

T.C.  
SÜLEYMAN DEMREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MİGRENDE KANSERLE İLGİLİ OLGULARIN GERİYE DÖNÜK  
İNCELENMESİ**

**Dr. HASAN EROL EROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
CERRAH ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Recep ÇETİN**

**Tez No:  
2009-İSPARTA**



## ÖNSÖZ

Cerrahi Onkoloji bir yan dal olarak halen tartışılmalı bir durumda olsa da, Türk Cerrahi Derneği'nin son çalışmalarında da bu alanda bir üst ihtisas niteliğinde görülmemiş olsa da bu çalışmanın yazarı "Cerrahi Onkoloji" uzmanlığına son derece önem vermektedir. Bu önemimizin teknisyenlik tarafından daha çok özünü ilgilendirir. Büyük rezeksiyonlar, geniş diseksiyonlar ve özel tedavi yöntemleri deneyim ve bilgi sahibi olan herkes tarafından gerçekleştirilebilir. Çoğu cerrahın atladığı önemli nokta, kronik karakterli bir hastalığın tedavisinde bir anlık etkinliğin yeterli görülüyor olmasıdır. Top yekûn bir mücadele ve yaklaşıma gerektiren bir hastalık ile karşı karşıya olduğumuz çoklukla unutulmaktadır. Faydalı olmaya çalıştığımız hastalarımızın her anında ve her süreçte desteğine, bilgi ve deneyimimize ihtiyaç duyduğunu hisseden bir cerrah olarak basit aritmetik hesaplarla bu değerli çalışmanın alanının görmezden gelinmeye çalışılmasını derin üzüntü ile izlediğimi belirtmek isterim.

Bu anlayışın gelişmesine katkı sağlayan tüm meslektaşlarıma ve değerli arkadaşlarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

1991'den beri devam eden bu deneyimdeki katkıları ve destekleri için sevgili abeyim ve hocam Prof. Dr. Recep Çetin'e, burada olmamıza vesile olan Sayın Prof. Dr. Abdülmuttalip Ünal'a, Ankara Onkoloji Hastanesi'nin tüm hoca, asistan ve çalışanlarına, yıllardır birlikte çalıştığımız Sayın Prof. Dr. Mahmut Bülbül'e, değerli çalışmalarıma arkadaşlarıma sevgili Doç. Dr. Ö. Rıdvan Tarhan, Doç. Dr. İbrahim Barut ve Doç. Dr. Celal Çerçi'ye, kliniğimizin tüm asistanlarına ve çalışanlarına ve elbette desteğini her zaman her vesileyle gösteren eşi Doç. Dr. Füsun Eroğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Umarım "Cerrahi Onkoloji" bizlerin ve küçük camiamızın çabalarıyla hak ettiği konumu yakın gelecekte elde edebilir. Sevgi ve saygılarımla...

Dr. H. Erol Eroğlu

## Ç İNDEK İLER

<b>Kabul ve Onay</b>	ii
<b>Önsöz</b>	iii
<b>çindekiler</b>	iv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BULGULAR</b>	<b>2</b>
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Patoloji ve Biyoloji	8
2.4. Bulgular, Klinik ve Tanı	13
2.5. Evreleme	15
2.6. Prognoz	19
2.7. Cerrahi Tedavi	22
2.8. Neoadjuvan Tedaviler	35
2.9. Adjuvan Tedaviler	37
2.10. İlerleme Hastalıkta Tedavi	40
2.11. Mide Lenfoması	44
2.12. Mide Karsinoidleri	45
2.13. Midenin Gastrointestinal Stromal Tümörleri (GIST)	46
2.14. İzlem	46
<b>3. MATERYAL ve METOD</b>	<b>47</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>48</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET</b>	<b>57</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>59</b>

## 1. G R

Mide kanseri ile ilgili en eski bilgiler M.Ö. 1550 yıllarına ait olduğu bilinen antik Mısır'ın Ebers papirüslerinde bulunmaktadır (1). Yirminci yüzyıl boyunca pek çok ülkede kansere bağlı ölümlerin en üst sıralarında yer alan bu hastalık günümüzde görülme sıklığındaki azalma ile dikkat çekmektedir.

Ölümcül niteliği ile tanınan hastalığın tedavisi, tanısı ve oluşumu konusunda geçtiğimiz son otuz yılda pek çok gelişmeler kaydedilmiştir. Tartımlar ve çalımlar doğal olarak devam etmekte, çok geniş bir araştırmacı grubu mide kanseri ile ilgilenmektedir. Tüm bu gelişmelere karşın tez çalıması nedeniyle yapılan ön araştırmalarda çok dikkat çekici bir sonuçla karşılaşmıştır. Son ikibuçuk yılın yayınları Pubmed arama motoru ile taranmış yaklaşık 7 bin civarında yayına ulaştırılmıştır. Aynı çerçevede meme kanseri ile ilgili yapılan taramada ise 30 bin civarında yayına ulaştırılmıştır. Aynı sonucu veren başka bir taramada tezlerle ilgili tarama sonucudur. Türkiye genelinde yapılan tezlerden mide kanseri ile ilgili olarak ancak 38 teze rastlanmıştır. Kansere bağlı ölümler sıralamasında bu kadar üst sıralarda yer alan bir hastalıkla ilgili olarak oldukça az sayıda yayına ulaşmak airticidir. Tedavi seçeneklerinin sanki yalnızca cerrahi ile sınırlı görünmesi böyle bir sonuca neden olabilir. Görülme sıklığındaki azalmada aynı şekilde etkili olabilir. Bu sonucu nasıl değerlendirsek de erlendirelim ülkemiz içinde önemli bir sağlık sorunu olan mide kanseri ile ilgili çalımların artması daha iyi ve olumlu tedavi yaklaşımları için faydalı olacaktır. Bu tez çalımasını da bu çerçevede de erlendirmek yararlı olacaktır.

## 2. GENEL B LG LER

### 2.1. Epidemiyoloji

#### 2.1.1. nsidans ve Mortalite

Mide kanseri Avrupa'da kadınlarda ve erkeklerde görölme sıklı ı açısı ndan 5. sırada yer almaktadır (2). Erkeklerde akci er, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra, kadınlarda ise meme, kolorektal, akci er ve endometrium kanserlerinden sonra gelmektedir. Avrupa'da her yıl 192 bin yeni olgu beklenmektedir. Bu sayı tüm kanserler içinde yakla ık %23'lük bir oranı temsil etmektedir. Kadın erkek oranı ise 1.6:1 olarak belirlenmiştir (2).

ABD'de ise görölme sıklı ı açısından tüm kanserler içinde 14. sırada yer almaktadır ve her yıl 22 bin yeni olgu görölmesi beklenmektedir (3). ABD'de mide kanseri görölme sıklı ı 100 binde 10 olarak bildirilirken Japonya'da bu sayı 78'e kadar yükselmektedir (4).

Japonya'da kansere ba lı ölümlerde mide kanseri erkekler için 1., kadınlar için 2. sırada yer almaktadır (5). 1990'lara kadar mide kanseri dünya genelinde kansere ba lı ölümlerde birinci sırada yer alırken son iki on yılda bu oran giderek azalmıştır (6). Avrupa ve Rusya'da hastalığın görölme sıklı ında ki azalma %50'lere varmaktadır (6).

Ülkemizde ise erkeklerde her yıl 100 binde 9.6, kadınlarda ise 5.7 olgunun mide kanseri olması beklenmektedir. Bu anlamda her yıl 130 bin civarında yeni olgunun görölmesi beklenmektedir (7). Mide kanseri, kansere ba lı ölümlerde ülkemizde erkeklerde 2. kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır (7).

Avrupa Toplulu u içindeki 27 ülkenin verileri 1982 ve 2002 yılları arasında incelendi inde tüm kanserlere ba lı ölümlerde bu yirmi yıllık dönemde erkeklerde %12.5'lik, kadınlarda ise %8.5 azalma görölürken, mide kanserleri için bu oranlar erkeklerde %30.3 ve kadınlarda %30.7 olarak belirlenmiştir (8). Bu oranları sayısal anlamda de erlendirecek olursak; 2000 yılında Avrupa Toplulu u'nda saptanan 192 bin yeni olguya karşın 158 bin olgunun mide kanserine ba lı ölmü olması oranlardaki dü ü e rağmen sorunun hala önemli bir toplum sağ lı ı sorunu olduğunu anlamamıza yetecektir (9). Görölme sıklı ındaki ve ölüm oranlarındaki azalmaya karşın mide kanserinin hala en sık görölün dördüncü kanser olduğu ve kansere ba lı ölümlerde ikinci sırada yer aldığı nı akıllardan çıkarmamakta fayda olacaktır (10).

#### 2.1.2. Sa kalım

Avrupa verileri incelendi inde sa kalım sonuçlarının yüz güldürücü olduğunu söylemek mümkün değildir: 1990-1994 arasında her iki cins için sa kalım 1 yıl için %42, 5 yıl

için ise % 23 olarak saptanmıştır (2). Bu oranlar bölgesel farklılıklar, cinsiyet ve yaşla ilgili farklılıklar göstermekle birlikte oldukça düşüktür. Genel sıklık oranlarına bakıldığında Çin ve Japonya'da bu oranların daha yüksek olduğu söylenebilir. Beş yıllık sıklık oranları Çin için %30-57.1 arasında değişirken, Japonya'da %63.8-77.2 arasındadır (5). Oranların yüksek olması muhtemelen bu ülkelerdeki tarama programlarına ve erken mide kanseri oranının yüksekliğine bağlı olduğu düşünülebilir. İngiltere ve Galler'i içine alan bir analizde gelişen teknoloji, evrelemede daha hassas davranılması, cerrahi öncesi ve sonrası tedavilerin etkinliği gibi nedenlerle 1980'den bu yana mide kanserinde sıklık oranlarında belirgin iyileşme olduğu belirtilmektedir (11). Bu konuda karıt görüşler öne süren çalışmaların da olduğu unutmamak gerekir. Crane ve arkadaşlarının 124 bin kişilik bir populasyon için 1971-2000 yılları arasında yaptığı çalışmada mide kanseri açısından herhangi bir sıklık değişimi gözlenmemiştir (12).

### 2.1.3. Coğrafik Dağılım

Görülme sıklığı açısından bölgesel farklılıklar 10 katın üzerindedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklık az iken Doğu Asya, Güney Amerika ve Güney Avrupa'da görülme sıklığı fazladır (1). Japonya ile ABD arasındaki sıklık farkı 8 kattır. Günümüzde göçmenliğin yoğun olarak yaşanmasına karşın görülme sıklığı göçmen toplulukların yaşam koşullarının yerle-tikleriyere göre değişmesi ile birlikte değişmektedir. Koreli ve Japon göçmenlerde mide kanseri görülme sıklığı buna en güzel örnek olmaktadır. Ülkemizde Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri mide kanseri sıklığı açısından diğer bölgelerden farklı iken dünyada Kore, Kostarika, Rusya, Japonya, Çin ve İtalya'da görülme sıklığı açısından tüm ülkelerden farklılık göstermektedir (13, 14).

### 2.1.4 Lokalizasyon

Son birkaç dekadta kardiyadaki mide kanserlerinin görülme sıklığı düşmüştür. Avrupa'da bu düşüş %50'lere varırken, Doğu Avrupa ve Rusya'da düşüş %40 civarındadır. Dünya genelinde benzer bir düşüş eğilimi gözlenmektedir. Ancak, ölüm oranları açısından benzer bir düşüş gözlenmemektedir. Kardiyaya ve alt özofagus tümörleri ise Avrupa ve Kuzey Amerika'da son iki dekadta artı göstermektedir. Midenin distal kısmına lokalize tümörlerin görülme sıklığındaki düşüşün en olası nedeni H. pylori eradikasyonu olsa gerekir. Üst 1/3 tümörlerindeki artının nedeni ise reflü özofajit görülme sıklığındaki artıtan kaynaklanıyor olmalıdır (6). Bu değişim hastalığın yaşla ilgili kısmını deşirmektedir: distal yerleşimli tümörler daha çok yaşlılarda görülürken, proksimal yerleşimli tümörler sıklıkla gençlerde görülmektedir (15).

## 2.2. Etiyoloji

### 2.2.1. Diyet

Bölgesel farklılıkların altında yatan temel neden muhtemelen beslenme alışkanlıklarıdır. Diyetle en çok suçlananlar tuzlu ve tutsülenmi gıdalardır. Na ve nitrat bileşikleri mide kanseri gelişiminde önemli ajanlar olarak görülmektedir (1, 2, 16-18). Buzdolaplarının genellikle kullanılmadığı bu beslenme düzenlerinde tuzlanmamış et ve gıdalar, tutsülenmi veya tuzlanmamış et oluşturdıkları nitrozamni bileşikleri ve hipoklorhidri ile hem kanser gelişimini hem de H.pylori enfeksiyon riskini arttırması nedeniyle mide kanseri gelişiminde sorumlu tutulmaktadır (1, 17).

Özellikle vit C ve E içeren taze sebze ve meyvelerin ise mide kanseri gelişimini engellediği bildirilmektedir (1, 17, 19). Ancak bu tür çalışmaların çok geniş kapsamlı ve uzun süreli olması gerektiği açıktır. Bu türden öneriler için ihtiyatlı olunması gerekir. Ülkemiz açısından yapılan kapsamlı araştırmada Binici ve ark. ise buzdolabı kullanımının azlığı, düşük taze sebze ve meyve içeriği, kızarmış tereyağı kullanımı ve tutsülenmi gıda alışkanlıklarının mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (13).

### 2.2.2. Cinsiyet

Mide kanserinde cinsler arasındaki farklılık oldukça belirgindir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülür (20). Bu farklılığın altında yatan en önemli faktör östrojen salınımı olabilir mi sorusu hemen akla gelmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda östrojen salınımının düşük olduğu menopoz döneminde gastrik kanser insidansının arttığını gösteren pek çok çalışma vardır (20). Östrojenin koruyuculuğu konusunda daha çok klinik çalışma yapılması gerektiği açıktır: Örneğin erkeklerde mide kanseri gelişiminin incelenmesi, menopozdaki östrojen replasman tedavilerinin mide kanseri ile ilişkisinin saptanması gibi pek çok konu yapılacak araştırmaların iskeletini oluşturmalıdır.

### 2.2.3. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen bir meta analizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (21). Aynı şekilde 2007'ye kadar internet üzerinden yayınlanmış 42 çalışmanın meta analizinde günde 30 ve üzerinde sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisi ortaya konmuştur (22). Japon erkekleri arasında yapılan bir başka çalışmada da sigara kullanımı, H. pylori enfeksiyonu varlığı ve mide kanseri ilişkisi 1071 kişide 14 yıl boyunca izlenmiş ve bu iki faktörün mide kanseri gelişen olgularda %49.6 oranında üst üste bindiği görülmüştür (23). Kullanım süresinin artması ve sigara miktarı ile mide kanseri arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır.



#### 2.2.4. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

Mikroaerofilik bir bakteri olan *Helicobacter pylori* mide kanseri oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Bununla alakalı olarak, yüksek oranda mide kanseri görülen bölgelerde ve Birleşik Devletler'de mide kanserli hastalar arasında *H.pylori* enfeksiyonu sıklığının arttığı, distal kanserli olgularda sıkken proksimal kanserli hastalarda da daha az görüldüğü saptanmıştır (4). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda *H. pylori* enfeksiyonunun mide kanserli olguların %95'inde pozitif olması kanser gelişimi açısından da enfeksiyonun sorumlu tutulmasına neden olmuştur (24, 25). Bu ilişkinin temel olarak iki yolla geliştiği düşünülmektedir: 1. Direkt etkisi; mukozal sellüler proteinlerin düzenlenmesi, mukozada DNA modülasyonundaki rolü, 2. İndirekt etkisi; yarattığı inflamasyonun etkisi (24). Sonuç olarak oluşan gastrit zemininde mide kanserinin geliştiği ön görülmektedir (26). Direkt etki açısından çok önemli bir özellik *cagA* (cytotoxin-associated gene A) pozitif suşların kanserle olan ilişkisidir. Bir protein olan *cagA* sinyal molekülü görevi görerek cytidine deaminase aktivasyonuna ve mutasyonlara neden olarak etkinlik göstermektedir (24, 26). Bu anlamda *cagA* proteininin insan organizmasında kansere neden olduğu bilinen ilk bakteriyel onkoprotein olarak değerlendirilebilir (27). *CagA* ile birlikte başka onkoprotein olan *vacA* da (vacuolating cytotoxin A) gastrik epitelyal hücrelerde apoptozisi stimüle etmekte suçlanmaktadır (26). Hem *cagA* pozitif hem de *vacA* pozitif *H. pylori* suşları ile ilgili çalışmalar kanserle ilişkilerini anlamak açısından devam etmektedir (28, 29). *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen başka karsinogenik etki ise p53 gen mutasyonudur. Gastrik kanserli olguların %50'sinde gastrik mukozada bu tür gen mutasyonları *H. pylori* enfeksiyonu ile birlikte saptanmıştır (24).

*H. pylori* enfeksiyonunun indirekt etkileri ise yoğun şekilde araştırılmıştır. Özellikle TNF, Cox-2 ve IL-1 gen polimorfizmi kanser riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (24, 30, 31). İnflamatuar etkinin özellikle nötrofil aktivasyonu ve kronik gastritle seyrettiği, bunun da intestinal metaplazi gelişiminde rolü oynadığı belirtilmektedir (32). Ancak, bunun prekanseröz bir lezyon olmadığı (intestinal metaplazi), bir parakanseröz lezyon olarak görülmesi gerektiği ve sorunun *H. pylori* enfeksiyonu nedeni ile atrofiye giden orta derece atrofik mukoza olduğu iddia edenlerde vardır (33).

Sayılan tüm akla yakın ve mantığa uygun gerekçelere karşın bu soruyu sormadan geçmemek gerekir: Japonya'da 60 milyon insanda *H. pylori* enfeksiyonu pozitif iken bunların ancak %0.4'ünde mide kanseri gelişmesi nasıl açıklanabilir? Hemen ardından "mide kanseri görülme sıklığını azaltmak için *H. pylori* eradikasyonu gerekli midir?" sorusunu da eklemeliyiz.

*H. pylori* enfeksiyonunun kanser gelişimi ile yakından ilişkili olduğu (kardiya dışı mide kanserleri) günümüzde ve en önemli risk faktörü olduğu geniş kabul gören bir bilgidir. Bu hipotezden yola çıkarak yapılan eradikasyon çalışmalarının sonuçları bizim için yol gösterici

olacaktır. Yapılan çalı malardan en ö retici olanı erken mide kanseri tanısıyla distal endoskopik mukozal rezeksiyon yapılan olgularda eradikasyon yapılanlarda gastrik remnant kanseri geli mesi %3.3 olarak bulunurken eradikasyon yapılmayan olgularda %8.8 kanser geli imi oldu unu bildiren çalı madır (34). H. pylori eradikasyonunun mide kanseri geli im riskini azalttı ını belirten ba ka çalı ma ve yayınlarda mevcuttur (35-37). Tüm bu verilere kar ın daha geni serilere ve randomize çalı malara gereksinim oldu u açıktır (38, 39). Eradikasyona yönelik yeni tanı ve tedavi giri imlerinin yüksek maliyetleri ve elde edilecek sonuçlar açısından mutlaka de erlendirilmesi gerekir. Güncel bir örnek yaygın olarak kullanılan üre nefes testinin maliyeti ile ilgili bir çalı madır (40). Gaita antijen testi çok daha ucuz maliyetli iken tanısal güvenlikten ödün verilmemesine kar ın üre nefes testi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir ba ka olası problem hekimlerin e radikasyona odaklanmasının kanserle ilgili tanıyı geciktirme olasılı ıdır. Bu konuda Helsinki'de yapılan bir çalı mada eradikasyon yapılan olguların %14'ünde mide kanseri geli mesi tanının di er olgulara göre tedavinin 12. ayında koy ulabilmesi dikkat çekicidir (41). Yukarıda sayılan tüm nedenlere dayanarak H. pylori eradikasyonu mide kanseri açısından yüksek gru plarda mutlaka sa lanmalıdır (42, 43).

#### **2.2.5. Alkol Kullanımı**

Alkol kullanımının genel olarak mide kanseri görölme riskin i arttırdı ına inanılmaktadır (2). Bu ili kiyi geni serili çalı malarla ortaya koyanlar oldu u gibi (44) ili kinin olmadı ını bildiren çalı maların oldu unu da belirtmek gerekir (45). Shimazu ve ark. nın de erlendirmelerinde geni serili 11 çalı madan 9'unda alkol kullanımı ile mide kanseri arasında direkt ili ki saptanamazken iki çalı mada özellikle kardiya kanserleri ile bu ili ki nin oldu u belirtilmektedir (45).

#### **2.2.6. E-cadherin**

Bir epitelyal hücre adezyon molekülü olan E-cadherin'i kodlayan CDH1 genindeki mutasyonlar intestinal kanserlerde görülebilir, fakat diffüz mide kanserlerinde daha sıktır. CDH1 gen mutasyonunun ailesel diffüz tip mide kanseri saptanan bir hasta grubunda olu tu u da görülmektedir. Bu nedenle bu mutasyonu ta ıyanlara profilaktif gastrektomi önerilmektedir. Negatif ba langıç endoskopilerine ra men bu mutasyonu ta ıyanların hepsinde rezeke edilen spesmenlerin erken malignite bulgusu içermesi gastrektomi önerisinin do rulu unu göstermektedir (4). E-cadherin gen mutasyonlarındaki bu de i imin özellikle herediter diffüz gastrik kanser (HDGC) sendromu açısından öne mli oldu u belirtilmektedir (46).

### 2.2.7. Ailesel Geçi

Yaklaşık olarak tüm mide kanserlerinin %10-15'i ailesel geçi özelliğine sahiptir (1). Özellikle HDGC sendromu açısından yüksek risk grubunda ki olguların yakın takibi ve profilaktik gastrektomi işlemleri erken dönemde gerçekleştirilmelidir. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta ailesinde mide kanseri dışında kanser hikayesi olanlarda mide kanseri gelişimi açısından artan bir riskten bahsedilmemesi, ailede mide kanseri hikayesi pozitif olanlarda belirgin risk artışı olduğunu gösterilmiş olmasıdır (47, 48). İmdiye kadar mide kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiş pek çok genetik ve epigenetik değişiklik gösterilmiştir. Bunların gerçek önemi gelecekte bu yönde tedavilerin geliştirilmesiyle daha iyi anlaşılacaktır (49).

### 2.2.8. Diğer Risk Faktörleri

Pernisiyöz anemi, mide kanseri insidansında %10'luk bir artış gösterir, bu risk normal populasyondan 3-5 kez daha yüksektir.

Kronik mide ülserlerinde karsinom gelişme riski çok düşük olsa da, gerçekte yalnızca üst gastrointestinal sistemin çift kontrastlı incelemesi yapılırsa mide kanserli hastaların %10 kadarı yanlış olarak benign ülser tanısı alırlar.

Benign ülserler nedeniyle yapılan ameliyatlarda mide kanseri riskini arttırmaktadır. Mide ülseri için yapılan gastrektomilerden tipik olarak 25 veya daha fazla yıl sonra gelişen gastrik güdük kanserleri gastrektomi geçirmiş olanlarda daha önce mide rezeksiyonu olmayan bireylere göre 5 kez daha sık görülmektedir. Sıklıkla bu gelişmelerin sonucu olarak atrofik gastrit ve intestinal metaplazi mide kanserinde risk faktörüdür, fakat doğrudan bir prekürsör olmayabilir (4).

Uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı sonucunda gastrik atrofi gelişimi ve H. pylori enfeksiyonu ile birlikte gastrik kanser gelişim riskinin artışı belirtilmektedir (50, 51). Bu açıdan uzun süreli kullanımda mutlaka H. pylori enfeksiyonu açısından bu olgular yakından izlenmelidir.

Mide kanseri ile ilgili çok ilginç bir çalışmada gastrik by-pass cerrahisi yapılan obez olgularla yapılmayanlar arasında ki farktır. 6596 olguluk bir seride 1984-2002 yılları arasında morbid obezite nedeniyle gastrik by-pass cerrahisi yapılan olgularda mide kanseri ve diğer kanserlerin gelişiminin belirgin şekilde azaldığı ve kansere bağlı ölümlerde bu grupta %46'lık bir azalma olduğu bildirilmektedir (52).

Sayılan bu risk faktörlerinin dışında düşük sosyoekonomik koşullarda yaşamın mide kanseri gelişim riskini arttırdığını mutlaka belirtmek gerekir (4, 53).

Belirtilmesi gereken bir başka hususta yeşil çayın mide kanseri gelişimini engellediğine dair yaygın inanışın yanlışlığıdır. Hem yapılan çalışmalarda hem de meta-

analizlerde ye il çay ve çay polifenollerinin mide kanseri gelişimini azalttı ı veya engelledi ine dair olumlu bulgu saptanmamı tır (54-56).

### 2.3. Patoloji ve Biyoloji

#### 2.3.1. Histogenez

Gastrik karsinomlar normal mide epitelinden gelişirler. Bu gelişim için pek çok de i ikli in olu mu olması gerekir. Bu de i ikliklerin ço u intestinal tip mide kanseri olarak adlandırılan lezyonların öncülleri olarak belirlenir. Mide mukozasının intestinal epitel özelliklerini gösteren bu de i imlerine genel olarak intestinal metaplazi adı verilir. ntestinal metaplazi kapladı ı alanla do ru orantılı olarak mide kanseri olu umu riskini artırır. Bu lezyon displaziye dönü erek kansere dönü ebilir. Ancak, diffüz tip mide kanserlerinde karsinogenez tek bir hücre de i ikli inden ba lamakta ve bu hücrenin proliferasyonu ile birlikte lamina propriada yayılım gerçekleşmektedir. Bu açıdan de erlendirildi inde mide kanserinin olu um sürecinin çok evreli, çok faktörlü bir süreç o ldu unu söylemek yanlış olmaz (2).

ntestinal metaplazi ile ilgili en yaygın olarak kullanılan sınıflama komplet ve inkomplet olarak temel iki gruba ayrılmasıdır. Komplet tip (Tip I), absorptif hücrelerin varlı ı ile karakterizedir. Sialomusin sekresyonu yapan paneth ve goblet hücreleri bol miktarda bulunur. Bunlar ince barsak mukozasındaki gibidir. nkomplet tip ise iki alt gruba ayrılır: Tip II ve Tip III olarak. Bunlardaki temel özellik ise sialomusin ve/veya sulfomusin sekresyonu yapan kolumnar ve goblet hücrelerinin olmasıdır. Tip II'de asit sialomusin, Tip III'de ise sulfomusin salgılanır. Tip I'de kanser gelişimi hiç beklenmezken, Tip II'ün kanser gelişimi ile yakından ili kili oldu u bilinmektedir (57).

Displazi, neoplastik, invaziv olmayan ancak invaziv kanser öncesi son durumu içeren epitelyal de i ikli i tanımlar. Displazi terimi aynı zamanda karsinoma in situ tanımıyla da çok yakından ili kilidir. Temel olarak displazi üç derecede tanımlanır: az, orta ve iddetli. Bu kaba sınıflama nükleer yapılar ve epitelyal katmandaki yapısal özelliklere göre gerçekleştirilir. Bazı yazarlar ancak az ve iddetli displazi olabilece ini belirtmektedir. Bu muhtemelen tedavi ve takip stratejilerini yönlendirmede bir kolaylık sa lamaktadır. iddetli displazili olguların %60'ında malign de i iklikler olu makta, %25'inde de 15 aylık bir süre ç içinde kanser gelişmektedir (2).

ntestinal metaplazinin kansere dönü riski %10, displazinin ise %70 civarında bildirilmektedir (58). Toplum sa lı ı açısından önemli olan bu lezyonların saptandı nda nasıl bir yakla ım izlenece i ve nasıl bir takip sürecinin gerçekleştirilece idir (58).

### 2.3.2. Prekanseröz Lezyonlar

Polipler, mide kanseri açısından prekanseröz lezyonların başında gelir. Poliplerin tipi, boyutları ve sayıları önemlidir. Temel olarak hiperplastik polipler ve adenomatöz polipler olarak sınıflandırılabilirler. Hiperplastik polipler daha sık görülür. Genel populasyonun %0.5-1'inde mide polipleri görülürken bunların %70-80'i hiperplastiktir. Bunların neoplastik potansiyel içermedikleri düşünülmektedir. Çoğu olguda asemptomatik seyrederek.

Adenomatöz polipler ise belirgin malign potansiyel taşırlar. Zaman içinde displazi ve in situ karsinom görülebilir. 1 cm'den büyük polipler için malignite riski %10-20 arasındadır. Bu tür olgularda midenin diğer kısımlarında da malignite potansiyelinin arttırılması unutulmamalıdır (59).

Kronik atrofik gastrit, gastrik kanser gelişiminin en sık görülen öncül lezyonudur. Japon çalılarında erken mide kanserli olguların %95'inde atrofik gastrit gözlenmektedir. Atrofik gastrit özellikle yaşlı hastalarda görülür, ancak mide kanserinin yaygın olarak görüldüğü yerlerde gençlerde de siktir. H. pylori, çoğu zaman bu lezyonun oluşumuna neden olan enfeksiyon ajanı olarak belirlenir. Atrofik gastritleri üçe ayırabiliriz: otoimmün (asit sekresyonu yapan proksimal kısımda), hipersekretuar (distal midede) ve çevresel (oxyntic ve antral mukoza bileşiminde çeşitli yerlerde) (60).

Gastrik ülserler günümüzde aksi kanıtlanana kadar malign olarak değerlendirilmektedir. Bir diğer prekanseröz durumda ülser ve benzeri nedenlerle yapılan gastrektomiler sonrası geride kalan midede kanser gelişimidir: gastrik remnant kanseri. Özellikle Billroth II rezeksiyon yapılanlarda görülmektedir. Ancak, anastomoz ekli ile kanser gelişimi arasındaki ilişki açık değildir (60).

### 2.3.3. Histolojik Tipler

Mide kanserlerinin %95'i mide mukozasının asit salgılayan hücrelerinden çok belirgin olarak müsin salgılayan hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır. Lenfoma, karsinoid tümör, leiomyosarkom, GIST (gastrointestinal stromal tümör), adenoskuamöz ve skuamöz hücreli kanserler ise mide kanserlerinin kalan %5'ini oluşturur.

Lauren sınıflamasına göre gastrik adenokanserlerin iki histolojik tipi mevcuttur: intestinal ve diffüz. Intestinal tip mide kanseri sıklığının yüksek olduğu coğrafik bölgelerde bulunur ve patolojik olarak malign hücrelerin gland oluşturması ile karakterizedir. Bu tümörler genelde orta veya iyi differansiyedirler ve metaplazi veya kronik gastrit ile birlikte görülürler. Sıklıkla yaşlı hastalarda oluşurlar ve hematogen olarak uzak organlara yayılma eğilimi gösterirler. Diffüz tip düzenli gland oluşturmundan yoksundur ve genelde kötü differansiye olup birçok tabakalı yüzük hücreleri içerirler. Tümörlerin %50'den fazlası sitoplazma içinde müsin içerirler ve böylece tabakalı yüzük hücreli tip olarak adlandırılırlar. Diffüz tip tümörler gastrit öyküsü olmayan genç hastalarda daha siktir ve transmural veya lenfatik yolla

yayırlılar. Lauren klasifikasyonu mide tümörlerini intestinal ve diffüz olarak ikiye ayırır da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histomorfolojik görünümüne göre tübüler, müsinöz, papiller ve ta lı yüzük hücreli olarak sınıflamaktadır (4). WHO sınıflandırmasına göre:

- Adenokarsinom
  - intestinal tip
  - Diffüz tip
- Papiller adenokarsinom
- Tübüler adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Ta lı yüzük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Küçük hücreli karsinom
- diferansiye karsinom
- Di erleri

eklinde histolojik ayırım yapılmaktadır (2). Lauren Sınıflamasına göre intestinal ve diffüz olarak ikiye ayrılan mide kansinolarının bazı özellikleri oldu u öne sürülmektedir:

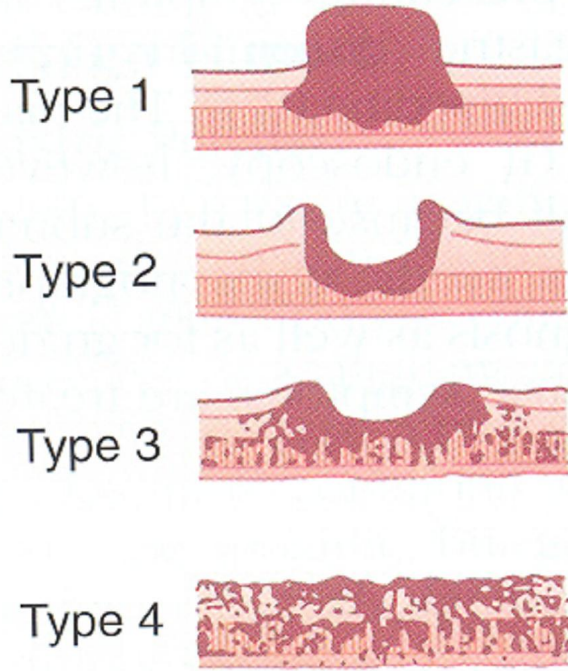
- intestinal tip: çevresel etkenlerle oluşur, gastrik atrofi, intestinal metaplazi öncül lezyonlardır, erkeklere daha sıktır, ya lla birlikte görülme sıklı ı artar, gland formasyonu gösterir, hematojen yayılır.

- Diffüz tip: aileseldir, A grubu kanı olanlarda daha fazla, kadınlarda daha fazla, gençlerde daha sık, az diferansiye, ta lı yüzük hücreli, transmural ve lenfatik yayılım daha fazla (3).

Son olarak makroskopik bir sınıflama olan Borrmann sınıflamasından da bahsetmeliyiz:

- Tip I: polipoid
- Tip II: fungatif
- Tip III: ülser
- Tip IV: infiltratif

## Borrmann's classification



ekil 1. Borrmann sınıflamasında makroskopik şekiller.

Tübüler karsinomlar iyi tanımlanmış glandüler lümenler içerirler. Papiller adenokarsinomlar ise ekzofitik, silindirik, uzun ve konnektif doku ile desteklenen lezyonlar olur. Müsinöz karsinomlarda ise bol miktarda ekstrasellüler müsin birikimi gözlemek mümkündür. Taılı yüzük hücreli karsinomlarda desmoplazi ve yaygın infiltrasyon alanları gözlemlenebilir. Bazı taılı yüzük formları intramural yayılımla mukoza tutulumu olmaksızın linitis plastica formatı olabilirler (2).

### 2.3.4. Erken Mide Kanseri (EMK)

Japonlar tarafından oluşturulan bu tanımlama mukoza ve submukozada lokalize mide kanserini ifade etmektedir. Japanese Gastroenterological Endoscopic Society (JGES) bu tanımları 3 bileşene ayırmaktadır:

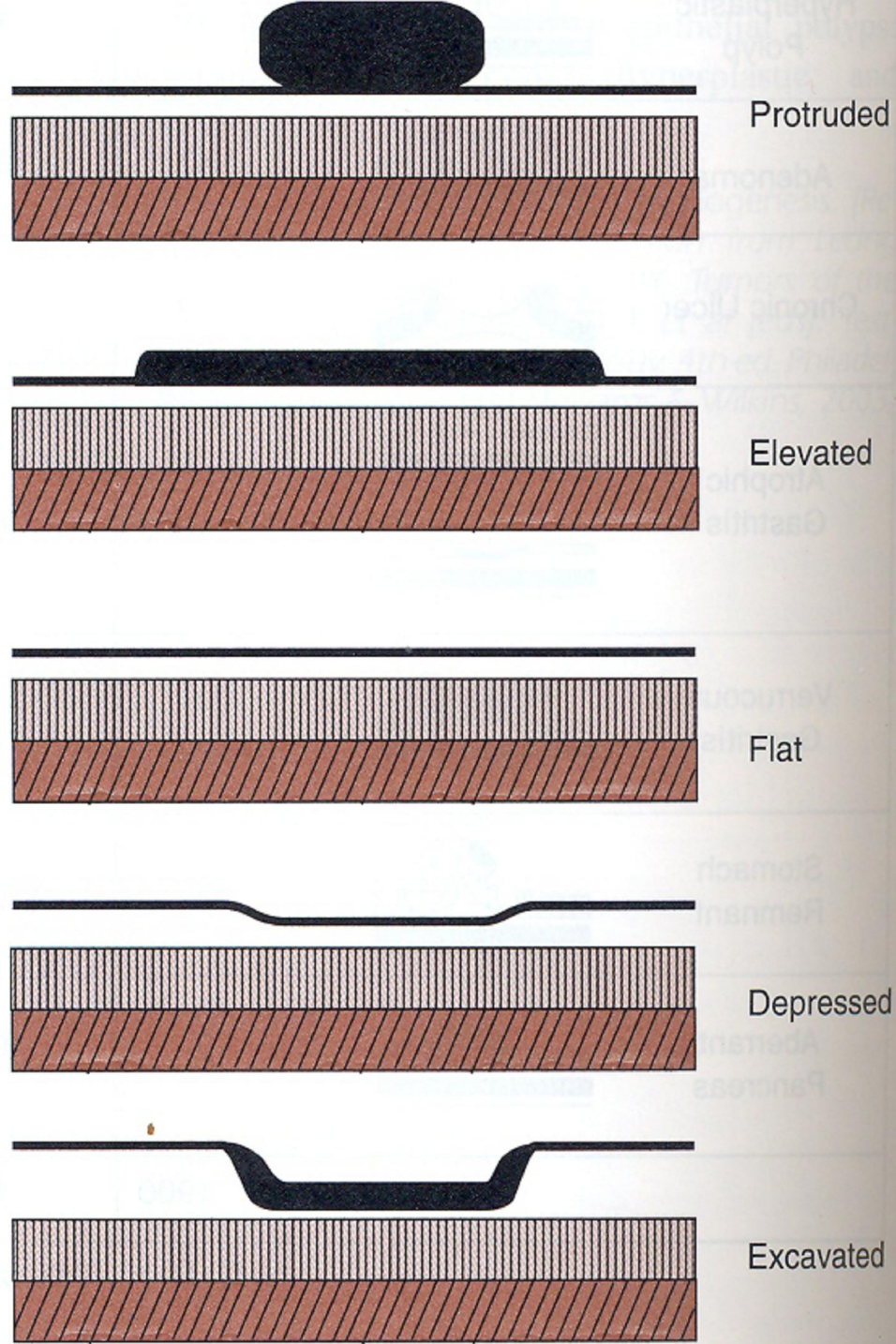
- Tip I polipoid: tümör mukozal yüzeyin üzerinde ve 0.5 cm'den yüksek değil
- Tip II süperfisyal:
  - IIa elevated: mukozayı kalınlıktır bir elevasyon var fakat 0.5 cm'den

yüksek de il

-IIb flat: çok az ya da mukozada yükseklik de i ikli i yok

-IIc depressed: yüzeysel ve çok az deprese erozyon

- Tip III excavated: ülser benzer yapı ile karakterize belirgin depresyon



ekil 2. Erken Mide Kanserinin Tipleri.



Bu olgularda tanı ile hastalığın ilerlemesi arasındaki ortalama geçmesi beklenen süre yaklaşık 37 aydır ve ilerlemiş hastalık olumu için geçmesi beklenen süre ise 8 yıldır (2).

1960'larında erken mide kanseri Japonlar tarafından lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza ve submukoza ile sınırlı karsinom olarak tanımlanmıştır. Bu patolojik sınıflama bu grup hastalarda yüksek kür oranına dayandırılmıştır. Birleşik Devletler'de erken mide kanseri tanısı alan hastaların oranını 1980'lerin ortasında yaklaşık %10-15'e yükselmiştir. Japonya'da agresif tarama sonucunda mide kanserli Japon hastalarının %50'den fazlasında erken mide kanseri saptanabilmektedir. Bu nedenle Batılı çalımlarında tanı alan hastalarda ortanca yaşı 63 iken Japon çalımlarında bunun 55 yaş olması sürpriz değildir. Erken mide kanserli hastalarda da başvuru belirtileri peptik ülserdeki gibi epigastrik ağrı ve dispepsi veya hiçbir belirti olmamasıdır.

Endoskopi erken mide kanserinin tanısında kritik öneme sahiptir. Örneğin, toplanan Batı serilerinde üst gastrointestinal baryumlu inceleme sonucunda erken mide kanserlerinin sadece %22'sine, oysa endoskopi ile %80'ine tanı konulmaktadır (4).

### 2.3.5. Diferansiyasyon

Adenokarsinomlar glandular diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırılmaktadır:

- Grade x: saptanamayan
- Grade 1: iyi diferansiyasyon (tümörün %95'i gland dokusundan oluşmaktadır)
- Grade 2: orta diferansiyasyon (tümörün %50-95'i gland dokusundan oluşmaktadır)
- Grade 3: kötü diferansiyasyon (tümörün %49'undan azı gland dokusundan oluşmaktadır)
- Grade 4: indifferansiyasyon

Tübüler karsinomlar genellikle diferansiyasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiyasyon olarak kabul edilirler. Tamamen hücreli adenokarsinomlar diferansiyasyon açısından derecelendirilseler de genellikle kötü diferansiyasyon olarak derecelendirilirler. Küçük hücreli karsinomlar ve indifferansiyasyon tümörleri Grade 4 olarak derecelendirilirler (2).

## 2.4. Bulgular, Klinik ve Tanı

### 2.4.1. Belirti ve Bulgular

Gastrik adenokanserler hastalığın erken döneminde özgün belirtiler göstermezler. Hastalar genelde hafif epigastrik rahatsızlık veya hazımsızlık kansere yormadıklarından önemsemeyizler ve tanı incelemesinden önce benign hastalık bulgusuyla 6-12 hafta tedavi alırlar. Hızlı kilo kaybı, iştahsızlık ve kusma genelde ilerlemiş hastalığın belirtisidir. Bu

özellikler basitçe kısmen tıkaçıcı (mekanik veya fizyolojik) bir lezyonun varlığına bağlıdır. Epigastrik ağrı benign ülser ağrısına benzer ve yemekle azalır, ancak anjinayı taklit edebilir. Disfaji genelde kardiya veya gastroözofageal bileşimdeki tümörlere bağlıdır. Antral tümörler mide çıkışındaki tıkanmaya bağlı belirtilere neden olabilir. Nadir de olsa, transvers kolonu tutan büyük tümörler kolon obstrüksiyonu ile başvurabilir. Hastaların %30 kadarında fizik muayenede kitle ele gelebilir.

Hastaların %10'u bir ya da iki metastatik hastalık bulgusu gösterebilir. En sık görülen uzak metastaz bulguları ele gelen supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodu), sol aksiler lenf nodu (Irish nodülü), rektal muayenede ele gelen kitle (Blummer shelf), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü), over veya pelvisde palpabl kitle (Krukenberg tümörü), asit veya karaciğerde kitledir. En çok görülen hematogen yayılım bölgesi karaciğerdir, ayrıca tümör sıklıkla periton boşluğuna yüzeyine doğrudan yayılabilir. Gastrointestinal kanama genellikle okülttür, ender olarak masif halde görülebilir. İleri evre mide kanserli olgularda enderde olsa paraneoplastik sendrom benzeri klinik tablo ortaya çıkabilir. Dermatomiyozit, akantosis nigricans, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve arteriyal veya venöz tromboza neden olan kronik intravasküler koagulopati (Trousseau's syndrome) görülebilir (2, 4).

#### **2.4.2. Tanısal Çalışmalar**

Temel olarak iki yöntem tanı amacıyla kullanılır: üst gastrointestinal radyolojik incelemeleri ve endoskopi. Öncelikle özofagogastrik kanalı görmek amacıyla kontrastlı radyolojik inceleme ile başlanır ve ardından endoskopi yapılır. Çift kontrastlı baryumlu analizler mukozal değişiklikleri göstermesi açısından daha uygundur. Linitis plastica ve basıya neden olan ekstrensik lezyonları baryumlu grafiler ile görebilmek daha kolaydır. Bu çalışmaların avantajı düşük maliyet, düşük komplikasyon ve yüksek duyarlılıktır (%85-95). Ancak, lenfomalar, erken mide kanseri gibi lezyonlarda sıkıntı yaşanabilir.

Her ne kadar öncelikle baryumlu analizlerin yapılması önerilse de üst gastrointestinal endoskopisi tanı için öncelikli yöntemdir. Motilite bozuklukları, diğeri arıdan bası ve obstrüksiyonun derecesi gibi durumlarda tanı güçlü olsa da öncelikli yöntem olarak ele alınmalıdır. Basit ve kısa süreli sedasyonla işlem kısa sürede gerçekleştirilebilir. Radyolojiye göre daha invaziv ve pahalı olacaktır. Duyarlılık açısından %95'lik bir orana ulaşılmaktadır. Endoskopi sırasında önerilen yöntem en az 6 biyopsi yapılmasıdır: dört kadrandan birer ve merkezden iki ekleinde (2).

#### **2.4.3. Biyolojik Belirteçler**

Son on yıldır mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyici çalışılsa da sonuçlar başarılı değildir. Tümör antijenleri olan CEA, CA19-9, CA 72-4 ve CA 50 tanısal

amaçla ba arılı bulunmamı tır. CEA ve CA 19 -9'un olguların ancak %30-40'ın da yüksek bulunması bunun göstergesidir (2).

## 2.5. Evreleme

### 2.5.1. Preoperatif Çalı malar

Endoskopi ile tümörün proksimal ve distal sınırını gö rmek, çapını anlamak mümkün olabilir. Tümörün yerle imi cerrahi veya palyatif planı belirler. Palyatif amaçla lazer ablasyonu, dilatasyon ve stent yerle tirilmesi gibi i lemlerde uygulanabilir. EUS ile tümörün invazyon derinli ini anlamak mümkündür. Bu açı dan hassasiyeti 0.1 mm duyarlılı a kadar ula abilir. Preoperatif EUS bulgularının evreleme do rulu u %75 olarak saptanmı tır. Ancak, EUS T2 lezyonları %38.5 do rulukla saptayabilmekte, T1 (%80) ve T3 (%90) lezyonlarda daha iyi sonuç vermektedir. Teknik geli meler ve deneyim N1 hastalı ın de erlendirilmesinde EUS'nin do rulu unu yakla ık %65'e kadar geli tirmi tir. EUS'un günümüzde temel sorunu uygulayıcıya olan ba ımlılı ıdır.

Abdominopelvik BT yeni tanı konulmu mide kanserli hastalarda evreleme için önceden yapılır. Böylece visceral metastatik hastalı ı olanlarda ve malign asitli olgularda gereksiz laparotomiler önlenir. Proksimal mide tümörlü olgularda ise tam bir evreleme için toraks BT'si gerekebilir.

Bir evreleme aracı olarak BT'nin en temel kısıtı erken mide tümörleri ve peritoneal veya karaci er yüzeyindeki küçük (<5 mm) metastazlardır. Spiral BT görüntüleri ile tümör evresini belirlemedeki genel do ruluk oranı yakla ık %66 -77 arasındadır. Nodal durumu ise olguların %25-86'sında do ru olarak saptayabilir. BT'nin emk'de duyarlılı ı %23-56 arasında iken T4 tümörlerde bu oran %92-95'e kadar çıkmaktadır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme ile genellikle karaci erdeki lezyonların niteli i konusunda yardımcı olmaktadır. Positron Emulsiyon Tomografisi ise pre operatif tanıda standart hale gelmemi tir (2, 4).

Preoperatif dönemde yapılan hazırlıkların temel hedeflerinin tümörün invazyon derinli ini, tümörün di er organlarla ili kisini, lenf nodları n durumunu ve olası peritoneal ve solid organ metastazlarını saptamak oldu unu akıldan çıkarmamak gerekir. Abdominal usg, endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emulsiyon tomografisi tetkiklerinin hiçbiri bu hedeflerin tümün e birden yanıt vermemektedir (61, 62).

## 2.5.2. Cerrahi Evreleme

### 2.5.2.1. Laparoskopi

Laparoskopi ya önceden ya da ameliyattan hemen önce uygulanabilir. Peritoneal ve karaciğer yüzeyindeki küçük metastatik depozitleri görebilmenin yanı sıra lenf nodu bölgelerinden biyopsi yapılabilir. İleri hastalığın saptanması gereksiz laparotomilerden hasta ve hekimleri korur. Yapılan bir çalışmada yüksek duyarlılıktaki bir BT görüntülemesinden sonra laparoskopi ile hastaların %23-37'sinde okült metastazların saptanabildiği görülmüştür. Bu hastaların %2'sinde laparotomi yapılması gerekli duyulmuştur. Bu açıdan elde edilen verileri değerlendirilerek lokorejyonel ve seçilmiş ileri evre mide kanserli hastalarda rutin evreleme algoritmalarına laparoskopi de eklenmiştir. Laparoskopik USG ise elde edilen verilerin sınırlı olması, yorum gücü düşük, kullanılan malzemelerin pahalılığı gibi nedenlerle ileri araştırmalara gereksinim duymaktadır (2, 4).

### 2.5.2.2. Peritoneal Sitoloji

Peritoneal sıvının veya peritoneal lavajdan elde edilen sıvının sitolojik incelemesi okült karsinomatozisi ortaya çıkarabilir. Bu nedenle birçok kuruluş hastaların preoperatif evrelemesine peritoneal sitoloji de eklenmesini eklemiştir. Sıvı genelde perkütan veya evreleme laparoskopisi sırasında laparoskopik aspirasyon ile alınır. Peritoneal sitoloji incelemesi nispeten basit ve hızlı olabilir, bu nedenle ameliyat sırasında da uygulanabilir, ancak yanlış pozitif sonuçlar konusunda uyanık olunmalıdır (2, 4).

### 2.5.2.3. Lenfatik Haritalama

Nodal durumun mide kanseri evrelemesindeki temel rolü ve lenfadenektominin sınırlarının tartışılması mide kanserinde sentinel lenf nodu haritalamasının uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir. Ancak, meme kanseri ve malign melanomun aksine midenin lenfatik yayılımı daha karmaşıktır ve olguların %15'inde skip metastaz riski vardır. Boyalı ve boyasız radyokolloid ve aktif karbon gibi maddeler haritalamada kullanılmaktadır. Saptanma oranları %90-100 arasında ve duyarlılığı ise %61-100 arasında değişmektedir. Ancak, lenfatik haritalama konusunda bazı çekinceler vardır. Öncelikle yapılan çalışmalarda hasta sayısı meme kanseri ve melanomda yapılan çalışmalara göre oldukça düşüktür. İkinci olarak, yanlış negatif sonuçlar %39 kadar yüksek bulunmuştur. Üçüncüsü, hasta başına sentinel nod sayısı çok düşüktür (hasta başına 2-7 sentinel nod). Bu nedenle mide kanseri için sentinel nod haritalaması araştırma konusu olmaya devam etmektedir (2, 4, 63, 64).

### 2.5.3. Evreleme Sistemleri

Mide kanseri için birçok evreleme sistemi önerilmiştir. Bugün dünyada yaygın olarak kullanılan patolojik evreleme sistemi rezeksiyon sonrası rezidüel hastalığı belirtmek için "R" durumunu da ekleyen UICC/AJCC TNM sistemleridir.

1997'de hastaların tutulan lenf nodlarının yerleşimi yerine sayısını temel alan yenilenmiş bir TNM sistemini yayınladı. 2002'de bu TNM sistemi küçük bir değişiklikle değiştirildi. Sağ kalım özellikle nodal evre, AJCC patolojik evresi ile ilişkilidir. TNM durumu ancak rezeksiyon sonrasında tam olarak bilinebilir. Hastaları tümöre bağlı ölüm riski açısından farklı gruplarda sınıflamak için üç önemli klinikopatolojik faktör gösterilmiştir: mide duvarı boyunca primer tümörün penetrasyon derinliği (T), lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğu (N) ve uzak metastaz varlığı veya yokluğu (M). N durumunu yeterli olarak değerlendirmek için en az 15 adet lenf nodu çıkarılmalıdır (65). On beşten fazla lenf nodunda metastaz varsa (N3), bu evre IV olarak kabul edilir.

#### Rezidüel Hastalık: R statusu

İlk kez 1994'de tanımlanan R statusu rezeksiyon sonrası hastada tümör durumunu tanımlamak için sıklıkla kullanıldı ve rezeksiyon sınırlarının patolojik değerlendirilmesi sonrasında belirlendi.

- **R0:** mikroskopik sınırın tümörsüz olduğunu, gross veya mikroskopik hastalığı kalmadığını gösterir.
- **R1:** tüm gross tümörün çıkarıldığını, fakat mikroskopik sınırın pozitif olduğunu gösterir.
- **R2:** gross rezidüel hastalığın kaldığını gösterir.

Uzun sağ kalım yalnızca mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon geçirenler için söz konusudur.

#### Japon Sınıflaması: Rezeksiyon Sınırları

Yapılan lenfadenektominin genişliği içinde patolojik lenf nodu tutulumunun sınırları, patolojik tutulumun sınırları dışında yapılan lenf nodu ayıklamasının sağ kalımı uzatabileceği varsayımına dayanan Japon sınıflaması emasının ayırıcı özelliğidir. Diğer bir Japon sisteminde ise nodal disseksiyonun yeterliliği D1 (primer tümörün 3 cm çevresindeki tüm lenf nodlarının çıkarılması), D2 (D1 ve hepatic, splenik, çölyak, sol gastrik lenf nodlarının çıkarılması) veya D3 (total gastrektomi, omentektomi, splenektomi, distal pankreatektomi ve çölyak ve portal lenfadenektomi) olarak biçimlendirilmiştir. Bu sınıflama AJCC evre sisteminin bir parçası olmasa bile, bu bölümde sonradan tartışılacağı üzere D terminolojisi cerrahi tedavi sonuçlarını karşılaştırmak için önemlidir.

**Tablo 1. TNM sınıflaması**

**Primer Tümör (T)**

Tx	Primer tümör saptanamadı
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör lamina propria ve submukozayı tutmu tur
T2	Tümör muskularis propria ve subserozayı tutmu tur
T2a	Tümör muskularis propriayı tutmu tur
T2b	Tümör subserozayı tutmu tur
T3	Tümör serozayı geçmi , kom u organ tutulumu yok
T4	Tümör kom u organları tutar

**Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx	Bölgesel lenf nodları saptanamadı
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-6 lenf nodu metastazı
N2	7-15 lenf nodu metastazı
N3	>15 lenf nodu metastazı

**Uzak Metastaz (M)**

Mx	Uzak metastaz saptanamadı
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

**Evre Grupları**

<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T1	N1	M0
<b>Evre II</b>	T2a/b	N0	M0
	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>Evre IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>Evre IV</b>	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

## 2.6. Prognoz

### 2.6.1. Prognostik Faktörler

Geçtiğimiz son üç dekatta mide kanseri görülme sıklığında azalma görülmesi olsa da kansere bağlı ölümler sıralamasında hastalığın hala ikinci sırada olduğunu akıldan çıkarmamak gerekmektedir (2). Özellikle 5 yıllık sağ kalımın %20'ler düzeyinde olması çok çarpıcıdır. Bu açıdan bakıldığında rezeksiyon sonrasında geride tümör dokusu veya hücrelerinin kalması ve hastalığın nüks etmesi son derece önemlidir. Birazdan bahsedilecek tüm yeni prognostik faktörlere karşın hali hazırda en önemli prognostik faktörler tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumudur.

Geçmişte lenf nodu tutulumu ile ilgili evrelemeler lenf nodu bölgesine göre yapılırken bu uygulamanın son derece karmaşık olması nedeniyle 1997 yılında nodal durum tutulan lenf nodu sayısına göre yeniden düzenlenmiştir. Bu yeni sistemde en az 15 lenf nodunun çıkarılması beklenmektedir. 2159 olgunun incelendiği Çin kaynaklı bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım açısından 15 ve altında lenf nodu çıkarılan olgularda sağ kalımın belirgin olarak düşük olduğu belirtilmektedir (66). Benzer sonuçlar aynı ülkeden iki farklı yayında da sunulmuştur (67, 68). Yalnız çıkarılan lenf nodu sayısı değil lenf nodlarına yapılan patolojik incelemenin yöntemi de tartışmalıdır. Japon yazarlar bu durumu özellikle önemsemekte ve bir kavram olarak "evre göçü-stage migration" 'nü gündeme getirmektedirler. Yetersiz lenf nodu çıkarılması ve lenf nodlarının patolojik olarak yetersiz incelenmesi ile aslında ileri evre olan olguların sanki daha düşük evredeymişesine ele alındığı ve bu şekilde de adjuvan tedavilerinin ve takiplerinin gerçekleştirildiği belirtilmektedir. Daha düşük evre olarak kabul edilen bu olguların sağ kalım oranları da bu nedenle düşük çıkmakta ve yapılan cerrahi tedavilerin etkinliği sorgulanmaktadır.

TNM evrelemesinde yapılan diğer bir değişiklikte T2'nin a ve b olarak, yani muskularis propria ve submukoza invazyonu olarak ikiye ayrılmasıdır. Günümüzde bu ayrımın yeterli olmadığı ve muskularis propria invazyonunun yüzeysel ve derin olarak ayrılması gerektiğinin savunulanlar da mevcuttur (69-71).

Lenf nodu metastazı açısından sorgulanan ilginç özelliklerden de bahsetmek gerekir. Tek lenf nodu metastazı olanlarda sağ kalımı etkileyen en önemli faktörlerin ekstrakapsüler invazyon ve fibrotik fokusun varlığı anlamlı özellik olarak bulunmuştur (72). Bir diğer ilginç çalışmada ise 1190 olgulu bir seride olgular lenf nodu metastazının çapına göre sınıflandırılmışlar ve 2 cm'den büyük metastatik lenf nodu olanların sağ kalımlarında belirgin düşme gözlenmiştir (73). Lenf nodu metastazının yeri de önemlidir. Bu açıdan superior mezenterik ven lokalizasyonu (14 nolu) özellikle ileri evre olgularda önemli bir prognostik faktördür (74).

Pek çok çalışmada yapılan multivariet analizlerde tümörün histolojik tipinin prognoz üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (2). Ancak küçük hücreli tümörlerin özellikle tabii yülzük hücre formasyonunun sa kalım üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir.

Lauren sınıflaması veya Ming sınıflaması, tümör grade'i ve makroskopik tümör biçimi yani Borrmann sınıflaması çok bilinen di er prognostik faktörlerdir. Her ne kadar histolojik tipin önemi olmadığı söylenebilir Kore kökenli yeni bir çalışmada musin salgılayan tipteki mide kanserlerinin di erlerine göre belirgin olarak daha kötü prognoza sahip oldu u bildirilmektedir (75). Çalışmada ele alınan olgu sayısı 2275'dir. Eski olmasına kar ın hala kullanılan Borrmann sınıflaması ile ilgili son yayınlardan birinde Tip IV tümörlü olguların 5 yıllık sa kalım açısından %27,6'lık bir anısı varken di er olguların %61,2 anısı oldu u bildirilmiştir (76).

Tümörün yerleşim yeri ba ımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Midenin 1/3'lük proksimal kısmında yer alan (özofagokardiyal bile ke, kardiya ve fundus) tüm örlerin prognozu daha kötüdür (2).

Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyonlarında prognozda belirleyici oldu u bildirilmektedir (2, 77, 78).

Bir ba ka önemli prognostik faktörde metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılabilir lenf nodu sayısına oranıdır (2). Bu açıdan halen tartışmanın devam etti ini söylemek mümkündür. Bu oran RML (ratio of metastatic lymph nodes) olarak belirtilmekte ve genellikle RML0, %0; RML1, < veya =%30; RML2, < veya =%50; RML3, > %50 olarak sınıflanmaktadır (79). Yapılan sa kalım analizlerinde metastatik lenf nodu oranı ba ımsız bir faktör olarak sa kalımda etkili bulunmu ve çalışmaların ço unda N sınıflamasının bu orana göre yeniden düzenlenmesi önerilmiştir (80-88)

Tümör boyutunun etkili bir prognostik faktör olması tartışmalıdır. Ancak özel bir yazılım aracılığıyla tümör hacmi ile ilgili yapılan incelemelerde ise hacmin prognoz üzerinde önemli bir faktör oldu u saptanmıştır (2). Özellikle lokal ileri evre olgularda tümör boyutunun sa kalım üzerinde anlamlı etkisi oldu u belirtilmektedir (89-91). Bu olgular genellikle T3 olgulardır.

Gençlerde mide kanserinin prognozunun kötü oldu u bilinmektedir. Cinsiyet açısından ise durum tartışmalıdır. 1299 olgulu bir seride ya açısından olgular incelendi inde önemli bir farklılık gözlenmezken i e cinsiyette eklendi inde ya ılı erkekler ve genç kadın ların prognoz açısından olumsuz ansa sahip oldukları gözlenmiştir (92).

## 2.6.2. Biyolojik Prognostik Faktörler

Geçti imiz yıllarda di er solid tümörlerde oldu u gibi mide kanserinde de genetik faktörler ve moleküler patolojik özelliklerin prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Bunların arasında en popüler olan p53 gen fazla ekspresyonu invazif tümörlerin %17 -91'inde ve p53 gen mutasyonu ise %0-77 arasında pozitif bulunmuştur (2). Ancak, mide kanseri için p53 gen



ekspresyonu sonuçlarının tartışılması gerektiğini söylemek gerekir. p53 ekspresyon fazlalığı ile kötü prognoz arasında ilişki saptanırken (93), bu fazlalığın özellikle kardiya tümörlerinde daha belirgin olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur (94).

Son yıllarda üzerinde çok durulan bir biyolojik prognostik faktörde E-cadherin'dir. E-cadherin'in özellikle mide kanseri gelişimiyle olan ilişkisi de göz önüne alınarak hem kanserin gelişimi hem de hastaların prognozlarının belirlenmesi anlamında üzerinde önemle durulmaktadır. Kanserli doku çevresinde displazi ve E-cadherin ekspresyonu kötü prognozla ilişkilili bulunmuştur (95). Çevre dokudaki bu fazlalığa karşın tümör dokusunda E-cadherin ekspresyonunun azaldığı belirlenmiştir (96-99). Lenf nodu metastazı açısından da aynı ilişki kiden bahsedilmektedir.

İlgili bir çalışmada talya'dan yayınlanan Marrelli ve arkadaşlarının yayınıdır: primer mide kanseri tanısı ile opere edilen 297 olgunun patolojik kesimleri incelenmiş ve H. pylori enfeksiyonu olmayan olguların multi-variet analizde kötü prognozla anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (100).

Üzerinde önemle durulan diğer biyolojik faktörde STAT3'dür (signal transducers and activators of transcription). Yedi üyeden oluşan bir transkripsiyon faktör ailesinin üyesi olan bu faktörün in vitro çalışmalarda gastrik kanser hücrelerinin proliferasyon ve invazyonunu olumlu etkilediği gösterilmiştir (101). Bu açıdan gelecekte önemli bir prognostik faktör olacağı düşünülmektedir. STAT3'ün fazla ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (102).

İnflamasyonla ilgili çalışmaların çoğu göz önüne alındığında mide kanseri gelişimi ve prognozunda inflamasyon medyatörlerinin değerlendirilmesi doğaldır. Bu açıdan özellikle TNF- $\alpha$  gen polimorfizmi araştırılmıştır. Yapılan iki meta-analizde özellikle TNF- $\alpha$ -308AA ve TNF- $\alpha$ -857TT gen tiplerinin mide kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (103, 104). H. pylori enfeksiyonu ile mide kanseri ilişkisi düşünüldüğünde IL-1, IL-10 ve INF gibi sitokinlerinde bu ilişki kiden etkilenebileceği akla gelmektedir. Özellikle benzer sitokinlerdeki genetik pleomorfizm araştırma konusu olmaya devam etmektedir. IL-1, IL-1RN (reseptör antagonisti) ve INF- $\gamma$  ile gen çalışmaları sürmektedir (105).

Mide kanseri prognozu ile ilişkili bulunan ve üzerinde araştırmalar devam eden diğer biyolojik prognostik faktörler olarak; TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase) (106), MMP-1 ve MMP-2 (matrixmetalloproteinase) (107), bFGF (fibroblast growth factor), MMP-9 (108), HSP-90 (heat shock protein) (109), Tropomyosin-related kinase B (110), HER-3 (human epidermal growth factor receptor) (111), adezyon molekülü CD44 (112), TILs (tumour infiltrating lymphocytes) (113), VEGF (vascular endothelial growth factor) (114, 115) ve MIF (macrophage migration inhibitory factor) (116), COX-2 (117, 118), NK-1 reseptörü (119) sayılabilir.

Son olarak ülkemizden son zamanlarda bu konu ile ilgili olarak yayınlanmış bir çalışmadan bahsetmek uygun olur; Uçar ve arkadaşlarının 95 olguluk serilerinde preoperatif yükselmiş CA 72-4 düzeyinin kötü prognozla yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmada değerlendirilen diğer parametreler CEA, CA 19-9 ve AFP düzeyleridir (120).

## 2.7. Cerrahi Tedavi

### 2.7.1. Preoperatif Hazırlık

Operasyon öncesi yapılan de erlendirmeler ile tümörün yayılımına ait yeterli düzeyde bilgi elde edinilmesinden sonraki a ma olguların durumlarına göre ameliyat öncesi hastaların en uygun ko ullarda cerrahi giri ime yönlendirilmesi olacaktır. Mide kanserlerinin özellikle ileri evrelerde tanı konulan ve daha çok ya lılarda görülen bir hastalık oldu u dü ünüldü ünde olası mortalite ve morbiditenin de bu açıdan yüksek olması beklenmelidir. Özellikle kilo kaybının en sık rastlanılan belirtilerden biri oldu u dü ünülecek olursa beslenme durumunun da önemli olaca ı açıktır. Malnutrisyon bu hastalarda sık görülür. Beslenme deste inin preoperatif dönemde yapılıp yapılmayaca ı halen tartı malıdır. Son zamanlarda yayınlanan bir ara tırmada 196 olgu ele alınmı ve kilo kaybı , hipoalbuminemi açısından olgular sınıflandırılmı ve gastrektomi sonrası mortalite, morbidite incelenmi t ir. Çalı ma sonuçlarına göre kilo kaybı ve hipoalbuminemi açısından gruplar arasında morbidite ve mortalitede fark bulunmamı tır (121). Kar ıt sonuçlu bir çalı mada da olgular preoperatif total parenteral beslenme uygulanan, uygulanmayan ve postoperatif to tal parenteral beslenme uygulanan olgular olarak üç gruba ayrılmı ve mortalite, morbidite açısından de erlendirilmi tir. Total parenteral beslenme uygulanmayan grupta mortalite ve morbidite anlamlı oranda yüksek bulunurken beslenme uygulanan gruplarda bu oranlar dü ük olarak bulunmu tur (122). Iğınç bir ba ka çalı mada da postoperatif beslenmenin daha önemli oldu u ve hastanede yatı süresini azalttı ı belirtilmektedir (123). Konuyu biraz karı tıracak olsada ba ka bir çalı manın sonuçlarından da bahsetmek arttır: Tonouchi ve ark.nın çalı masında beslenme durumu ve kilo kaybı açısından de erlendirilen gastrektomili olgularda her ne kadar hastanede yatı süresi uzasada postoperatif kilo kaybı ve beslenmede ki bu zorlu dönemin sa kalıma olumsuz bir etkisi ol madı ı belirtilmektedir (124). Çalı mada ele alınan 1992-2003 yılları arasındaki 313 olgunun hepsi için 5 yıllık takip gerçekte tirilmi tir.

a ırtıcı ama gerçekte olan bir ba ka durumda i man olguların mide kanseri nedeni ile cerrahi giri imlerine ait olası problemlerdir. Her ne kadar kilo kaybı en önemli belirti olsada ülkelerin geli mi lik düzeylerine ba lı olarak obezite önemli bir sa lık problemi haline gelmi tir. Son zamanlarda obez hastaların mide kanseri cerrahisinde hastanede yatı süresinin uzadı ı, kan kaybının daha fazla oldu u ve komplikasyon oranlarının daha yüksek oldu u yönünde yarınlara izlendi ini de akıldan çıkarmamak gerekir (125-127).

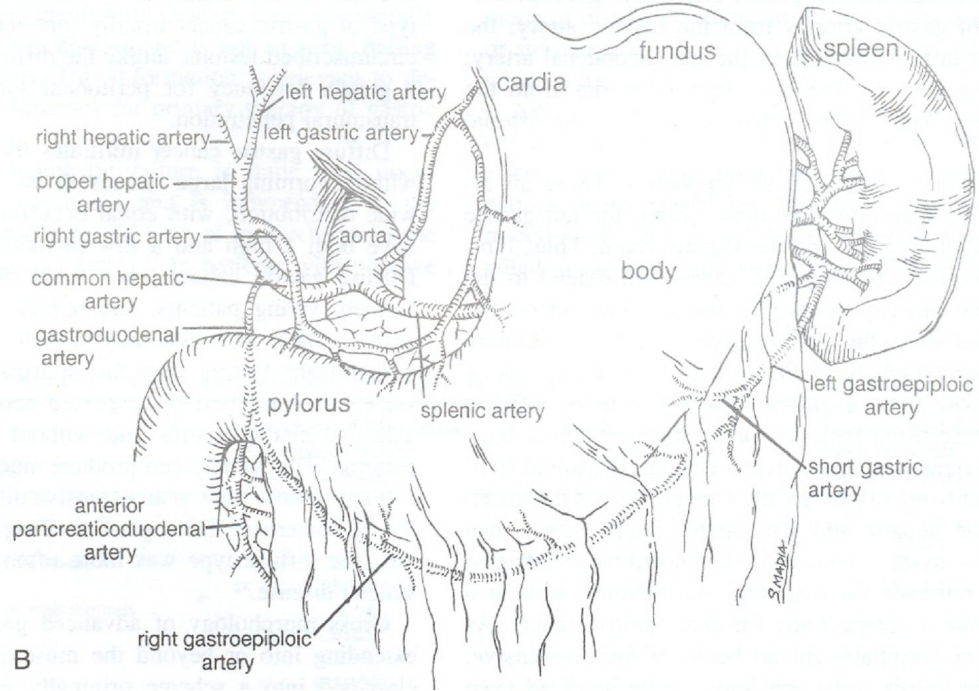
Profilaktik antibiyotik uygulaması cerrahi alan enfeksiyon olasılı nı azaltmak amacıyla uygulanmalıdır. Uzatılmı profilaksi ve 24 saatten fazla antibiyotik uygulamala rı bu riski azaltmamaktadır (128).

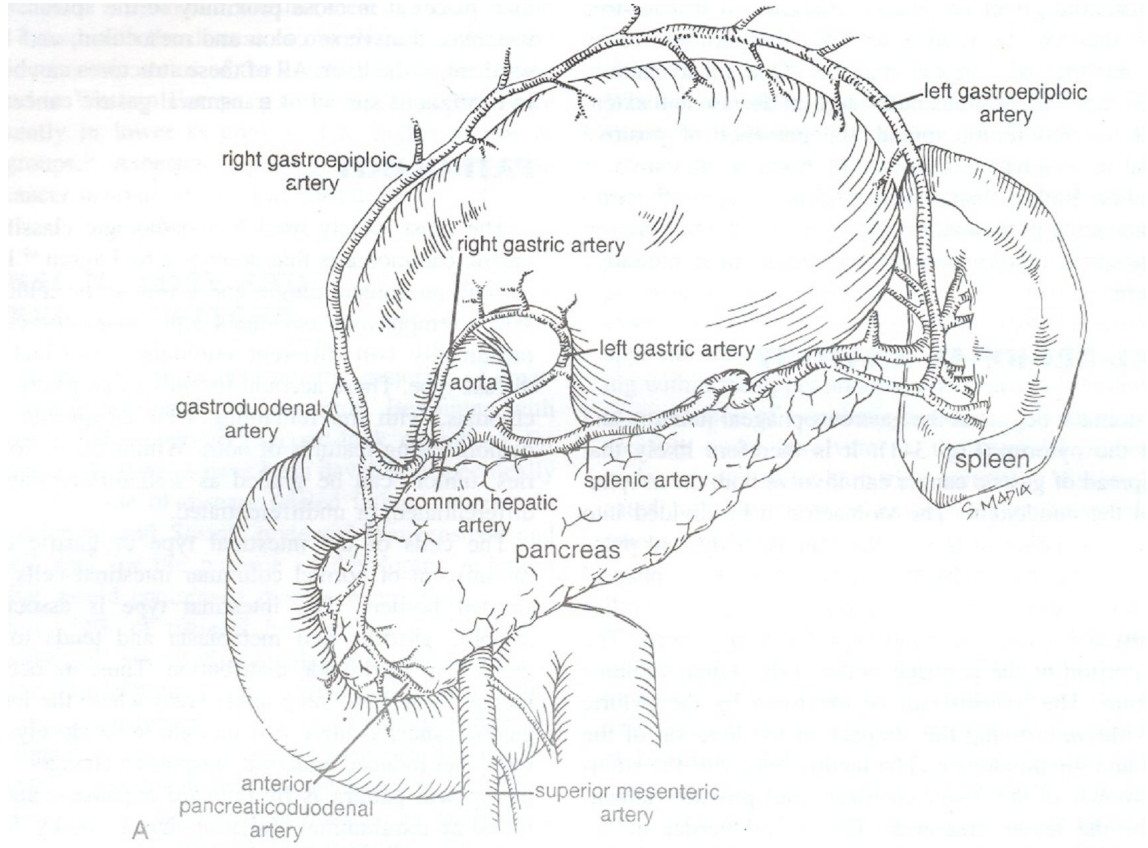
Olası mortalite ve morbidite oranlarını önceden belirlemek yapılacak cerrahi giri imin geli imini önemli ölçüde belirleyecektir. Geli tirilen bir risk anal iz yöntemi bu amaçla mide

kanseri cerrahisinde kullanılmaktadır: POSSUM (physiological and operative severity score for the enumeration of morbidity and mortality) (129). Özellikle yo un cerrahi i lemin gerçekte ti i özelle mi merkezler için bu analiz yön teminin gelecekte yararlı olaca ı dü ünülmektedir (130-132).

### 2.7.2. Gastrik Rezeksiyonun Sınırları

Midenin proksimal 1/3'ünde ve 1/3 orta kısmında yer alan lezyonlarda cerrahi tedavi seçene i total gastrektomi olmalıdır. Tüm mideyi tutan diffüz tip gast rik kanserlerde de total gastrektomi yapılmalıdır. Her ne kadar 1/3 distal yerle imli tümörlere de total gastrektomi yapılmasını önerenler olsada bu lokalizasyonlar için total gastrektominin sa kal ım avantajı gösterilememi tir (2). Yapılan prospektif randomize çalı malar bu konuda yeterli kanıt sa lamaktadırlar (133-135). Proksimal subtotal gastrektomi, yeterince radikal bir rezeksiyona imkan vermeyi i, gastroözofageal reflü ve regürjitasyonun yol açtı ı özofajit ve total gastrektomiye göre daha uygun bir restorasyon sa lamayı ı nedeniyle pek tercih edilmemektedir (136). Midenin distal 1/3 yerle imli tümörleri için ise distal subtotal gastrektomi yeterli görülmektedir. Önemli olan temel unsur mikroskopik anlamda temiz bir rezeksiyona ula bilmehtir (R0 rezek siyon). Bu açıdan proksimal ve distal cerrahi sınırlar mutlaka kontrol edilmelidir. nfiltratif tip mide karsinomlarında 5 cm'lik, di erlerinde 2 cm'lik proksimal cerrahi sınır, pilorik bölgede ise 2-3 cm'lik sa lam cerrahi sınır bırakılması gerekmektedir. Tümörün proksimalde özofagusun distalini invaze etti i durumlarda distal özofajektomi mutlaka i leme eklenmelidir (2).





**ekil 3.** Midenin önden ve arkadan anatomik görünümü.

### 2.7.3. Lenfadenektomi ve Sınırları

Mide kanseri cerrahisinin en tartışılabilir konusu lenfatik diseksiyonun sınırlarıdır. Midenin lenfatik akımının birden fazla yöne doğru olması ve karmaşık olması hem lenfatik diseksiyonu zorlaştırır hem de yapılması planlanan lenfatik diseksiyonla ilgili alanların belirlenmesi güçleştirir (137). Yapılan çalışmalar mukoza ile sınırlı hastalıkta lenfatik metastaz olasılığının %3-5, submukoza ile sınırlı hastalıkta %11-25, T2 hastalıkta %50 ve T3 hastalıkta %83 olduğunu göstermektedir (138). Bu oranların sakalım sonuçları açısından da çok önemi vardır: T4 tümürlü ve nod negatif olgularda sakalım 3 yıl için %21.9 iken nod pozitif olgularda %10'un altına inmektedir (138). Japanese Classification for Gastric Carcinoma'da bölgesel lenf nodları 16 gruba ayrılmıştır. Kendi içinde 3 gruba ayrılan lenf nodları şu şekilde sıralanmıştır:

- N1**
1. Sa perikardiyal
  2. Sol perikardiyal
  3. Küçük kurvatur
  4. Büyük kurvatur
  5. Suprapilorik
  6. nfrapilorik

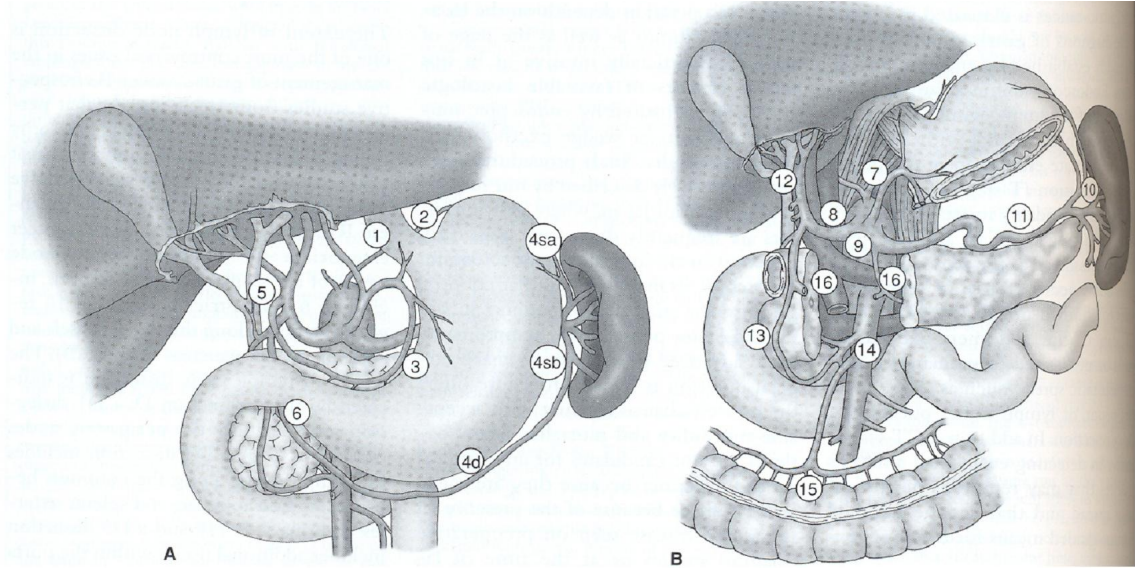
**D1 Diseksiyon**

- N2**
7. Sol gastrik arter
  8. A. hepatica kommunis
  9. Çölyak trunkus
  10. Dalak hilusu
  11. A. lienalis
  12. Porta hepatis, Hepatoduodenal ligaman
  13. Retropankreatik
  14. Mezenterik

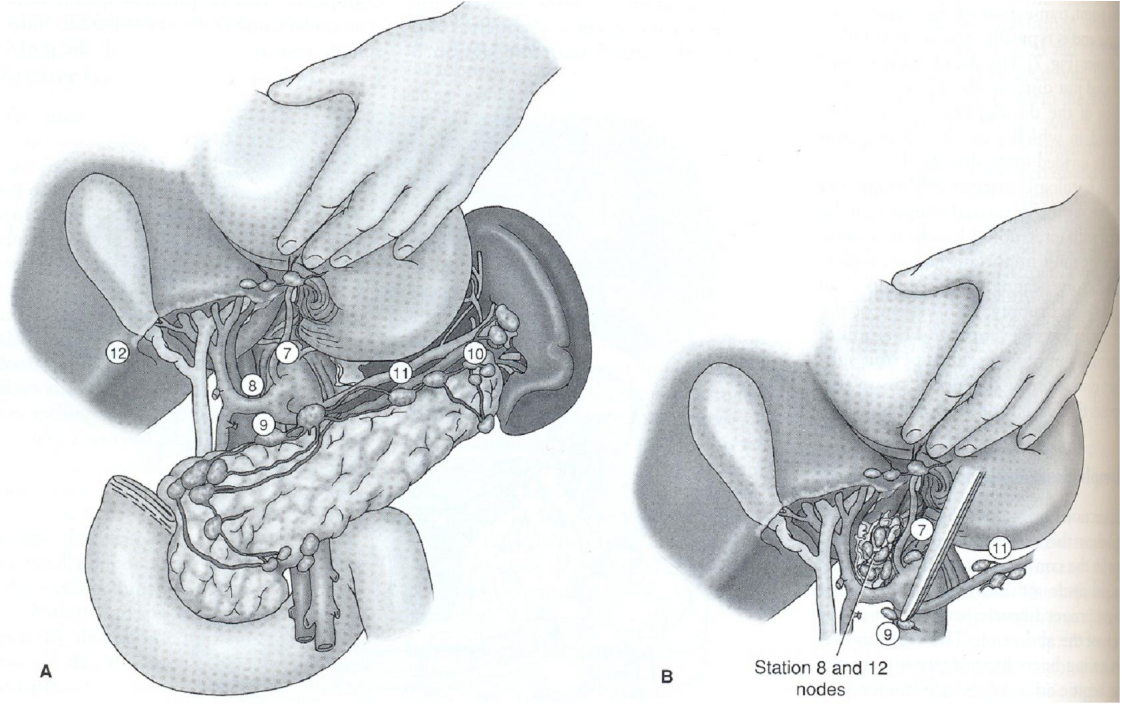
**D2 Diseksiyon**

- N3**
15. A. kolika medya
  16. Paraaortik

**D3 Diseksiyon**



**ekil 4.** Midenin Lenf Nodu grupları.



**ekil 5.** D2 Diseksiyonun Lenf Nodu Grupları.

Standart D1 diseksiyonda perigastrik lenf nodlarının tamamı alınır (1 -6, N1). D2 diseksiyonda ise sol gastrik arter, hepatika kommunis, çölyak trunkus, dalak hilusu ve splenik arter, hepatoduodenal ligaman, retropankreatik bölge ve transvers kolon mezosu yer alır. D3 diseksiyonda ise Arteriya kolika medya ve Paraaortik bölge yer alır. Bazı yazarlar D3 diseksiyon grubunu D4 olarak ele alarak D3'ü hepatoduodenal ligaman, retropankreatik ve mezenterik lenf nodları olarak tanımlamaktadır. Japon ve Uzak Doğu cerrahi yaklaşımları standart küratif rezeksiyonda N1 ve N2 lenf nodlarının çıkarılmasıdır (D2). Batı yaklaşımları ise mide kanseri için standart küratif rezeksiyonun perigastrik lenf nodlarının çıkarılması eklindedir (D1). Tartışmanın temel unsuru, Japon çalışmaları küratif rezeksiyon ve D2 diseksiyon ile elde edilen sağ kalım sonuçlarının son derece olumlu olmasıdır. Hem sonuçların ağırlıyımser olması hem de benzer sonuçları yapan Batı merkezlerinin sonuçlarının benzer şekilde gerçekleşmesi yıl larca süren ve halen sürmekte olan tartışmalara neden olmaktadır.

Dört prospektif çalışmada elde edilen sonuçlar R0 rezeksiyonda D1 ve D2 diseksiyonların sağ kalım açısından farkı olmadığını göstermektedir. Ancak, mortalite ve morbidite açısından D2 diseksiyonlar olumsuz durumdadır (139-142). The Dutch Gastric Cancer Study Group tarafından 80 Hollanda hastanesinde gerçekleştirilen ve 711 olgunun ele alındığı prospektif çalışmada D2 diseksiyon grubunda morbidite %43 ike D1 grubunda

%25, mortalite ise sırasıyla %10 ve %4 olarak bulunmu tur. Be yıllık sa kalım açısından gruplar arasında fark bulunmazken D2 diseksiyon grubunda evre II ve IIIA'da sa kalım avantajı gözlenmi tir (142, 143). Elbette D2 diseksiyon ile gerçekten R0 rezeksiyon yapmaansı artmaktadır. Bunu gösteren bulgu D2 diseksiyon yapılan ve lenf nodu pozitif olguların %50'sinde D2 bölgelerine ait lenf nodlarında metastaz saptanması olmasıdır (144-147). Bulguların ışığında küratif rezeksiyonda D1 diseksiyon ile gerçek anlamda R0 rezeksiyon yapmanın mümkün olmayacağını söyleyebiliriz. D2 diseksiyona getirilen temel ele tiri i lemin mortalite ve morbiditeyi artırıyor olmasıdır. Günümüzde Japon verilerinde D2 diseksiyon yapılan tüm olgular için (Japonya'da) morbiditenin %1'in altında olduğu bildirilmektedir (148). Bu konuda ki güncel yayınlarda birkaç örnek vererek tartışma konularının nerelerde odaklandırılması ve tarafların durumlarını anlamak mümkün olabilir. Ooki ve ark. nın 243 olguluk proksimal gastrik kanserli ve total gastrektomi yapılmı serilerinde özellikle N8 lenf nodu metastazının (hepatoduodenal ligaman) sa kalımı olumsuz etkiledi i ve bu tür hastalarda mutlaka N8 diseksiyonunun yapılması gerekti i belirtilmektedir (149). Kojima ve ark.nın 184 olguluk T1 tümörlü olguları için yaptıkları analizde hem preoperatif de erlendirme hemde postoperatif patolojik de erlendirme sonucunda N7, 8, 11, 12 ve 14'de metastaz saptadıklarını ve bu nedenle T1 olgularda bu bölgelerinde diseksiyon sahasına eklenmesi gerekti ini bildirmektedirler (150). Huang ve ark. nın 236 olguluk serilerinde kardiya ve fundus tümörlü olguların sa kalımını arttırmak amacıyla evre II olgularda en az 20, evre III'de 25 ve evre IV olgularda 30 lenf nodu çıkarılması gerekti i ifade edilmektedir (151). Otsuji ve ark. ise 221 olguluk nod negatif mide kanserli serisinde ekstansif lenfadenektominin (D2) sa kalımı arttırdığını bildirmektedirler (152). Uzak Do u için hal böyle iken bir Amerikan yayınında ise Woodall ve ark. geli en teknoloji ve i birli i sayesinde lenf nodlarının daha iyi de erlendirilebildi ini ifade etmekte ve 353 olguluk serilerinde yıllar içinde daha fazla lenf nodunun diseke edildi ini belirtmektedirler: 1996 -1998 yılları arasında ortalama 9.1 lenf nodu diseke edilirken, 1999 -2001 arasında ortalama 10.2 ve 2002 -2005 yıllarında ise ortalama 15.9 lenf nodu diseke edilmi tir (153). Ba ımsız bir çalı ma olarak bir Brezilya çalı masını da örnek olarak vermek gerekebilir: Lustosa ve ark. nın yaptı ı meta - analizde D1, D2 ve D3 lenfadenektomiler kar ıla tırılması ve D2, D3 diseksiyon ların mortalite ve morbidite açısından daha yüksek oranlara sahip oldu u, ancak nüks açısından daha iyi sonuçlara sahip oldu u bildirilmekte ve 5 yıllık sa kalım açısından D2 ve D3 diseksiyonların avantajı olmadığı ifade edilmektedir (154). Ekstansif lenf nodu diseksiyonlarının sonuçlarının tartışılması açısından güzel bir örnekte Japonya'dan verilebilir; Yonemura ve ark. 293 olguluk bir seride D2 ve D4 diseksiyonları kar ıla tırılması ve hem mortalite hemde morbidite D4 diseksiyon yapılan olgularda anlamlı yüksek bulunmu tur. Gruplar arasında sa kalım açısından fark saptanmamı tir (155). Benzer sonuçlar başka çalı malarda da bildirilmi tir (156, 157).

Yapılan bu tartışmalara ve elde ki olumsuz verilere kar ın D2 diseksiyon giderek yaygınlık kazanmakta ve küratif rezeksiyon için standart i lem haline gelmektedir (158).

spanya'dan Diaz de Liano ve ark. nın 126 olguluk R0 rezeksiyon yapılan prospektif serilerinde D2 ile 5 yıllık sa kalım tüm evrelerde %65 olarak bildirilmiştir (159). talya'da yapılan bir ba ka çalı mada 200 olguda küratif rezeksiyon yapılmı ve olgular lokal nüks ve sa kalım açısından de erlendirilmiştir. D2 diseksiyon yapılan bu olguların 5 yıllık sa kalım %60.7 ve lokal nüks oranıda %17.1 olarak bulunmu tur (160).

Tartı maların sa kalım sonuçları, mortalite ve morbidite gibi sonuçlar arasında devam etmesi do aldır, ancak i in bir de cerrahi deneyim ve e itim yönü oldu u, cerrahi yapılanmaların, hastane ve merkez özelliklerinin farklı oldu u gerçeklerini görmezden gelmek mümkün de ildir. Durumu daha iyi açıklaması açısından Krijnen ve ark. nın demonstratif yayınlarına bakmak uygun olur: biraz yukarıda bahsedilen Hollanda prospektif çalı masından 6 yıl sonrasına ait veriler yeniden de erlendirilmiştir ve aradan geçen bu sürede D2 diseksiyon ile sa kalım sonuçlarının ya , cins, tümör yeri, T ve nod durumuna göre düzeltilmiş sonuçlarının çok daha iyi oldu u istatistiksel olarak gösterilmiştir. Yazarların sonuçlarla ilgili yorumları; i lemlerin standart hale getirilmesi ve cerrahi e itim sonucunda bu iyile menin sa landı ı eklindedir (161). Brezilya'da Santa Maria Üniversitesi'nde çok güzel bir örnek olu turmaktadır: 1984-1993 döneminde mide kanseri cerrahisi genel cerrahi klini i içinde gerçekleştirilirken 1994-2003 arasında kurulan yeni mide-ince barsak cerrahisi ünitesinde mide kanseri ameliyatları gerçekleştirilmiştir. Olguların preoperatif de erlendirilmesinde ve sa kalım oranlarında tüm evrelerde belirgin iyile me gözlenmiş , mortalite ve morbidite oranları dü mü tür (162). ABD'de yapılan bir çalı mada da 6909 mide kanseri rezeksiyonu de erlendirilmiştir ve cerrahların olgu yo unlu u ve ya larına göre olguların sa kalımları de erlendirilmiştir. Olgu yo unlu u fazla cerrahların hastalarında sa kalım daha iyi bulunurken cerrahın ya ıyla birlikte bu iyile men in arttı ı ifade edilmiştir (163). Bu konuda son cümle bundan yakla ık 50 yıl önce Kanadalı bir cerrah olan Dr. Appleby tarafından söylenmiştir : “ **Kolon, meme ve rektal kanser cerrahisinin standartlarıyla karşı tırıldı nda mide kanseri için bunların hepsi çok yetersiz kalır**” (164). D2 diseksiyon ile ilgili bu olumlu ifadelerden sonra kar ıt görü tende deneyimli bir cerrahın ifadelerini aktarmakta yarar var: Londra St. Thomas's Hospitals'dan Dr. Aamir elimizde D2 diseksiyonun rutin olarak uygulanması gerekti ini gösteren hiçbir objektif kanıt olmadığını ifade etmektedir (165).

#### 2.7.4. Splenektominin Yeri

Özellikle N10 grubu lenf nodlarını çıkarmak son derece güç ve zaman kaybettirici oldu undan dolayı splenektomi ço u zaman zorunlu olarak gerçekleştirilmektedir. Splenik hiler lenf nodlarına metastaz tümörün yerle im yerine ve derinli ine göre de i ir. Distal ve 1/3 orta yerle imli tümörlerde splenik hiler lenf nodu metastazı oranı %0 -1.9 iken proksimal yerle imli tümörlerde bu oran %15, diffüz infiltratif tüm örlerde ise %20.7 oranında görülmektedir (2). Splenektomi yapılmayan proksimal yerle imli mide kanserli olgularında



sa kalımın ne olacağı sorun olarak görülmektedir. Bir Amerikan çalışmasında splenektomi yapılanlarla yapılmayanlar arasındaki sa kalım oranları %31'e karşı %20.9 olarak bulunurken, 366 olgulu bir Kore çalışmasında dalak koruyucu cerrahi ile splenektomi yapılan olgular arasında sa kalım farkı gözlenmemiştir (166, 167). Daha geniş bir Kore çalışmasında proksimal mide kanserli 881 olgu ile distal kanserli 3098 olgu karşılaştırılması ve splenektomili olgularla splenektomi yapılmayan olgular arasında sa kalım farkı gözlenmemiştir (168). Splenektomi yapılan olgularda septik komplikasyonların gelişmesi olasılığı da önemli olarak armaktadır. Bu açıdan da değerlendirildiğinde eğer mümkünse dalanın korunarak hiler lenfadenektomi yapılması tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır. Ancak, bu konuda prospektif çalışmaların yapılması gerektiği de açıktır.

### 2.7.5. Distal Pankreatektominin Yeri

Splenektomiye ek olarak distal pankreatektominin de ilenmesi N11 splenik arter lenf nodu grubunda tamamen çıkarılmasını sağlar. Avrupa kaynaklı serilerde bu iki ilenin birlikte yapılmasının mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede arttırdığını bildirilmesine karşın Uzak Doğu kaynaklı serilerde herhangi bir fark olmadığı ve bunun deneyimli ekibi ile ilgili olduğu belirtilmektedir (2). Ancak Nobuoka ve arkadaşlarının 740 olgulu total gastrektomi ve D2 diseksiyon ve distal pankreatektomi serisinde pankreatik fistül oranını %18 olarak bildirmişti (169). Benzer bir çalışmada Brezilya'dan yayınlanmış ve pankreatik kapsülün çıkarılmak durumunda kalındığı 80 olgulu seride fistül oranını %10 olarak saptanmıştır (170). Önerilen yöntem pankreatektominin ancak direkt invazyon olduğu durumlarda gerçekleştirilmesidir.

### 2.7.6. Cerrahi Teknik

#### Total Gastrektomi

Total gastrektomide diseksiyon omentumun mezokolondan ayrılması ile başlanır. Sağ gastroepiploik damarlar kökünden başlanır ve subpilorik lenf nodları örneklerle birlikte rezeke edilir. Dodenumun ilk kıtası mobilize edilir ve pilorun 2 cm altından kesilir. Gastrohepatik ligaman açılır ve sol gastrik arter kökünden başlanır. Aberan veya aksesuar sol hepatik arterin sol gastrik arterden çıkabileceği ve gastrohepatik ligamanın içinde olabileceğinin hatırlanması önemlidir. Eğer geniş letimli lenfadenektomi yapılacaksa çölyak, hepatik arter ve splenik arter bölgelerinin lenf nodlarından temizlenmesi ve örneklerle birlikte çıkarılması gerekir. Gastrika breviolar gastroözofageal bile keye kadar sırasıyla başlanmalıdır. Özofagusun yeterli bir proksimal sınırla rezeke edilebilmesi için gastroözofageal bile keye çevresindeki diseksiyonla distal özofagus 7-8 cm serbestleştirilmelidir. 2-0 askı sütürleri konduktan sonra özofagus kesilir, rezeksiyon sınırları donuk keşisi incelemesi ile

de erlendirilir. E er tümör dalak, pankreas, karaci er, diyafram, kolon veya mezokolona yapı ksı ilgili organ veya organlar en-blok çıkartılır (4).

Birçok rekonstrüksiyon tipi olsa da en çok kullanılan Roux -en-Y anastomozudur. Jeunal po hazırlayarak yapılan anastomozlarda Roux -en Y anastomoza göre üstünlük saptanmamı tır (171-173). E er distal özofagusun önemli bir parçası rezeke edilecekse sol torakoabdominal veya sa torakotomi yakla ımı uygulanır. Bazı çalı malarda rekonstrüksiyonda po ve rezervuar olarak görev yapacak loop kullanımının yararlı oldu u gösterilmi olsa da veriler kesin olmaktan uzaktır. Giri imin yararını destekleyen veriye sahip ve daha fizyolojik ileri rekonstrüksiyon tekni i özofagus ile duodenum arasına yerle tiril en jejunal interpozisyonudur. Bu rekonstrüksiyonda getirilen parçanın en az 45 cm olmasına dikkat edilmelidir. Postoperatif beslenme deste i için besleyici jejunostomi tüpü yerle tirilmeli ve beslenmeye erken dönemde ba lanmalıdır (4, 174).

### **Subtotal Gastrektomi**

Subtotal gastrektomi mobilizasyonu distal midenin yakla ık %80'inin rezeksiyonu dı nda önceki bölümde tarif edildi i gibi total gastrektomi için yapılanla aynıdır. Öncelikle dala ın korunması amacıyla distal gastrika brevialar disseke edilir. Geri de kalan küçük mide bölümü kalan gastrika brevialar ve splenik arterden çıkan posterior gastrik arterden beslenir. Loop gatrojejunostomi (Billroth II) kabul edilebilirse de Roux -en-Y rekonstrüksiyonu tercih edilmelidir (4).

### **2.7.7. Cerrahi Komplikasyonlar**

Mide rezeksiyonu komplikasyonları ve bunların rölatif sıklı ı öyledir: solunum %3 -55, enfeksiyöz %2-22, anastomotik %3-21, kardiyak %1-10, renal %1-8, kanama %0.3-5 ve pulmoner emboli %1-4 (4). Özellikle solunum yolları enfeksiyonları ilk sırada yer alm ası ve sonuçları nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken sorunlardır (175-177). En tehlikeli komplikasyon hastaların %3-12'sinde görülen anastomoz kaçaklarıdır. Kaçak geç dönemde de olabilece inden erken postoperatif dönemdeki sa lam bir anastomoz komp likasyonsuz gidi in garantisi de ildir. E er hastada bir bulgu yoksa a ızdan beslenme 5 -7. günde ba layabilir. Kontrastlı üst gastrointestinal inceleme, ancak klinik endikasyon varsa uygulanmalıdır. Gıda rezervuarı olmadı ı için, ço u hasta günde altı küçük k ö ün olmak üzere beslenme alı kanlı ını de i tirmelidir. Buna postgastrektomi diyeti de denir. Di er bir seçenek düzenli ö ünler arasında atı tırmak olabilir. Destekleyici jejunostomi beslenmesi cerrahiden hemen sonra ya da ilk postoperatif günde ba laya bilir ve yeterli oral alım ba layıncaya kadar sürdürülmelidir. Birkaç ay içinde hastalar barsak kapasitelerini arttırarak daha az sıklıkla daha fazla miktarda ö ünler (günde 3-4 ö ün) alabilirler (4).

Bu noktada sıklıkla cerrahlar arasında tartı ılan bir konuyu hatırlatmakta yarar vardır: nazogastrik veya nazojejunal dekompresyon. Geleneksel olarak nazogastrik tüpleri barsak

hareketlerinin normale dönüüne kadar tutarız. Aslında solunumu deprese eden ve hastada büyük rahatsızlık yaratan bu yardımcı araç gerçekten faydalı mıdır sorusu her cerrahın aklındadır. Bu konu ile ilgili çok detaylı bir çalışmada bahsetmek yararlı olacaktır. Yang ve ark.nın 1920-2007 yılları arasındaki yayınları inceleyerek yaptıkları meta-analizde nazogastrik veya nazojejunal tüplerinin barsak hareketlerinin erkenden geri gelmesi, hastanede kalış süresini azaltması, anastomoz kaçak riskini azaltmasına dair bulgu elde edemediklerini ifade etmişlerdir (178).

Intraabdominal abseler ve enfeksiyonlar diğer önemli komplikasyon başlıklarını oluştururlar. Bunların önemi mortalite oranının artmasına neden olmaktadır. Lo ve ark. nın yayınladığı 2076 olgulu radikal gastrektomi serisinde intraabdominal abse gelişen olguların %18.7'sinin mortaliteyi seyrettiği bildirilmiştir (179).

Lenfadenektomiye başlıca önemli bir komplikasyon da lenforeadır. Özellikle D3 ve D4 diseksiyon yapılan olgularda görülen bu komplikasyonun tedavisinde total parenteral beslenme ve ocreotid kullanılmaktadır (180).

Hastaların %10'undan azında klinik olarak belirgin "dumping" sendromu gelişir. Erken dumping tipik olarak yemeklerden 15-30 dakika sonra diaforez, karında kramplar, çarpıntı ve sulu diyare şeklinde görülür. Geç dumping genellikle hipoglisemi ve hiperinsülinemiye başlıdır. Dumping bulgularının tıbbi tedavisi diyet değişikliğini kapsamalıdır (lifli besinler ve hiperozmolar sıvılardan kaçınmak) ve eğer dirençli ise somatostatin analogları kullanılabilir (4).

Önemli bir başlıkta konuda gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonuna ek olarak organ rezeksiyonu yapılan olguların komplikasyon oranıdır. Özer ve ark. nın yaptığı çalışmada bir organ ve birden fazla organın standart cerrahi işlemi ek olarak çıkarıldığı olgularda mortalite ve morbiditenin arttığı gözlenmiştir. Birden fazla organın çıkarıldığı olgularda morbidite %37.5 ve mortalite de %12.5 olarak bildirilmiştir (181).

Genel olarak mortalite oranları total gastrektomi yapılan olgularda daha fazladır. Bu açıdan güncel yayınlar değerlendirildiğinde mortalitenin %0.8 ile %10 arasında değiştiği gözlenmektedir (142, 148, 182-185).

### **2.7.8. Cerrahi Tedavi Sonuçları**

Batılı serilerde mide kanserli hastaların beş yıllık genel sağ kalım oranı başlangıçta ileri evre tümörlerin çoğunlukta olması sonucu %10-21 arasındadır. Olası küratif rezeksiyon geçiren hastalarda biraz daha iyi prognoz görülür (beş yıllık sağ kalım %24-57). Japonya'da küratif rezeksiyon geçiren hastalarda beş yıllık sağ kalım en az %50'dir. Japonya ve Birleşik Devletler'de TNM evrelerine göre beş yıllık genel sağ kalım oranları şu şekildedir:

**Tablo 2.** Büyük Serilerde Evrelere Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları (%).

<b>Evre</b>	<b>Hundhal(814)</b>	<b>Ichikura(815)</b>	<b>Roder(816)</b>
<b>IA</b>	95	95	86
<b>IB</b>	75	86	72
<b>II</b>	46	71	47
<b>IIIA</b>	48	59	34
<b>IIIB</b>	18	35	25
<b>IV</b>	5	17	16

Sağ kalım kadar önemli görülen bir başka cerrahi sonuçta hastaların yaşam kalitesidir. Bu açıdan yapılan incelemelerde yaşam kalitesini etkileyen en önemli noktanın cerrahi rezeksiyon sınırları ve ek organ rezeksiyonları olduğu saptanmıştır. Özellikle total gastrektomi yapılan olgularda yaşam kalitesi düşmektedir (189, 190). Yaşam kalitesinin gözlenmesi ve önemsenmesi için cerrahi eyleminde bu yönde düzenlenmesi gerektiği ve cerrahların yaşam kalitesini bir hedef olarak algılaması gerektiği de açıktır (191).

#### **2.7.9. Erken Mide Kanserinde Tedavi**

1960 başlarında erken mide kanseri Japonlar tarafından lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza ve submukoza ile sınırlı karsinom olarak tanımlanmıştır. Bu patolojik sınıflama hastalarda ki yüksek kür oranına dayandırılmıştır. Birleşik Devletler’de erken mide kanseri tanısı alan hastaların oranı 1980’lerin ortasında yaklaşık %10 -15’e yükselmiştir. Japonya’da agresif tarama sonucunda mide kanserli Japon hastaların %50’den fazlasında erken mide kanseri saptanabilmektedir. Bu nedenle Batılı çalımlarında tanı alan hastalarda ortalama yaş 63 iken Japon çalımlarında bunun 55 yaş olması sürpriz değildir. Erken mide kanserli hastalarda da başvuru belirtileri peptik ülserdeki gibi epigastrik ağrı ve dispepsi veya hiçbir belirti olmamasıdır.

Endoskopi erken mide kanserinin tanısında kritik öneme sahiptir. Örneğin, toplanan Batı serilerinde üst gastrointestinal baryumlu inceleme sonucunda erken mide kanserlerinin sadece %22’sine, oysa endoskopi ile %80’ine tanı konulmaktadır. Japonlar patolojik olarak erken mide kanseri sınıflamasını gross endoskopik görünüme dayanarak üç temel morfolojik tipe ayırmaktadır; tip I, kabarık veya polipoid; tip II, yüzeysel (IIa, eleve; IIb, flat; IIc, deprese); tip III, ekskave veya ülser. Erken mide kanserleri tüm TNM T1 tümörleri içermektedir.

Lenf nodu metastazının varlığı emk’de tedavi yöntemini belirleyeceklerinden son derece önemlidir. Haruta ve ark.nın 1389 olguluk çalımlarında intramukozal olguların %1.4’ünde, submukozal invazyonu olan olguların ise %4.7’sinde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Submukoza invazyon derinliği 500 mikronu geçen olgularda bu oran %29 olarak belirlenmiştir (192). Submukozal invazyonun önemi nedeniyle submukoza SM1 ve SM2 olarak ikiye ayrılması ve SM1: 500 mikrona kadar olan mukozal invazyonlar, SM2: 500 mikronu

geçen mukozal invazyonlar eklinde belirlenmiştir (193). Submukoza invazyonunun preoperatif olarak derinliği ve tümör hacmini belirlemede EUS'un güvenli olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (194-197). Yüksek kür oranına rağmen, erken mide kanserlerinin %8-20'sinde lenf nodu metastazı görülebilir, T2 olgularda bu oran %47.2'ye çıkmaktadır (193, 198). Bu yüzden, Japonya'da D1 veya 2 lenfadenektomi ile birlikte gastrektomi halen en iyi tedavi seçeneği olmasına rağmen sadece endoskopik mukozal rezeksiyon yapılacak hastaların seçiminde özgün ölçütler tanımlanmıştır. Tümör çapı(mukozal alanda), lokalizasyon, VEGF-C varlığı, anjiopietin yüksekliği, diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon ve submukozal invazyonun bilinmesi T1 tümürlü hastalarda lenf nodu metastazının prekürsörü olması dışında aynı zamanda daha az agresif tedavi alacak erken tümörlerin seçilmesinde de kullanılmaktadır (199-207). Sonraki incelemeler AJCC T1 mide kanserlerinin güvenli endoskopik mukozal rezeksiyonunu sağlayacak ölçütlerin yenilenmesine yol açmıştır. Bu ölçütler sadece aşağıdakileri içermektedir, a. 2 cm'den küçük iyi veya orta diferansiye endoskopik tip I veya IIa tümörler veya b. 1 cm'den küçük, ülser skarlı olmayan iyi veya orta diferansiye endoskopik tip IIc tümörler. Bu ölçütlerle tanımlanan hastalarda nodal metastaz insidansı %0.01'dir. Bu lokal tedavi uygulanan hastalarda yakın endoskopik izlem gerekli olsa da kür oranı %90'ı geçmektedir. Eğer bir hastada endoskopik mukozal rezeksiyon sonrası yapılan seri kesitlerde submukozal invazyon derinliği varsa en azından D1 lenfadenektomi ile birlikte geleneksel gastrektomi zorunludur.

Emk'de güncel tartışılma endoskopik submukozal diseksiyon (esd) ve açık cerrahi arasındadır. Özellikle Uzak Doğu ülkelerinde emk'de esr yaygın olarak gerçekleştirilmektedir. Ancak, son yıllarda bu konu ile ilgili olarak hemen tüm ülkelerden yayınlanmış makaleleri çok sayıda görmek mümkündür. ESD'da işlem süresi, lezyonun en-blok çıkarılıp çıkarılmadığı, olası komplikasyonlar, nüks oranları, metastatik lenf nodu olasılığı ve sağ kalım süreleri tartışılmaktadır. Kore'den yayınlanan ve 1000 olguyu inceleyen bir seride ortalama işlem süresi 47.8 dakika, en-blok çıkarılma oranı %87.7, uzamı kanama oranı %15.6 olarak bildirilmiştir (208). İşlem süresi incelenen yayınlarda %81.5-92.4 arasında değişmektedir (209, 210). Lezyonun en-blok çıkarılması %55.1-94.9 olguda mümkün olmuştur (210-217). Komplikasyon oranları ise %14.6-18 arasındadır (217, 218). İşlem sonrası %0.9-29 olguda lokal nüks görülmüştür (209, 213, 214, 217, 218). Sağ kalım ise T1N0M0 olgular için %96.2-97.1 olarak bildirilmiştir (213,215).

Emk için esd tedavisinin sınırları 2001 yılında Japanese Gastric Cancer Association tarafından Gastric Cancer Treatment Guidelines'da ekilde belirlenmiştir: ülser olmayan, diferansiye 2 cm lezyonlar (219). Ülserle lezyonlarda, büyük tümörlerde (>3 cm) ve proksimal yerleşimlerinde işlem yapılacaksa son derece dikkatli olunmalıdır (220). Teknolojik gelişmeler ile emk'nin güvenliğini arttırmakta ve işlem süresi buna bağlı olarak kısalmaktadır (221). Bu kazanç en-blok rezeksiyon olasılığını arttırsada lokal nüks oranı halen %10'lar civarındadır (221). Kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonların olabileceğini unutmamak gerekir. Postoperatif mutlaka proton pompa inhibitörü kullanılmalıdır (221, 222).

Lenf nodu metatazı varlığı, yetersiz rezeksiyon, submukozal derine invazyon, büyük tümör boyutu, ülser ve indiferansiye tümörlerde gastrektomi yapmaktan kaçınmamalıdır.

### 2.7.10. Laparoskopik Gastrektomi ve Lenfadenektomi

Mide kanserinin tedavisinde ki güncel yaklaşımlarda biriside laparoskopik yardımcı gastrik rezeksiyon ve tam laparoskopik gastrektomidir. Laparoskopide elde edilen hızlı gelişim genel cerrahi pratiği içinde laparoskopik olarak yapılamaz hemen hiçbir cerrahi girişim kalmamıştır. Özellikle arz ettiği düşünülen mide kanserinin cerrahisinde ki bu cesur yaklaşımla ilgili sonuçlardan ve kararlaştırılmılarından mutlaka bahsetmek gerekir.

Laparoskopik gastrektomi uygulamalarının temel olarak iki avantajı olduğu düşünülmektedir: hayat kalitesindeki artışı ve sağ kalım sürelerinde uzama (223). Gastrointestinal fonksiyonların hızlı geri dönüşü, toparlanmanın çok hızlı olması, hastanede yatışı süresinin azalması gibi avantajların yanı sıra operasyon süresinin uzaması ve komplikasyonların artabileceği olması gibi olası dezavantajları da göz ardı etmemek gerekir. Önemli olan operasyon sonrası olacaktır. Hanisch ve ark. yöntemin özellikle CDH1 (E-cadherin) gen mutasyonu taşıyan bireylerde yapılacak profilaktik distal gastrektomilerde çok yararlı olacağını belirtmektedirler (224). Liakos laparoskopik yardımcı distal gastrektomi ve D2 lenfadenektominin güvenle gerçekleştirilebilecek bir yöntem olduğunu belirtmekte ve bu hasta dostu yöntemin profilaktik total gastrektomide de güvenle uygulanacağını ifade etmektedir (225).

Yayınlanmış olan makalelere bakılacak olursa sonuçları şu şekilde ifade edilmektedir: Bo ve ark.nın 302 olguluk serilerinde 161 olguda distal, 62 olguda proksimal ve 79 olguda total gastrektomi yapılmış, tüm olgularda D1 veya D2 lenfadenektomi gerçekleştirilmiştir. Ortalama cerrahi süresi 230 dakikadır (180-310 dk.), %4.97 intraoperatif komplikasyon, %7 postoperatif komplikasyon görülmesi ve 5 olguda açık operasyona geçilmek zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Genel morbidite %11.9 ve mortalitede %0.7 olarak saptanmıştır (226). Bu parametrelerden yola çıkarak elde edilen tüm yayınlar değerlendirildiğinde ortalama operasyon süreleri 229-370 dk (227-229), morbidite %9.8-20.3 (230-235), mortalite %0.6-6 (230-232, 234, 235) olarak belirlenmektedir. Disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı 22-35 arasında değişmektedir (235, 236). Laparoskopik yardımcı gastrektomi ile açık gastrektominin karşılaştırıldığında çalışılmalarda sonuçlar hayli ilginçtir: Lee ve ark.nın emk için gerçekleştirilen açık ve laparoskopik işlemlerde operasyon süresinin laparoskopikde anlamlı uzun olduğu, komplikasyon oranlarının açıkda daha fazla olduğu ve 5 yıllık sağ kalım açısından gruplar arasında fark olmadığını (açık için %94.9, laparoskopik %95.6) bildirilmektedir (237). Kim ve Ark.nın 164 olguluk emk serisinde ise farklı parametreler değerlendirilmiştir; intraoperatif kan kaybı, kullanılan total analjezik dozu, hastanede kalış süresi, fiziksel, emosyonel ve sosyal skorlama, ağrı, ilgi azalması, uyku düzensizliği, gastroözofageal reflü, beslenme kısıtlaması, ağrı kuruluğu açısından laparoskopik yardımcı gastrektomi istatistiksel olarak anlamlı iyi

bulunmu tur (238). Hur ve ark. ise evre IIb olgularda kar ıla tırmalı çalı malarında laparoskopik grupta kan kaybını daha az, operasyon süresini daha uzun bulmalarına kar ın üç yıllık sa kalımda gruplar arasında fark olmadı ını bildirmi lerdir (239). 2000-2007 yılları arasında yayınlanan 12 çalı maya ait bir meta -analizde ise laparoskopik i lemlerde komplikasyon oranı daha az (%10.5 - %20.1), diseke edilen lenf nodu sayısı laparoskopik grupta daha az, kan kaybı, hastanede yatı süresi laparosk opik grupta daha az bulunmu (240). Kan kaybının laparoskopik grupta daha az olması, operasyon süresinin daha uzun olması, komplikasyon ve mortalite oranlarında belirgin farklar olmaması, disekedilen lenf nodu sayısının laparoskopik gruplarda daha az olması gibi sonuçlar laparoskopik ve açık gastrektominin kar ıla tırıldı ı di er çalı malarda da ifade edilmi tir (241-247).

Bu noktada Tayvan'lı bir cerrahın deneyimini aktarmak gerekir: Dr. Hsu 1990 -2005 yılları arasında 2775 laparotomi yaptı ını ve bunların içinde 46 olguda (%1.7) beklenmedik bulgular saptadı ını ve bunların muhtemelen laparoskopik ile atlanaca ını belirtmekte ve bu açıdan tüm cerrahları uyarmaktadır (248). Bu ve benzeri uyarılara kar ın yöntemin hızla yaygınla tı ını söylemek gerekir. Öyle ki dalak koruyucu, splenik hiler lenf nodu yapılan laparoskopik olgu serileri (249), ileri evre olgularda laparoskopik gastrektomi serileri (250) ve laparoskopik pankreatikoduodenektomi serileri (251) yayınlanmaktadır.

Özellikle emk'de yntemin güvenilirli ini artırmak amacıyla laparoskopik sentinel lenf nodu i aretleme önerilmektedir (252-257). Yöntemin yanda sorunlarının çok olaca ı bilinen ya lı hastalarda da güvenle yapılabilece ini bi ldiren çalı malar mevcuttur (258-260). Rekonstrüksiyonun kolaylıkla yapılabilmesini sa lamak amacıyla mini laparotominin eklenmesi gerekti ini belirten yazarlar mevcuttur (261, 262).

Yöntemle ilgili olarak ö renme sürecinden de bahsetmek yararlı olacaktır. Ö renme sürecinin 50-90 olguda gerçekleş e bilece i çe itli çalı malarda belirtilmektedir (231, 263, 264).

## **2.8. Neoadjuvan Tedaviler**

### **2.8.1. Neoadjuvan Kemoterapi**

Mide kanserinde neoadjuvan kemoterapinin birkaç avantajı vardır. Bunlar biyolojik avantajlar (cerrahi sırasında daha az tümör ekilmesi) ve tümörün kemoterapiye olan duyarlılı ın ölçülebilme fırsatıdır. E er tümör kemoterapiye yanıt veriyorsa aynı tedavi postoperatif olarak da sürdürülebilir. Di er bir teorik avantajı ise R0 rezeksiyon oranının artmasıdır. Preoperatif radyoterapi için sa ladı ı avantaj daha küçük tedavi hacmi ve intakt tümör tarafından kom u yapıların yer de i tirmesi ile daha dü ük radyoterapi toksisitesine yol açmasıdır. Batı ülkelerinde mide kanseri olgularının büyük kısmının lokal ileri evre olgulardır (T3-4N0-2M0). Bu olguların ancak yarısına R0 rezeksiyon yapılabilmekte ve bu olgularında 2/3'ü 2-3 yıl içinde nüks etmektedir (265). Bu yüksek riskli hasta grubunda uzun

sürelisi sa kalım için en akıllıca strateji neoadjuvan kemoterapi olarak görülmektedir. Olası bu etkinin yanı sıra tümör boyutlarının küçülmesi ile rezektabilite ansının da artması beklenmektedir. Bu avantajların operatif ve postoperatif olası komplikasyonları arttırmadan ve hastanın genel durumunda bozulmaya neden olmadan elde edilmesi amaçlanmalıdır. Aksi halde rezeksiyon ansını arttırırken tümör progresyonuna neden olacak komplikasyonları ke ndi elimizle yaratmı oluuz (266). Yapılan çe itli faz II çalı malarda neo adjuvan kemoterapi ile rezektabilitenin %72-87 arasında arttı ı bildirilmektedir (267-272). Ancak yapılan pek çok faz II ve III çalı ma sonuçları rezektabilitede olumlu geli merden bahsederken genel sa kalım, hastalısız sa kalım gibi esas sonuçlar açısında n durumun çok de i medi i gözlenmi tir (273, 274). Bu gidi "Magic Trial" çalı masına kadar sürmü tür: bu geni , çok merkezli, prospektif randomize çalı manın ilk sonuçları son derece olumludur. Çalı mada ileri evre olgularda preoperatif 3 kür ECF (epirubicin, cisplatin ve 5-FU) uygulanmaktadır. Çalı manın di er kolunda yalnızca cerrahi uygulanan olgular vardır. 5 yıllık sa kalım açısından kemoterapi+cerrahi grubunda %36, cerrahi grubunda ise %23'ük sonuçlar elde edilmi tir (275).

ECF tedavisinin yerine yeni bir tedavi rejimi ile benzer bir çalı ma 1002 olgu ile ba latılmı ve 17 aylık ilk sonuçları yayınlanmı tır. Devam eden bu çalı mada 5 -FU yerine bir oral analogu olan capecitabine ve cisplatin yerine oxaliplatin ve epirubicin kullanılmaktadır (274). talya kökenli bir çalı mada da epidoxorubicin, etoposide ve cisplatinum ile preoperatif kemoterapi ve D2 disseksiyonla gastrektomi yapılarak %46'lık 7 yıllık sa kalım elde edilmi tir. Çalı mada yer alan olgu sayısı ne yazık ki 24'dür (276).

Sonuç olarak neoadjuvan kemoterapi ile unlar söylenebilir: bu tedavi formundan yararlanabilecek olgular özenle eçilmeli, tedavinin sonuçları gerek patoloji, gerekse di er tanı yöntemleri ile ortaya konabilmeli (örne in PET scan ile), RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group) kriterleri yanıt açısından uygulanmalı ve geni , çok merkezli, random çalı malar ile uygun tedavi rejimleri belirlenmelidir ( 277-279).

### **2.8.2. Neoadjuvan Radyoterapi**

Lokal ileri olgularda rezektabilite ansını arttırmak ve lokal ko ntrolü sa layabilmek için preoperatif radyoterapi ve kemoradyoterapi protokollerinin uygulanması mantıklıdır. Ancak, beklenen bu yararların tüm çalı malarda elde edildi ini söylemek mümkün de ildir. 370 olgulu bir Çin kaynaklı seride preoperatif 40 Gy radyoterapi uygulanan olgularda uygulanmayan olgulara göre 5 yıllık sa kalım %30.1, yalnızca cerrahi yapılan olgularda ise %19.8 olarak bulunmu tur. Radyoterapi yapılan grupta olguların %80'i rezektabl iken di er grupta ancak %62 olguya cerrahi uygulanabilmi tir (280). M.D. Anderson kökenli bir çalı mada da 149 olgudan preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda 3 yıl içinde lokorejyonel nüks oranı tedavi almayan gruba göre belirgin olarak dü ük bulunmu tur (281). Aynı merkezden bir ba ka çalı mada ise kemoradyoterapinin peritoneal yayılımı nedeniyle



ba arısız oldu u bildirilmektedir (282). Japonya'da ileri evre olgularda radyoterapi S -1 ve ciaplatinum ile ilgili randomize çalı malar halen devam etmektedir (283).

Neoadjuvan radyoterapi ile sa kalım ölçütlerin de iyile me sa landı nı gösteren objektif kanıtlar ne yazık ki elimizde yoktur. Bu konuda prospektif, randomize ve olgu sayısının yeterli oldu u çalı maların yapılması gerekti i açıktır (2).

### **2.8.3. Neoadjuvan mmunoterapi**

Yapılan üç randomize çalı mada da preoperatif immunoterapi ile sa kalımda iyile me sa lanamamı tır. Bu çalı malarda sırasıyla streptococcus pyogenes (OK -432), propionibacterium avidum KP-40 ve protein ba lıyan polisakkarid kullanımı tır (284-286).

## **2.9. Adjuvan Tedaviler**

### **2.9.1. Adjuvan Kemoterapi**

Mide kanserli olguların prognozu büyük ölçüde tanı anındaki evre ile ili kilidir. Emk'li olgularda kür oranları %80'in üzerinde iken T3N0 olguların ancak %50'si 5 yıl ya ayabilmelidir. N1-2 olgular için ise durum daha kötüdür. Cerrahi teda vi dı nda sistemik kontrolü sa layabilecek ek tedavilere gereksinim oldu u açıktır. Bu amaçla geçmi dekadlarda pek çok kemoterapi eması adjuvant amaçla uygulanmı ancak sonuçlar beklenildi i gibi olmamı tır. Öyle ki ba latılan pek çok prospektif randomi ze çalı ma elde edilen sonuçların olumsuzlu u nedeniyle kesilmek durumunda kalınmı tır (2).

Literatür taramasına dayanan 2002 yılından öncesine ait 5 meta -analiz incelendi inde radikal cerrahi sonrası uygulanan adjuvant kemoterapi ile istatistiksel olarak anlamlı olsa da sa kalımda çok farklı bir iyile me sa lanamadı ı görülmektedir. Özellikle lenf nodu pozitif olgularda bu yararın daha fazla oldu u belirlenmi tır (287-291).

Güncel meta-analizlerde ise sonuçlar u ekilde ifade edilmektedir: kütatif rezeksiyon yapılan olgulada 5-FU içeren adjuvan kemoterapi rejimleri incelenmi 22 randomize çalı mada 3, 5 ve 7 yıllık genel sa kalım verilerinde küçük bir iyile me gözlenmi tır. Hastalısız sa kalım sürelerinde ise bir iyile me yoktur (292). Çin'e ait oldukça büyük bir meta-analizde ise 3212 olguluk 15 çalı ma de erlendirilmi , sa kalım ve nüks açısından adjuvant kemoterapi için avantaj gözlenmemi tır (293). Liu ve ark.nın 4919 olguyu içeren meta-analizlerinde ise kütatif rezeksiyon sonrasında adjuvan tedavi g ruplarında istatistiksel anlamlı olsa da yalnızca cerrahi grubuna göre sa kalımda ve hastalısız sa kalımda minimal bir iyile me söz konusudur (294).Sun ce ark.nın meta-analizinde 1998-2007 yılları içindeki 12 randomize kontrollü çalı ma ele alınmı ve sa kalımda iyile me saptanmı tır. Yazarlar en olumlu sonuçların oral 5-FU ile elde edildi ini belirtmi lerdir (295).

Di Costanzo ve ark.nın faz III çalı masında ise PELF tedavisi (cisplatin, epirubicin, leucovorin ve 5-FU) 258 olguda uygulanmı ancak sa kalım açısından olumlu sonuç elde edilememi tir. Bu çalı ma talya'da birden fazla merkezde birden uygulanması ve olguların büyük kısmının lokal ileri evre olması açısından önemlidir (296). Devam etmekte olan bir çalı madan da söz etmek gerekir; Japonya'da sürd ürülen alı mada S1 (tegafurun oral aktif kombinasyonu), gimestat ( dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitörü) ve oxonic asit (5 - FU'nun gis toksisitesini azaltmak için kullanılmakta ve çalı maya 1059 hasta katılmaktadır. İlk 3 yıllık izlem sonuçları sa kalımda %10'luk iyile meyi i aret etmektedir (297). 2008-2009 yıllarında yayınlanan mide kanserinde kütatif rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi ile ilgili hemen tüm editoryal makalelerde sunulan ortak görü ; uygulanan çe itli kemoterapi rejimlerine kar ın elimizde bu tedavi modalitesinin mutlaka uygulanması gerekti ini gösterir yeterli kanıt ne yazık ki yoktur. Devam eden pek çok çalı maya kar ın 5 - FU'li kombinasyonlar halen en güvenilir emalar olarak görülmektedir (298-305).

ster preoperatif, ister postoperatif olsun ileri evre mide kanserlerinde sistemik kontrolü sa layacak cerrahi dı ı ek tedavilere gereksinim oldu u açıktır (306).

### 2.9.2. Adjuvan Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi uygulamalarının temelini lokorejyonel hastalı ın sa kalım üzerindeki olumsuz etkileri olu turmaktadır. Mide kanserli olguların otopsilerinde izole lokorejyonel hastalık %21 olarak belirlenirken. Hastalı ın herhangi bir ekilde nüks etti i olguların otopsilerinde ise lokorejyonel hastalık bulguları %57 -88 pozitif bulunmu tur (307). Bu açıdan mantıklı postoperatif radyoterapi çok mantıklı görülsede bazı noktaları da aydınlatmak gerekir: lenfadenektomilerin geni li i adjuvant tedavi modalitelerini de i tiri mi, D1 ve D2 diseksiyonlar arasında lokorejyonel nüks açısından fark var mı, evre göçü nedeniyle evre IIb olguların %75'i evre IV oluyor mu, D2 diseksiyon yapılan olgularda adjuvant tedavi ile ilgili randomize çalı maların sonuçları nelerdir? Bu soruları yeterince yanıtladı ımızda adjuvan radyoterapi uygulamaları daha ba arılı olacaktır (307, 308). Fiorica ve ark.nın 2006'ya kadar yapılan yayınlardan gerçekle tirdikleri meta -analizde 9 randomize kontrollü çalı manın sonuçları u ekildedir: kütatif rezeksiyon sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi ile 3 ve 5 yıllık sa kalımlar da iyile me sa lamaktadır, en iyi 5 yıllık sa kalım sonuçları kemoradyoterapi ile elde edilmi tir, tedaviye ba lı ölümlerde kemoradyoterapi ile artı görülmemi tir, yan etki oranı yüksektir ve preoperatif radyoterapi 3 ve 5 yıllık sa kalım oranlarını iyile tirmektedir (309). Kanada'dan yayınlanan bir çalı mada 4041 olgu retrospektif olarak incelenmi ve adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda özellikle evre III ve IVM0 olguların sa kalım açısından bu tedavi modalitesinden yararlandı ı belirtilmi tir (310). Yayınlanan son çalı malardan birinde de geride kalan midenin ı nlanmaması ve yalnızca saha ı nlanmasının yapılaması ile daha iyi sonuçlar elde edilece i ve komplikasyon oranının azalaca ı belirtilmektedir (311).

### 2.9.3. Adjuvan intraperitoneal Kemoterapi

Küratif gastrektomi yapılan olguların yaklaşık %50'sinde peritoneal karsinomatozis gelişmektedir. Sık görülen bu durumu engellemek amacıyla geçmişte de intraperitoneal kemoterapi yöntemleri gündeme gelmiştir. Bu çalışmalarda 5-FU, cisplatin ve mitomycin sıklıkla kullanılmıştır. Yöntem hipertermik uygulama ile güçlendirilmeye çalışılmıştır. Cisplatin ile sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlanamamıştır. Ancak, mitomycin ile yapılan üç randomize çalışmanın sonuçları tartışmalıdır. Bu üç çalışmada sağ kalımda iyileşme sağlandıını belirtmektedir (312-314). Yu ve ark.nın gerçekleştirdiği geniş, randomize kontrollü çalışmada 248 olgu yer almış ve rezeksiyon sonrasında mitomycin + 5-FU uygulanmıştır. intraperitoneal kemoterapi grubunda morbidite ve mortalite yüksek iken sağ kalımda istatistiksel anlamlı iyileşme sağlanamamıştır (315).

### 2.9.4. Adjuvan Kemoimmunoterapi

Adjuvan kemoterapi ile karılaştırılmalı kemoimmunoterapi çalışmaları yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, PSK ve OK-432 yer almaktadır. Levamisole ve PSK çalışmaları olumsuz sonuçlanmış, BCG ile sağ kalımda iyileşme sağlanmıştır (316). Yayınlanan iki geniş kemoimmunoterapi çalışmasında sağ kalım iyileşmesi saptanmış ancak, bu çalışmaların kontrol grupları yalnızca adjuvan kemoterapi olması nedeniyle sonuçlar tartışılabilir hale gelmiştir (317, 318). Yöntemin standardize edilebilmesi için geniş, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Uzun takipli ender çalışmalardan biri olan adjuvan 5-FU + Adriablastin + polyuridylic acid (immunomodilatör) çalışmasında 292 olgu randomize edilmiş ve özellikle T3-T4, N2 grubu hastalarda belirgin sağ kalım iyileşmesi olduğu bildirilmiştir (319).

### 2.9.5. Adjuvan Kemoradyoterapi

Adjuvan radyoterapideki amacın yeterli lokal kontrol sağlama olması, sistemik kontrolüne mutlaka sağlanması gerektiğinden yola çıkarak radyoterapi ile birlikte kemoterapi uygulaması da gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla genel olarak bir radyasyona duyarlı tıccı ajan olduğu düşünülen 5-FU içeren rejimler kullanılmıştır. Adjuvan kemoradyoterapinin popüler hale gelmesinin altında yatan temel unsur D1 diseksiyonunun özellikle batıda yaygın olarak gerçekleştirilmesi, olası lokal hastalık nüksünün bu tedavi modalitesi ile kontrol edilmesi beklenmektedir. Farklı kemoterapi rejimleri ile birlikte uygulanan radyoterapinin sağ kalımda iyileşme sağlayacağı düşünülerek pek çok tedavi denemesi denenmektedir: paclitaxel + cisplatin + radyoterapi (320), 5-FU + folinik asit + cisplatin + paclitaxel, 5-FU + folinik asit + cisplatin, 5-FU + irinotecan, 5-FU + cisplatin + docetaxel (321), 5-FU + leucovorin (D2 diseksiyonlu olgularda), oral UFT ile 5-FU karılaştırılmalı (322), 5-FU + cisplatin (323), S-1 +

cisplatin (D2 diseksiyonlu olgular) (324). Yapılan en büyük hasta sayılı randomize çalışmada (INT 0116) küratif rezeksiyon sonrasında 5-FU leucovorin ve radyoterapi uygulanmış ve sağ kalımda %10'luk bir iyileşme sağlanmıştır (325). Adjuvan kemoradyoterapi ile ilgili bir meta-analizde 2006'ya kadar yayınlanmış olan 9 randomize kontrollü çalışmaya analiz edilmiş ve sonuçlar elde edilmiştir: 1.radyoterapi tek başına veya kemoterapi ile kombine edildiğinde rezeksiyon sonrası 3 ve 5 yıllık mortalite oranlarını azaltmaktadır, 2.5 yıllık mortalite oranlarında ki en belirgin azalma postoperatif kemoradyoterapi çalışmalarında elde edilmiştir, 3.oluşan yan etkilerin fazlılığınabası olarak tedaviye başlı ölüm oranlarında kemoradyoterapi gruplarında artış gözlenmiştir, 4.preoperatif radyoterapi uygulamaları güvenlidir ve 3-5 yıllık mortaliteyi azaltmaktadır (309).

Sonuç olarak kemoradyoterapinin adjuvan amaçla kullanımıyla ilgili randomize çalışmalar devam etmekte, özellikle yüksek riskli, lokal nüksün gelişme olasılığı yüksek olan lokal ileri evre olgularda adjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir. Ancak, bu tedavi modalitesinin D0 –D1 diseksiyon yapılan olgularda standart uygulama haline geldiğini söylemek mümkündür (326).

## **2.10. İlerlemi Hastalıkta Tedavi**

Birçok hasta (%20-30) evre IV olarak başvurmaktadır ve önce lokalize hastalık zannedilen hastaların tam bir evreleme sonrasında ek olarak %28-37'sinin metastatik olduğu saptanmaktadır. Evre IV hastalar için beş yıllık sağ kalım sifırı yakındır. Yeni tanı konulan önemli bir hasta grubu böylece inkürabı olmaktadır. Mide kanserinde genel kür oranının düşük olması ve birçok hastada başlangıçtaki ilerlemi hastalık nedeniyle mide kanserinin tedavisinde palyasyon önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle palyatif tekniklerin uygun biçimde anlaşılması ve uygulanması gereklidir.

En uygun palyasyon, belirtileri rahatlatıp ortadan kaldırırken hastanın yaşam kalitesini bozmadan en az morbiditeye neden olmalıdır. Sağ kalımın uzatılması palyasyonun amacıdır, fakat palyasyon gastrointestinal kanama veya gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi dükkün hale getiren ve yaşamı tehdit edebilecek dolayısıyla sağ kalımı azaltabilecek sorunları giderebilir.

### **2.10.1. İlerlemi Hastalıkta Cerrahi Tedavi**

İleri evre olgularda palyasyon dışı rezeksiyon girişimleri denenmiştir. Park ve ark. 72 olguluk serilerinde nonpalyatif rezeksiyon yaptıkları olgularda sağ kalımın ortalama 12 ay olduğunu, rezeksiyon yapılmayan olgularda ise 4.8 aylık ortalama sağ kalım saptadıklarını bildirmiştir (327). Yazarlar özellikle olguların iyi seçilmesi gerektiğini mortalite ve morbidite oranı yüksek olan bu girişimlerin ancak performans statüsü iyi olan olgularda uygulanması gerektiğini ifade etmektedirler. Benzer bir çalışmada da olgu sayısı küçük (88) olmakla

birlikte aynı sonuçlar elde edilmiş rezeksiyon yapılan ileri evre olgularda sağ kalım ortalama 12 ay olarak belirlenmiştir (328). Japonya kaynaklı bir çalışmada evre IV 128 olguda nonpalyatif rezeksiyon yapılmış ve ortalama sağ kalım 14.6 ay, 5 yıllık sağ kalım ise %4.7 olarak bildirilmiştir (329).

İleri evre olgular için diğer önemli sorunda karaciğer meta stazlarıdır. Bu olgular için kolorektal kanserlerde olduğu gibi rezeksiyon yapılmalı mı sorusuna pek çok çalışmada ile yanıt aranmıştır. 18 olguluk bir Japon çalışmasında senkron hepatik metastazı olan peritoneal veya ekstraabdominal metastazı olmayan olgularda yapılan hepatektomilerde 1, 2, 3 ve 5 yıllık sağ kalımları şu şekilde bulunmuştur: %56.3, 36.5, 27.3 ve 27.3 (330). Brezilya'da aynı gerekçeler ve aynı seçim kurallarıyla 9 olguya yapılan hepatektomi mortalite %33 bulunmuştur (331). Almanya kökenli 24 olguluk bir seride ise yapılan hepatektomide 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalımlar %38, 16 ve 10 olarak saptanmıştır (332). Cheon ve ark. ise 41 olguda senkron gastrektomi ve hepatektomi yapılan hastaların retrospektif incelenmesinde 5 yıllık sağ kalımı % 20.8 olarak bildirmişlerdir (333). Senkron ve metakron hepatik metastazlı olgulardaki rezeksiyon sonuçlarını bildiren Koga ve ark. nin çalışmasında ise 5 yıllık sağ kalım oranının yalnızca soliter hepatik metastazlı olgular için mümkün olduğu, multipl metastazlı olguların multimodal yaklaşımlarla tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (334). Hepatik metastazlı olgularda yapılan rezeksiyonlarla ilgili bir derlemede Ken ve ark. 2005 yılına kadar yayınlanan 12 çalışmayı incelemiş ve sonuçların hiç de yüz güldürücü olmadığını ifade etmişlerdir. İncelenen olguların ancak %11'i 5 yıllık sağ kalıma ulaşmıştır. Yazarlar olguların çok iyi seçilmesi gerektiğini belirtmekte ve şu kriterleri koymaktadırlar: 1.senkron hepatik metastazı olan ve peritoneal veya uzak metastazı olmayan olgular, 2.herhangi bir başka metastatik lezyonu olmayan metakron hepatik metastazlı olgular, 3.rezeksiyon sonrasında yeterli hepatik fonksiyonlara sahip olabilecek olgular, 4.soliter hepatik metastazlı olgular ve 5.kabul edilebilir rezeksiyon zamanlamalı olgular rezeksiyondan fayda görebilirler (335).

Bir başka önemli ileri evre durumda peritonitis karsinomatozadır. Bu tür olgularda ortalama sağ kalım süresi 3.1 ay olarak bildirilmektedir (336). Bu olgularda sitoredüktif cerrahi ile birlikte hipertermik kemoterapi uygulamaları gerçekleştirilmektedir. 37 olguluk bir Fransız çalışmasında da sitoredüktif cerrahi sonrası mitomycin -C ve cisplatinum uygulanmış ve 15 aylık ortalama sağ kalım elde edildiği bildirilmiştir (337). Olgu düzeyinde gerçekleştirilen bu çalışmaların standardize edilerek randomize kontrollü çalışmalar haline gelmesi gerekir (336).

Nüks hastalıkta ise cerrahi tedavi çok az olguda gerçekleştirilebilmektedir. Song ve ark. nin 347 nüks olgulu serilerinde ancak 61 olguya cerrahi girişim yapılabildiği, bu 61 olgudan ancak 15'ine tam rezeksiyon yapılabildiği ifade edilmektedir (338). Bu 15 olgunun ortalama sağ kalımları 52.2 ay olarak belirlenirken diğer olguların ortalama sağ kalımları 13.1 ay olmuştur. İspanya'dan yayınlanan bir makalede ise nüks saptanan 46 olgudan ancak 5'ine rezeksiyon yapılabildiği ve ortalama sağ kalım 26 ay olarak bulunmuştur (339).

## 2.10.2. İlerlemeli Hastalıkta Kemoterapi

Öncelikle sorgulanması gereken ileri evre hastalıkta kemoterapi faydalı mıdır? Nu soruya yanıt arayan 4 randomize çalışmada sağ kalım açısından belirgin fayda sağlanmıştır (340-342). Kemoterapi uygulanmayan olgulara ciddi destek tedavisi uygulanmış ancak bu gruplarda sağ kalım ortalama 3-5ay arasında derken kemoterapi uygulanan gruplarda sağ kalım ortalaması 8-11 ay arasında olmuştur. Elde edilen bu sağ kalım yararına karşın elbette yaşam kalitesi de sorgulanmalıdır. Kemoterapi ve destek tedavisinin karşılaştırıldığında seride kemoterapi grubunda destek tedavisi grubuna göre daha konforlu bir yaşam avantajı yokken, kabul edilebilir yaşam kalitesi süresinin destek tedavisi grubuna göre 4 ay daha fazla olduğu bildirilmiştir (342).

İleri evre hastalıkta kemoterapi uygulamalarının ana ajanı 5-FU'dir. Bu konuda yayınlanmış çok fazla yayın vardır. Geçmişte bu olgularda ortalama sağ kalım süreleri 6-10 ay arasında derken mekte iken yeni kullanıma giren irinotecan, taxanlar (docetaxel, paclitaxel), oxaliplatin ve oral fluoropyrimidinler (capecitabine, S-1) sayesinde ortalama sağ kalım süreleri uzamaktadır (343-345). Ancak, ortalama sağ kalımdaki bu iyileşme ne yazık ki 1-2 ayla sınırlıdır ve sağ kalım ortalamaları ancak 12 aya kadar uzayabilmektedir (346). Güncel çalışmalarını özetleyerek durumu daha iyi anlamak mümkündür. Günlük haftalık aralarla uygulanan capecitabine + oxaliplatin + irinotecan ile 12 aylık ortalama sağ kalım (347), oxaliplatin ile 9.8 ay (348), 5-FU + leucovorin + oxaliplatin + irinotecan ile 11.9 ay (349), 5-FU + leucovorin + paclitaxel + cisplatin ile 9.6 ay (350), 10.5 ay (351), 12.7 ay (352), paclitaxel + cisplatin ile 11 ay (353), 9.1 ay (354), 12.1 ay (355), 8.7 ay (356), irinotecan + oxaliplatin ile 9.5 ay (357), oral fluoropyrimidin + cisplatin ile 10.2 ay (358), paclitaxel + S-1 ile 12 ay (359), 13.9 ay (360), 9.5 ay (361), 13.5 ay (362), docetaxel + S-1 ile 15 ay (363), 13.7 ay (364), capecitabine + oxaliplatin ile 10.5 ay (365), oxaliplatin + capecitabine + epirubicin ile 10.1 ay (366) süreleri saptanmıştır. Tüm bu derken ik çalışmaların içinde halen en gözde olanı oral fluoropyrimidine (S-1 veya capecitabine) ve platinum kombinasyonudur (367-369).

Taxane grubu ilaçların intraperitoneal uygulaması ile ilgili hayvan çalışmaları sonuçları bildirilmekte ve olumlu gelişmeler ifade edilmektedir (370).

Özellikle kolorektal kanser için uygulamaya konulan yeni moleküler hedef ajanlarının (becacizumab, cetuximab, panituzumab) ileri evre mide kanseri içinde uygulanmaya başlandı ve ilk sonuçlarının önümüzdeki yıl açıklanacağını belirtmek gerekir (367, 371-373). Bu alandaki çalışmalar hızla ilerlemekte ve daha yeni moleküler hedef ajanları (gefitinib, matuzumab gibi) ortaya çıkmaktadır (374).

### 2.10.3. Palyatif Cerrahi Tedavi

ileri mide kanserinin cerrahi palyasyonu rezeksiyon veya bypass veya di er giri imlerle kombinasyonlarını içerir. En iyi palyatif yakla ımı belirlemek için tam bir evreleme gerekir.

Endoskopik yolla yapılan palyasyon peritoneal hastalık, karaci er metastazları, ileri nodal metastazlar veya asit ve kanama veya proksimal ya da distal obstrüksiyonlu hastalarda uygun olabilir. Hem morbidite hem de mortalite bu ya am beklentisi kısa hastalarda oldukça yüksektir. Kunisaki ve ark. nın 164 olguluk palyatif rezeksiyon serisinde olguların ortalama sa kalımı 9 ay olarak bulunmu tur (375). Meksika kaynaklı bir çalı mada palyatif rezeksiyon yapılan 71 olguda morbidite %32.4, mortalite ise %8.5 olarak saptanmı tır. Ortalama sa kalım ise 12.4 aydır (376). Lazer rekanalizasyonu veya stentli ya da stentsiz basit dilatasyon obstrüksiyonun tedavisinde kullanılabilir. Periyodik aralıklarla endoskopi tekrarlanabilir. Gastrik çıkı obstrüksiyonu nedeniyle stent yerle tirilen hastalar sıklıkla katı veya yarı katı besinler alabilir ve ölmeden önce ba k a bir giri ime gerek duymazlar.

Palyatif rezeksiyon için hasta seçimi karma ıktır. Performansı mükemmel hastalarda deneyimli cerrahlar palyatif distal gastrektomiye en az morbidite ve kabul edilebilir mortalite oranları ile gerçekle tirebilir. Ancak palyatif total gastrektomi veya özofagogastrektomiye dikkatle yakla ılmalıdır, çünkü bu giri imlerin morbiditesi daha yüksektir.

Her ne kadar rezeksiyon ideal palyasyon sa lasa da olguların bir kısmında da by -pass i lemleri gerekebilir. Aslında bu olguda azımsanmayacak kadar çoktur. Bu tür olgularda hastanede kalı süresini uzatmadan yapılacak en etkili by -pass i lemi ile i lemi tamamlamak gerekir (377).

### 2.10.4. Di er Palyatif Tedaviler

Karaci er metastazlarında radyofrekans ablasyon tedavisi uzun bir süredir hem palyasyon hemde küratif amaçla uygulanmaktadır (378). Aynı amaçla embolizasyonda cerrahiye göre daha az invaziv yöntemler olarak uygulanmaktadır (379).

Özellikle durdurulamayan kanama gibi ileri evrenin önemli sorunlarında radyoterapi uygulaması denenmi tir. Hashimoto ve ark.nın 19 olguluk palyatif radyoterapi serisinde kanama kontrolü %68.4 sa lanmı ve radyoterapi uygulaması sonrasında ortalama sa kalım 3.4 ay olarak bildirilmi tir (380). Kanama, giderilemeyen a rı ve obstrüksiyon bulguları olan 37 olgunun yer aldı ı bir di er seride tedavi sonrası olguların %70'inde semptomları n geriledi i bildirilmi tir (381).

## 2.11. Mide Lenfoması

Mide adenokarsinom sıklı ındaki azalmanın aksine non-Hodgkin lenfomanın adenokanserden sonra midenin ikinci en sık görülen malignitesi olarak sıklı ı sürekli olarak artmaktadır. Hem mide lenfoması hem de MALT lenfomanın gelişimine neden olan ajan olarak H. pylori suçlanmaktadır. Gastrointestinal lenfomaların 2/3'ünü mide lenfomaları oluşturur. Hastaların ortanca yaşı 63'dür. Başlangıçta en sık rastlanan belirtileri ağrı (%68), kilo kaybı (%28), kanama (%28) ve düzensizlik (%16). Obstrüksiyon, perforasyon ve masif kanama nadirdir.

Endoskopinin gelişiminden önce lenfo tanısı ameliyat sırasında konulurdu. Bugün, endoskopi olguların yaklaşık %80'inde doğru tanı konulmasını sağlamaktadır. Lezyonların çoğu distal midede yerleşik ve yerel olarak submukozal infiltrasyonla yayılır. Tanı konulduğunda hastalığın yaygınlığını saptamak için dikkatli bir tarama, fizik muayene yanı sıra rutin laboratuvar incelemeleri, kemik iliği biyopsisi, akciğer grafisi, toraks, abdomen ve pelvik BT yapılmalıdır. Patolojik inceleme olguların çoğunun B hücreli non-Hodgkin lenfoma olduğunu gösterir ve diffüz histiyositik tip egemendir. Hastalık modifiye Ann Arbor evreleme sistemine göre sınıflandırılır. Histolojik grade ve patolojik evre sağ kalım tayininde etkili iki başlımsızdır.

MALT lenfon-masının tedavisi tipik olarak antiasitler (proton pompası inhibitörleri veya H2 reseptör blokörleri), metranidazol ve diğer antibiyotiklerden oluşur. Hem gerileme veya rekürrensi saptamak hem de H. pylori tedavisinin ne zaman tekrarlanacağını tayin etmek için hastalara yakın endoskopik izlem yapılmalıdır. Eksternal radyoterapi ve/veya kemoterapi antibiyotikle eradikasyona yanıt vermeyenler ve yüksek riskli hastalara (lenf nodu metastazı olanlar veya kromozomal translokasyonu olanlara) önerilmektedir. MALT lenfomalı hastalara rezeksiyon nadiren uygulanmaktadır.

Mide lenfoması tedavisi kurumlar arasında değişmekte, bazı merkezler tek başına cerrahi önerirken, sayısı gittikçe azalan diğer merkezler sadece kemoterapi ve radyoterapi önermektedirler. Bazı olgularda tanıyı kesinleştirmek için cerrahi gerekebilir. Yerel hastalıkta cerrahi küratif olabilirse de, rezeksiyon edilen hastaların yarısında kemoterapi gerekmektedir. Cerrahi ile daha kesin bir evreleme sağlansa da bu rezeksiyon için yeterli bir neden değildir. Eğer cerrahi yapılacaksa lenfomanın tuttuğu alanın gross olarak çıkarılmasına, fakat geride gross olarak sağlam bir mide bırakılmasına özen gösterilmelidir. Kür için negatif cerrahi sınır gerekli değildir. Önce cerrahi yapılan hastaların çoğu kemoterapi almaktadır. Ann Arbor evre IE ve IIE mide lenfomalı hastalarda tek başına kemoterapi ile on yıllık sağ kalım oranı %80'dir.



## 2.12. Mide Karsinoidleri

İlk kez 1923'de bildirilen mide karsinoidleri nadirdir ve diğer karsinoidlerden farklıdır. İlk bildirimlere göre mide karsinoidleri tüm karsinoidlerin %2'sini kapsarken, bugün mide karsinoidleri tüm karsinoidlerin %5'ini oluşturmaktadır. Olgu bildirimlerinin güncel verileri de bu tümörlerin sıklığının arttığını göstermektedir.

Mide karsinoidleri mide fundusunun enterokromaffin benzeri hücrelerinden köken alır. Farelerde proton pompası inhibitörleri ile karsinoid gelişiminin gösterilmesi sayesinde mide karsinoidleri daha iyi tanınmaktadır. Belirtileri farklı olsa da; ancak bunlar diğer bulguların taranması sırasında mide fundusundaki sarı nodüller insidental olarak saptandığında ortaya çıkarılırlar.

Mide karsinoidleri üç tip olarak sınıflandırılır: Tip I karsinoidler tip A kronik atrofik gastritle ilişkilidir, tip II karsinoidler multipl endokrin neoplazi-I (MEN-I) ile beraber Zollinger Ellison Sendromu ile ilişkilidir ve tip III sporadik mide karsinoidleridir. Tip I karsinoidler en sık görülendir (%65-83) ve kadınlarda daha çoktur. Bu hastalar tipik olarak yüksek plazma gastrin düzeyi ve düşük mide asidi üretimi gösterirler. Makroskopik incelemede, lezyonlar multisentrik, küçük (<1 cm) ve fundusta yerleştiklidir. Genelde yavaş büyürler ve nadiren diğer organlara metastaz yaparlar. Tip II karsinoidler MEN-I ile beraber Zollinger Ellison Sendromu ile ilişkilili olsalar bile, fundus yerleşimli, multisentrisite, artmış plazma gastrin düzeyi ve küçük çap gibi tip I karsinoidine benzer özellikler gösterirler. Sporadik olan tip III karsinoidler olguların %23'ünü oluşturur ve daha çok erkeklerde (%80) görülür; tanı anında ortalama yaş 49'dur. Hastalar ciltte kızarıklık, bronkospazm, kaşıntı ve göz yaşarması gibi histamin salınımına bağlı belirtiler gösterirler. Diğer iki tip karsinoidin aksine sporadik tümörler soliter, sıklıkla büyük (2-5 cm) ve antrum ya da fundusta yerleşirler. Dahası, tip III karsinoidin doğal gelişimi sırasında %50'ye varan oranlarda hepatik metastaz görüldüğünden daha agresiftir.

Mide karsinoidlerine biyokimyasal ve histolojik olarak tanı konulur. EUS dahil, üst gastrointestinal endoskopi lezyonun çapı, sınırı ve yerleşimini belirlemek için gereklidir. Bu belirlemede duodenumda dikkatle araştırılmalıdır. Mide karsinoidinden tüpü edilen olgularda displazi belirtisi, mukozal atrofi ve mukozal invazyonun derecesini saptamak için geniş mide biyopsileri yapılmalıdır. Tanı ile yapılan biyopsi sayısı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Karaciğer metastazları, başka organ tutulumu ve nodal tutulumu görmek için abdominopelvik BT gereklidir.

Mide karsinoidinin tipi yapılacak tedaviyi belirler. Tip I ve tip II hastalar ve 1 cm'den küçük, 3-5 lezyondan daha az sayıda tümörlerde tedavi endoskopik polipektomi veya endoskopik mukozal rezeksiyon ve her 6 ayda bir endoskopik izlemle ibarettir. Rekürrent veya multifokal hastalık ve yüksek gastrin düzeyi olan genç hastalarda antrektomi veya lokal eksizyon uygulanabilir. Birçok lezyonu olan yaşlı hastalar diğer lezyonlar küçük se izlenebilir. Yaygın ve rekürrent hastalıkta hastanın yaşı ve hastalığın gidişine bağlı olarak tamamlayıcı

gastrektomi yapılabilir. Tip III olgularda ise tümör çapına ba lı olarak lenfadenektomi ile beraber en-blok rezeksiyon uygulansa da yüksek karaci er metastaz oranı bu tedaviyi tartı malı hale getirir.

Mide karsinoidli olgularda prognoz tipe ba lı olarak de i mektedir. Tip I ve II'lerde 5 yıllık sa kalım %60-75 arasında iken tip III hastalıkta %50'den daha azdır. izlemde plazma kromogronini, plazma gastrin ve üriner 5-HIAA düzeyleri takip edilir.

### **2.13. Midenin Gastrointestinal Stromal Tümörleri (G ST)**

G ST'ler midenin en sık görülen mezanzimal tümörleridir. Ancak tüm mide tümörlerinin %1'in den azını oluşturlar (468). Myenteric ganglion hücrelerinden köken alırlar. ABD'de her yıl yaklaşık 5000 yeni olgu görülmesi beklenmektedir (382).

Gastrointestinal kanaldaki bu tümörler için mide en yaygın görülen (%40) yerleşim yeridir ve bunu ikinci sırada ince barsaklar izler (%32). Erkeklerde biraz daha sık görülürken ortalama ya 63'dür. Önde gelen belirtiler arasında kanama (%38), karın ağrısı (%11.8), rüptür (%1) görülürken, %12 hastada herhangi bir belirti görülmez. Tümör boyutu mitoz endeksi ve yerleşim yeri malignite potansiyelini ve nüks yeteneğini belirleyen en önemli unsurlardır (383). Olguların yaklaşık %44'ü malignite açısından yüksek riskli iken, %24'ü orta, %32'si ise düşük risklidir (384). Yayılım yolları temel olarak hematojen ve lenfoidir.

Bu tümörlerin midedeki yerleşimine bakmaksızın R0 rezeksiyon en iyi tedavi seçeneğidir. Bu tedavi ile %55-65'lik 5 yıllık sağ kalım sağlanabilir. Olguların %20-40'ında intraabdominal yayılım görülebilir. Nüks olgularda cerrahi tedaviden kaçınmamak gerekir. Nüks olgularda sağ kalım 9-20 ay arasında de i mektedir (382).

### **2.14. izlem**

Mide kanserinin küratif rezeksiyonunu takiben ilk iki yıl boyunca hastaları her üç ayda bir görmek gerekir. Her izlemde dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile beraber laboratuvar testleri (tam kan sayımı ve karaci er fonksiyon testleri) yapılmalıdır. Akci er filmi her 6 ayda bir ve abdominopelvik BT ise ameliyattan 6 ay sonra ve sonrada yılda bir kez uygulanmalıdır. Endoskopi, subtotal gastrektomi geçirenlerde birinci yılın sonunda ve 4-5 yıl boyunca da her yıl yapılmalıdır. Protokollere ba lı tedavi alan hastalar daha sık evreleme izlemine tabii tutulabilir, fakat bunun hastanın sağ kalımını etkilediği kanıtlanamamıştır. Hastaları daha sıkı izlemek için en önemli neden postgastrektomi sekelleri ile mücadele etmek ve klinik çalı malarda hastalara ait sağ kalım ve rekürrens verilerini doğru biçimde elde etmek olabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

01.01.1995 ile 31.05.2009 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD bünyesinde mide kanseri tanısı ile çeşitli cerrahi muhadeleler gerçekleştirilen 204 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların yaşı, cinsiyet, başvuru semptomları, tümör lokalizasyonu, T, N,M, evre, tümör diferansiyasyonu, histolojik tipleri, tümör çapı, vasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı, yapılan cerrahi işlem rezeksiyon tipi, diseksiyon tipi, dissekte edilen toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodlarının toplam lenf nodlarına oranı, cerrahi komplikasyonlar, cerrahi mortalite, adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi, diğer adjuvan tedaviler, primer kemoterapi, radyoterapi, sağ kalım süreleri değerlendirildi. Elde edilen bu bulguların sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak belirlendi, sağ kalım süreleri (3 ve 5 yıllık) elde edildi.

Olguların sağ kalım süreleri hem tıbbi kayıtlardan hemde çeşitli iletişim araçları kullanarak belirlendi. Bu açıdan takip dışı olgu olmadı.

İstatistiksel analizler "SPSS 15.0 for Windows" paket istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi.

#### 4. BULGULAR

Cerrahi müdahale yapılan 204 olgunun 129'u erkek, 75'i kadındı (1.7/1). Olguların ya ortalaması 62.3 (28-87) yıl olarak belirlendi. Ya ların dekadlara göre dağılımında yı ılımının özellikle 6., 7. ve 8. dekada oldu u görüldü. Bu olgulardan 131'ine adenokarsinom tanısı ile kütatif rezeksiyonyapılırken, 59'una tanısal veya palyatif cerrahi i lemler yapıldı ı görüldü, geri kalan 14 olguda ise histolojik tanıların gist, lenfoma ve karsinoid tümör oldu u görüldü

**Tablo 3.** Cerrahi İ lemler Yapılan Olgular.

Toplam Olgu Sayısı	204
Kütatif Rezeksiyon	131
Palyatif, Tanısal İ lemler	59
G ST, Lenfoma, Karsinoid	14

Kütatif Rezeksiyon yapılan 131 olgunun de erlendirilmesinde 85'inin erkek, 46'sının kadın oldu u belirlendi (1.9/1). Bu olguların ya ortalaması 67.8 idi (28-87).

Ba vuru semptomlarının dağılımı öyleydi:

**Tablo 4.** Ba vuru Semptomları.

<b>Semptomlar</b>	<b>Sıklık</b>	<b>%</b>
Karın Ağ rısı	69	33.8
Kilo Kaybı	38	18.6
Kusma	21	10.3
Kanama	18	8.8
Halsizlik	13	6.4
Bulantı	12	5.9
İ tahsızlık	10	4.9
Yanma	9	4.5
İ ikinlik	9	4.5
Yutma Güçlü ü	8	3.9
Hazımsızlık	3	1.5
Sırt Ağ rısı	3	1.5
Ek iyme	3	1.5
İ shal	2	0.9
A ız Kokusu	1	0.5
Ge irme	1	0.5
A za Ek i Su Gelmesi	1	0.5

Tümörün lokalizasyonu açısından olguların dağılımı şöyleydi:

**Tablo 5.** Tümörün Yerleşim Yeri.

Kardiya	23
Korpus	45
Antrum	55
Diffüzyonfiltratif	8

Tümör çapına bakıldığında ortalama çapın 5.9 cm (0.5 -17.0) olduğu belirlendi.

Yapılan cerrahi işlemler açısından olguların dağılımı aşağıdaki gibiydi:

**Tablo 6.** Yapılan Cerrahi İşlemler

	<u>Olgu Sayısı</u>
Total Gastrektomi	65
Distal Subtotal Gastrektomi	61
Hemigastrektomi	3
Proksimal Subtotal Gastrektomi	2

Ameliyat ve patoloji raporlarının incelenmesinde cerrahi teknik açısından rezeksiyon işlemlerine standart olarak omentektominin eklendiği, lenf nodu diseksiyonunun cerrahlara başlatıldığı ve bu açıdan klinikte standart bir cerrahi tekniğin olmadığı, diseksiyon tiplerinin cerrahattan cerraha değiştiği, cerrahi işlemlerin standardize edilmediği gözlemlenmiştir.

Tümörün organ invazyonu yaptığı olgularda rezeksiyon genişletilmiş, total gastrektomiye standart olarak splenektomi eklenmemiştir. Rekonstrüksiyon konusunda da aynı şekilde standardize edilmiş bir yaklaşım yoktur.

Olgulardan 85'inde D1 diseksiyon 46'sında ise D2 diseksiyon yapılmış, ancak D2 diseksiyon yapılan olguların çoğunda lenf nodu bölgeleri incelenmemiş ve patolojik açıdan da bu yönde bir inceleme ve raporlama yapılmamıştır.

Yapılan rezeksiyonların 112'si R0, 19 tanesi ise R1 rezeksiyondur.

Patolojik değerlendirilmede histolojik tip olarak olgular şu şekildedir:

**Tablo 7.** Olguların Histolojik Tipleri.

	<u>Olgu Sayısı</u>
Adeno karsinom	106
Taılı Yüzük Hücreli	12
Tübüler Tip	9
Müsinöz Tip	3
Papiller Tip	1

Diferansiyasyon açısından ise:

**Tablo 8.** Diferansiyasyona Göre Olguların Dağılımı.

<u>Diferansiyasyon</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
Yüksek	26
Orta	33
Az	69
İndiferansiyasyon	3

Perivasküler ve perinöral invazyon varlığı açısından olguların dağılımı şu şekildeydi:

**Tablo 9.** İnvazyon Varlığına Göre Olguların Dağılımı.

	<u>Var</u>	<u>Yok</u>
Perivasküler invazyon	85	85
Perinöral invazyon	46	46

Ortalama dissemine edilen lenf nodu sayısı 18.6 (2-41) olarak belirlenirken, lenf nodu metastazı saptanan olgularda ortalama metastatik lenf nodu sayısı 7.4 (1-36) idi. Metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranının kategorik dağılımı ise şu şekildeydi:

**Tablo 10.** Metastatik Lenf Nodlarının Toplam Dissemine Edilen Lenf Nodlarına Oranı.

<u>MLN/TLN</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
%30	37
%30-60	29
%60	45

Cerrahi işlemler sonrasında 20 (%15.2) olguda komplikasyonlar görüldüğü gözlemlendi:

**Tablo 11.** Komplikasyonlar.

<u>Komplikasyonlar</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	12
Yara Ayrılması (Eviserasyon)	1
Alt Solunum Yolları Enfeksiyonu	6
Intraabdominal Abse	1
Anastomoz Kaçağı	7
MOF	1
Böbrek Yetmezliği	1
DVT	1

Cerrahi mortalite (post-op 30 gün içinde) ise 10 (%7.6) olguda görüldü. Anastomoz kaçığı görülen 6 olgu, alt solunum yolları enfeksiyonu gelişen 3 olgu, MOF gelişen 1 olgu postoperatif dönemde kaybedildiler.

Olguların 57'sinde postoperatif adjuvan kemoterapi uygulandı. Kemoterapi rejimlerinin büyük kısmı 5-FU + leucovorin içerikli rejimlerden oluşuyordu: 5-FU + leucovorin 42 olgu, 5-FU + cisplatin 11 olgu, 5-FU + Mitomycin-C 4 olgu.

Olgulardan 2'sinde adjuvan radyoterapi uygulandı ve belirlendi. Bu iki olguda distal cerrahi sınırdaki mikroskopik tümör saptanan olgulardı. İleri evre 2 olguda da intraperitoneal hipertermik kemoterapinin postoperatif uygulandı ve belirlendi.

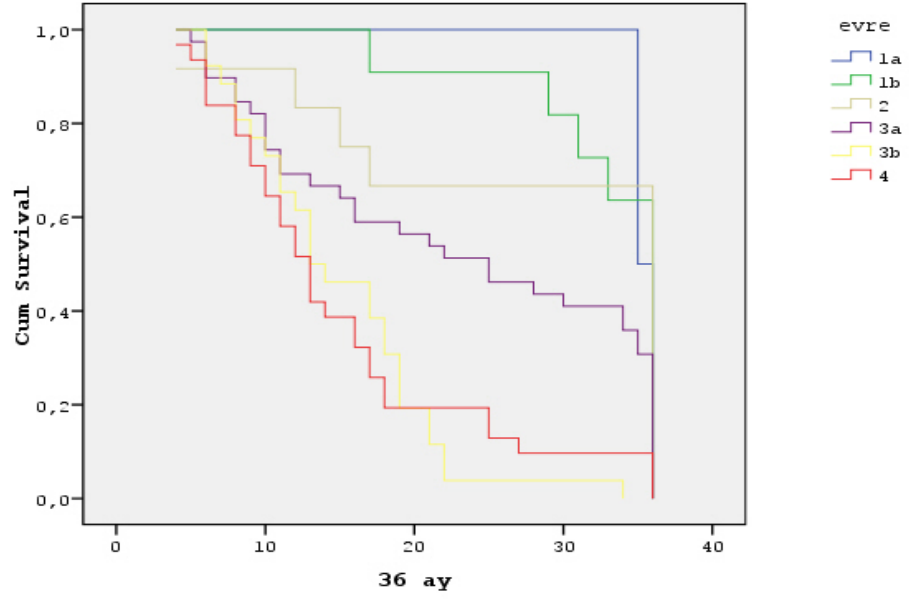
Analiz edilen verilerin sağ kalıma etkisini incelemek için gerçekleştirilen Linear Lojistik Regresyon analizinde "evre" ve "metastatik lenf nodunun toplam lenf nodlarına oranı" sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı etki yapan faktörler olarak belirlendi ( $p < 0.05$ ).

Kaplan-Meier Sağ Kalım analizinde 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları evrelere göre şu şekilde belirlendi:

**Tablo 12.** Olguların 3 ve 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları.

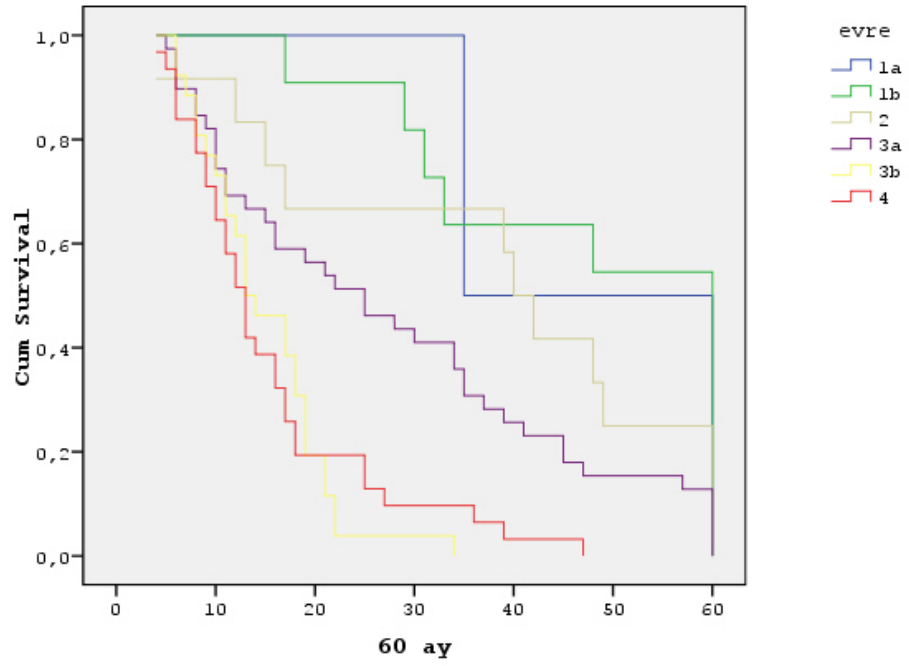
<b>Evre</b>	<b>Olgu Sayısı</b>	<b>3 Yıllık</b>	<b>5 Yıllık</b>
<b>Ia</b>	2	98.6	79.1
<b>Ib</b>	11	91.3	78.3
<b>II</b>	12	77.7	61.8
<b>IIIa</b>	44	63.8	46
<b>IIIb</b>	30	41.3	24.8
<b>IV</b>	32	41.6	25.8
<b>Genel</b>	131	52.7	41.3

Survival Functions



ekil 6. Olguların 3 Yıllık Sa kalım E rileri (Kaplan -Meier).

Survival Functions



ekil 7. Olguların 5 Yıllık Sa kalım E rileri (Kaplan -Meier).



Genel izlemde olguların 93'ü hayatını kaybederken 38'inin hayatta olduğu belirlendi.

Palyatif veya tanısal işlem yapılan 59 olgu incelendiğinde ise bu olguların 40'ının erkek 19'unun ise kadın olduğu belirlendi (2.1/1). Bu olguların yaş ortalaması 61.6 (37 -85) yılı idi. Olguların yapılan cerrahi işlemlere göre dağılımı şöyleydi:

**Tablo 13.** Non-Küratif Cerrahi İşlemlerin Dağılımı.

<u>Yapılan Cerrahi İşlem</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
Beslenme Amacıyla Ostomi	21
İleus Nedeniyle Laparotomi	16
By-Pass Cerrahisi	13
Laparotomi ve Diğer İşlemler	9

İzlemde bu olguların ortalama sağ kalımının 5 (1 -27) ay olduğu belirlendi. Olguların 13'üne kemoterapi uygulandı ve izlendi. Olgulardan 18'inde (%30.5) postoperatif komplikasyon gözlenirken, en sık görülen komplikasyon cerrahi alan enfeksiyonu idi (10 olgu, %16.9). Olgulardan 4'ünün (%6.7) oluşan komplikasyonlar nedeniyle postoperatif dönemde kaybedildiği belirlendi.

G ST ve diğer tanımlarla opere edilen olgulardan 8'i G ST tanısıyla, 1 tanesi karsinoid tümör ve 5 olguda lenfoma tanısı ile opere edilmiştir. Yapılan cerrahi işlemler şu şekilde idi:

**Tablo 14.** Adenokarsinom Dışı Tanı ile Opere Edilen Olgulara Yapılan Cerrahi İşlemler.

<u>Yapılan cerrahi işlem</u>	<u>G ST</u>	<u>Karsinoid Tm</u>	<u>Lenfoma</u>
Wedge Rezeksiyon	4	-	-
Total Gastrektomi	3	1	-
5			
Distal Subtotal Gastrektomi	1	-	-

## 5. TARTI MA VE SONUÇ

Yaklaşık 14.5 yıllık bir zaman dilimini kapsayan bu küçük serinin ilk değerlendirilmesi herhalde olgu sayısı ile ilgili olmalıdır. Yılda ortalama 15 olgu, bu olguların 9'u kütatif rezeksiyon yapılabilecek olgular. Yeni açılan bir tıp fakültesi için doğal olarak ilanabilecek bu durum öncelikle olgu yoğunluğu açısından hem teorik hem de pratik eğitim gücü açısından sıklıktadır. Kütatif rezeksiyon yapılan 9-10 olgu ile yıllık cerrahi eğitimi sürdürmek zor olacaktır. Çalışmada özellikle kütatif rezeksiyon yapılabilen olgular değerlendirilmiştir. 204 olgudan 131'ine kütatif rezeksiyon yapılmıştır. Kadın/erkek oranı açısından erkeklerde hastalığın 2 kat daha fazla görülmesi beklenen bir gelişmedir. Yaş ortalaması açısından kütatif rezeksiyon yapılan olgularda ortalamanın 68 olması dikkat çekicidir. Oldukça yaşlı hasta grubunda uygulanan major cerrahi girişimin morbidite ve mortalite oranlarını arttırması beklenir.

Kadın, erkek oranı açısından olguların literatürde belirtilen sıklıkla uyumlu olduğu gözlenmektedir (20). Tümörün yerleşim yeri açısından distal ve proksimal yerleşimin yaklaşık birbirine eşit olduğu gözlenmektedir. Bu bulgu son yıllarda gözlenen değişimle uyumludur (6, 15). Midenin 1/3 üst ve 1/3 orta lakolizasyonundaki tümörlerin görülme sıklığındaki artış ve 1/3 distal kısımda yer alan tümörlerin görülme sıklığındaki azalma bu seride de izlenmektedir.

Ba vuru semptomları açısından karın ağrısı ve kilo kaybının en sık rastlanılan iki semptom olması olguların büyük kısmının ileri evre olduğu bunun en güzel göstergelerinden birisidir. Tümör çapı da bu bulguyu desteklemektedir. Ortalam 6 cm'lik bir çap ileri evre açısından önemli bir veridir.

Olguların preoperatif dönemde hikayeleri gerek tıbbi verilerde gerekse anamnez bulgularında yer almamaktadır. Etiyolojinin anlaşılması açısından bu verilere ulaşmak oldukça faydalı olabilirdi. Bundan sonraki olgularımızın değerlendirilmesi açısından yol gösterici bir husus olarak hatırlatılması uygun olacaktır. Preoperatif hazırlık ve tüm tanısal çalışmaları açısından daha önceden saptanmış standart bir algoritma izlenmemiştir. Bu nedenle yapılan dosya incelemesinde de preoperatif olgu hazırlığı açısından veri elde etmek mümkün olamamıştır.

Yapılan gastrik rezeksiyonlar ve lenf nodu diseksiyonu açısından da önceden belirlenmiş standart işlemler gözlenmemiştir. Bulgular kısmında belirtildiği gibi işlemlerin cerrahların tercihlerine göre değişimi ve yapılan işlemlerin kayıtlarında da aynı tavrın gözlemlendiği saptanmıştır. Her ne kadar D1 diseksiyon ve D2 diseksiyon sayıları verilmiş olsa da bu rakamlar ameliyat notlarının incelenmesi ile elde edilmiştir. Bu tür bir standardizasyonun olmaması, evrelere göre bu işlemlerin bir düzen içinde ve önceden belirlenmiş biçimde yapılmaması analizlerin yapılmasını da engellemektedir. Ancak, genel olarak değerlendirildiğinde yapılan cerrahi işlemlerin oldukça radikal olduğunu

söylemek mümkündür. Diseke edilen lenf nodu ortalamasının 19 civarında olması, olguların yarısına total gastrektomi yapılmı olması gibi belirteçlerden yola çıkarak bu ifadeyi do ru olarak de erlendirmek gerekir.

Olguların evrelere göre da ılımı ise beklendi i gibidir. Lokal ileri evre olgular küratif rezeksiyon yapılan tüm olguların %80'ini olu turmaktadır. Evre I'de 13, evre II'de ise 12 olgu yer almaktadır. Emk tanısı almı toplam 2 olgu olması ayrıca tartı ılması gereken bir durumdur. Endoskopik izlem, tanı ve tedavi ünitelerinin çalı ma prensipleri, toplumun konu hakkında aydınlatılması, klinikler arası i birli i gibi konularda pek çok ey söylenebilir. Ancak, bu söylenecekler ele tiri sınırlarını ta mamalı var olan gerçe i de i tirmeye yönelik yeni hedefler belirlememize yardımcı olmalıdır. Bu açıdan ciddi bir çalı ma yapılması gerekti i açıktır.

Diseke edilen lenf nodlarının de erlendirilmesi açısından literatürde de belirtilen önemli bir nokta de erlendirilmi ve metastatik lenf nodu sayısını n toplam diseke edilen lenf nodu sayısına oranı kategorik olarak saptanmı tır. Bu açıdan yapılan de erlendirmede küratif rezeksiyon yapılan olguların 45'inde bu oran %60'ın üzerinde bulunmu tur. Yapılan lojistik regresyon analizinde de sa kalımı etkileyen en önemli faktörlerde biri olarak bu oran belirlenmi tir. TNM sınıflamasında ki N'in metastatik lenf nodu oranlarına göre yeniden belirlenmesini önerenlere bizde bu anlamda katılıyoruz (80 -88).

Morbidite ve mortalite açısından olguların de erlendirilmesin de morbiditenin küratif rezeksiyon yapılan olgular için %15.2 oldu u saptanmı tır. Bu oran literatürde bildirilen oranlara göre yüksek olsa da olguların ileri evre olması, ya ortalamasının oldukça yüksek olması gibi faktörler dü ünüldü ünde beklenen bir sonuç olarak de erlendirmek mümkündür (175-178). Özellikle alt solunum yolları enfeksiyonları ve anastomoz kaçakları mortalite açısından da en önemli komplikasyonlar olarak belirlenmi tir. Mortalite oranımız %7.6 olarak gerçekte mi tir. Bu oran yüksektir (142, 148, 182-185). Ancak, yukarıda bahsedilen faktörler nedeniyle, yapılan i lemlerin radikalli i açısından sorgulanabilir. Hem ya lı hem de ileri evre olgularda radikal cerrahi giri imlerin yüksek mortalite ile seyretmesi do aldır. Klini i bu sonuçları olumlu anlamda de erlendirmesi ve gereken önlemleri alması uygun olacaktır.

Postoperatif tedavi açısından olgular sorgulandı nda ise cerrahi tedavide oldu u gibi yerle mi kural ve standartların olmadı ını söylemek mümkündür. Adjuvan tedaviler genellikle T3N1M0 olgularda uygulanmı tır. Medikal onkoloji klini inin uzun süre olmaması da bu açıdan önemli bir etkidir. Kemoterapi emalarının içeri i de bu standart eksikli inin bir ba ka göstergesidir.

Evre ve metastatik lenf nodu oranının lojistik regresyon anali zinde sa kalımı belirleyen istatistiksel anlamlı faktörler olarak saptanması olguların da ılımı göz önüne alındı nda beklenen bir sonuçtur. Çalı manın belkide tek olumlu sonucu sa kalım sonuçlarının beklenenden yüksek çıkmı olmasıdır. 5 yıllık sa kalım s onuçlarının evre II ve IIIa'da %61 ve 46 olarak saptanması yüz güldürücüdür. Her ne kadar literatür verileri incelendi inde çok daha yüksek sa kalım oranları gözlenirse de Türkiye ko ullarında bu sonuçlar olumludur

(186-188). Büyük olasılıkla cerrahi mortalite ile seyreden olguların analizden çıkarılması sağ kalım oranlarının yüksek çıkmasına neden olmuştur. Özellikle Uzak Doğu kaynaklı seriler ele alındığında sağ kalım sonuçlarımızı normal olarak değerlendirmek gerekir (155-157, 160).

Sonuç olarak, mide kanserli olgularımızın gerye dönük incelenmesinde belirgin olarak gözlenen unsurlar olguların büyük kısmının lokal ileri evre olduğu, bu olgulara yapılan radikal cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu, ancak sağ kalım sonuçlarının da her neye rağmen hastalar lehine olumlu olduğunu söylemek mümkündür. Gelecekte diğer solid tümör gruplarında olduğu gibi mide kanserli olgularımızda da gerek preoperatif, gerek operatif, gerekse postoperatif tüm tedavilerimizi önceden belirlenmiş standartlar çerçevesinde yürütmemiz gerektiği anlaşılmaktadır. Gelecekte daha doğru ve bilimsel kayıtlar bırakabilmek için bunların yerine getirilmesi hepimizin ortak görevidir.

## ÖZET

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD'da 1995 -2009 yılları arasında mide kanseri tanısı ile cerrahi işlem yapılan 204 olgu geriye dönük olarak incelendi. Bu olgulardan 131'ine küratif cerrahi rezeksiyon yapıldığı belirlendi. Olguların %80'i lokal ileri evre olguları (evre IIIa, IIIb ve IV). Olguların yaşı, cinsiyet, başvuru semptomları, tümör lokalizasyonu, T, N, M, evre, tümör diferansiyasyonu, histolojik tipleri, tümör çapı, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, yapılan cerrahi işlem, rezeksiyon tipi, diseksiyon tipi, diseksiyon edilen toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu varlığı, metastatik lenf nodu sayısı ve toplam lenf nodu sayısına oranı, komplikasyonlar, cerrahi mortalite, adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi ve diğer adjuvan tedavileri ve sağ kalım süreleri belirlendi. Bu verilerin sağ kalım üzerine etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sağ kalım açısından 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları Kaplan-Meier yöntemiyle çıkarıldı.

Küratif rezeksiyon ve diseksiyon yapılan olgularda morbidite %15.2, mortalite ise %7.6 idi. Evre ve metastatik lenf nodlarının toplam lenf nodu sayısına oranı sağ kalım üzerinde en önemli faktörler olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Evrelere göre sağ kalımda 5 yıllık sağ kalım oranlarının evre Ia için %79.1, Ib için %78.3, II için %61.8, IIIa için %46, IIIb için %24.8 ve IV için %25.8 olduğu görüldü. Sonuç olarak olgularımızın çoğunun lokal ileri evre olgular olmasına karşın yapılan radikal cerrahi işlemlerden fayda gördüğü ve sağ kalım oranlarının bu anlamda olumlu olduğunu söylemek mümkündür.

**Anahtar Kelimeler:** mide kanseri, cerrahi, sağ kalım

## SUMMARY

Between 1995 and 2009, 204 gastric cancer patients were retrospectively evaluated who was treated surgically in General Surgery clinic of Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine. It was observed that tumors of the 131 patients were curatively resected. The great portion (80%) of these patients were in locally advanced stages (stage IIIa, IIIb and IV). Age, gender, symptoms, tumor localisation, T, N, M, stage, tumor differentiation, histologic type, occurrence of vascular and perineural invasion, surgery type, resection type, dissection type, count of dissected lymph nodes, metastatic lymph nodes, ratio of metastatic lymph nodes, complications, morbidity and mortality, adjuvant chemotherapy schedules, adjuvant radiotherapy and other adjuvant therapies, and survival of these patients were analyzed. For detecting the effects of these factors upon survival, logistic regression analysis was performed. Survival times were analyzed with Kaplan -Meier method.

It was seen that surgical morbidity was 15.2%, and mortality was 7.6% in curatively resected (131) patients. Stage and the ratio of metastatic lymph nodes were evaluated as significantly important in survival ( $p < 0.05$ ). Survival ratio for 5 years were estimated as 79.1%, 78.3%, 61.8%, 46%, 24.8% and 25.8% according to the stages Ia, Ib, II, IIIa, IIIb and IV respectively. In conclusion, it could be considered that although the great portion of gastric cancer patients were locally advanced cases, the survival rates were increased with radical resections.

**Key Words:** gastric cancer, surgery, survival

## KAYNAKLAR

1. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull*. 2008;85:87-100.
2. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54:209-241.
3. Mercer DW, Robinson KE. Stomach. In: Courtney MT, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston Textbook of Surgery 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1223-1277.
4. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.205-240.
5. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):52-53.
6. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *Int J Cancer*. 2009;125(3):666-673.
7. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Jan;3(1):29-32.
8. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):631-640.
9. European Union Network of Excellence (EUNE) for Gastric Cancer Steering Group. Gastric cancer in Europe. *Br J Surg*. 2008 Apr;95(4):406-408.
10. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:467-477.
11. Rao S, Cunningham D. Survival from cancer of the stomach in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*. 2008 Sep 23;99 Suppl 1:S19-20.
12. Crane SJ, Locke GR 3rd, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Romero Y, Talley NJ. Survival trends in patients with gastric and esophageal adenocarcinomas: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2008 Oct;83(10):1087-1094.
13. Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary Habits, Demographical, and Socio-economical Risk Factors of the Newly Diagnosed Gastric Cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: An Endemic Upper Gastrointestinal Cancer Region. *Dig Dis Sci*. 2008 Dec 18.
14. Eisenberg BL, Szarka C, Fiucht H, Lanciano RM, Hageboutros A, W einer LM. Gastric Cancer. In: Harvey JC, Beattie EJ, editors. Cancer Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p.53-76.
15. Wilkinson NW, Howe J, Gay G, Patel-Parekh L, Scott-Conner C, Donohue J. Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient case evaluation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1644-1650.
16. Li K, Zhang YL, Dan Z, Zhaxi CM, Nie J. Risk factors for the gastric cancer: a case-control study in Tibet. *Dig Liver Dis*. 2009 Jan;41(1):78-79.
17. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev*. 2008 May;66(5):237-249.
18. Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 1;167(3):295-304.
19. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):160-165.
20. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Nov;44(16):2397-2403.
21. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009 Jan-Feb;95(1):13-22.
22. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19(7):689-701.
23. Shikata K, Doi Y, Yonemoto K, Arima H, Ninomiya T, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 15;168(12):1409-1415.
24. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug;23(8 Pt 1):1175-1181.
25. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. Helicobacter Pylori associated global gastric cancer burden. *Front Biosci*. 2009 Jan 1;14:1490-1504.
26. McNamara D, El-Omar E. Helicobacter pylori infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40(7):504-9.

27. Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol.* 2009;44(4):239-248.
28. López-Vidal Y, Ponce-de-León S, Castillo-Rojas G, Barreto-Zúñiga R, Torre-Delgadillo A. High diversity of vacA and cagA Helicobacter pylori genotypes in patients with and without gastric cancer. *PLoS ONE.* 2008;3(12):e3849.
29. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, Lopez G, Colin D, Muñoz N, Kato I. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Sep 5;99(17):1328-1334.
30. Wong VW, Chan FK. Eradication of H. pylori after endoscopic resection for early gastric cancer reduced risk for metachronous gastric cancer. *ACP J Club.* 2008 Nov 18;149(5):12.
31. Venerito M, Kuester D, Wex T, Roessner A, Malfertheiner P, Treiber G. The long-term effect of Helicobacter pylori eradication on COX-1/2, 5-LOX and leukotriene receptors in patients with a risk gastritis phenotype--a link to gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008 Nov 8;270(2):218-228.
32. Tanko MN, Manasseh AN, Echejoh GO, Mandong BM, Malu AO, Okeke EN, Ladeb N, Agaba EI. Relation between Helicobacter pylori, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Niger J Clin Pract.* 2008 Sep;11(3):270-274.
33. Kakinoki R, Kushima R, Matsubara A, Saito Y, Okabe H, Fujiyama Y, Hattori T. Re-evaluation of histogenesis of gastric carcinomas: a comparative histopathological study between Helicobacter pylori -negative and H. pylori-positive cases. *Dig Dis Sci.* 2009 Mar;54(3):614-620.
34. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open -label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):392-7.
35. Ito M, Takata S, Tatsugami M, Wada Y, Imagawa S, Matsumoto Y, Takamura A, Kitamura S, Matsuo T, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Clinical prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2009;44(5):365-371.
36. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Mitsuno Y, Maeda S, Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Mar;42(3):279-83.
37. De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Dec;26 Suppl 2:25-35.
38. Cheung TK, Wong BC. Treatment of Helicobacter pylori and prevention of gastric cancer. *J Dig Dis.* 2008 Feb;9(1):8-13.
39. Leja M, Dumitrascu DL. Should we screen for Helicobacter pylori to prevent gastric cancer? *Dig Dis.* 2007;25(3):218-21.
40. Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, Blackhouse G, Bowen JM, Tarride JE, Goeree R. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing Helicobacter pylori screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol.* 2009 May;6(5):317-323.
41. Kokkola A, Sipponen P, Arkkila P, Danielson H, Puolakkainen P. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer? *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(12):1456-1460.
42. Talley NJ. Is it time to screen and treat H pylori to prevent gastric cancer? *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):350-352.
43. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM Jr. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest.* 2008 Mar;88(3):328-336.
44. Yamaji Y, Watabe H, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Mitsushima T, Omata M. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter.* 2009 Apr;14(2):81-86.
45. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Jan;38(1):8-25.
46. Roviello F, Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, De Falco G, Suriano G, Vindigni C, Berardi A, Garosi L, De Stefano A, Leoncini L, Seruca R, Pinto E. High incidence of familial gastric cancer in Tuscany, a region in Italy. *Oncology.* 2007;72(3-4):243-247.
47. Kawasaki K, Kanemitsu K, Yasuda T, Kamigaki T, Kuroda D, Kuroda Y. Family history of cancer in Japanese gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2007;10(3):173-175.
48. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, Bertuccio P, Tavani A, La Vecchia C, Negri E. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer.* 2008 Sep 15;123(6):1429-1432.
49. Panani AD. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications. *Cancer Lett.* 2008 Aug 8;266(2):99-115.
50. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, Friis S. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009 May 5;100(9):1503-1507.



51. Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Dec;10(6):543-7.
52. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, F Adams K, Calle EE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Hopkins PN, Hunt SC. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Apr;17(4):796-802.
53. Baastrup R, Sørensen M, Hansen J, Hansen RD, Würtzen H, Winther JF. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the oesophagus, stomach and pancreas in a population - based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer.* 2008 Sep;44(14):1962-1977.
54. Myung SK, Bae WK, Oh SM, Kim Y, Ju W, Sung J, Lee YJ, Ko JA, Song JI, Choi HJ. Green tea consumption and risk of stomach cancer: a meta -analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer.* 2009 Feb 1;124(3):670-677.
55. Yang CS, Ju J, Lu G, Xiao H, Hao X, Sang S, Lambert JD. Cancer prevention by tea and tea polyphenols. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:245-8.
56. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, Yao X, Du L, Wei M, Wu X. Green tea and gastric cancer risk: meta-analysis of epidemiologic studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(1):159-165.
57. Akiyama J, Uemura N. Intestinal metaplasia subtype and gastric cancer risk. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;24(1):4-6.
58. Busuttill RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;24(2):193-201.
59. Mulholland MW. Gastric Neoplasms. In: Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Upchurch GR, editors. Greenfield's Surgery 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.743-755.
60. Dempset DT. Stomach. In: Brunicaudi CF, editor. Schwartz's Principles of Surgery 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.933-946.
61. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12(1):6-22.
62. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta -analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 7;14(25):4011-4019.
63. Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. Detection of Sentinel Node by Fluorescence and Infrared Ray Imaging System in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(6):1720.
64. Märkl B, Wünsch K, Hebick KU, Anthuber M, Probst A, Arnholdt HM, Spatz H. Methylene blue-assisted lymph node dissection in combination with ex vivo sentinel lymph node mapping in gastric cancer. *Histopathology.* 2009 Mar;54(4):433-441.
65. Brancato S, Miner TJ. Surgical management of gastric cancer: review and consideration for total care of the gastric cancer patient. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2008 Mar;11(2):109-118.
66. Sun Z, Zhu GL, Lu C, Guo PT, Huang BJ, Li K, Xu Y, Li DM, Wang ZN, Xu HM. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono -institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol.* 2009 May;20(5):897-905.
67. Deng JY, Liang H, Sun D, Pan Y, Zhang RP, Wang BG, Zhan HJ. Outcome in relation to numbers of nodes harvested in lymph node -positive gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(8):814-819.
68. Liu C, Lu Y, Jun Z, Zhang R, Yao F, Lu P, Jin F, Li H, Xu H, Wang S, Chen J. Impact of total retrieved lymph nodes on staging and survival of patients with gastric cancer invading the subserosa. *Surg Oncol.* 2008 Oct 25.
69. Sun Z, Zhu GL, Lu C, Guo PT, Huang BJ, Li K, Xu Y, Wang ZN, Xu HM. A novel subclassification of pT2 gastric cancers according to the depth of muscularis propria invasion: superficial muscularis propria versus deep muscularis propria/subserosa. *Ann Surg.* 2009 May;249(5):768-775.
70. Nitti D, Marchet A, Mocellin S, Rossi GM, Ambrosi A, Mencarelli R. Prognostic value of subclassification of T2 tumours in patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 2009 Apr;96(4):398-404.
71. Lu Y, Liu C, Zhang R, Li H, Lu P, Jin F, Xu H, Wang S, Chen J. Prognostic significance of subclassification of pT2 gastric cancer: a retrospective study of 847 patients. *Surg Oncol.* 2008 Dec;17(4):317-322.
72. Okamoto T, Tsuburaya A, Kameda Y, Yoshikawa T, Cho H, Tsuchida K, Hasegawa S, Noguchi Y. Prognostic value of extracapsular invasion and fibrotic focus in single lymph node metastasis of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008;11(3):160-167.
73. Cheong O, Oh ST, Kim BS, Yook JH, Kim JH, Im JT, Park GC. Large metastatic lymph node size, especially more than 2 cm: independent predictor of poor prognosis in node-positive gastric carcinoma. *World J Surg.* 2008 Feb;32(2):262-266.
74. Masuda TA, Sakaguchi Y, Toh Y, Aoki Y, Harimoto N, Taomoto J, Ikeda O, Ohga T, Adachi E, Okamura T. Clinical characteristics of gastric cancer with metastasis to the lymph node along the superior mesenteric vein (14v). *Dig Surg.* 2008;25(5):351-358.

75. Park JM, Jang YJ, Kim JH, Park SS, Park SH, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Gastric cancer histology: clinicopathologic characteristics and prognostic value. *J Surg Oncol.* 2008 Dec 1;98(7):520-525.
76. An JY, Kang TH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12(8):1364-1369.
77. Morita H, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Ni shimura C, Igarashi Y, Miki K, Ishii T. Histopathological predictor for regional lymph node metastasis in gastric cancer. *Virchows Arch.* 2009 Feb;454(2):143-151.
78. Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008 Jul;12(7):1263-1267.
79. Wang X, Wan F, Pan J, Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Prognostic value of the ratio of metastatic lymph nodes in gastric cancer: an analysis based on a Chinese population. *J Surg Oncol.* 2009 May 1;99(6):329-334.
80. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, Chen YB, Sun XW, Chen G, Liu Q. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2009 Feb;16(2):319-326.
81. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, Zhang XF, Li P, Xie JW. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 21;14(27):4383-4388.
82. Özgüç H, Sönmez Y, Yerci O. Metastatic/resected lymph nodes ratio-based classification in gastric cancer. *Turk J Gastroenterol.* 2008 Mar;19(1):2-7.
83. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Yamada Y, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes (n ratio) in patients with advanced gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Feb 1;97(2):132-135.
84. Liu C, Lu P, Lu Y, Xu H, Wang S, Chen J. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer.* 2007 Oct 24;7:200.
85. Yu JW, Wu JG, Zheng LH, Zhang B, Ni XC, Li XQ, Jiang BJ. Influencing factors and clinical significance of the metastatic lymph nodes ratio in gastric adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Apr 26;28(1):55.
86. van der Schoot J, Van Hee R, Philipsen T, De Bock D, Delvaux V, Weyler J. The prognosis of patients operated on for gastric cancer in relation to the percentage of lymph nodes invaded by tumour. *Acta Chir Belg.* 2008 May-Jun;108(3):308-312.
87. Yu J, Yang D, Wei F, Sui Y, Li H, Shao F, Li Y. The staging system of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008 Nov-Dec;55(88):2287-2290.
88. Hidaka H, Eto T, Maehara N, Jimi S, Hotokezaka M, Chijiwa K. Comparative effect of lymph node metastasis classified by the anatomical site or by the number of nodes involved on prognosis of patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008 Nov Dec;55(88):2269-2272.
89. Liu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Prognostic Significance of Tumor Size in T3 Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1875-1882.
90. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Kosaka T, Ono HA, Otsuka Y, Akiyama H, Ichikawa Y, Shimada H. Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jul;15(7):1959-1967.
91. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Risk factors of survival and surgical treatment for advanced gastric cancer with large tumor size. *J Gastrointest Surg.* 2009 May;13(5):881-885.
92. Kim JH, Boo YJ, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? *Arch Surg.* 2008 Nov;143(11):1062-1067; discussion 1067.
93. Wiksten JP, Lundin J, Nordling S, Kokkola A, Haglund C. Comparison of the prognostic value of a panel of tissue tumor markers and established clinicopathological factors in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2008;28(4C):2279-2287.
94. Azarhoush R, Keshtkar AA, Amirani T, Kazemi-Nejad V. Relationship between p53 Expression and Gastric Cancers in Cardia and Antrum. *Arch Iran Med.* 2008 Sep;11(5):502-506.
95. Lazar D, Tiban S, Ardeleanu C, Dema A, Sporea I, Cornianu M, Lazar E, Vernic C. The immunohistochemical expression of E-cadherin in gastric cancer; correlations with clinicopathological factors and patients' survival. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(4):459-467.
96. Yuan W, Chen Z, Wu S, Ge J, Chang S, Wang X, Chen J, Chen Z. Expression of EphA2 and E-cadherin in Gastric Cancer: Correlated with Tumor Progression and Lymphogenous Metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2008 Dec 2.
97. Barber M, Murrell A, Ito Y, Maia AT, Hyland S, Oliveira C, Save V, Carneiro F, Paterson AL, Grehan N, Dwerryhouse S, Lao-Sirieix P, Caldas C, Fitzgerald RC. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2008 Nov;216(3):295-306.
98. Chu YQ, Ye ZY, Tao HQ, Wang YY, Zhao ZS. Relationship between cell adhesion molecules expression and the biological behavior of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008 Apr 7;14(13):1990-1996.

99. Yi Kim D, Kyoon Joo J, Kyu Park Y, Yeob Ryu S, Soo Kim H, Kyun Noh B, Hwa Lee K, Hyuk Lee J. E-cadherin expression in early gastric carcinoma and correlation with lymph node metastasis. *J Surg Oncol.* 2007 Oct 1;96(5):429-435.
100. Marrelli D, Pedrazzani C, Berardi A, Corso G, Neri A, Garosi L, Vindigni C, Santucci A, Figura N, Roviello F. Negative Helicobacter pylori status is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer.* 2009 May 15;115(10):2071-2080.
101. Jackson CB, Giraud AS. STAT3 as a prognostic marker in human gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;24(4):505-507.
102. Kim DY, Cha ST, Ahn DH, Kang HY, Kwon CI, Ko KH, Hwang SG, Park PW, Rim KS, Hong SP. STAT3 expression in gastric cancer indicates a poor prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;24(4):646-651.
103. Zhang J, Dou C, Song Y, Ji C, Gu S, Xie Y, Mao Y. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha are associated with increased susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 2008;53(6):479-489.
104. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008 Apr 22;98(8):1443-1451.
105. Lee DH, Hahm KB. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Oct;23(10):1470-1472.
106. Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Impact of plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 on long-term survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12(1):31-36.
107. Kamata I, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Uzuki M, Fujimoto A, Morita H, Tamai S, Maehara T, Ogata K, Shimokawa R, Igarashi Y, Miki K, Ishii T. Significance of lymphatic invasion and cancer invasion-related proteins on lymph node metastasis in gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Mar 10.
108. Zhao ZS, Wang YY, Ye ZY, Tao HQ. Prognostic Value of Tumor-Related Molecular Expression in Gastric Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2009 Mar 18.
109. Giaginis C, Daskalopoulou SS, Vgenopoulou S, Sfiniadakis I, Kouraklis G, Theocharis SE. Heat Shock Protein-27, -60 and -90 expression in gastric cancer: association with clinicopathological variables and patient survival. *BMC Gastroenterol.* 2009 Feb 9;9:14.
110. Tanaka K, Mohri Y, Nishioka J, Kobayashi M, Ohi M, Miki C, Tonouchi H, Nobori T, Kusunoki M. Neurotrophic receptor, tropomyosin-related kinase B as an independent prognostic marker in gastric cancer patients. *J Surg Oncol.* 2009 Apr 1;99(5):307-310.
111. Hayashi M, Inokuchi M, Takagi Y, Yamada H, Kojima K, Kumagai J, Kawano T, Sugihara K. High expression of HER3 is associated with a decreased survival in gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7843-7849.
112. Ghaffarzadehgan K, Jafarza deh M, Raziiee HR, Sima HR, Esmaili-Shandiz E, Hosseinneshad H, Taghizadeh-Kermani A, Moaven O, Bahrani M. Expression of cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinoma and its prognostic importance. *World J Gastroenterol.* 2008 Nov 7;14(41):6376-6381.
113. Lee HE, Chae SW, Lee YJ, Kim MA, Lee HS, Lee BL, Kim WH. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2008 Nov 18;99(10):1704-1711.
114. Laz r d, T ban S, Raica M, Sporea I, Cornianu M, Goldi A, Vernic C. Immunohistochemical evaluation of the tumor neoangiogenesis as a prognostic factor for gastric cancers. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(2):137-148.
115. Gao P, Zhou GY, Zhang QH, Su ZX, Zhang TG, Xiang L, Wang Y, Zhang SL, Mu K. Lymphangiogenesis in gastric carcinoma correlates with prognosis. *J Pathol.* 2009;218(2):192-200.
116. Camlica H, Duranyildiz D, Oguz H, Oral EN, Yasasever V. The diagnostic value of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in gastric cancer. *Pathol Oncol Res.* 2008 Mar;14(1):79-83.
117. Forones NM, Kawamura KY, Segreto HR, Neto RA, de Azevedo Focchi GR, Oshima CT. Expression of COX-2 in Stomach Carcinogenesis. *J Gastrointest Cancer.* 2008;39(1-4):4-10.
118. Samaka RM, Abdou AG, Abd El-Wahed MM, Kandil MA, El-Kady NM. Cyclooxygenase-2 expression in chronic gastritis and gastric carcinoma, correlation with prognostic parameters. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006 Dec;18(4):363-374.
119. Rosso M, Robles-Frias MJ, Coveñas R, Salinas-Martín MV, Muñoz M. The NK-1 receptor is expressed in human primary gastric and colon adenocarcinomas and is involved in the antitumor action of L-733,060 and the mitogenic action of substance P on human gastrointestinal cancer cell lines. *Tumour Biol.* 2008;29(4):245-254.
120. Ucar E, Semerci E, Ustun H, Yetim T, Huzmeli C, Gullu M. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adv Ther.* 2008 Oct;25(10):1075-1084.
121. Pacelli F, Bossola M, Rosa F, Tortorelli AP, Papa V, Doglietto GB. Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? *Clin Nutr.* 2008 Jun;27(3):398-407.

122. Wu MH, Lin MT, Chen WJ. Effect of perioperative parenteral nutritional support for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):799-802.
123. Ryan AM, Healy LA, Power DG, Rowley SP, Reynolds JV. Short-term nutritional implications of total gastrectomy for malignancy, and the impact of parenteral nutritional support. *Clin Nutr*. 2007 Dec;26(6):718-727.
124. Tonouchi H, Ohmori Y, Tanaka K, Mohri Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Postoperative weight loss during hospital stays in patients with gastric cancer undergoing surgical resection. *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):803-806.
125. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ueda K, Katsuda M, Iida T, Tsuji T, Yamaue H. Influence of overweight on patients with gastric cancer after undergoing curative gastrectomy: an analysis of 689 consecutive cases managed by a single center. *Arch Surg*. 2009 Apr;144(4):351-358; discussion 358.
126. Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ogura T, Miyata S, Yamaguchi T. Effect of individual fat areas on early surgical outcomes after open gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2009 May;96(5):496-500.
127. Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Rha SY, Chung HC, Choi SH, Noh SH. Effect of being overweight on postoperative morbidity and long-term surgical outcomes in proximal gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):475-479.
128. Suehiro T, Hirashita T, Araki S, Matsumata T, Tsutsumi S, Mochiki E, Kato H, Asao T, Kuwano H. Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infection after elective gastric and colorectal surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1636-1639.
129. Sah BK, Gang ZZ, Min Y. Importance of surgical audit: postop complication of gastric cancer surgery among different units. *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):738-743.
130. Sah BK, Zhu ZG, Chen MM, Xiang M, Chen J, Yan M, Lin YZ. Effect of surgical work volume on postoperative complication: superiority of specialized center in gastric cancer treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2009 Jan;394(1):41-47.
131. Lamb P, Sivashanmugam T, White M, Irving M, Wayman J, Raimes S. Gastric cancer surgery--a balance of risk and radicality. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Apr;90(3):235-242.
132. Sah BK, Zhu ZG, Wang XY, Yang QM, Chen MM, Xiang M, Chen J, Yan M. Post-operative complications of gastric cancer surgery: female gender at high risk. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):202-208.
133. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez Pl, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, Paquet JC, Hay JM. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209:162-166.
134. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, Li AK. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-182.
135. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1997;226:613-620.
136. K1. Karaayvaz M, Kocao lu H, Demirci S. Mide Kanserleri. In: Abdülmuttalip Ünal editor. *Klinik Cerrahi Onkoloji*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1997. p.468-478.
137. Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, Fukunaga T, Yamada K, Sano T, Yamaguchi T. Investigation of the Lymphatic Stream of the Stomach in Gastric Cancer with Solitary Lymph Node Metastasis. *World J Surg*. 2009;33(6):1235-1239.
138. Coburn NG. Lymph nodes and gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Mar 15;99(4):199-206.
139. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, Li AK. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-182.
140. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:110-112.
141. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 199;79:1522-1530.
142. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph -node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl Med* 1999;340:908-914.
143. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gauma DJ, Taat CW. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-748.
144. Roukos DH, Lorenz M, Encke A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective long-term follow-up study. *Surgery* 1998;123:573-578.

145. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Br uijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparison of gastric cancer survival rates between Japan and western countries. *J Clin Oncol* 1995;13:19-25.
146. Roukus DH. Therapeutic value of D2-resection in gastric cancer evaluated with a new concept UICC consensus conference. In: Kim JP, Min JS, Mok YJ, editors. *Proceedings of the 3rd international gastric cancer congress, Seoul 1999*, 1999. p. 29-33.
147. Katai H, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Incidence of nodal metastasis around the superior border of the pancreas based on number of metastatic perigastric nodes. *Gastric Cancer* 1998;1:115-7.
148. Maruyama K, Kaminishi N. Committee of Nation-wide Registry Japanese Gastric Cancer Association. Japanese experience: from data of nation-wide registry. In: *Proceedings of the 3rd international gastric cancer congress, 1999* [abstract 82].
149. Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Hutawatari N, Watanabe M. Clinical significance of total gastrectomy for proximal gastric cancer. *Anticancer Res*. 2008 Sep-Oct;28(5B):2875-2883.
150. Kojima N, Yonemura Y, Bando E, Morimoto K, Kawamura T, Yun HY, Ito I, Kameya T, Hayashi I. Optimal extent of lymph node dissection for T1 gastric cancer, with special reference to the distribution of micrometastasis, and accuracy of preoperative diagnosis for wall invasion. *Hepatogastroenterology*. 2008 May-Jun;55(84):1112-1117.
151. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, Zhang XF, Li P, Xie JW. Effect of lymphadenectomy extent on advanced gastric cancer located in the cardia and fundus. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 14;14(26):4216-4221.
152. Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Ochiai T, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Efficacy of prophylactic extended lymphadenectomy with gastrectomy for patients with node-negative advanced gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):755-759.
153. Woodall CE 3rd, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Adequate lymphadenectomy results in accurate nodal staging without an increase in morbidity in patients with gastric adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2008 Sep;196(3):413-417.
154. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes Filho Gde J, Matos D. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cir Bras*. 2008 Nov-Dec;23(6):520-530.
155. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata T, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH; East Asia Surgical Oncology Group. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008 Apr;13(2):132-137.
156. Hu JK, Yang K, Zhang B, Chen XZ, Chen ZX, Chen JP. D2 plus para-aortic lymphadenectomy versus standardized D2 lymphadenectomy in gastric cancer surgery. *Surg Today*. 2009;39(3):207-213.
157. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31;359(5):453-462.
158. Ozmen MM, Ozmen F, Zulfikaroglu B. Lymph nodes in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Nov 1;98(6):476-481.
159. Díaz de Liaño A, Yáñez C, Artieda C, Aguilar R, Viana S, Artajona A, Ortiz H. Results of R0 surgery with D2 lymphadenectomy for the treatment of localised gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2009 Mar;11(3):178-182.
160. Muratore A, Zimmiti G, Lo Tesoriere R, Mellano A, Massucco P, Capussotti L. Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):588-592.
161. Krijnen P, den Dulk M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jansen-Landheer ML, van de Velde CJ. Improved survival after resectable non-cardia gastric cancer in the Netherlands: The importance of surgical training and quality control. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(7):715-720.
162. Souza FO, Pereira DV, Santos LH, Antunes L, Chiesa J. Gastric cancer patients treated by a general or gastric cancer surgical team: a comparative study. *Arq Gastroenterol*. 2008 Jan-Mar;45(1):28-33.
163. Xirasagar S, Lien YC, Lin HC, Lee HC, Liu TC, Tsai J. Procedure volume of gastric cancer resections versus 5-year survival. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jan;34(1):23-29.
164. Sue-Ling H. Radical D2 gastrectomy for cancer. The case of D2 resections. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 Oct;89(7):672-674.
165. Khan AZ, Mason RC. Radical D2 gastrectomy for cancer. The case against D2 resections. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 Oct;89(7):675-676.
166. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Stewart AK, Fremgen AM. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997;185:177-184.

167. Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Kang W, Rha SY, Chung HC, Choi SH, Noh SH; Yonsei Gastric Cancer Clinic. The effect of spleen-preserving lymphadenectomy on surgical outcomes of locally advanced proximal gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Apr 1;99(5):275-280.
168. Cheong O, Kim BS, Yook JH, Oh ST, Park YK, Ryu SY. Modified radical lymphadenectomy without splenectomy in patients with proximal gastric cancer: comparison with standard D2 lymphadenectomy for distal gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Dec 1;98(7):500-504.
169. Nobuoka D, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy. *World J Surg.* 2008 Oct;32(10):2261-2266.
170. Herbella FA, Tineli AC, Wilson JL Jr, Del Grande JC. Gastrectomy and lymphadenectomy for gastric cancer: is the pancreas safe? *J Gastrointest Surg.* 2008 Nov;12(11):1912-1914.
171. Kurita N, Shimada M, Chikakiyo M, Miyatani T, Higashijima J, Yoshikawa K, Nishioka M, Iwata T. Does Roux-en-Y reconstruction with jejunal pouch after total gastrectomy prevent complications of postgastrectomy? *Hepatogastroenterology.* 2008 Sep-Oct;55(86-87):1851-1854.
172. Hirao M, Kurokawa Y, Fujitani K, Tsujinaka T. Randomized controlled trial of Roux-en-Y versus rho-shaped-Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg.* 2009 Feb;33(2):290-295.
173. Wei HB, Wei B, Zheng ZH, Zheng F, Qiu WS, Guo WP, Wang TB, Xu J, Chen TF. Comparative study on three types of alimentary reconstruction after total gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12(8):1376-1382.
174. Katsube T, Konno S, Murayama M, Kuhara K, Sagawa M, Yoshimatsu K, Shiozawa S, Shimakawa T, Naritaka Y, Ogawa K. Changes of nutritional status after distal gastrectomy in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008 Sep-Oct;55(86-87):1864-1867.
175. Sah BK, Zhu ZG, Chen MM, Yan M, Yin HR, Zhen LY. Gastric cancer surgery and its hazards: post operative infection is the most important complication. *Hepatogastroenterology.* 2008 Nov-Dec;55(88):2259-2263.
176. Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugawara H, Hiraki S, Sakamoto N, Yaguchi Y, Yoshida K, Matsumoto Y, Hase K. Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009 Feb;16(2):311-318.
177. Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Kobayashi M, Kusunoki M; Mie Surgical Infection Research Group. Incidence and risk factors for hospital-acquired pneumonia after surgery for gastric cancer: results of prospective surveillance. *World J Surg.* 2008 Jun;32(6):1045-1050.
178. Yang Z, Zheng Q, Wang Z. Meta-analysis of the need for nasogastric or nasojejunal decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2008 Jul;95(7):809-816.
179. Lo CH, Chen JH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Lui WY. Risk factors and management of intra-abdominal infection after extended radical gastrectomy. *Am J Surg.* 2008 Nov;196(5):741-745.
180. Sheng-Zhang L, Hong-Fei T, Zhong-Lin N, Yao-Jun Y, Tao Y, Wei Z. Treatment and prevention of lymphorrhea after radical gastrectomy of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Apr;135(4):613-616.
181. Ozer I, Bostanci EB, Orug T, Ozogul YB, Ulas M, Ercan M, Kece C, Atalay F, Akoglu M. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg.* 2009;198(1):25-30
182. Gong DJ, Miao CF, Bao Q, Jiang M, Zhang LF, Tong XT, Chen L. Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2008 Nov 14;14(42):6560-6563.
183. Oh SJ, Choi WB, Song J, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH; Yonsei Gastric Cancer Clinic. Complications requiring reoperation after gastrectomy for gastric cancer: 17 years experience in a single institute. *J Gastrointest Surg.* 2009 Feb;13(2):239-245.
184. Pisanu A, Montisci A, Piu S, Uccheddu A. Curative surgery for gastric cancer in the elderly: treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. *Tumori.* 2007 Sep-Oct;93(5):478-484.
185. Pacelli F, Papa V, Rosa F, Tortorelli AP, Sanchez AM, Covino M, Bossola M, Doglietto GB. Four hundred consecutive total gastrectomies for gastric cancer: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2008 Aug;143(8):769-775; discussion 775.
186. Hundhal SA, Philips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:9212-932.
187. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, Mochizuki H. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999;86:553-558.
188. Roder JO, Botcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998;82:621-631.

189. Wu CW, Chiou JM, Ko FS, Lo SS, Chen JH, Lui WY, Whang -Peng J. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 2008 Jan 15;98(1):54-59.
190. Tyrvaäinen T, Sand J, Sintonen H, Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2008 Feb 1;97(2):121-124.
191. Helyer LK, O'Brien C, Coburn NG, Swallow CJ. Surgeons' knowledge of quality indicators for gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2007;10(4):205-214.
192. Haruta H, Hosoya Y, Sakuma K, Shibusawa H, Satoh K, Yamamoto H, Tanaka A, Niki T, Sugano K, Yasuda Y. Clinicopathological study of lymph-node metastasis in 1,389 patients with early gastric cancer: assessment of indications for endoscopic resection. *J Dig Dis.* 2008 Nov;9(4):213-218.
193. Novotny AR, Schuhmacher C. Predicting lymph node metastases in early gastric cancer: radical resection or organ-sparing therapy? *Gastric Cancer.* 2008;11(3):131-133.
194. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Apr;43(4):318-322.
195. Kim JH, Song KS, Youn YH, Lee YC, Cheon JH, Song SY, Chung JB. Clinicopathologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2007 Nov;66(5):901-908.
196. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Jan 1;99(1):20-27.
197. Futawatari N, Kikuchi S, Sakuramoto S, Kida M, Watanabe M. A new diagnostic method for early gastric cancer: volume measurement by 3-dimensional endoscopic ultrasonography in early gastric cancer and its clinical significance. *Anticancer Res.* 2008 Sep-Oct;28(5B):2907-2912.
198. Lee SE, Lee JH, Kook MC, Yoo JS, Ryu KW, Lee JS, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Park SR, Kim YW. T2 or greater disease but were diagnosed preoperatively with early gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008 Nov-Dec;55(88):2282-2286.
199. Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008;11(3):134-148.
200. Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, Yanagita S, Ehi K, Arima H, Mataka Y, Nakajo A, Ishigami S, Aikou T. Vascular endothelial growth factor-C and -D expression correlates with lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Mar 1;99(3):148-153.
201. Jo MJ, Lee JH, Nam BH, Kook MC, Ryu KW, Choi IJ, Kim YW, Bae JM. Preoperative Serum Angiopoietin-2 Levels Correlate with Lymph Node Status in Patients with Early Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):2052-2057.
202. Kim JJ, Song KY, Hur H, Hur JI, Park SM, Park CH. Lymph node micrometastasis in node negative early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Apr;35(4):409-414.
203. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Effect of demographic and clinicopathologic factors on prognosis of early gastric cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008 Oct-Dec;9(4):585-588.
204. Liu C, Zhang R, Lu Y, Li H, Lu P, Yao F, Jin F, Xu H, Wang S, Chen J. Prognostic role of lymphatic vessel invasion in early gastric cancer: A retrospective study of 188 cases. *Surg Oncol.* 2008 Nov 28.
205. Li H, Lu P, Lu Y, Liu CG, Xu HM, Wang SB, Chen JQ. Predictive factors for lymph node metastasis in poorly differentiated early gastric cancer and their impact on the surgical strategy. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 14;14(26):4222-4226.
206. Huang B, Zheng X, Wang Z, Wang M, Dong Y, Zhao B, Xu H. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes: is UICC/TNM node classification perfectly suitable for early gastric cancer? *Ann Surg Oncol.* 2009 Jan;16(1):61-67.
207. Wu B, Wu D, Wang M, Wang G. Recurrence in patients following curative resection of early gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2008 Nov 1;98(6):411-414.
208. Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, Hwangbo Y, Keum BR, Park JJ, Chun HJ, Kim HJ, Kim JJ, Ji SR, Seol SY. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1228-1235.
209. Chang CC, Lee IL, Chen PJ, Wang HP, Hou MC, Lee CT, Chen YY, Cho YP, Lin JT. Endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial tumors: a multicenter study in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009 Jan;108(1):38-44.
210. Lee IL, Wu CS, Tung SY, Lin PY, Shen CH, Wei KL, Chang TS. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers: experience from a new endoscopic center in Taiwan. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jan;42(1):42-47.
211. Catalano F, Trecca A, Rodella L, Lombardo F, Tomezzoli A, Battista S, Silano M, Gaj F, de Manzoni G. The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort. *Surg Endosc.* 2009;23(7):1581-1586.

212. Nakamura H, Yanai H, Satake M, Okamoto T, Nishikawa J, Sakaida I, Kawano T, Matsusaki K, Miura O. Retrospective Analysis of the Results of Strip Biopsies to Determine the Indication for Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2008;39(1-4):29-33.
213. Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Omata M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with special reference to validation for curability criteria. *Endoscopy.* 2009 Feb;41(2):118-122.
214. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc.* 2009 Feb;69(2):350-355.
215. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Ohnita K, Mizuta Y, Shiozawa J, Kohno S. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut.* 2009 Mar;58(3):331-336.
216. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, Tanioka D, Tsuzuki T, Yagi S, Kato J, Uemura M, Ohara N, Yoshino T, Imagawa A, Fujiki S, Takata R, Yamamoto K. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2008 Nov;68(5):887-894.
217. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, Chun HJ, Park JJ, Lee WS, Kim HS, Chung MG, Moon JS, Choi SR, Song GA, Jeong HY, Jee SR, Seol SY, Yoon YB. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc.* 2007 Oct;66(4):693-700.
218. Manner H, Rabenstein T, May A, Pech O, Gossner L, Werk D, Manner N, Günter E, Pohl J, Vieth M, Stolte M, Ell C. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):566-573.
219. Repici A. Endoscopic submucosal dissection: established, or still needs improving? *Gastrointest Endosc.* 2009 Jan;69(1):16-18.
220. Ohnita K, Isomoto H, Yamaguchi N, Fukuda E, Nakamura T, Nishiyama H, Mizuta Y, Akiyama M, Nakao K, Kohno S, Shikuwa S. Factors related to the curability of early gastric cancer with endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc.* 2009 Apr 9.
221. Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2008 May 21;14(19):2962-2967.
222. Oh TH, Jung HY, Choi KD, Lee GH, Song HJ, Choi KS, Chung JW, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Degree of Healing and Healing-Associated Factors of Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Ulcers After Pantoprazole Therapy for 4 Weeks. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1494-1499.
223. Liakakos T, Roukos DH. Is there any long-term benefit in quality of life after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer? *Surg Endosc.* 2008 May;22(5):1402-1404.
224. Hanisch E, Ziogas D, Roukos D, Hottenrott C. Advances in laparoscopic gastrectomy expand clinical use. *Ann Surg Oncol.* 2008 Apr;15(4):1251-1252.
225. Liakakos T. Laparoscopic gastrectomy: feasibility, safety and efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2008 Apr;15(4):1249-1250.
226. Bo T, Zhihong P, Peiwu Y, Feng Q, Ziqiang W, Yan S, Yongliang Z, Huaxin L. General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. *Surg Endosc.* 2009;23(8):1860-1865.
227. Hiki N, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Ohyama S, Seto Y, Yoshida H, Nohara K, Inoue H, Muto T. The benefits of standardizing the operative procedure for the assistant in laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Nov;393(6):963-971.
228. Fujiwara M, Kodera Y, Misawa K, Kinoshita M, Kinoshita T, Miura S, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Nakao A. Long-term outcomes of early-stage gastric carcinoma patients treated with laparoscopy-assisted surgery. *J Am Coll Surg.* 2008 Jan;206(1):138-143.
229. Hur H, Jeon HM, Kim W. Laparoscopic pancreas- and spleen-preserving D2 lymph node dissection in advanced (cT2) upper-third gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Feb 1;97(2):169-172.
230. Kim W, Song KY, Lee HJ, Han SU, Hyung WJ, Cho GS. The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results. *Ann Surg.* 2008 Nov;248(5):793-799.
231. Kim MC, Kim W, Kim HH, Ryu SW, Ryu SY, Song KY, Lee HJ, Cho GS, Han SU, Hyung WJ; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a large-scale Korean multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2008 Oct;15(10):2692-2700.
232. Park JM, Jin SH, Lee SR, Kim H, Jung IH, Cho YK, Han SU. Complications with laparoscopically assisted gastrectomy: multivariate analysis of 300 consecutive cases. *Surg Endosc.* 2008 Oct;22(10):2133-2139.
233. Ryu KW, Kim YW, Lee JH, Nam BH, Kook MC, Choi IJ, Bae JM. Surgical complications and the risk factors of laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer.



- Ann Surg Oncol.* 2008 Jun;15(6):1625-1631.
234. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Takemura M, Tanaka Y, Fujiwara Y, Osugi H. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 60 0 cases. *Surg Endosc.* 2008 May;22(5):1161-1164.
235. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Brachini G, Binda B, Di Paola M, Ponzano C. Totally laparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for early and advanced gastric cancer: early and long-term results of a 100-patient series. *Am J Surg.* 2007 Dec;194(6):839-844; discussion 844.
236. Zhang X, Tanigawa N, Nomura E, Lee SW. Curability of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an analysis of 10 years' experience. *Gastric Cancer.* 2008;11(3):175-180.
237. Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2009;23(8):1759-1763.
238. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, Bae JM. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2008 Nov;248(5):721-727.
239. Hur H, Jeon HM, Kim W. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for T2b advanced gastric cancers: three years' experience. *J Surg Oncol.* 2008 Dec 1;98(7):515-519.
240. Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Is it an alternative to the open approach? *Surg Oncol.* 2008 Oct 13.
241. Hwang SI, Kim HO, Yoo CH, Shin JH, Son BH. Laparoscopic-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc.* 2008 Oct 15.
242. Lee WJ, Wang W, Chen TC, Chen JC, Ser KH. Totally laparoscopic radical BII gastrectomy for the treatment of gastric cancer: a comparison with open surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008 Aug;18(4):369-374.
243. Kiyama T, Fujita I, Kanno H, Tani A, Yoshiyuki T, Kato S, Tajiri T, Barbul A. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008 Oct;12(10):1807-1811.
244. Kawamura H, Homma S, Yokota R, Yokota K, Watarai H, Hagiwara M, Sato M, Noguchi K, Ueki S, Kondo Y. Inspection of safety and accuracy of D2 lymph node dissection in laparoscopy -assisted distal gastrectomy. *World J Surg.* 2008 Nov;32(11):2366-2370.
245. Sarela AI. Entirely laparoscopic radical gastrectomy for adenocarcinoma: lymph node yield and resection margins. *Surg Endosc.* 2009 Jan;23(1):153-160.
246. Mochiki E, Toyomasu Y, Ogata K, Andoh H, Ohno T, Aihara R, Asao T, Kuwano H. Laparoscopically assisted total gastrectomy with lymph node dissection for upper and middle gastric cancer. *Surg Endosc.* 2008 Sep;22(9):1997-2002.
247. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc.* 2008 Aug;22(8):1781-1789.
248. Hsu TC. Intra-abdominal lesions could be missed by inadequate laparoscopy. *Am Surg.* 2008 Sep;74(9):824-6; discussion 827-828.
249. Hyung WJ, Lim JS, Song J, Choi SH, Noh SH. Laparoscopic spleen-preserving splenic hilar lymph node dissection during total gastrectomy for gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2008 Aug;207(2):e6-11.
250. Du J, Li J, Li Y, Ji G, Yang Z, Gao Z, Zheng J. Laparoscopically-assisted palliative total gastrectomy in patients with stage IV or metastatic gastric cancer: is it worthwhile? *Hepatogastroenterology.* 2008 Sep-Oct;55(86-87):1908-1912.
251. Shinohara T, Uyama I, Kanaya S, Inaba K, Isogaki J, Horiguchi A, Miyakawa S. Totally laparoscopic pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(4):733-737.
252. Orsenigo E, Staudacher C. Sentinel node mapping during laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.* 2009 Apr;23(4):919.
253. Lee JH, Ryu KW, Kook MC, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Kim SK, Jang S, Park SR, Kim YW, Nam BH, Bae JM. Feasibility of laparoscopic sentinel basin dissection for limited resection in early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Oct 1;98(5):331-335.
254. Sporn E, Davis JW, Thaler K, Miedema BW. Sentinel node mapping during laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.* 2008 Sep;22(9):2097.
255. Lee YJ, Ha WS, Park ST, Choi SK, Hong SC, Park JW. Which biopsy method is more suitable between a basin dissection and pick-up biopsy for sentinel nodes in laparoscopic sentinel-node navigation surgery (LSNNS) for gastric cancer? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008;18(3):357-363.
256. Wang LB, Shen JG, Dong LF, Xu CY, Chen WJ, Xie SD, Song XY, Dai N, Yuan XM. Laparoscopic local resection based on sentinel node evaluation for early gastric cancer: a preliminary report. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12(8):1359-1363.
257. Ishigami S, Natsugoe S, Uenosono Y, Yanagita S, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Arigami T, Arima H, Setoyama T, Aikou T. Usefulness of sentinel node biopsy in laparoscopic partial gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2007 Oct-Nov;54(79):2164-2166.

258. Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Miki A, Ohyama S, Seto Y, Yamaguchi T. Does age matter in the indication for laparoscopy-assisted gastrectomy? *J Gastrointest Surg*. 2008 Sep;12(9):1502-1507.
259. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Ono HA, Akiyama H, Shimada H. Efficacy of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Surg Endosc*. 2009 Feb;23(2):377-383.
260. Singh KK, Rohatgi A, Rybinkina I, McCulloch P, Mudan S. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: early experience among the elderly. *Surg Endosc*. 2008 Apr;22(4):1002-1007.
261. Suwa T, Yoshida M, Kubota K, Kuroda J, Sakuma M, Kitajima M. A new procedure with stomach-lifting techniques to simplify laparoscopy-assisted distal gastrectomy and extraperigastric lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Today*. 2009;39(1):83-87.
262. Okabe H, Satoh S, Inoue H, Kondo M, Kawamura J, Nomura A, Nagayama S, Hasegawa S, Itami A, Watanabe G, Sakai Y. Esophagojejunostomy through minilaparotomy after laparoscopic total gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2007;10(3):176-180.
263. Zhang X, Tanigawa N. Learning curve of laparoscopic surgery for gastric cancer, a laparoscopic distal gastrectomy-based analysis. *Surg Endosc*. 2009;23(6):1259-1264.
264. Kunisaki C, Makino H, Yamamoto N, Sato T, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, Akiyama H, Otsuka Y, Ono HA, Kosaka T, Takagawa R, Shimada H. Learning curve for laparoscopy-assisted distal gastrectomy with regional lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008 Jun;18(3):236-2341.
265. Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl.3):59-68.
266. D'Ugo D, Rausei S, Biondi A, Persiani R. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):191-195.
267. Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, et al. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991;68:1501-6.
268. 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;10:1933-42.
269. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-44.
270. Alexander HR, Grem JL, Hamilton JM, et al. Thymidilate synthase protein expression. *Cancer J Sci Am* 1995;1:49.
271. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2403-11.
272. Ishigami S, Natsugoe S, Nakajo A, Matsumoto M, Uenosono Y, Arigami T, Setoyama T, Arima H, Uchikado Y, Kita Y, Sasaki K, Aikou T. Salvage gastrectomy following a combination of biweekly paclitaxel and S-1 for stage IV gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008 Aug;12(8):1370-1375.
273. Labianca R, Sburlati P, Quadri A, Garassino MC. Perioperative or postoperative therapy for resectable gastric cancer? *Ann Oncol*. 2008 Jul;19 Suppl 5:v99-102.
274. van de Velde CJ. Current role of surgery and multimodal treatment in localized gastric cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jul;19 Suppl 5:v93-8.
275. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric cancer and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005:308s.
276. Persiani R, Rausei S, Pozzo C, Biondi A, Barone C, Cananzi FC, Schinzari G, D'Ugo D. 7-Year survival results of perioperative chemotherapy with epidoxorubicin, etoposide, and cisplatin (EEP) in locally advanced resectable gastric cancer: up-to-date analysis of a phase-II study. *Ann Surg Oncol*. 2008 Aug;15(8):2146-2152.
277. House MG, Brennan MF. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Adv Surg*. 2008;42:151-168.
278. Persiani R, Rausei S, Biondi A, D'Ugo D. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: how should we measure the efficacy? *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):1077-1079.
279. Ott K, Lordick F, Herrmann K, Krause BJ, Schuhmacher C, Siewert JR. The new credo: induction chemotherapy in locally advanced gastric cancer: consequences for surgical strategies. *Gastric Cancer*. 2008;11(1):1-9.
280. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-934.
281. Reed VK, Krishnan S, Mansfield PF, Bhosale PR, Kim M, Das P, Janjan NA, Delclos ME, Lowy AM, Feig BW, Pisters PW, Ajani JA, Crane CH. Incidence, natural history, and patterns of locoregional recurrence in gastric cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(3):741-747.
282. Kim MM, Mansfield PF, Das P, Janjan NA, Badgwell BD, Phan AT, Delclos ME, Maru D, Ajani JA, Crane CH, Krishnan S. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 May 1;71(1):167-172.
283. Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2008 Apr;13(2):117-120.
284. Gouchi A, Orita K, Fucimoto S, et al. Randomized control study of preoperative intratumoral injection of OK-432 in gastric cancer patient: ten years survival. *Proc ASCO* 1997;16:263a.
285. Peters KM, Beuth J, Ko HL, Pulverer G, Kluger J, Grundmann R. Preoperative immunostimulation with propionibacterium avidum KP-40 in patients with gastric carcinoma: a prospective randomized study. *Onkologie* 1990;13:124-127.
286. Terashima M, Takagane A, Sasaki T, et al. Aprospective randomized trial of preoperative immunotherapy using PSK for the treatment of gastric cancer. *Proc ASCO* 1998; 17:304a.
287. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta -analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
288. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non - Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-1064.
289. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta -analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-843.
290. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati V, Ravioli A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta -analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21-27.
291. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, Wang L, Chen HY, Li YP. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta -analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002;8:1023-1028.
292. Hu JK, Li CM, Chen XZ, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Chen JP. The effectiveness of intravenous 5-fluorouracil-containing chemotherapy after curative resection for gastric carcinoma: A systematic review of published randomized controlled trials. *J Chemother.* 2007 Aug;19(4):359-375.
293. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 2008 Apr-May;26(3):317-325.
294. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Nov;34(11):1208-1216.
295. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):26-33.
296. Di Costanzo F, Gasperoni S, Manzione L, Bisagni G, Labianca R, Bravi S, Cortesi E, Carlini P, Bracci R, Tomao S, Messerini L, Arcangeli A, Torri V, Bilancia D, Floriani I, Tonato M; Italian Oncology Group for Cancer Research, Dinota A, Strafiuso G, Corgna E, Porrozzì S, Boni C, Rondini E, Giunta A, Monzio Compagnoni B, Biagioni F, Cesari M, Fornarini G, Nelli F, Carboni M, Cognetti F, Enzo MR, Piga A, Romiti A, Olivetti A, Masoni L, De Stefanis M, Dalla Mola A, Camera S, Recchia F, De Filippis S, Scipioni L, Zironi S, Luppi G, Italia M, Banducci S, Pisani Leret ti A, Massidda B, Ionta MT, Nicolosi A, Canaletti R, Biscottini B, Grigniani F, Di Costanzo F, Rovei R, Croce E, Carroccio R, Gilli G, Cavalli C, Oligiati A, Pandolfi U, Rossetti R, Natalini G, Foa P, Oldani S, Bruno L, Cascinu S, Catalano G, Catalano V, Lungarotti F, Farris A, Sarobba MG, Trignano M, Muscogiuri A, Francavilla F, Figoli F, Leoni M, Papiani G, Orselli G, Antimi M, Bellini V, Cabassi A, Contu A, Pazzola A, Frignano M, Lastraioli E, Saggese M, Bianchini D, Antonuzzo L, Mela M, Camisa R. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GO IRC. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Mar 19;100(6):388-398.
297. Morabito A, Carillio G, Longo R. Systemic treatment of gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70(3):216-234.
298. Jackson C, Mochlinski K, Cunningham D. Therapeutic options in gastric cancer: neoadjuvant chemotherapy vs postoperative chemoradiotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2007 Aug;21(9):1084-7; discussion 1090, 1096-8, 1101.
299. Coit D. Adjuvant therapy for gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2007 Oct;205(4 Suppl):S54-58.
300. Field K, Michael M, Leong T. Locally advanced and metastatic gastric cancer: current management and new treatment developments. *Drugs.* 2008;68(3):299-317.
301. Chen XZ, Jiang K, Hu JK, Zhang B, Gou HF, Yang K, Chen ZX, Chen JP. Cost-effectiveness analysis of chemotherapy for advanced gastric cancer in China. *World J Gastroenterol.* 2008 May 7;14(17):2715-2722.
302. Wöll E, Devries A, Eisterer W, Hejna M, Keil F, Stein H, Zacherl J, Greil R. Chemotherapy in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2008 Mar-Apr;28(2B):1213-1219.
303. Nishiyama M. Chemotherapy for gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2008 Jun;13(3):191-192.
304. Kubota T. New chemotherapy strategies for gastric cancer. *In Vivo.* 2008 May-Jun;22(3):273-278.

305. Pozzo C, Barone C. Is there an optimal chemotherapy regimen for the treatment of advanced gastric cancer that will provide a platform for the introduction of new biological agents? *Oncologist*. 2008 Jul;13(7):794-806.
306. Wu A, Ji J. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer or not: a dilemma? *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100(6):376-377.
307. Krishnan S. The role of adjuvant radiation therapy in nonmetastatic gastric cancer: an evolving paradigm. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Jan;3(1):33-35.
308. Valentini V, Cellini F. Radiotherapy in gastric cancer: a systematic review of literature and new perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Oct;7(10):1379-1393.
309. Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, Liboni A, Ursino S, Cammà C. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2007 Dec;33(8):729-740.
310. Coburn NG, Govindarajan A, Law CH, Guller U, Kiss A, Ringash J, Swallow CJ, Baxter NN. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008 Feb;15(2):500-507.
311. Nam H, Lim do H, Kim S, Kang WK, Sohn TS, Noh JH, Kim YI, Park CH, Park CK, Ahn YC, Huh SJ. A new suggestion for the radiation target volume after a subtotal gastrectomy in patients with stomach cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):448-455.
312. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Sawai K, Yamaguchi T, Yamane T, Taniguchi H, Kitamura K, Noguchi A, Seiki K. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-631.
313. Hamazoe R, Macta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73:2048-2052.
314. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P, Zacherl J, Rabl H, Holzberger P, Lisborg P, Czejka M. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998;16:2733-2738.
315. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347-354.
316. Ochia T, Sato H, Sato H, Hayashi R, Asano T, Isono K, Suzuki T, Nagata M, Enomoto K, Gunji Y, Okuyama K, Tanaka T. Randomly controlled study of chemotherapy versus chemoimmunotherapy in postoperative gastric cancer patients. *Cancer Res* 1983;43:3001-3007.
317. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 1994;343:1122-1126.
318. Kim SY, Park HC, Yoon C, Yoon HJ, Choi YM, Cho KS. OK-432 and 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C (FAM-P) versus FAM chemotherapy in patients with curatively resected gastric carcinoma. a randomized phase III trial. *Cancer* 1998;83:2054-2059.
319. Jeung HC, Moon YW, Rha SY, Yoo NC, Roh JK, Noh SH, Min JS, Kim BS, Chung HC. Phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil and adriamycin versus 5-fluorouracil, adriamycin, and polyadenylic-polyuridylic acid (poly A:U) for locally advanced gastric cancer after curative surgery: final results of 15-year follow-up. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):520-526.
320. Schwartz GK, Winter K, Minsky BD, Crane C, Thomson PJ, Anne P, Gross H, Willett C, Kelsen D. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):1956-1962.
321. Oechsle K, Bokemeyer C, Hartmann JT, Budach W, Trarbach T, Stahl M, Boehlke I, Kollmannsberger C; German AIO/ARO/CAO group. Four consecutive multicenter phase II trials of adjuvant chemoradiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: the experience of the German AIO/ARO/CAO group. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Feb;135(2):163-172.
322. Surenkok S, Beyzadeoglu M, Oysul K, Ozyigit G, Ataergin S, Arpacı F, Ozet A. The management of gastric adenocarcinoma with postoperative chemoradiation. A non-randomized comparison of oral UFT and 5-FU. *Tumori*. 2008 Jan-Feb;94(1):70-74.
323. Yakir R, Luna K, Marc W, Tamar S, Avraham R, Ayala H. The toxicity and outcomes of continuous 5-fluorouracil/cisplatin-based chemotherapy followed by chemoradiation in patients with resected high-risk gastric cancer: results of a single institute. *Ann Acad Med Singapore*. 2008 Mar;37(3):200-204.
324. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, Nakamura R, Kumai K, Shigematsu N, Kubo A, Kitajima M, Kitagawa Y. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 1;71(1):173-179.
325. Orditura M, Martinelli E, Galizia G, Vitiello F, Fasano M, Muto P, Ciardiello F, De Vita F. Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer. *Ann Oncol*. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi133-135.

326. Kurokawa Y, Sasako M. Recent advances in chemotherapy and chemoradiotherapy for gastrointestinal tract cancers: adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008 Dec;13(6):479-482.
327. Park SH, Kim JH, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Value of nonpalliative resection as a therapeutic and pre-emptive operation for metastatic gastric cancer. *World J Surg.* 2009 Feb;33(2):303-311.
328. Miyagaki H, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Yasui M, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Mishima H, Nakamori S. The significance of gastrectomy in advanced gastric cancer patients with non-curative factors. *Anticancer Res.* 2008 Jul-Aug;28(4C):2379-2384.
329. Yamashita K, Sakuramoto S, Kikuchi S, Katada N, Kobayashi N, Wat anabe M. Surgical resection of stage IV gastric cancer and prognosis. *Anticancer Res.* 2007 Nov-Dec;27(6C):4381-4386.
330. Morise Z, Sugioka A, Hoshimoto S, Kato T, Ikeda M, Uyama I, Horiguchi A, Miyakawa S. The role of hepatectomy for patients with liver metastases of gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008 Jul-Aug;55(85):1238-1241.
331. Linhares E, Monteiro M, Kesley R, Eduardo Santos C, Filho OS, Simdes JH. Major hepatectomy for isolated metastases from gastric adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2003;5(4):235-237.
332. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Neumann U, Rudolph B, Schumacher G, Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Dec;34(12):1328-1334.
333. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, Ahn JB, Roh JK, Noh SH, Chung HC. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1146-1153.
334. Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, Saiura A, Seki M, Seto Y, Yamaguchi T. Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Nov;37(11):836-842.
335. Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Watanabe M, Miyazaki M, Yoshinaga K, Tokunaga M, Nagaie T. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB (Oxford).* 2006;8(2):89-92.
336. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2009 Jan 8;7:5.
337. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B, Parmentier G, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Nov;34(11):1246-1252.
338. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg.* 2008 Jul;196(1):19-22.
339. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha Pr, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
340. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and metotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-91.
341. Scheitauer W, Kornek G, Zeh B, et al. Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial. In: Proceedings of the second international conference on biology, prevention and treatment of GI malignancy. Koln, Germany; 1995.
342. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linné T, Sellström H, Heuman R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-8.
343. de Liaño AD, Yarnoz C, Aguilar R, Artieda C, Ortiz H. Surgical treatment of recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008;11(1):10-14.
344. Takiuchi H. Chemotherapy for advanced gastric cancer: a new milestone lies ahead. *Gastrointest Cancer Res.* 2007 Sep;1(5):209-210.
345. Nishiyama M, Eguchi H. Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 May 20;61(5):402-407.
346. Koizumi W. Chemotherapy for advanced gastric cancer: review of global and Japanese status. *Gastrointest Cancer Res.* 2007 Sep;1(5):197-203.
347. Bajetta E, Verzoni E, Ferrario E, Dotti K, Gevorgyan A, Celio L. Feasibility study of biweekly capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan in patients with untreated advanced gastric cancer. *Tumori.* 2009 Jan-Feb;95(1):43-47.
348. Zhao JG, Qiu F, Xiong JP, Zhang L, Xiang XJ, Yu F, Yan J, Zhan ZY, Feng M. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs.* 2009 Apr;20(4):281-286.

349. Cao W, Yang W, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W, Li H, Ma T, Jin Y. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2009 Apr;20(4):287-293.
350. Jung JY, Kwon JH, Kim JH, Song HH, Kim I, Lee KS, Kim HJ, Zang DY, Ahn JS, Lee JA, Park YI. Phase II study of the paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (TPFL) regimen in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. *Oncol Rep*. 2009 Feb;21(2):523-529.
351. Gu Y, Shu Y, Xu Q. A study of weekly paclitaxel plus 5-fluorouracil and cisplatin for patients with advanced or recurrent inoperable gastric cancer. *Biomed Pharmacother*. 2009 May;63(4):293-296.
352. Hwang J, Cho SH, Shim HJ, Lee SR, Ahn JS, Yang DH, Kim YK, Lee JJ, Kim HJ, Chung IJ. Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2008 Aug;23(4):586-591.
353. Nagata N, Kimura M, Hirabayashi N, Tuburaya A, Murata T, Kondo K, Fukuda Y, Kobayashi M, Miyashita Y, Nakao A, Sakamoto J. Phase II study of weekly paclitaxel and cisplatin combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1846-1850.
354. Lee KW, Kim JH, Yun T, Song EK, Na II, Shin H, Oh SY, Choi IS, Oh do Y, Kim DW, Im SA, Kim TY, Lee JS, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin as a second-line therapy after 5-fluorouracil/platinum chemotherapy in gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2007 Sep;22 Suppl:S115-121.
355. Zhong H, Zhang Y, Ma S, Ying JE, Yang Y, Yong D, Hang X, Sun Q, Zhong B, Wang D. Docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2008 Nov;19(10):1013-1018.
356. Fahlke J, Ridwelski K, Schmidt C, Hribaschek K, Stuebs P, Kettner E, Quietzsch D, Assmann M, Deist T, Keilholz U, Lippert H. A multicentre phase II study of docetaxel plus cisplatin for the treatment of advanced gastric cancer. *Chemotherapy*. 2007;53(6):454-460.
357. Wöll E, Kühr T, Eisterer W, Gattringer K, Greil R, Zabernigg A, Hilbe W, Thaler J. Biweekly oxaliplatin and irinotecan chemotherapy in advanced gastric cancer. A first-line multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT). *Anticancer Res*. 2008 Sep-Oct;28(5B):2901-2905.
358. Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, Chung JS, Cho GJ. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Jan;39(1):43-48.
359. Lee JJ, Kim SY, Chung HC, Lee KH, Song HS, Kang WK, Hong YS, Choi IS, Lee YY, Woo IS, Choi JH. A multi-center phase II study of S-1 plus paclitaxel as first-line therapy for patients with advanced or recurrent unresectable gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 May;63(6):1083-1090.
360. Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, Sugimoto N, Inoue K, Uedo N, Tsuku ma H, Tsujinaka T, Furukawa H, Taguchi T. Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology*. 2008;74(1-2):37-41.
361. Inada S, Tomidokoro T, Fukunari H, Sato T, Hatano T, Nishimura A, Kawauchi Y, Nikkuni K, Shimizu T, Sato T, Yanagi M, Takahashi S, Yoshida H, Sugita M, Hayashi T. Phase I/II trial of combination therapy with S-1 and weekly paclitaxel in patients with unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan;63(2):267-273.
362. Kawabata R, Fujiwara Y, Doki Y, Fujita J, Tsukahara Y, Yamasaki M, Miyata H, Takiguchi S, Monden M. Phase I/II study of a combination of S-1 and weekly paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology*. 2007;72(3-4):219-225.
363. Kunisaki C, Takahashi M, Nagahori Y, Makino H, Takagawa R, Sato T, Oshima T, Fujii S, Kosaka T, Ono HA, Akiyama H, Shimada H. Phase I study of biweekly docetaxel and S-1 combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Anticancer Res*. 2008 Jul-Aug;28(4C):2473-2478.
364. Park SR, Kim HK, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Kim NK. Phase I/II study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 2008 Apr 22;98(8):1305-1311.
365. Liu C, Sun Q, Hang X, Zhong B, Wang D. Multicenter phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as a first-line therapy in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2008 Sep;19(8):825-831.
366. Schönneemann KR, Jensen HA, Yilmaz M, Jensen BY, Larsen O, Pfeiffer P. Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first-line therapy in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008 Sep 16;99(6):858-861.
367. Boku N. Chemotherapy for metastatic gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2008 Dec;13(6):483-487.
368. Cascinu S. Oral treatment for gastric cancer: new choices, better choices? *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):188-189.

369. Benson AB. Advanced gastric cancer: an update and future directions. *Gastrointest Cancer Res.* 2008 Jul;2(4 Suppl):S47-53.
370. Yamada J, Kitayama J, Tsuno NH, Yamashita H, Miyato H, Soma D, Otani K, Kamei T, Ishigami H, Hidemura A, Kaisaki S, Takahashi K, Nagawa H. Intra-peritoneal administration of paclitaxel with non-animal stabilized hyaluronic acid as a vehicle --a new strategy against peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Lett.* 2008 Dec 18;272(2):307-315.
371. Haghighat P, Bekaii-Saab T. An update on biochemotherapy of advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008 Oct;6(9):895-900.
372. Fujii M; 0. Chemotherapy for advanced gastric cancer: ongoing phase III study of S-1 alone versus S-1 and docetaxel combination (JACCRO GC03 study). *Int J Clin Oncol.* 2008 Jun;13(3):201-205.
373. Wu K, Nie Y, Guo C, Chen Y, Ding J, Fan D. Molecular basis of therapeutic approaches to gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;24(1):37-41.
374. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2008;43(4):256-264.
375. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, Otuka Y, Akiyama H, Ono HA, Kosaka T, Ichikawa Y, Shimada H. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2008 Mar-Apr;28(2B):1309-1315.
376. Oñate-Ocaña LF, Méndez-Cruz G, Hernández-Ramos R, Becker M, Carrillo JF, Herrera-Goepfert R, Aiello-Crocifoglio V, Ochoa-Carrillo F, Beltrán-Ortega A. Experience of surgical morbidity after palliative surgery in patients with gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2007;10(4):215-220.
377. Cunningham SC, Schulick RD. Palliative management of gastric cancer. *Surg Oncol.* 2007 Dec;16(4):267-275.
378. An JY, Kim JY, Choi MG, Noh JH, Choi D, Sohn TS, Kim S. Radiofrequency ablation for hepatic metastasis from gastric adenocarcinoma. *Yonsei Med J.* 2008 Dec 31;49(6):1046-1051.
379. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Stemmler HJ, Trumm C, Tatsch K, Helmberger TK, Reiser MF. Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease-Is it feasible? *Eur J Radiol.* 2009 Mar 6. 380. Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Ito Y, Yamada Y, Kagami Y, Itami J, Shimada Y. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(8):1117-1123.
381. Kim MM, Rana V, Janjan NA, Das P, Phan AT, Delclos ME, Mansfield PF, Ajani JA, Crane CH, Krishnan S. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(3):421-427.
382. Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Apr;118(4):216-221.
383. Silberhumer GR, Hufschmidt M, Wrba F, Gyoeri G, Schoppmann S, Tribl B, Wenzl E, Prager G, Laengle F, Zacherl J. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(7):1213-1219.
384. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008 Oct;39(10):1411-1419.