŞ

Mide kanseri, özellikle Doğu Asya ülkelerinde olmak üzere ve sıklıkla ileri evrede teşhis edildiğinden halen dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Bu kanser dünyada en sık teşhis edilen beşinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. (1,2)

Mide kanserlerinin %95'inden fazlası sporadik adenokarsinomdur ve anatomik konuma (kardiya/proksimal veya kardiya dışı/distal) veya histolojik tipe (diffüz veya intestinal) göre sınıflandırılır. Mide duvarını diffüz olarak infiltre eden, az farklılaşmış tümör hücreleriyle karakterize edilen diffüz tip, düşük riskli bölgelerde daha yaygındır ve çoğunlukla kalıtsal hastalıklarla ilişkilidir. Kitlesel bir lezyon oluşturma eğiliminde olan ve dağınık goblet hücrelerinin mevcut olduğu intestinal tipi, yüksek riskli bölgelerde daha sık görülür. İntestinal tip mide kanseri sıklıkla Helikobakter pilori (*H. pylori*) enfeksiyonu, tütün kullanımı, yüksek tuz alımı ve diğer beslenme faktörleri gibi çevresel faktörlerle ilişkilidir. (3)

Mide kanserlerinin %3-5'inin kalıtsal kanser yatkınlık sendromlarıyla ilişkili olduğu gözlenmektedir. Bu sendromlar arasında %1 ile %67 arasında değişen mide kanseri gelişme oranlarıyla Herediter Diffüz Mide Kanseri, Lynch Sendromu, Juvenil Polipozis Sendromu, Peutz Jeghers Sendromu, Ailesel Adenomatöz Polipozis, Ataksi-telanjiyektazi, Bloom sendromu,

¹ Doç. Dr., Gastroenteroloji Cerrahisi Uzmanı Süleyman Orman Muayenehanesi, İstanbul/Türkiye suleymanorm@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4840-1279.

Li-Fraumeni sendromu, Xeroderma pigmentosum ve Cowden sendromu yer alır. (4-9)

2. EVRELEME

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından kullanılan tümör (T), düğüm (N) ve metastaz (M) evreleme sistemi, kanser evrelemesi için uluslararası kabul görmüş standarttır. Mide kanseri için sunulan evreleme arasında klinik evreleme (cTNM; yeni tanı almış, henüz tedavi edilmemiş hastalar), patolojik evreleme (pTNM; önceden tedavi olmaksızın rezeksiyon yapılan hastalar) ve neoadjuvan tedavi sonrası (ypTNM; ameliyat öncesi tedavi alan hastalar) patolojik evreleme yer almaktadır. (10)

Başlangıç tedavi stratejisinin geliştirilmesi için yararlı bilgiler sağlar. Endoskopik ultrason (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT), 18-florodeoksiglukoz (FDG)-PET/BT ve laparoskopi gibi tanısal yöntemlerin varlığı, mide kanserinin temel klinik evrelemesini büyük ölçüde iyileştirmiştir. (11-13) EUS, tümör invazyonunun derinliğinin (T kategorisi) yanı sıra nodal tutulumu (N kategorisi) değerlendirmek için endikedir. (14) Bununla birlikte, EUS'nin tanısal doğruluğu operatöre bağlı olup T evrelemesi için %57 ile %88 ve N evrelemesi için %30 ila %90 arasında değişir. (15) Erken evre hastalıktan şüpheleniliyorsa veya erken veya lokal ileri hastalığın belirlenmesi gerekiyorsa EUS kullanılmalıdır. (16)

BT taraması preoperatif evreleme için rutin olarak kullanılır ve invazyon derinliğini ölçmek için genel olarak %43-82 arasında bir doğruluğa sahiptir. Buna karşılık mide kanserinde sık görülen diffüz ve müsinöz tümör tiplerinde FDG tutulumunun düşük olması nedeniyle FDG-PET'in doğruluk oranı daha düşüktür. (17) FDG-PET ayrıca lokal lenf nodu tutulumunun saptanmasında BT'ye kıyasla önemli ölçüde daha düşük

duyarlılığa sahiptir (%56'ya karşı %78), ancak FDG-PET'in özgüllüğü gelişmiştir (%92'ye karşı %62). Bu nedenle, kombine FDG-PET/BT görüntüleme çeşitli avantajlar sunar. (18) FDG-PET, periton hastalığını tespit edemediği için laparoskopinin evrelemesinin yerini almaz. Gizli metastazları tespit etmek için tedavi öncesi tanısal laparoskopi kullanılabilir. (19) Ancak laparoskopik evrelemenin sınırlamaları arasında hepatik metastazların ve perigastrik lenf nodlarının tanımlanmasında sınırlı kullanım yer almaktadır. Periton sıvısının sitolojik testi, gizli karsinomatozisin tanımlanması yoluyla laparoskopik evrelemenin iyileştirilmesine katkı sağlar. (11)

Pozitif peritoneal sitoloji, mide kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir ve küratif rezeksiyon sonrası nüks için bağımsız bir öngörücüdür. (20-22) Sitoloji pozitif hastalığın kemoterapi ile temizlenmesi, hastalığa özgü sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile ilişkilidir, ancak kür nadirdir ve cerrahinin rolü belirsizdir. (21)

3. PATOLOJİK İNCELEME

Patolojik inceleme ve biyobelirteç testleri mide kanserinin tanısında, sınıflandırılmasında ve moleküler karakterizasyonunda çok önemli rol oynar. (3) Tümörün neoadjuvan terapiye yanıtı rapor edilmelidir. Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt ve histolojik tümör gerilemesi mide adenokarsinomlu hastalarda sağkalımın belirleyicileridir. (23) Mide kanseri için Ryan ve arkadaşları tarafından geliştirilen tümör yanıtı skorum sistemi genellikle iyi bir tekrarlanabilirlik sağlar. Aşağıdaki şema önerilmektedir: 0 (tam yanıt; lenf düğümleri dahil canlı kanser hücresi yok); 1 (tam yanıtı yakın; tek hücreler veya nadir küçük kanser hücresi grupları); 2 (kısmi yanıt; belirgin tümör gerilemesi olan, ancak tek hücrelerden veya nadir küçük kanser hücresi gruplarından daha fazla olan rezidüel kanser hücreleri); ve 3

(zayıf yanıt veya yanıt yok; belirgin tümör gerilemesi olmayan yaygın rezidüel kanser). (24)

Günümüzde özellikle lokal ileri ve ileri evre hastalarda hastaya özgü klinik tedavi yaklaşımları için HER2/ERBB2, MSI, MMR durumu, PD-L1 ekspresyonu, tümör mutasyon yükü yüksek (TMB-H) durumu ve nörotrofik tropomiyozin ile ilişkili kinaz (NTRK) gen füzyonları için immünohistokimyasal ve moleküler testlerin yapılması gerekmektedir. Ayrıca durumu geleneksel biyopsi yöntemlerine uygun olmayan hastalarda likid biyopsi ile dolaşımdaki tümör DNA' sı (ctDNA) bakılabilir. (25-31) Son zamanlarda Tümör Epstein-Barr virüsü (EBV) durumu, mide kanserinde kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için potansiyel bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Mide kanserlerinin tahminen %8 ila %10'u EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. (32)

4. CERRAHİ

Lokalize mide kanseri olan hastalarda ana tedavi seçeneği cerrahidir.

EUS ile birlikte veya olmadan göğüs/abdominal/pelvik BT taraması kullanılarak yapılan klinik evreleme, hastalığın yaygınlığını ve nodal tutulumun derecesini değerlendirmek için ameliyattan önce yapılmalıdır. Cerrahinin birincil amacı negatif sınırlarla tam bir rezeksiyon gerçekleştirmektir (R0 rezeksiyon); ancak hastaların yalnızca %50'sinde primer tümörlerinin R0 rezeksiyonu yapılabilmektedir. (33,34) R1 rezeksiyonu mikroskobik rezidüel hastalığı, R2 rezeksiyonu ise uzak metastaz olmadığında makroskopik rezidüel hastalığı gösterir. (35) Rezekte edilebilir T1b ile T3 tümörler için lenfadenektomi ile birlikte negatif mikroskobik sınırlar elde etmek için yeterli mide rezeksiyonu tercih edilirken, T4b tümörler ilgili yapıların en-blok rezeksiyonunu gerektirir.(36)

Deneyimli merkezlerde Tis veya T1a tümörlü hastalar uygun kriterleri karşılıyorsa EMR veya ESD ile tedavi edilebilir. Distal mide kanserlerinde subtotal gastrektomi tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. Bu prosedür, total gastrektomiye kıyasla benzer bir cerrahi sonuca sahiptir, ancak önemli ölçüde daha az komplikasyona sahiptir. (37) Proksimal gastrektomi ve total gastrektominin her ikisi de proksimal mide kanserleri için endikedir ve tipik olarak postoperatif beslenme bozukluğu ile ilişkilidir. Total gastrektomi yapılacak seçilmiş hastalar, özellikle de postoperatif kemoradyoterapi alacak olanlar için bir besleme tüpünün yerleştirilmesi düşünülmelidir. Dalak tutulmadıkça veya yaygın hiler adenopati görülmedikçe rutin splenektomi hem yaşam süresine etki etmediğinden hem de komplikasyonları arttırdığından endike değildir. (38) Tedavisi mümkün olmayan hastalığı olan hastalarda, mide rezeksiyonları semptomların (obstrüksiyon veya kontrol edilemeyen kanama) hafifletilmesi için saklanmalı ve lenf nodu diseksiyonunu içermemelidir. (39)

Mide rezeksiyonu bölgesel lenf düğümlerinin çıkarılmasını (lenfadenektomi) içermelidir. Lenf nodu diseksiyonu, gastrektomi sırasında lenf nodu çıkarılma derecesine bağlı olarak D0, D1 veya D2 olarak sınıflandırılabilir. D0 diseksiyonu, midenin küçük ve büyük eğriliği boyunca lenf düğümlerinin eksik rezeksiyonu anlamına gelir. D1 diseksiyonu, büyük ve küçük omentanın (küçük ve büyük eğrilik boyunca sağ ve sol kalp lenf düğümlerini ve sağ gastrik arter ve infra-pilorik alan boyunca suprapilorik lenf düğümlerini içerir) çıkarılmasını içerir. D2, D1 diseksiyonunun yanı sıra sol gastrik arter, ana hepatik arter, çölyak arter ve splenik arter boyunca bulunan tüm lenf düğümlerinin çıkarılmasını içerir. D2 lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirmenin teknik yönleri, önemli derecede eğitim ve uzmanlık gerektirir. Bu nedenle D2 diseksiyonlarının bu teknikte deneyimli merkezlerde yapılması gerekmektedir. D2 lenf nodu diseksiyonu ile gastrektomi, Doğu Asya'da tedavi edilebilir mide

kanserinin standart tedavisidir. Batı ülkelerinde uzak lenf düğümlerinin genişletilmiş diseksiyonu hastalığın doğru evrenlenmesine katkıda bulunur; ancak hayatta kalma süresinin uzamasına katkısı belirsizdir. (40-42)

Japon kılavuzlarına göre ise D1, D1plus ve D2 diseksiyondan söz edebiliriz. Endoskopik rezeksiyonlara uygun olmayan cTis kanserler için D1 diseksiyon yeterlidir. cT1, N0 lezyonlar için D1 plus diseksiyon yapılmalıdır. $\geq$ cT2 veya $\geq$ cN1 lezyonlar için D2 diseksiyon yapılır. Total gastrektomi uygulanacak (orta ve proksimal mide kanserleri) endoskopik tedaviye uygun olmayan olgular için D1 diseksiyon alanı 1-7' ye kadar olan lenf düğümlerini içerir. D1 plus için ek olarak 8a,9,11p lenf düğümleri eklenir. D2 diseksiyon için ise buna da ek olarak 10,11d ve 12 a lenf düğümleri eklenir. Distal subtotal gastrektomi uygulanacak (antrum kanserleri) için 1,3,4sb, 4d, 5,6,7. lenf düğümleri diseksiyona alınır. D1 plus için ek olarak 8a,9. lenf düğümleri eklenir. D2 diseksiyon için en son bunlara ek olarak 11 p ve 12a lenf düğümleri cerrahi piyese alınır. (43)

Lokalize rezektabl mide kanseri olan hastalar için, NCCN Kılavuzları, 16 veya daha fazla lenf nodunun incelenmesi amacıyla D1 veya modifiye D2 lenf nodu diseksiyonu ile gastrektomi yapılmasını önermektedir. (41,44-46) Kılavuzlar, D2 lenf nodu diseksiyonlarının deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Yüksek hacimli merkezlerde. D2 lenf nodu diseksiyonu için rutin veya profilaktik pankreatektomi önerilmez ve splenektomi yalnızca dalak tutulduğunda veya yaygın hiler adenopati görüldüğünde kabul edilebilir. (38,47) Laparoskopik rezeksiyon, mide kanseri için açık cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldığında çeşitli potansiyel avantajlar (daha az kan kaybı, daha az postoperatif ağrı, daha hızlı iyileşme, normal bağırsak fonksiyonuna erken dönüş ve daha az hastanede kalış süresi) sunan, aynı zamanda 5 yıllık survide farkın olmadığına gösterildiği bir cerrahi yaklaşımdır. (48-52)

Doğu ve Batı'da eşdeğer onkolojik sonuçlara işaret eden diğer verilere dayanarak panel, cerrahın laparoskopik veya robotik ön bağırsak prosedürlerini gerçekleştirme konusunda deneyimi olması ve lenfadenektomi konusunda deneyimi olması koşuluyla, seçilmiş vakalar için minimal invazif yaklaşımların değerlendirilebileceğini ileri sürmektedir. Minimal T4b veya N2 hacimli mide kanseri için invaziv yaklaşımlar genellikle önerilmez. (53)

5. HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ (HİPEK)

Bu prosedür potansiyel olarak uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir ve ilerlemiş mide kanseri olan hastalar için daha fazla tedavi seçeneği sağlama potansiyeline sahiptir. Mide kanserinden CYTO-CHIP çalışmasında, HİPEK eklenmesinin genel sağkalımı ve nüksüz sağkalımı iyileştirdiği, morbidite veya mortalitede artış olmadan seçilmiş hastalarda etkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan diğer ek yayınların çok değişkenli analizlerinde, sitoredüktif cerrahiye HİPEK eklenmesinin daha iyi sağkalım için bağımsız bir belirleyici olduğunu bulunmuştur. Mevcut verilere dayanarak dikkatle seçilmiş evre IV hastalar için terapötik bir alternatif olarak HİPEK veya laparoskopik HİPEK'i önerilebilir. (54-56)

6. ENDOSKOPİK TEDAVİLER

Endoskopi mide kanserli hastaların tanısında, evrelemesinde, tedavisinde ve palyasyonunda önemli bir araç haline gelmiştir. Bu tedaviler için (EMR-ESD) için özellikle EUS/EUS-FNA kullanarak uygun evreleme şarttır. (57)

Çapı 2 cm veya daha küçük olan, iyi ila orta derecede diferansiye, derin submukozayı invaze etmeyen, LVI veya lenf

nodu metastazı göstermeyen ve net lateral ve derin sınırlara sahip erken evre mide kanseri, aşağıdaki yöntemlerle etkili bir şekilde tedavi edilebilir: EMR veya ESD. (58-60) LVI kanıtı, derin submukozaya invazyon ve pozitif lateral veya derin sınırlara sahip kötü diferansiye mide kanserlerinin EMR veya ESD'si eksik olarak değerlendirilmeli ve ek tedavi (lenf nodu diseksiyonu ile birlikte gastrektomi) düşünülmelidir. (61)

7. RADYOTERAPİ

RT tedavi önerileri, tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, cerrahi onkologlar, radyologlar, gastroenterologlar ve patoloğlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından ortak konsültasyon ve/veya tartışma sonrasında yapılmalıdır. Rezeke edilemeyen mide kanserli hastalarda tek bir yöntem olarak RT'nin çok az değeri vardır. Ancak bazı çalışmalar RT'nin kemoterapiyle eş zamanlı kullanıldığında sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. (62)

8. KOMBİNE TEDAVİ

Kombine modalite tedavisinin, lokorejyonel hastalığı olan mide kanseri hastalarında sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. (63-65) Lokalize rezektabl hastalık için perioperatif kemoterapi önerilir. (64-69) D2'den daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar için ameliyat sonrası kemoradyoterapi önerilir. (70-72) Diğer tedavi seçenekleri arasında ameliyat öncesi kemoradyoterapi veya ameliyat sonrası kemoterapi (birincil D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalar için) yer alır. Tek başına kemoradyoterapi, rezeke edilemeyen hastalığı olan veya ameliyatı reddeden hastalar için saklanmalıdır. (73-78)

9. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Şu anda, trastuzumab, pembrolizumab/nivolumab ve entrectinib/larotrectinib gibi hedefe yönelik birçok terapötik ajanın ileri mide kanserinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Trastuzumab tedavisi HER2 aşırı ekspresyonunun varlığına dayanmaktadır. (79) Pembrolizumab/nivolumab ile tedavi PCR/NGS ile MSI veya IHC ile MMR, IHC ile PD-L1 ekspresyonu testine dayanmaktadır. (29,80-85) Tropomiyozin reseptör kinaz (TRK) inhibitörleri entrectinib ve larotrectinib ile tedavi, NTRK gen füzyonlarının test edilmesine dayanmaktadır. (86,87)

10. TAKİP

Tüm hastalar sistematik olarak takip edilmelidir. Çalışmalar, mide kanseri nükslerinin çoğunun lokal tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 2 yıl içinde (%70-80) meydana gelir. Tüm nükslerin ise 5 yıl içinde meydana geldiğini gösterilmiştir. 5. yıldan sonra hastaların %7,6'sında nüksler izlenmesi üzerine risk faktörlerine göre 5 yıl sonra ek takip düşünülebilir. Tüm hastalar için gözetim, ilk 2 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir, 3 ila 5 yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir ve daha sonra yıllık olarak tam bir öykü ve fizik muayeneyi içermelidir. Tam kan sayımı ve biyokimya profili klinik olarak endike olduğu şekilde elde edilmelidir. Endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilen erken evre (Tis veya T1a) tümörlü hastalar, ilk yıl 6 ayda bir, daha sonra 3 yıl (Tis) veya 5 yıl (T1a) boyunca yıllık olarak EGD ile izlenmelidir. T1a tümörlü hastalarda 5 yılı aşan EGD sürveyansı semptomlara ve/veya radyografik bulgulara dayanmalıdır.

Cerrahi ile tedavi edilen evre I hastalığı (T1a veya T1b) olan hastalar, klinik olarak endike olduğu şekilde endoskopiye almalıdır. Kısmi veya subtotal gastrektomi geçirmiş hastalarda klinik olarak endike olduğu takdirde endoskopi de de

yapılmalıdır. Tis veya evre I hastalığı olan hastalara, semptomlara ve tekrarlama endişesine dayalı olarak klinik olarak endike olduğu üzere kontrastlı göğüs, karın ve pelvis BT taraması yapılabilir. Evre II veya III hastalığı olan hastalara, ilk 2 yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir, daha sonra 5 yıla kadar yıllık olarak oral ve IV kontrastlı (tercih edilen) göğüs/abdominal/pelvik BT taraması yapılmalıdır. FDG-PET/CT de klinik olarak endike olarak kabul edilebilir. Tedavi amaçlı total gastrektomi yapılacak hastaların gözetimi, endoskopi dışında bu önerilere uygun olmalıdır. Endoskopinin bu hastaların rutin takibinde hiçbir rolü yoktur ve yalnızca hastaların semptomatik olması durumunda kullanılmalıdır. Evre I-III hastalığı olan, cerrahi olarak rezeke edilen hastalar, özellikle total gastrektomi sonrasında, beslenme eksiklikleri (örn. B12 ve demir) açısından da izlenmeli ve belirtildiği gibi tedavi edilmelidir. (88-98)

11. SONUÇ

Mide kanseri dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Uygun tanı ve tedavi ile tedavisi mümkün olan bu hastalıkta maalesef geç dönemde saptanan hastalar için şanssızlık had safhadadır. Özellikle cerrahi tedavinin yanısıra ek tedavi modalitelerinin gelişmesiyle bu hastalıkta uzun dönem sağkalım beklentimiz artmıştır. Erken tanı her kanser hastalığında olduğu gibi bu hastalık için elzemdir.

KAYNAKÇA

1. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:42-54.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:251- 261.
4. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S153-163.
5. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997;74:551-555.
6. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998;5:751-756.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
8. Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:263-272.

9. Stoffel EM. Heritable gastrointestinal cancer syndromes. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:509-527.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.
11. Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:513-529.
12. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:2107-2116.
13. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004;31:530-541.
14. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000;35:326-331.
15. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S19-26.
16. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative. *J Am Coll Surg* 2015;220:48-56.
17. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:288-295.
18. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, et al. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT.

Abdom Imaging 2006;31:25-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333707>.

19. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138.
20. 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;12:347-353.
21. 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;17:3173-3180.
22. 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;110:291-297.
23. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999;229:303-308.
24. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146.
25. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464.

26. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
27. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307.
28. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305-311.
29. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
30. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for reporting results of DNA mismatch repair testing in patients being considered for checkpoint inhibitor immunotherapy. *College of American Pathologists* 2018.
31. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045.
32. Jacome AA, Lima EM, Kazzi AI, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49:150-157.
33. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-1844.
34. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant

- postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992;10:1933-1942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453207>. 35.
- Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994;10:12-20.
36. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886.
37. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-178.
38. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
39. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surg* 2014;149:18-25.
40. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23:7114-7124.
41. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
42. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric

- cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S70-88.
43. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023 Jan;26(1):1-25.
 44. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
 45. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308.
 46. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732.
 47. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-407.
 48. Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, Divino CM. Laparoscopic vs open gastrectomy. A retrospective review. *Surg Endosc* 2001;15:928-931.
 49. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2013;27:2466-2480.

50. Wang W, Li Z, Tang J, et al. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1721-1734.
51. Lin JX, Lin JL, Zheng CH, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017;8:80029-80038
52. Wei Y, Yu D, Li Y, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: a meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:577-590.
53. Huscher CGS, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-237.
54. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:2028-2040.
55. Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. *Ann Surg Oncol* 2021;28:258-264.
56. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-1581.

57. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-432.
58. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
59. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Digestive Endoscopy* 2004;16:34-38.
60. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
61. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485- 493.
62. Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:1511-1520.
63. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:441-452.
64. Cai Z, Yin Y, Shen C, et al. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: a network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol* 2018;27:563-574.
65. Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric

- cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127.
66. Al-Batran S-E, 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;393:1948-1957.
67. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
68. 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. *Lancet Oncol* 2018;19:616-628.
69. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
70. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
71. 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. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
72. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436.
73. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
74. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
75. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098.
76. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
77. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy In Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2015;33:3130-3136.

78. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321.
79. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
80. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastrooesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27-40.
81. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
82. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repairdeficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
83. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.

84. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
85. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:195.
86. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nslc>. Accessed July 14, 2020.
87. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrkgene-fusions>. Accessed July 14, 2020.
88. Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454.
89. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
90. Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopyassisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1777-1786.

91. Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surgery* 2016;159:1090-1098.
92. Jin LX, Moses LE, Squires MH, 3rd, et al. Factors associated with recurrence and survival in lymph node-negative gastric adenocarcinoma: a 7-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg* 2015;262:999-1005.
93. Honda M, Hiki N, Kinoshita T, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: the LOC-1 study. *Ann Surg* 2016;264:214-222.
94. Fields RC, Strong VE, Gonen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1840-1847.
95. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-816.
96. Cao L, Selby LV, Hu X, et al. Risk factors for recurrence in T1-2N0 gastric cancer in the United States and China. *J Surg Oncol* 2016;113:745-749.
97. Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the Italian Research Group for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2005-2011.
98. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949:199-205.

GENEL CERRAHİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com