



DOI: 10.14744/SEMB.2020.14564

Med Bull Sisli Etfal Hosp 2021;55(1):23-32

## Orijinal Araştırma

# Mide Adenokarsinomu Nedeniyle Küratif Amaçlı Gastrektomi Uygulanan Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Analizi\*

Serkan Karaislı,<sup>1</sup> Emine Özlem Gür,<sup>1</sup> Oğuzhan Özşay,<sup>2</sup> Fevzi Cengiz,<sup>1</sup> Ahmet Er,<sup>1</sup> Murat Kemal Atahan,<sup>1</sup> Yasin Peker,<sup>1</sup> Osman Nuri Dilek,<sup>1</sup> Mehmet Hacıyanlı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Mide kanseri, dünyada en yaygın beşinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Bu çalışmada, mide adenokarsinomuna bağlı olarak küratif amaçlı gastrektomi uygulanan hastalarda klinikopatolojik faktörlerin genel sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Ocak 2007-Ocak 2017 tarihleri arasında kliniğimizde gastrektomi yapılan 644 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 359 hasta çalışmaya dahil edildi. Çeşitli prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaş  $59,2 \pm 11,6$  (29-83) idi. Erkek/kadın oranı 2,12 olarak bulundu. Ortanca takip süresi 19 ay (CI=10,1-31,1) idi. Ortanca genel sağkalım  $23 \pm 2,3$  aydı (CI=18,3-27,6). Splenektomi, R1 (mikroskopik inkomplet) rezeksiyon ve ileri evre tümör kötü prognoz için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

**Sonuç:** Mide kanserinde R1 rezeksiyon, splenektomi ve ileri TNM evresi kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Tümör invazyonu veya dalak hilusunda lenf nodu metastazı olmadığı durumda postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı mortalite riski nedeniyle splenektomiden kaçınılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Genel sağkalım; küratif amaçlı gastrektomi; mide adenokarsinomu; prognostik faktör; splenektomi.

Atıf için yazım şekli: "Karaislı S, Gür EO, Özşay O, Cengiz F, Er A, Atahan MK, et al. Analysis of the Factors Affecting Survival in the Patients who Underwent Curative-Intent Gastrectomy due to Gastric Adenocarcinoma. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2021;55(1):23-32".

İnsidansı son 30 yılda azalmış olsa da, mide kanseri (GK) hala dünyada en yaygın beşinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir.<sup>[1]</sup> Erken evrede tanı konulan olgularda beş yıllık genel sağkalım (OS) yaklaşık %90-100 iken, ileri evrelerde bu oran %15-25'e düşmektedir. Japonya ve Doğu Asya (18-25/100.000), Avrupa ve Kuzey Amerika (8-10/100.000) ile karşılaştırıldığında daha

yüksek GC insidansına sahiptir.<sup>[2]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) insidansı giderek azalmakta ve en yaygın 15. kanser olarak kabul edilmektedir. ABD'de 2020'de 27.600 hastaya GC tanısı konacağı tahmin edilmektedir. Beş yıllık OS oranının yaklaşık %32 olduğu düşünülürse 2020'de 11.010 ABD vatandaşının GC nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir.<sup>[3]</sup> Türkiye'de erkeklerdeki tüm

\*YAZININ YAZARDAN GELEN TÜRKÇE ÇEVİRİSİDİR.

**Yazışma Adresi:** Serkan Karaislı, MD. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Turkey

**Telefon:** +90 555 373 85 50 **E-posta:** skaraisli@hotmail.com

**Başvuru Tarihi:** 18.09.2020 **Kabul Tarihi:** 21.11.2020 **Online Yayınlanma Tarihi:** 17.03.2021

©Telif hakkı 2021 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfaltip.org](http://www.sislietfaltip.org)

**OPEN ACCESS** This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



kanserler arasında 100.000'de 14,3 görülme sıklığı ile en sık görülen beşinci kanser iken, kadınlarda 100.000'de 6,5'lik görülme sıklığı ile en sık altıncı kanserdir.<sup>[4]</sup> 2015 yılında Türkiye'de GC ölüm oranı erkeklerde 100.000'de 5,5 ve kadınlarda 100.000'de 2,9 olarak bildirilmiştir.<sup>[5]</sup>

GC'nin küratif tedavisi cerrahidir. Ancak lenf nodu diseksiyonunun genişliği, mide rezeksiyonunun kapsamı ve komşu organların rezeksiyonu ve bunların komplikasyonlar ve OS üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır.<sup>[6]</sup>

Literatürde GC prognozunu etkileyen faktörler araştırılmış ve farklı prognostik faktörlerin OS üzerine etkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada mide adenokarsinomu nedeniyle küratif amaçlı gastrektomi yapılan hastalarda klinikopatolojik faktörlerin OS'ye etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Yöntem

Ocak 2007-Ocak 2017 arasında gastrektomi uygulanan ardışık 644 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Histolojik olarak doğrulanmış mide adenokarsinomu olan ve uzak metastazın olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri: 1) acil cerrahi; 2) palyatif cerrahi; 3) peroperatif mortalite; 4) eksik hasta kayıtları veya takibi idi.

Çalışma kriterlerine uyan 359 (%55,7) hasta bu çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada tüm hastalara ameliyat öncesi gastroskopi ve kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı. Hastanemizde Aralık 2014'te pozitron emisyon tomografi-BT (PET-CT) ünitesinin kurulmasının ardından hastalar, neoadjuvan kemoterapi gerekliliğine karar vermek için preoperatif PET-CT (CTI, Knoxville, TN, ABD) ile değerlendirildi. Lokal ileri tümörler (klinik olarak Evre IIA) CT ve/veya PET-CT raporlarına göre belirlendi ve hastalar neoadjuvan kemoterapi için tıbbi onkoloji bölümüne yönlendirildi. Kemoterapi almayı kabul eden hastalar, neoadjuvan tedavinin tamamlanmasının ardından ameliyata alındı. Neoadjuvan tedaviyi reddeden veya tedaviyi bırakan hastalara doğrudan cerrahi müdahale yapıldı. Tüm hastalara açık ameliyat uygulandı. Standart cerrahi prosedür gastrektomi ile lenf nodu diseksiyonuydu. Cerrahi yöntem, tümörün yeri ve çapına göre seçildi. Negatif cerrahi sınır elde etmek için, gerekli ise komşu organların rezeksiyonu ana prosedüre eklendi. Histopatolojik olarak doğrulanmış R0 (tümör bölgesinde mikroskobik olarak kanser hücresi yok) veya R1 (rezeksiyon sınırında mikroskobik olarak rezidüel kanser hücreleri) yapılan vakalar, küratif amaçlı gastrektomi olarak kabul edildi.

Tüm hastalar ameliyattan sonra 6 aylık aralıklarla ölüme kadar veya Kasım 2017'ye kadar takip edildi.

Hastaların sağkalım durumları Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün Kasım 2017 verilerine göre belirlendi.

Hastaların OS'si yaş, cinsiyet, kan grubu, kronik hastalık varlığı (Diabetes Mellitus/Hipertansiyon/Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA)/Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)/Koroner Arter Hastalığı (KAH), sigara, asemptomatik hepatit B taşıyıcılığı, preoperatif hemoglobin değeri, gastrektomi tipi, splenektomi durumu, rezeksiyon sınırları, tümör yerleşimi, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, Lauren sınıflandırması (Mixt tipi difüz tipe dahil edildi),<sup>[7]</sup> diferansiyasyon derecesi, tümör invazyonunun derinliği (T evresi), metastatik lenf nodu sayısı (N evresi), Tümör/Nod/Metastaz evresi (TNM evresi) ve neoadjuvan kemoterapi gibi prognostik parametrelere göre araştırıldı. Evre, American Joint Cancer Committee (AJCC)/International Cancer Control Association (UICC)<sup>[8]</sup> tarafından önerilen 7. TNM evreleme sistemine göre belirlendi.

Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hasta / hasta yakınlarından alınmıştır. Bu çalışma için etik kurul onayı hastanemiz Etik Kurulu'ndan (01.11.2017 tarih, 249 sayılı karar) alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences version 20.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenler için ortalama±standart sapma ve yüzde ve frekans değerleri kullanıldı. Parametrik testlerin ön koşulu olan varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde; parametrik test ön koşulları karşılıyorsa Student t testi, karşılamıyorsa Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. OS'nin değişken kategorileri arasındaki karşılaştırması Log Rank Mantel-Cox testi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken (Sağkalım Durumu) arasındaki ilişkiyi belirlemek için İkili Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki korelasyon Fisher's Exact testi ve Chi-Square testi ile analiz edildi. Beklenen frekanslar %20'nin altında olduğunda bu frekansların analize dahil edilmesi için Monte Carlo simülasyon yöntemi uygulandı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

### Hastaların Klinikopatolojik Sonuçları

Bu çalışmaya toplam 359 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 59,2±11,6 yıl (29-83) ve ortanca yaş 60 idi. Erkek/kadın oranı 2,12 olarak bulundu. Ortanca takip süresi 19 aydı (CI=10,1-31,1). Takip süresi boyunca 129 (%35,9) hasta sağken; 230 (%64,1) hastanın öldüğü tespit edildi. Ortanca OS 23±2,3 (CI=18,3-27,6) aydı.

Neoadjuvan kemoterapi sadece 86 (%23,9) hastaya planlandı, ancak çoğu Aralık 2014'ten sonra başvuran 23 (%6,4) hastaya yeterli şekilde uygulandı. Tıbbi onkoloji bölümüne sevk edilen hastaların çoğu (n=63) doğrudan veya ilk seansın olumsuz etkilerinden sonra kemoterapiyi reddetti.

Toplam 47 (%13,1) hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi nedeni 43 (%12) hastada direk dalak invazyonu iken, 4 (%1,1) hastada splenik yaralanma nedeniyle splenektomi yapıldı. Mide tümörlerinin yerleşimi 2 hastada midenin distali, 21 hastada proksimal mide ve 20 hastada mide orta kesim ve 4 hastada midenin birden fazla segmentiydi. Splenektomi grubundaki tüm hastalara total gastrektomi yapıldı. Takip döneminde splenektomi yapılan 47 hastanın 40'ı (%85,1) ölürlen, dalak koruyucu grupta 312 hastanın 190'ı (%60,9) öldü. Splenektomi grubunda 40 hastadan 8'i (%20) pnömoni ve derin cerrahi alan enfeksiyonları gibi postoperatif enfeksiyon komplikasyonları nedeniyle kaybedilirken, dalak koruyucu grupta enfeksiyon nedeniyle 190 hastadan 12'si (%6,3) öldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011). Dört hastada distal pankreas, ikisinde transvers kolon, birinde karın duvarı ve birinde ince bağırsak olmak üzere 8 hastada komşu organ rezeksiyonları yapıldı.

Histopatolojik incelemede ortalama tümör çapı 5,1±3,2 cm (aralık, 0,1-16 cm) idi. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 20,4±10,6 (aralık, 1-60) ve metastatik lenf düğümü sayısı 6,5±8,4 (aralık, 0-60) idi. Çalışmanın tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de detaylandırılmıştır.

### Hastaların Tek Değişkenli Sağlık Analizi

Tek değişkenli analizde, yaş, kan grubu, KAH, sigara kullanımı, gastrektomi tipi, splenektomi, rezeksiyon sınırları, tümörün yeri, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, Lauren sınıflandırması, diferansiyasyon derecesi, T evresi, N evresi ve TNM evresi OS için prediktif faktörler olarak bulundu (tümü p<0.05) (Tablo 1).

Cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, KKY, hepatit B taşıyıcılığı, preoperatif hemoglobin, neoadjuvan kemoterapi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (tümü p>0.05).

Çalışma grubunda TNM evresi ile splenektomi durumu arasında korelasyon yoktu (p=0,053) (Tablo 2).

### Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Tek değişkenli analizde dikkate alınan tüm prognostik faktörler için geriye doğru eliminasyon yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizi uygulandı. Çok değişkenli ana-

lizde; splenektomi (Şekil 1), R1 rezeksiyon (Şekil 2) ve ileri TNM evresi (Şekil 3) bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (tümü p<0.05, Tablo 3).

### Tartışma

Radikal gastrektomi halen GC için en etkili tedavidir. Radikal gastrektomi uygulanan hastalarda ortalama OS 24 aydır ve 5 yıllık OS oranı yaklaşık %20-30'dur. Palyatif cerrahi geçiren veya tedavi almayan hastalarda ortalama OS sırasıyla 8 ve 5,4 ay olarak bildirilmiştir.<sup>[9]</sup> Benzer şekilde, çalışmamızda ortalama OS 23 aydı.

GC daha çok ileri yaşlarda görülür. Ortalama yaşam beklentisi arttıkça ileri yaşlarda GC görülme sıklığının genç yaşlara göre artacağı düşünülmektedir.<sup>[10]</sup> 2643 ve 1464 hastayı içeren iki farklı çalışmada 60 yaş üstü hasta oranı sırasıyla %49,6 ve %47,6 olarak bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup> Ortanca yaş ise 58 olarak bildirilmiştir.<sup>[12,13]</sup> Literatürde olduğu gibi serimizde de tanı anındaki yaş ortalaması 59,2±11,6 (aralık, 29-83), ortalama yaş 60 ve hastaların %48,2'si 60 yaşın üzerindedir. 60 yaşın üzerindeki hastalarda OS, 60 yaş ve altındaki hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.<sup>[11-13]</sup> Ayrıca, yaşın kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[11-14]</sup> Bu çalışmada, 60 yaşın üzerindeki hastalarda ortalama OS anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,005). Çok değişkenli analizde yaşın bağımsız bir risk faktörü olmadığını belirledik (p>0.05). Bunun nedeni, birçok yazarın başvurduğu gibi, hastaları iki grup (60 yıllık eşik) yerine 3 gruba (45 ve 60 yıllık eşikler) ayırmamız olabilir.

Erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenmektedir. Son yıllarda bildirilen çalışmalarda erkek/kadın oranı 1,7-2,3<sup>[11-14]</sup> aralığında bildirilmiştir. Birçok yazar<sup>[12-14]</sup> cinsiyetin prognostik bir faktör olmadığını bildirdi. Bazı yazarlar<sup>[11]</sup> kadın cinsiyetin iyi bir prognostik faktör olduğunu bulurken, diğerleri<sup>[15]</sup> ise özellikle ileri evre tümörlerde kötü bir prognostik faktör olarak ilan ettiler. Bu çalışmada erkek/kadın oranı 2,12 olarak bulundu ve OS ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Kan grubunun prognoz üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada kan grubu A'nın kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Çalışmamızda kan grubu A olan hastalarda medyan OS 18 aydı ve kan grubu A, OS'de azalmış OS ile ilişkili idi (p=0.01).

GC hastalarında komorbid hastalıkların OS üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. 65 yaşın altındaki hastaları içeren bir çalışmada OS ile diabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH ve KAH gibi kronik hastalıklar arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>[17]</sup> 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, diabetes mellitus ve hipertansiyon oranları

**Tablo 1.** Genel sağkalımın demografik ve klinikopatolojik faktörlere göre tek değişkenli analizi

	Hasta sayısı (n=359) (%)	Ortanca sağkalım (months)	95% CI	p
Yaş (yıl)				
≤45	48 (13,4)	37	28,1-45,8	0,005
46-60	138 (38,4)	26	19,8-32,1	
≥61	173 (48,2)	18	15,1-20,8	
Cinsiyet				
Kadın	115 (32)	24	17,6-30,3	0,773
Erkek	244 (68)	20	13,0-26,9	
Kan grubu				
A	160 (44,6)	18	15,1-20,8	0,01
Diğer	199 (55,4)	32	23,7-40,2	
Şeker hastalığı				
Var	47 (13,1)	18	14,0-21,9	0,07
Yok	312 (86,9)	24	17,4-30,5	
Hipertansiyon				
Var	74 (20,6)	20	13,1-26,8	0,099
Yok	285 (79,4)	24	16,2-31,7	
KOAH				
Var	38 (10,6)	15	4,8-25,1	0,123
Yok	321 (89,4)	24	18,7-29,2	
KKY				
Var	12 (3,3)	17	13,6-20,3	0,297
Yok	347 (96,7)	23	17,9-28,0	
KAH				
Var	39 (10,9)	16	8,7-23,2	0,022
Yok	320 (89,1)	24	17,4-30,5	
Tütün kullanımı				
Var	151 (42,1)	17	15,0-18,9	<0,001
Yok	208 (57,9)	33	25,3-40,6	
Hepatit B taşıyıcılığı				
Var	12 (3,3)	14	10,6-17,3	0,208
Yok	347 (96,7)	24	18,7-29,2	
Preoperatif hemoglobin				
<120 g/L	160 (44,6)	20	14,1-25,8	0,38
≥120 g/L	199 (55,4)	25	18,3-31,6	
Gastrektomi tipi				
Subtotal	177 (49,3)	37	26,6-47,3	<0,001
Total	182 (50,7)	18	15,9-20,0	
Splenektomi				
Var	47 (13,1)	16	11,9-20,0	0,002
Yok	312 (86,9)	28	21,1-34,8	
Rezeksiyon sınırları				
R0	261 (72,7)	37	30,1-43,8	<0,001
R1	98 (27,3)	12	9,9-14,0	
Tümör yerleşimi				
Proksimal	95 (26,5)	18	14,5-21,4	<0,001
Orta kesim	88 (24,5)	19	13,7-24,2	
Distal	163 (45,4)	40	22,3-57,6	
Birden fazla kesim	13 (3,6)	8	6,8-9,1	
Tümör çapı				
≤5 cm	223 (62,1)	27	19,3-34,6	0,047
>5 cm	136 (37,9)	18	14,4-21,5	
Lenfovasküler invazyon				
Var	200 (55,7)	16	13,8-18,1	<0,001
Yok	159 (44,3)	44	26,3-61,6	

**Tablo 1. DEVAMI**

	Hasta sayısı (n=359) (%)	Ortanca sağkalım (months)	95% CI	p
Perinöral invazyon				
Var	189 (52,6)	17	15,1-18,8	<0,001
Yok	170 (47,4)	41	27,0-54,9	
Lauren sınıflaması				
Diffüz	196 (54,6)	20	16,3-23,6	0,009
İntestinal	163 (45,4)	32	21,7-42,2	
Diferansiyasyon derecesi				
İyi diferansiye	32 (8,9)	Reference		0,006
Orta diferansiye	131 (36,5)	29	18,7-39,2	
Kötü diferansiye/Undiferansiye	196 (54,6)	20	16,3-23,6	
T Evresi				
T1a	23 (6,4)			<0,001
T1b	33 (9,2)	61		
T2	27 (7,5)			
T3	55 (15,3)	30	18,3-41,6	
T4a	204 (56,8)	17	14,9-19,0	
T4b	17 (4,7)	10	6,6-13,3	
N Evresi				
N0	93 (25,9)			<0,001
N1	66 (18,4)	41	25,5-56,4	
N2	78 (21,7)	20	15,5-24,4	
N3a	77 (21,4)	14	11,8-16,1	
N3b	45 (12,5)	13	10,0-15,9	
TNM Evresi				
Evre 1A	38 (10,6)			<0,001
Evre 1B	21 (5,8)	61	33,4-88,5	
Evre 2A	34 (9,5)	36	4,4-67,5	
Evre 2B	47 (13,1)	34	13,3-54,6	
Evre 3A	41 (11,4)	20	6,7-33,2	
Evre 3B	65 (18,1)	22	13,4-30,5	
Evre 3C	113 (31,5)	13	10,9-15,0	
Neoadjuvan Kemoterapi				
Var	23 (6,4)	23	18,3-27,6	0,146
Yok	336 (93,6)	21	16,3-25,6	

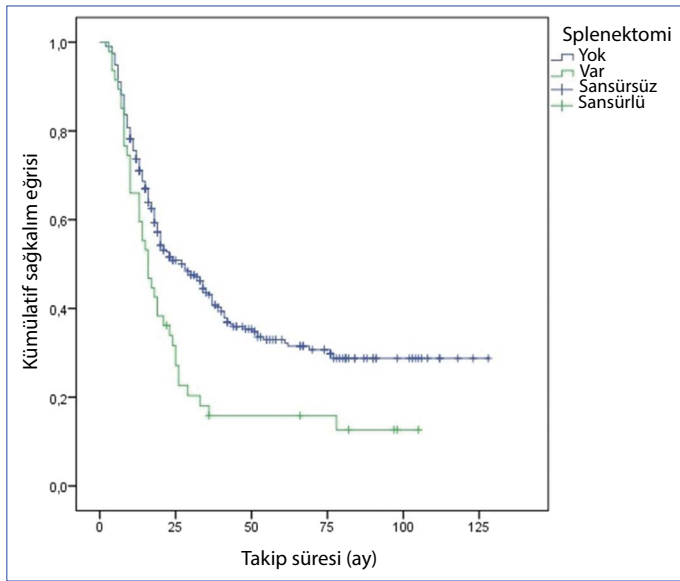
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KKY: Konjestif kalp yetmezliği; KAH: Koroner arter hastalığı.

**Tablo 2. Hastaların TNM evrelerine göre splenektomi durumu**

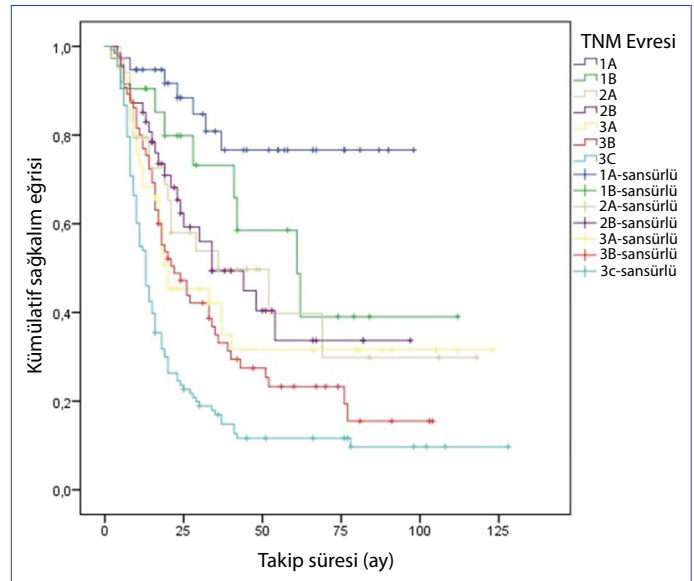
	Splenektomi		p
	Var, n (%)	Yok, n (%)	
TNM Evresi			
Evre 1A	2 (5,3)	36 (94,7)	0,053
Evre 1B	1 (4,8)	20 (95,2)	
Evre 2A	2 (5,9)	32 (94,1)	
Evre 2B	6 (12,8)	41 (87,2)	
Evre 3A	6 (14,6)	35 (85,4)	
Evre 3B	6 (9,2)	59 (90,8)	
Evre 3C	24 (21,2)	89 (78,8)	
Toplam	47 (13,1)	312 (86,9)	

sırasıyla %18 ve %56 idi ve sadece KAH'ın kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Bu çalışmada KAH, tek değişkenli analizde kötü bir prognostik faktör olarak bulundu (p=0,022).

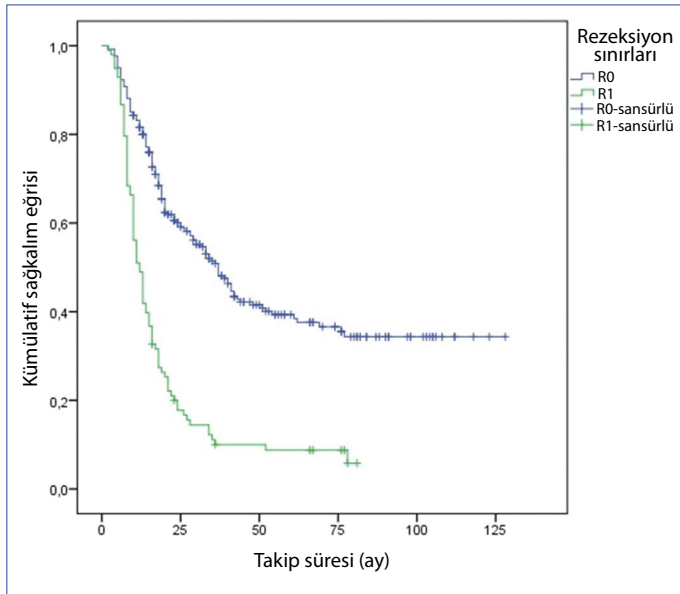
Sigaranın kanserojen etkisi açıkça gösterilmiştir. Sigara içmek GC hastaları için kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir.<sup>[19,20]</sup> Sigara içmenin bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir.<sup>[19]</sup> Aksine, Çin'de yapılan bir çalışmada, sigaranın OS'yi etkilemediği bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Çalışmamızda sigara içenlerin oranı %42,1 idi. Tek değişkenli analizde sigara içenler ve içmeyenler arasında OS açısından anlamlı fark vardı (p<0.001).



**Şekil 1.** Splenektomiye göre hastaların sağkalım eğrisi ( $p=0,002$ ; Kaplan-Meier yöntemi).



**Şekil 3.** TNM evresine göre hastaların sağkalım eğrisi ( $p<0,001$ ; Kaplan-Meier yöntemi).



**Şekil 2.** Rezeksiyon sınırlarına göre hastaların sağkalım eğrisi ( $p<0,001$ ; Kaplan-Meier yöntemi).

GC'de hepatit B taşıyıcılığının OS üzerindeki etkisini araştıran sınırlı sayıda makale bulunmaktadır. Hepatit B taşıyıcılığı insidansı %1,4 olarak bildirilmiştir ve daha önce OS üzerinde etkisi gösterilmemiştir.<sup>[17]</sup> Bu çalışmada hepatit B'li hasta oranı %3,3 ( $n=12$ ) idi. Benzer şekilde, OS ile hepatit B taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Preoperatif aneminin ortanca OS'yi düşürdüğü bildirilmesine rağmen bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>[21,22]</sup> Bu çalışmada OS ile preoperatif hemoglobin arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Bu sonuç, tümör ka-

naması nedeniyle acil ameliyat edilen ve yüksek mortalite öngörülen ağır anemili hastaları çalışma dışı bırakmamız ile ilgili olabilir.

Gastrektomi tipi ve rezeksiyon genişliği tümör yeri ve tümör boyutuna göre belirlenir. Proksimal veya büyük boyutlu tümörlerde total gastrektomi daha çok tercih edilirken, subtotal gastrektomi distal ve küçük boyutlu tümörlerde yapılabilir. Proksimal gastrektomi, proksimal tümörlerde başka bir seçenektir. Minimal invaziv cerrahinin yaygınlaşması ve cerrahi seçeneklerdeki artış sonucunda

**Tablo 3.** Genel sağkalımı öngören parametrelerin çok değişkenli analizi

	B	S.E.	p	Tehlike oranı	95% CI
<b>Splenektomi</b>					
Var	0,799	0,483	0,006	2,223	0,863-5,726
Yok	-	-	-	1,00	
<b>Rezeksiyon sınırları</b>					
R0	-	-	-	1,00	-
R1	1,261	0,405	0,002	3,529	1,595-7,805
<b>TNM evresi</b>					
TNM evre 1A	-	-	-	1,00	
TNM evre 1B	1,167	0,615	0,058	3,213	0,962-10,732
TNM evre 2A	1,471	0,545	0,007	4,353	1,496-12,666
TNM evre 2B	1,222	0,519	0,019	3,395	1,227-9,389
TNM evre 3A	1,856	0,537	0,001	6,401	2,235-18,328
TNM evre 3B	2,227	0,520	<0,001	9,752	3,519-27,025
TNM evre 3C	2,845	0,526	<0,001	17,207	6,137-48,247

bazı serilerde total gastrektomi oranı %9-30 aralığında bildirilmiştir.<sup>[11,23-25]</sup> Hasta grubumuzda total gastrektomi oranı literatüre göre daha yüksek olan %50,7 idi. Bu daha yüksek oran, hastalarımızın ağırlıklı olarak ileri evrede olmasından ve büyük boyutlu tümörlere sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Gastrektomi tipinin (toplam/subtotal) OS'yi etkilediği bildirilmiştir<sup>[11,23,24]</sup> ve bazı yazarlar tarafından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> Aksine, Tang ve ark.<sup>[25]</sup> münöz karsinomlu hastalarda prognoz üzerinde etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, tek değişkenli analizde total gastrektomi OS'nin azalması ile ilişkili iken; çok değişkenli analizle bu ilişki kanıtlanamamıştır (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p > 0.05$ ).

Gastrektomiye splenektomi eklenmesi halen tartışmalıdır. Özellikle büyük kurvatürü invaze eden tümörlerde, daha fazla lenf nodu diseksiyonu sağlaması ve negatif cerrahi sınır elde edilmesi konusunda yararlı olduğu düşünülse de; splenektominin perioperatif kanama ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir.<sup>[26]</sup> Tümör invazyonu veya belirgin metastatik lenf nodu yokluğunda splenektomiden kaçınılması önerilmiştir.<sup>[27]</sup> 2017 öncesinde splenektomi ile OS arasında bir ilişki bildirilmemişti.<sup>[26,27]</sup> Öte yandan Jeong ve ark.,<sup>[28]</sup> splenektominin kötü prognozla ilişkili olduğunu ve evre III proksimal GC nedeniyle total gastrektomi yapılan hastalarda bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda 47 hastaya (%13.1) splenektomi yapıldı. Tek değişkenli analizde, splenektomi azalmış OS ile ilişkiliydi (sırasıyla 16 ay ve 28 ay) ( $p=0,002$ ). Ayrıca çok değişkenli analizde splenektomi bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ( $p=0,006$ ). Güncel bir sistematik inceleme ve meta-analiz, splenektominin artmış postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar ve genel morbidite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.<sup>[29]</sup> Bu meta-analize benzer şekilde, splenektomi yapılan hastalarda pnömoni gibi postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarına bağlı olarak önemli ölçüde artmış bir mortalite oranı bulduk.

Tümör cerrahisinde negatif cerrahi sınır elde etmenin önemi tartışılmazdır. Daha uzun hastalısız sağkalım ve OS için R0 rezeksiyon sağlanmalıdır; çünkü mikroskobik rezidüel dokunun kaldığı R1 rezeksiyon, lokal nüks ve dolayısıyla kötü prognoz ile ilişkilidir. Cerrahi sınırın değerlendirilmesi için kabul edilmiş standart bir yaklaşım yoktur. Cerrahi sınırları belirlemede kurumsal gelenekler ve cerrahin tercihi öne çıkmaktadır. Cerrahlar, rezeksiyonun yeterli olup olmadığına karar vermek için sıklıkla operasyon sırasında rezeksiyon sınırlarını görsel olarak değerlendirirler. Mevcut literatür, yüksek doğruluk, duyarlılık ve özgüllük nedeniyle sınırlar için rutin intraoperatif frozen çalışılmasını (FSA) önermesine rağmen, son zamanlarda

yapılan bir çalışma, birçok gastrik adenokarsinom vaka-sında R0 rezeksiyonu elde etmek için cerrahi sınırlar için FSA uygulanmasının gerekli olmadığını savunmuştur.<sup>[30]</sup> R1 rezeksiyonunun, R0 rezeksiyonuna kıyasla OS'yi önemli ölçüde azalttığı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>[23,31]</sup> Benzer şekilde, çalışmamızda R1 rezeksiyon grubundaki OS'nin R0 rezeksiyon grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Ayrıca, çok değişkenli analiz pozitif rezeksiyon sınırlarının kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu ( $p=0.002$ ). Uzakdoğu'da yapılan çalışmalara<sup>[23,31]</sup> kıyasla serimizde pozitif cerrahi sınır oranlarının daha yüksek olması, hastaların ileri evre tümörlere sahip olmasından ve cerrahi sınırlar için intraoperatif FSA'nın rutin olarak uygulanmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Şu anda, GC için en yaygın yerleşim yeri mide distalidir. Son yıllarda özellikle Batı ülkelerinde proksimal tümör oranının artması etiyojide farklı nedenler olabileceğini düşündürmektedir.<sup>[32]</sup> Distal GC'deki OS'in proksimal GC'ye kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun olduğu bildirilmiştir. Orta kesimdeki tümörlerde OS, proksimal ve distal tümörler arasındadır. Tümör yerleşimi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir.<sup>[11,12,17]</sup> Çalışma grubumuzda midenin distal kısmı en sık yerleşim yeri idi. Benzer şekilde, tümör yerleşiminin tek değişkenli analizde OS'yi etkilediği bulundu; ancak bu ilişki çok değişkenli analizde kanıtlanamadı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p > 0.05$ ).

Tümör çapı, neredeyse tüm kanserlerde hastalık evresine karar vermede ve prognozu tahmin etmede rol oynar. Daha büyük tümör çapının OS'yi kısalttığını destekleyen bazı çalışmalar vardır.<sup>[12,17,24,25,27]</sup> Güncel makalelerde tümör çapının bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>[12,17,25,27]</sup> Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak tümör çapındaki artışın OS üzerinde anlamlı derecede olumsuz etkisi olduğu ( $p=0,047$ ) görüldü. Ancak tümör çapının bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ).

Lenfovasküler ve perinöral invazyon, histopatolojik incelemede tümörün agresifliğini gösteren parametrelerdir. Her ikisi de anlamlı derecede azalmış OS nedeniyle kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir.<sup>[12,23,24,27]</sup> Liu ve ark.<sup>[12]</sup> her iki parametrenin bağımsız risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, her iki parametre hastaların çoğunda pozitif ve önceki literatürle uyumlu olarak kötü prognostik faktörler olarak bulundu (her ikisi,  $p < 0,001$ ).

GC'nin histolojik sınıflandırmasında birçok sınıflandırma sistemi önerilmiştir, ancak bunların hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam olarak yansıtmamıştır. Bugün kabul edilen sınıflandırmalar Lauren<sup>[7]</sup> ve Dünya

Sağlık Örgütü (WHO)<sup>[6]</sup> sınıflandırmalarıdır. Lauren sınıflandırmasının diffüz tipi ve WHO sınıflandırmasının poorly-coheziv tipinin kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir.<sup>[12,13,23,27]</sup> Ancak, bazı yazarlar<sup>[11,24,25]</sup> gruplar arasında OS açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Hastalarımızın çoğunda diffüz tip tümör olduğu görüldü. OS ile Lauren alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk ( $p=0.009$ ). Histolojik derece değerlendirildiğinde, prognozun iyi diferansiyel tümörlerde anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>[14,17,31]</sup> Diferansiyasyon derecesinin OS'yi etkilediğini belirledik ( $p=0,006$ ). Bu sonuçlar önceki çalışmaların sonuçları ile tutarlıydı.

T evresinin prognostik önemi çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve ileri T evresinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>[11,17,24,25,27,31]</sup> Ayrıca, bağımsız bir risk faktörü olduğu da bildirilmiştir.<sup>[17,25,27,31]</sup> Çalışmamızda T evresi, tek değişkenli analizde OS ile anlamlı bir ilişki göstermiştir; ancak bağımsız bir risk faktörü olarak bulunamadı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p>0.05$ ). N evresi, diseke edilen lenf düğümlerinin sayısına bakılmaksızın, çıkarılan metastatik lenf düğümlerinin sayısına bağlıdır. Güvenilir bir N evresini belirlemek için en az 15 lenf nodunun çıkarılması önerilmiştir.<sup>[8]</sup> İleri N evresi kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.<sup>[11,17,23-25,27,31]</sup> Ayrıca N'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>[17,25,27,31]</sup> Hasta grubumuzda 256 (%71,3) hastada yeterli sayıda lenf nodu ( $\geq 15$  düğüm) çıkarılırken, N evresi alt grupları arasında OS açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Ancak, çok değişkenli analiz, N evresinin bağımsız bir risk faktörü olmadığını ortaya çıkardı.

TNM evreleme sistemi, diğer malignitelerde olduğu gibi prognozu öngörmek ve optimal tedaviyi belirlemek için kullanılır. Prognoz üzerindeki etkisi açıktır. Önceki çalışmaların neredeyse tamamı OS'nin ileri evrede önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir.<sup>[11-13,25]</sup> Bağımsız bir risk faktörü olarak en çok kabul gören kriter olmaya devam etmektedir.<sup>[11-13,25]</sup> Çalışmamızda TNM evresinin OS üzerinde önemli bir etkisi oldu ve bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıktı (her ikisi de,  $p<0.001$ ).

Neoadjuvan kemoterapi,  $\geq$ Evre IB rezektabl GC olan hastalar için ilk seçenek tedavi olarak kabul edilir. Çok merkezli randomize çalışmalar, neoadjuvan kemoterapinin GC'de hastaliksiz ve genel sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir.<sup>[33]</sup> Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi ile OS arasında bir ilişki bulamadık. Bu sonuç, neoadjuvan tedavi uygulanan yetersiz sayıda lokal olarak ilerlemiş GC hastasından veya hastaların yetersiz radyolojik değerlendirmesinden kaynaklanıyor olabilir. Öte yandan, neoadjuvan tedaviye

aday olan bazı hastalar, kemoterapinin yan etkileri veya önyargıları nedeniyle tedaviyi reddetmiş veya eksik bırakmıştır. PET-CT taraması ile değerlendirmeden önce, çoğu durumda lokal olarak ilerlemiş hastalığın varlığını değerlendirmek için sadece BT değerlendirmesinin yetersiz olduğu kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın belirtilmesi gereken birkaç kısıtlılığı vardır. Birincisi, retrospektif bir çalışmadır. Ayrıca, cerrahi müdahaleler tek bir üçüncü basamak kurum ortamında birden fazla cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi sınırlar için intraoperatif FSA tüm çalışma grubu için rutin olarak uygulanmadı ve bu çalışma adjuvan tedavilere ilişkin bilgileri ele almadı. Son olarak, hasta sayısı ve takip süresi kesin sonuçlar çıkarmak için yetersizdir. İstatistiksel önyargıları önlemek ve sonuçlarımızı doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip çok merkezli randomize klinik araştırmalar yapılmalıdır.

## Sonuç

Çalışmamızda, R1 rezeksiyon, splenektomi ve ileri TNM evresi kötü prognoz için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Splenektomi dışındaki diğer prognostik faktörlerin bağımsız risk faktörleri olduğu zaten kabul edilmektedir. Literatürün aksine, bu çalışma küratif amaçlı gastrektomi uygulanan bir hasta grubunda splenektominin OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı olumsuz etkisini açıklayan nadir çalışmalardan biridir. Postoperatif enfeksiyona bağlı mortalite riski nedeniyle, tümörün splenik hiluma doğrudan invazyonu veya splenik lenf nodlarına metastaz olmadığı olgularda splenektomiden kaçınılmasını öneriyoruz.

## Açıklamalar

**Etik Komite Onayı:** Çalışma protokolü, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu (date: 01.11.2017, onay numarası: 249) tarafından gözden geçirildi ve onaylandı.

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – S.K., E.Ö.G., O.Ö., M.H.; Tasarım – S.K., O.Ö., A.E.; Kontrol – E.Ö.G., F.C., M.K.A.; Materyal – F.C., A.E., Y.P.; Veri toplama ve/veya işleme – S.K., A.E., M.K.A., O.N.D.; Analiz ve/veya yorumlama – S.K., E.Ö.G., O.Ö., Y.P.; Kaynak taraması – S.K., M.K.A., O.N.D.; Yazan – S.K., Y.P., M.H.; Kritik revizyon – F.C., O.Ö., O.N.D., M.H.

## Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
2. IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, 2015. Available at: <http://glo->



- bocan.iarc.fr/Pages/fact\_sheets\_cancer.aspx. Accessed Jan 23, 2020.
3. NCI. SEER Cancer statistics fact sheets: stomach cancer. (2020). Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Accessed Aug 29, 2020.
  4. Republic of Turkey Ministry of Health, Health statistics yearbook 2015. Available at: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklen-ti/6118,healthstatisticsyearbook2015pdf.pdf?0>. Accessed Jan 23, 2020.
  5. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm nedeni istatistikleri - 2015. Available at: [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1083](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083). Accessed Dec 3, 2018.
  6. WHO Classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC; 2010.
  7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.
  8. AJCC Cancer Staging Manual. In: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A, editors. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 117–26.
  9. Russell MC, Hsu C, Mansfield PF. Primary gastric malignancies. In: Barry W, Feig MD, Denise C, Ching MD, editors. *The MD Anderson surgical oncology handbook*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 270–322.
  10. Etoh T, Katai H, Fukagawa T, Sano T, Oda I, Gotoda T, et al. Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc* 2005;62:868–71.
  11. Shim JH, Song KY, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, et al. Signet ring cell histology is not an independent predictor of poor prognosis after curative resection for gastric cancer: a propensity analysis by the KLASS Group. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e136.
  12. Liu X, Cai H, Sheng W, Yu L, Long Z, Shi Y, et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of primary signet ring cell carcinoma in the stomach: retrospective analysis of single center database. *PLoS One* 2015;10:e0144420.
  13. Liu K, Wan J, Bei Y, Chen X, Lu M. Prognostic Impact of different histological types on gastric adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Pathol Oncol Res* 2017;23:881–7.
  14. Ahmad A, Khan H, Cholankeril G, Katz SC, Somasundar P. The impact of age on nodal metastases and survival in gastric cancer. *J Surg Res* 2016;202:428–35.
  15. Kim HW, Kim JH, Lim BJ, Kim H, Kim H, Park JJ, et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4344–51.
  16. Xu YQ, Jiang TW, Cui YH, Zhao YL, Qiu LQ. Prognostic value of ABO blood group in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2016;201:188–95.
  17. Liu S, Feng F, Xu G, Liu Z, Tian Y, Guo M, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients. *BMC Cancer* 2016;16:478.
  18. Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, Attwood K, Nurkin S, Malhotra U, et al. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3008–14.
  19. Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, et al. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2088–94.
  20. Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, Lim H, Choi KS, Lee JH, et al. Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:301–9.
  21. Feng F, Tian Y, Guo M, Liu S, Xu G, Liu Z, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis of gastric cancer located in the lesser and greater curve. *Clin Transl Oncol* 2017;19:457–63.
  22. Huang L, Wei ZJ, Li TJ, Jiang YM, Xu AM. A prospective appraisal of preoperative body mass index in D2-resected patients with non-metastatic gastric carcinoma and Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: results from a large-scale cohort. *Oncotarget* 2017;8:68165–79.
  23. Hsu JT, Wang CW, Le PH, Wu RC, Chen TH, Chiang KC, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes in stage I–III mucinous gastric adenocarcinoma: a retrospective study at a single medical center. *World J Surg Oncol* 2016;14:123.
  24. Ueno D, Matsumoto H, Kubota H, Higashida M, Akiyama T, Shiotani A, et al. Prognostic factors for gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2017;15:59.
  25. Tang X, Zhang J, Che X, Lan Z, Chen Y, Wang C. The clinicopathological features and long-term survival outcomes of mucinous gastric carcinoma: a consecutive series of 244 cases from a single institute. *J Gastrointest Surg* 2016;20:693–9.
  26. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg* 2017;265:277–83.
  27. Wang F, Chang YC, Chen TH, Hsu JT, Kuo CJ, Lin CJ, et al. Prognostic significance of splenectomy for patients with gastric adenocarcinoma undergoing total gastrectomy: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014;12:557–65.
  28. Jeong O, Kim HG, Ryu SY, Park YK, Jung MR. Adverse prognostic impact of splenectomy on survival in gastric carcinoma patients: Regression and propensity score matching analysis of 1074 patients. *PLoS One* 2018;13:e0203820.
  29. Aiolfi A, Asti E, Siboni S, Bernardi D, Rausa E, Bonitta G, et al. Impact of spleen-preserving total gastrectomy on postoperative infectious complications and 5-year overall survival: systematic review and meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *Curr Oncol* 2019;26:e202–9.
  30. Celli R, Barbieri AL, Colunga M, Sinard J, Gibson JA. Optimal intraoperative assessment of gastric margins. *Am J Clin Pathol* 2018;150:353–63.
  31. Liu K, Zhang W, Chen X, Chen X, Yang K, Zhang B, et al. Comparison on clinicopathological features and prognosis between esophagogastric junctional adenocarcinoma (Siewert II/III Types)

- and distal gastric adenocarcinoma: retrospective cohort study, a single institution, high volume experience in China. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1386.
32. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049–53.
33. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v38–49.