



Neoadjuvan Kemoterapi Alan Lokal İleri Mide Kanserli Hastalarda Primer Tümör Lokalizasyonunun Önemi

Gökhan Uçar^{ID1}, Tülay Eren^{ID2}, Yakup Ergün^{ID1}, Ozan Yazıcı^{ID3}, Doğan Uncu^{ID1},
Mustafa Özdemir^{ID4}, Erdal Birol Bostancı^{ID5}, Nuriye Yıldırım Özdemir^{ID3}

1 Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

2 Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

4 Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji, Ankara, Türkiye

5 Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Gastrocerrahi, Ankara, Türkiye

Geliş: 23.08.2020; Revizyon: 26.10.2020; Kabul Tarihi: 27.10.2020

Öz

Giriş: Gastrik kanserler altıncı en sık görülen ve üçüncü en çok kansere bağlı ölüm nedenidir. 2018 yılında tüm kanserler içinde 1,033.701 (%5,7) vaka görülürken, tüm kanserler içinde 782,685 (%8,2) kansere bağlı ölüm görülmektedir. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan lokal ileri mide adenokarsinomlu hastalarda primer tümör lokalizasyonunun prognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Toplam 90 hasta verisi değerlendirmeye uygun bulundu. Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre kardiya ve kardiya dışı olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar hastalısız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) açısından değerlendirildi.

Bulgular: Medyan HSK, kardiya grubunda 34,9 ay iken kardiya dışı grubunda 11,3 ay olarak saptandı. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı(34.9 vs 11.3 ay, p=0.008). Medyan GSK'da kardiya grubunda analiz esnasında henüz ulaşılamamışken, kardiya dışı grubunda ise 21.7 ay olarak saptandı. Bu değer de istatistiksel olarak anlamlı idi (NR vs 21.7 ay, p<0.001). Medyan HSK ve GSK kardiya grubunda kardiya dışı grubuna göre belirgin olarak uzundu.

Tartışma: Çalışmamızda benzer bazal özelliklere sahip, benzer klinik evreleri olan ve aynı neoadjuvan kemoterapileri alan kardiya tümürlü hastalarda kardiya dışı tümürlü hastalara göre daha kötü sağkalım gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Lokal ileri mide kanseri, neoadjuvan, kardiya, kardiya dışı, lokalizasyon

DOI: 10.5798/dicletip.850541

Correspondence / Yazışma Adresi: Gökhan Uçar, Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye e-mail: gokhanucar_1@hotmail.com

The Importance of Primer Tumor Localization in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

Abstract

Objective: Gastric cancer is the sixth most common and third most common cause of cancer death. While 1,033,701 (5.7%) cases were seen among all cancers in 2018, 782,685 (8.2%) deaths due to cancer were observed among all cancers. In our study, we aimed to evaluate the prognostic significance of primary tumor localization in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma receiving neoadjuvant chemotherapy.

Methods: A total of 90 patient data were found suitable for evaluation. The patients were divided into two groups as cardia and non-cardia according to the primary tumor location. Groups were evaluated in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Results: The median DFS was 34.9 months in the cardia group and 11.3 months in the non-cardia group. This value was statistically significant. (34.9 vs 11.3 months, $p = 0.008$). While the median OS was not reached at the time of analysis in the cardia group, it was 21.7 months in the non-cardia group. This value was also statistically significant. (NR vs 21.7 months, $p < 0.001$). Median DFS and OS were significantly longer in the cardia group than in the non-cardia group.

Discussion: In our study, patients with cardia tumors with similar baseline characteristics, similar clinical stages, and receiving the same neoadjuvant chemotherapy had worse survival compared to patients with non-cardia tumors.

Keywords: Locally advanced gastric cancer, neoadjuvant, cardia, non-cardia, localization.

GİRİŞ

Mide kanseri dünyada en sık görülen altıncı kanser türü olup kanserden ölümlerin üçüncü en sık nedenidir¹. Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu Lauren sınıflamasına göre intestinal ve diffüz tip adenokarsinom olmak üzere ikiye ayrılmaktadır². Diğer bir alternatif gruplama sistemi de dünya sağlık örgütü tarafından tanımlanan papiller, müsinöz, tübüler ve kötü diferansiye adenokarsinom türleridir³.

Mide kanserleri tanı anında lokal, lokal ileri veya metastatik evrede olabilirler. Tanı anında hastaların %65'i lokal ileri evrededirler⁴. Tümör yerleşim olarak; %30 antrum, %30 korpus, %30 fundus-kardiya ve %10 diffüz olarak lokalizasyon göstermektedir⁵. Günümüzde kardiyaözofageal bileşke tümörleri kardiya tümörleri, midenin geri kalan kısmındaki tümörler ise kardiya dışı tümörler olarak sınıflandırılmaktadır⁶. Kardiya dışı mide kanseri insidansı dünya çapında giderek azalmakla birlikte özellikle batı ülkeleri başta olmak üzere bazı bölgelerde kardiya yerleşimli mide kanseri insidansı artmaktadır^{7,8}.

Günümüzde lokal ileri mide kanserlerinde standart tedavi yaklaşımı neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahidir. Neoadjuvan tedavideki amaç primer kitlede küçülme sağlayarak cerrahiye kolaylaştırmak, tümörün kemoterapi duyarlı olup olmadığını test etmek ve en önemlisi de sağkalım katkısı sağlamaktır. Lokal ileri evre mide kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi ile ilgili ilk etkin sonuçlar Wilke ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır⁹. Ancak mide kanserlerinde neoadjuvan tedaviye rağmen 5 yıllık genel sağ kalım (GSK) hala %20-30 civarındadır. Bu nedenle sağkalım sonuçlarını daha da iyileştirmek için neoadjuvan tedavinin prediktif ve prognostik önemine dair birçok çalışma yapılmaktadır¹⁰. Bazı çalışmalar kardiya yerleşimli mide kanserli hastaların tüm evrelerde prognozunun kardiya dışı yerleşimli mide kanserli hastalardan daha kötü olduğunu bildirmiştir¹¹⁻¹³. Bu, kardiya yerleşimli mide kanserinin agresif biyolojik davranışına bağlanabilir. Bununla birlikte kardiya tümörü olan hastalar kardiya dışı tümörü olanlara göre daha ileri evrede

başvurduklarından dolayı sağkalım oranları daha düşük olduğu görülmüştür^{14,15}.

Bu çalışmada lokal ileri evre kardiya ve kardiya dışı yerleşimli mide kanseri olan ve neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tümör lokalizasyonunun prognostik ve prediktif etkisini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

2010-2017 yılları arasında lokal ileri mide kanseri nedeniyle başvuran hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Dahil etme kriterlerine uygun 90 hasta çalışmaya alındı. Dahil etme kriterleri; 18 yaş ve üstü, histopatolojik olarak mide veya gastroözofageal bileşke karsinomu tanısı alan, klinik olarak T3 veya T4 evre tümörü olan veya klinik olarak patolojik lenf nodu tulumu olan ve neoadjuvan kemoterapi olarak modifiye DCF (Doksetel, Sisplatin, 5-Flourourasil) protokolü verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Modifiye DCF kemoterapi protokolü; dosetaksel 60 mg/m² birinci gün, sisplatin 60 mg/m² birinci gün ve 5-Flourourasil 600 mg/m² beş gün infüzyon şeklinde olmak üzere 21 günde bir üç siklus verildi. Neoadjuvan tedavi sonrası opere olmayan ve uzun dönem takipleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre kardiya ve kardiya dışı olarak 2 gruba ayrıldı. Kardiya bölgesi gastroözofageal bileşkeden mideye doğru 2 cm'ye kadar olan kısım, kardiya dışı bölge ise midenin proksimal 2. cm'den pilorun sonuna kadar olan kısım olarak belirlendi. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye giden 77 hastanın GSK ve hastalısız sağ kalım (HSK) verileri analiz edildi. HSK, hastanın operasyon tarihinden hastalık nüksüne kadar geçen süre olarak belirlendi. GSK ise hastanın operasyon tarihinden ölüm veya hastanın son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz için, sağkalımı etkileyebilecek 10 değişken önceki çalışmalara göre seçildi. Değişkenler iki gruba ayrıldı. Yaş (<65 yaş veya 65 yaş), cinsiyet (erkek veya kadın), histopatolojik alt tip (Adenokarsinom veya taşlı yüzük hücreli karsinom), ameliyat sonrası T evresi (T0-2 veya T3-4), ameliyat sonrası N evresi (N0 veya N +), grade (grade 1-2 veya Grade 3), lenfovasküler invazyon (evet veya hayır), perinöral invazyon (evet veya hayır), adjuvan kemoradyoterapi (evet veya hayır), lokalizasyon (kardiya veya kardiya dışı). P değeri ≤0.01 olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences Version 22.0 (SPSS v22.0) programı kullanıldı. Hastaların özellikleri ve yanıt oranları Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için Cox oransal risk modeli uygulanmıştır. Bildirilen tüm p değerleri iki taraflıdır ve 0.05'ten küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27.12.2018 tarihinde E-18-2415 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Tüm hastaların ortanca yaşı 59yıl (aralık; 26-73) olup hastaların %74'ü erkekti. Neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olan hastaların 25'i (%27,7) kardiya, 65'i (%72,3) kardiya dışı gruptaydı. Hastalar tümör lokalizasyonuna göre gruplandırıldığında yaş, cinsiyet, klinik evre, tümör alt tipi, neoadjuvan kemoterapi başlangıcı ile cerrahi arasındaki süre açısından kardiya ve kardiya dışı tümörler arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Bazal hasta özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo I: Bazal Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	Kardiya	Kardiya dışı	p-değeri	Toplam
	n:25 (%28)	n:65 (%72)		n=90 (%100)
Yaş, medyan yaş (aralık)	61 (37-71)	58 (26-73)	0.15	59 (26-73)
<65 yaş	16 (%64)	50 (%77)	0.28	66 (%73)
≥65 yaş	9 (%36)	15 (%15)		24 (%27)
Cinsiyet				
Erkek	19 (%76)	48 (%74)	0.88	67 (%74)
Kadın	6 (%24)	17 (%26)		23 (%26)
HistopatolojikAlttip				
Adenokarsinom	22 (88%)	58 (%89)	0.90	80 (%89)
Taşlı yüzük hücreli	3 (%12)	7 (%11)		10 (%11)
Neoadjuvan sonrası cerrahi				
Evet	21 (%84)	56 (%86)	0.87	77 (%86)
Hayır	4 (%16)	9 (%14)		13 (%14)
Neoadjuvan-cerrahi arasındaki ortalama süre (ay)	3 (0.9-16)	2.9 (0.8-16)	0.46	2.9 (0.8-16)

Tüm hastalar neoadjuvan tedavi olarak mDCF almış olup tedavi başlangıcı ile cerrahi arası ortalama süre 2.9 aydı (0.8-16). Kardiya grubundaki hastaların 22'si (%88) adenokarsinom, 3'ü (%12) taşlı yüzük hücreli karsinom histolojisine sahipti. Kardiya dışı grubundaki hastaların ise 58'i (%89) adenokarsinom iken 7'si (%11) taşlı yüzük karsinom histolojisine sahipti. Her iki grupta da patolojik alt özellikler bakımından fark yoktu. Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastalardan kardiya grubundaki 9 hastada (%44) pT0-2 evresi görülür iken 12 hastada (%56) pT3-4 evresi saptanmıştır. Kardiya dışı grupta ise 13 hastada (%23) pT0-2 evresi görülürken 43 hastada (%77) pT3-4 evresi saptanmıştır (p=0.08). Cerrahi sonrası tümör özellikleri Tablo 2' de verilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası kardiya grubunda patolojik tam

yanıt gözlenmezken kardiya dışı grupta bir hastada patolojik tam yanıt gözlemlendi. Kardiya grubunda 10 hastada (%40) parsiyel yanıt gözlenirken kardiya dışı grupta ise 25 hastada (%39) parsiyel yanıt gözlemlendi. Her iki grupta da objektif yanıt oranı benzer olup %40 idi. Tümör yanıt oranları Tablo 3'te verilmiştir.

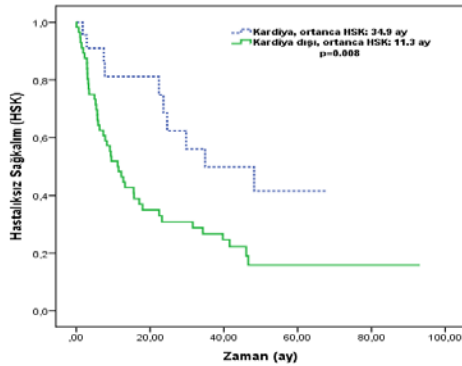
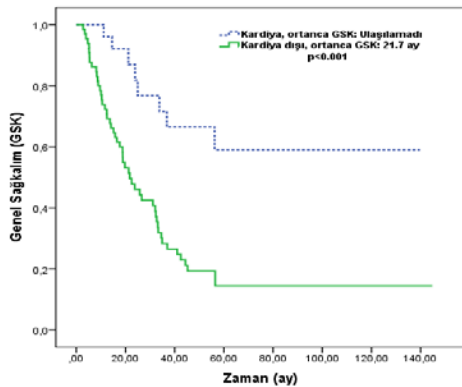
Tablo II: Cerrahi Sonrası Tümör Özellikleri

Hasta Özellikleri	Kardiya (n:21)	Kardiya dışı (n:56)	p-değeri	Toplam (n:77)
T evresi				
T0-2	9 (%44)	13 (%23)	0.08	22 (%29)
T3-4	12 (%56)	43 (%77)		55 (%71)
N evresi				
N0	8 (%37)	18 (%32)	0.75	26 (%34)
N+	13 (%63)	38 (%68)		51 (%66)
Grade				
Grade 1	6 (%29)	10 (%18)	0.71	16 (%21)
Grade 2	10 (%47)	29 (%52)		39 (%51)
Grade 3	5 (%24)	17 (%30)		22 (%28)
Lenfovaskülerinvasyon				
Evet	8 (%37)	22 (%40)	0.86	30 (%39)
Hayır	13 (%63)	34 (%60)		47 (%61)
Perinöralinvasyon				
Evet	10 (%47)	21 (%37)	0.41	31 (%40)
Hayır	11 (%53)	35 (%63)		46 (%60)
Adjuvankemoradyoterapi				
Evet	16 (%76)	41 (%73)	0.51	57 (%74)
Hayır	5 (%24)	15 (%27)		20 (%26)

Tablo III: Tümör yanıt oranları

	Kardiya (n:25)	Kardiya dışı (n:65)
Tam Yanıt	—	1 (%1)
Parsiyel Yanıt	10 (%40)	25 (%39)
Stabil Yanıt	13 (%52)	35 (%54)
Progresif Hastalık	2 (%8)	4 (%6)
Objektif Yanıt Oranı	%40	%40

Hastaların ortanca takip süresi 22.1 aydı (2.7-96.0). Ortanca HSK kardiya grubunda kardiya dışı gruba göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla; 34.9 ay ve 11.3 ay, p=0.008) (Şekil 1). Ortanca GSK'ye kardiya grubunda analiz esnasında henüz ulaşamamışken kardiya dışı grupta ise 21.7 ay olarak saptandı (p<0.001) (Şekil 2).

**Şekil 1.** Lokalizasyona göre Hastalığsız Sağkalım Eğrileri**Şekil 2.** Lokalizasyona göre Genel Sağkalım Eğrileri

Yapılan çok değişkenli analizde primer tümör lokalizasyonunun hem HSK hem de GSK için daha uzun sağkalım ile ilişkili bağımsız faktör olduğu saptandı (HSK için Hazard oranı: 0.40, %95 GA 0.17-0.92, p=0.03, GSK için Hazard oranı: 0.20, %95 GA 0.06-0.59, p=0.004). HSK ve GSK için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları tablo 4 ve 5'te verilmiştir.

Tablo IV: Hastalığsız sağkalım için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	Ortanca HSK (ay)	p-değeri	HR (95 % GA)	p-değeri
Yaş (yıl)	23.6 vs. 13.2	0.64		
<65 vs. ≥65				
Cinsiyet	12.1 vs. 22.4	0.71		
Kadın vs. Erkek				
Histopatolojiktıp	17.0 vs. 7.3	0.25		
Adenokarsinom vs. Taşlı yüzük				
Ameliyat sonrası T evresi	46.0 vs. 13.2	0.10	1.26 (0.57-2.78)	0.55
T1-2 vs. T3-4				
Ameliyat sonrası N evresi	48.1 vs. 15.6	0.03	0.64 (0.28-1.42)	0.27
N0 vs. N+				
Grade	22.4 vs. 7.3	0.62		
Grade 1-2 vs. Grade 3				
Lenfovaskülerinvasyon	15.6 vs. 17.9	0.63		
Evet vs. Hayır				
Perinöralinvasyon	11.2 vs. 17.0	0.95		
Evet vs. Hayır				
AdhüvanKemoradyoterapi	23.3 vs. 3.3	0.01	1.28 (0.60-2.72)	0.51
Aldı vs. Almadı				
Lokalizasyon	34.9 vs. 11.3	0.008	0.40 (0.17-0.92)	0.03
Kardiya vs. Kardiya dışı				

HSK: Hastalığsız Sağkalım, HR: Hazard Oranı; GA: Güven Aralığı

Tablo V: Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OrtancaGSK (ay)	p- değeri	HR (95 % GA)	P- değeri
Yaş (yıl)	32.3 vs. 26.5	0.84		
<65 vs. ≥65				
Cinsiyet	22.4 vs. 33.1	0.32		
Kadın vs. Erkek				
Histopatolojikalttip	32.3 vs. 15.1	0.19		
Adenokarsinom vs. Taşlı yüzük				
Ameliyat sonrası T evresi	54.4 vs. 33.1	0.06	0.70 (0.29-1.66)	0.42
T1-2 vs. T3-4				
Ameliyat sonrası N evresi	Ulaşılamadı vs. 33.1	0.09	0.86 (0.37-1.99)	0.73
N0 vs. N+				
Grade	34.9 vs. 23.7	0.35		
Grade 1-2 vs. Grade 3				
Lenfovaskülerinvazyon	32.3 vs. 33.1	0.71		
Evet vs. Hayır				
Perinöralinvazyon	31.1 vs. 33.3	0.94		
Evet vs. Hayır				
AdjuvanKemoradyoterapi	36.8 vs. 16.5	0.02	1.45 (0.64-3.24)	0.36
Aldı vs. Almadı				
Lokalizasyon	Ulaşılamadı vs. 21.7	<0.001	0.20 (0.06-0.59)	0.004
Kardiya vs. Kardiya dışı				

GSK: Genel Sağkalım, HR: Hazard Oranı; GA: Güven Aralığı

TARTIŞMA

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan lokal ileri mide kanserli hastalarda, kardiya lokalizasyonu olan hastalarda ortanca genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım kardiya dışı tümörlere göre anlamlı olarak daha uzundu.

Kardiya yerleşimli mide kanserinin kardiya dışı mide kanserinden farklı klinikopatolojik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir¹⁶. Kardiya yerleşimli mide kanserli hastaların prognozunun genellikle kardiya dışı yerleşimli mide kanserli hastaların prognozundan daha kötü olduğu düşünülmektedir^{11,12}. Ancak biz

çalışmamızda kardiya yerleşimli mide kanserli hastaların daha iyi prognozlu olduğunu saptadık.

Mide kanserleri ile ilgili yapılan çok sayıda klinik araştırma, tedavideki yeniliklere rağmen hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranları lokalize hastalıkta %70 civarındayken, evre 4'te ise halen %5 civarındadır¹⁷. Bu konuda yapılan güçlü çalışmalar 2000'li yılların ortalarından itibaren başlamıştır. 2006 yılında yayınlanan ve neoadjuvan tedavinin değerlendirildiği MAGIC çalışması ile mide kanseri tedavisinde bazı standartlar şekillenmeye başlamıştır. Bu çalışmada opere edilebilir gastrik ve gastroözofageal bileşke kanserli 503 hasta neoadjuvan kemoterapi takiben cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile sadece cerrahi gruplarına randomize edilmiştir¹⁸. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapide ECF rejimi (Epirubisin, Sisplatin ve 5-Fluorourasil) kullanırken bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi olarak mDCF rejimi kullanıldı. Çalışma sonuçlarında; neoadjuvan kemoterapi alan hastaların alt grup analizlerinde kardiya tümörleri kardiya dışı tümörlere göre daha iyi sağ kalım göstermiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken (p=0.25), bizim çalışmamızda aradaki fark hem genel sağkalımda hem de hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark oluşması neoadjuvan tedavide kullandığımız mDCF rejiminden kaynaklanıyor olabilir.

Son yıllarda neoadjuvan ve adjuvan tedaviden daha fazla fayda görme potansiyeli olan alt gruplar tanımlanmaya çalışılmaktadır. Mide tümörlerinde tanımlanmış moleküler alt tipler tanımlanmış olup tümör lokalizasyonuna göre moleküler alt tipler farklılık göstermektedir. Mide kanseri için dört ana genom alt tipini tanımlayan moleküler sınıflandırma yapılmıştır¹⁹. EBV ile enfekte tümörler, MSI tümörler, genomik olarak stabil tümörler ve

genomik olarak instabil tümörler olarak dört grup oluşturulmuştur. Gastroözofageal bileşke/kardiya tümörlerinde %65 genomik olarak instabil tümörler görülürken fundus veya korpusta ise %62 oranında EBV pozitif tümörler izlenmektedir¹⁹. Bu moleküler alt tipler midenin farklı bölgelerinde farklı yoğunlukta mevcut olduğundan verilen tedavi yanıtları da farklı olabilmektedir. Bu hipotezler ışığında lokalizasyona göre sağkalım sonuçlarında farklılıklar beklenebilir ancak bu durum her zaman kliniğe yansımamaktadır. Ülkemizde yapılan ve 275 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada lokalizasyona göre sağkalımlarda istatistiksel fark olmadığı bildirildi²⁰. 2016 yılında yayınlanan ve 1633 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada da kardiya tümörleri ile kardiya dışı tümörler arasında aynı evrede ki hastaların genel sağkalımlarının benzer olduğu bildirildi. Yine aynı çalışmada tüm popülasyonda kardiya tümörü olan hastaların sağ kalımlarının daha kötü olduğu görülmüş ve bunun nedeni olarak kardiya tümörü olan hastaların daha ileri evrede tanı aldıkları sonucuna varmışlardır¹⁴. Kardiya tümörlerinde ki kötü prognozun ileri evrede tanı almasından mı yoksa tümör biyolojisinde ki farklılıktan mı kaynaklandığı hala tartışma konusudur. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine her iki grupta ki hastaların tanı esnasında ki evreleri benzerdi buna rağmen gözlenen sağ kalım farkının kardiya tümörlerinin farklı bir biyolojiye sahip olabileceğinden kaynaklanacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda kardiya dışı tümörler neoadjuvan tedaviye rağmen kötü prognoz göstermektedir. Bu hasta grubunda daha yoğun veya daha farklı tedavi yaklaşımları bir araştırma konusu olarak ele alınabilir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı retrospektif olması ve nispeten hasta sayısının azlığıdır. Ülkemizde sıklıkla kullanılan mDCF rejiminin lokalizasyona göre araştırılması ve buna bağlı

olarak gerçek yaşam verilerini yansıtması ise bizce çalışmamızın önemli özellikleridir.

Sonuç olarak; çalışmamızda benzer bazal özelliklere sahip, benzer klinik evreleri olan ve aynı neoadjuvan kemoterapileri rejimlerini alan kardiya tümörü olan hastalarda sağkalım sürelerinin kardiya dışı tümörü olan hastalara göre daha uzun olduğu saptandı. Çalışma sonuçlarımızın prospektif randomize çalışmalarla desteklenmesi halinde lokalizasyona göre tedavi stratejilerinin gündeme geleceğine inanıyoruz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27.12.2018 tarihinde E-18-2415 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
2. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 4109.
3. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factor sand prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14: 26-38.
4. D'Ugo D, Persiani R, Zoccali M, et al. Surgical issues after neoadjuvant treatment for gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010; 14: 315-9.

5. Zinner MJ, Ashley SW. *Maingots Abdominal Operations*, 12th ed. London, Mc Graw Hill Professional, 2012: 463-89.
6. Lagergren F, Xie SH, Mattsson F, Lagergren J. Updated incidence trends in cardia and non-cardia gastric adenocarcinoma in Sweden. *Acta Oncol.* 2018; 57: 1173-8.
7. Jeon J, Luebeck EG, Moolgavkar SH. Age effects and temporal trends in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia (United States). *Cancer Causes Control.* 2006; 17: 971-81.
8. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002; 11: 235-56.
9. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1989 Sep; 7:1318-26.
10. Hu N, Wang Z, Song X, et al. Genome-wide association study of gastric adenocarcinoma in Asia: a comparison of associations between cardia and non-cardia tumours. *Gut.* 2016; 65: 1611-8.
11. Bruno L, Nesi G, Montinaro F, et al. Clinicopathologic findings and results of surgical treatment in cardia adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2000; 74: 33-5.
12. Park JC, Lee YC, Kim JH, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 829-37.
13. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma—what are the differences? *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 520-5.
14. Zhao J, Zhao J, Du F, et al. Cardia and Non-Cardia Gastric Cancer Have Similar Stage-for-Stage Prognoses After R0 Resection: a Large-Scale, Multicenter Study in China. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20: 700-7.
15. Mariette C, Castel B, Toursel H, et al. Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg.* 2002; 89: 1156-63.
16. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015; 64: 1881-88.
17. American Cancer Society. Stomach Cancer Survival Rates. 2020. (09/09/2020 tarihinde <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html#references> adresinden ulaşılmıştır).
18. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11-20.
19. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513: 202-9.
20. Pirhan Y. Analysis of Prognostic Factors Affecting Postoperative Survival in Stage III Gastric Cancer Patients. *Dicle Med J.* 2020; 47: 34-42.