

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK MİDE KANSERLİ HASTALARDA
GERİATRİK NÜTRİSYONEL RİSK İNDEKSİ VE
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN
PROGNOSTİK DEĞERİ VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ

Sümeyye KOPARAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK MİDE KANSERLİ HASTALARDA
GERİATRİK NÜTRİSYONEL RİSK İNDEKSİ VE
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN
PROGNOSTİK DEĞERİ VE GENEL SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİ

Sümeyye KOPARAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2021-ANTALYA

TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel bilgi ve mesleki anlamda olgunlaşmamda büyük katkıları olan, tez çalışmamın planlama ve yürütme aşamalarında desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocalarım Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol ÇOŐKUN'a ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Tez çalışmamın fikir öncüsü ve tezimin her aşamasında tüm yoğunluğuna rağmen değerli vaktini ayırarak bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, anlayışımı ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, aynı zamanda bu çalışmadaki ilk tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ali Murat TATLI'ya,

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı sekreterlerine, değerli hemşirelerine ve klinik araştırmalar ekibine, yüksek lisans eğitimime başladığım ilk andan itibaren desteğini ve sevgisini hep hissettiğim sevgili Hayriye BAŐER'e,

Onkoloji alanına yönelmemde en büyük paya sahip, beni bugünlere getiren, varlığıyla ve yokluğuyla güç kazandığım ve nefesini her an yanımda hissettiğim canım babam İsmail KOPARAN'a,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam sürecinde de daima sevgi, özveri ve anlayışla yanımda olan sevgili annem Kamile KOPARAN'a, kardeşlerim Bünyamin, Belinay ve Ayşenur KOPARAN'a, bilgi ve tecrübelerini eksik etmeyen sevgili abim Muhammed Halil KOPARAN'a ve tüm sevgisiyle yanımda olan sevgili yeğenlerim İsmail Ukbe ve Zeynep Hifa'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sümeyye KOPARAN

ÖZET

Amaç: Gastrointestinal sistem kanserli hastalarda sıklıkla karşılaştığımız malnütrisyon; prognozu, yaşam kalitesini ve sağkalımı etkiler. Çalışmamızda, metastatik mide kanserli hastalarda malnütrisyon ve sistemik inflamatuvar yanıtı temel alan Prognostik Nütrisyonel İndeks'in (PNİ) ve Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRİ)'nin prognostik değerini ve sağkalım üzerine etkisini incelemek ve hangi indeksin daha prediktif olduğunu belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2009 ve 2020 tarihleri arasında başvuran metastatik mide kanseri tanılı hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Gerekli verileri tam olan 124 hasta çalışmaya dahil edildi. İndeksler şu şekilde hesaplandı; $PNİ = [10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı (per mm}^3\text{)}]$, $GNRİ = [1.489 \times \text{albumin (g/l)}] + [41.7 \times (\text{vücut ağırlığı} / \text{ideal vücut ağırlığı})]$. İstatistiksel analiz, SPSS (version 23.0) programı ile yapıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi, Log-Rank testi kullanıldı. Genel sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi. İndekslerin kesim noktası ve genel sağkalımı öngörmedeki değerleri ROC analizi ile AUC hesaplanarak kaydedildi ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların medyan genel sağkalım süresi 10 (8,983-11,017) ay olarak saptandı. Takip süresince 110 hasta ölmüştü. Çalışmaya katılan 124 hastanın 83'ü (%66,9) erkek ve ortalama tanı yaşı 58 idi. Tek değişkenli analizde; kardioözefageal bileşke yerleşimli primer tümörün varlığı, artan CRP değeri, azalan lenfosit sayısı ve düşük PNİ ($\leq 44,05$) değeri genel sağkalımı anlamlı olarak azalttı ($p < 0,05$). Sadece primer tümör yerleşim yerinin kardioözefageal bileşkede olması, mortalite için bağımsız bir prognostik faktörü idi (HR:2,717; %95 CI:1,292-5,711; $p=0,008$).

Sonuç: PNİ, metastatik mide kanserli hastalarda genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olmasa da, metastatik mide kanserli hastalarda sağkalımın bir göstergesidir. Ayrıca tüm hastalarda ve 65 yaş ve üzeri hasta grubunda PNİ, GNRİ'ne göre genel sağkalımı öngörmede daha iyi prognostik bir belirteç olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Prognostik Nütrisyonel İndeks, Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi, Prognostik Faktörler

ABSTRACT

Objective: Malnutrition, which we frequently encounter in patients with gastrointestinal system cancer; affects prognosis, quality of life, and survival. In our study, it was aimed to examine the prognostic value and effects of the Prognostic Nutritional Index (PNI) and Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) on survival in patients with metastatic gastric cancer and to determine which index is more predictive.

Method: The data of patients with metastatic gastric cancer who applied to Akdeniz University Hospital Medical Oncology outpatient clinic between 2009 and 2020 were retrospectively scanned and 124 patients were included in the study. The indices were calculated as follows; $PNI = [10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{total lymphocyte count (per mm}^3\text{)}]$, $GNRI = [1.489 \times \text{albumin (g/l)}] + [41.7 \times (\text{body weight} / \text{ideal body weight})]$. Statistical analysis was done with SPSS (version 23.0) program. Kaplan-Meier analysis and Log-Rank test were used for survival analysis. Factors affecting overall survival were analyzed by univariate and multivariate Cox regression analysis. The values of the indices in predicting cut off point and overall survival were recorded by calculating AUC by ROC analysis and compared with each other.

Results: The median overall survival of the patients was 10 (8,983-11,017) months. During follow-up, 110 patients died. 66.9% (83) of the 124 patients included were male and the mean age at diagnosis was 58. Primary tumor located at the cardioesophageal junction, increased CRP value, decreased lymphocyte count, and low PNI (≤ 44.05) significantly decreased overall survival ($p < 0.05$). The primary tumor location at the cardioesophageal junction was an independent prognostic factor for mortality (HR: 2.717; 95% CI: 1.292-5.711; $p = 0.008$).

Conclusion: Although PNI is not an independent risk factor for overall survival in patients with metastatic gastric cancer, it is an indicator of survival. PNI has also been identified as a better predictor of overall survival compared to GNRI in all patients and patients over 65 years of age.

Keywords: Gastric Cancer, Prognostic Nutritional Index, Geriatric Nutritional Risk Index, Prognostic Factors

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı	3
2.2. Mide Kanseri Risk Faktörleri	6
2.3. Mide Kanseri Tanı	9
2.4. Mide Kanseri Histolojik ve Moleküler Sınıflama	10
2.5. Mide Kanseri Evreleme	12
2.6. Mide Kanseri Tedavi Yöntemleri	14
2.6.1. Cerrahi Tedavi	14
2.6.2. Radyasyon Tedavisi	15
2.6.3. Kemoterapi	16
2.6.4. Hedefe Yönelik Tedaviler	17
2.6.5. Metastatik Mide Kanserinin Yönetimi	18
2.7. Mide Kanseri ve Prognostik Faktörler	21
2.8. Kanserde Malnütrisyon ve Nütrisyonel İndeksler	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Şekli	24
3.2. Araştırma Örneklemine Tanımlanması	24
3.3. Çalışma Tasarımı	25
3.4. Nütrisyonel İndeksler	26
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	27
3.6. İstatiksel Analiz	27

4. BULGULAR	29
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	29
4.2. GNRI ve PNI'e göre bulgular	33
4.3. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi	41
4.4. GNRI ve PNI'in genel sağkalıma etkisi	44
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	
EK 1. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni	
EK 2. Etik Kurul İzni	
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Mide kanseri risk faktörleri

Tablo 2.2. Mide kanseri TNM evreleme

Tablo 2.3. Mide kanseri evreleme

Tablo 2.4. Mide kanseri tedavisinde kullanılan moleküler ajanlar

Tablo 2.5. ECOG ve KPS skalası

Tablo 2.6. . Lokal ileri veya metastatik mide kanserinde RT ile uygulanan KT rejimleri

Tablo 2.7. Metastatik mide kanserinde birinci basamak KT rejimleri

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri ve yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.3. Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası hematolojik sonuçları ve yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.4. GNRİ ve PNI gruplarına göre hastaların genel özellikleri

Tablo 4.5. GNRİ ve PNI gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.6. GNRİ ve PNI gruplarına göre hastaların tedavi yanıtları

Tablo 4.7. GNRİ ve PNI gruplarına göre kemoterapi sonrası artan hematolojik toksisite durumları

Tablo 4.8. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

Tablo 4.9. Genel sağkalımı belirlemede GNRİ ve PNI için ROC analizi sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dünyada kanser insidansı (GLOBOCAN 2020)

Şekil 2.2. Dünyada kansere bağlı ölüm sayısı (GLOBOCAN 2020)

Şekil 2.3. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)

Şekil 2.4. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)

Şekil 2.5. Mide kanserinin moleküler alt tipleri

Şekil 2.6. Mide kanseri tedavi algoritması

Şekil 2.7. Metastatik mide kanseri palyatif yönetimi

Şekil 3.1. Çalışma örneklem grubunun belirlenmesi

Şekil 4.1. Tüm hastalarda GNRİ ve PNİ gruplarına göre genel sağkalım

Şekil 4.2. 65 yaş altı hastalarda GNRİ ve PNİ gruplarına göre genel sağkalım

Şekil 4.3. 65 yaş ve üstü hastalarda GNRİ ve PNİ gruplarına göre genel sağkalım

Şekil 4.4. Genel sağkalımı belirlemede GNRİ ve PNİ için ROC eğrisi

SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Comitte on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CRP	: C-Reaktif Protein
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECF	: Epirubisin, Sisplatin Ve İnfüzyonel 5-Fluorourasil
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FLOT	: 5-florourasil+leucovorin+oksaliplatin+dosetaksel
GLOBOCAN	: Global Cancer Statistics
GNRİ	: Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
KPS	: Karnofsky Performance Status
KT	: Kemoterapi
MSI	: Mikrosatellit İnstabilitesi
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NRİ	: Nütrisyonel Risk İndeks
NTRK	: Nörotrofik Tromomiyosin İlişkili Kinaz

ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi
PD-L1	: Programlanmış Ölüm Ligand 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNİ	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



1.GİRİŞ

Mide kanseri dünya ve ülkemiz çapında en çok tanı alan beşinci kanser türü olarak önemini korumaktadır. Son 5 yılda insidans ve mortalite açısından dünya çapındaki düşüşe rağmen kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın tahminlerine göre 2020'de dünya genelinde, 1.089.103 yeni mide kanseri vakası ve mide kanserine bağlı 768.793 ölüm olduğu belirtilmektedir. Mide kanseri 2020'de tüm kanser vakalarının %5.6'sını temsil ederek en sık tanı alan beşinci kanser türüdür ve kanserden kaynaklanan ölümlerin %7,7'sinden sorumlu olması ile kansere bağlı ölümlerin en yaygın üçüncü nedenidir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 9 Ocak 2021). Buna göre dünyada, kanserden kaynaklanan her 13 ölümden 1'i mide kanseri nedeniyle olmaktadır.

Ülkemizde ise yıllık 9000'e yakın kişiye mide kanseri teşhisi koyulurken Doğu Anadolu Bölgesi bu kanser türünün en sık görüldüğü bölge olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş mide kanserinde önemli bir risk faktörüdür ve ülkemizde tanı alma medyan yaşı 64'tür. Tanı anında hastaların; %27'si lokalize, %46'sı bölgesel, %27'si ise uzak yayılım göstermekle birlikte mide kanserinde en sık görülen histolojik tip adenokarsinom (%80)'dur (Sağlık Bakanlığı, 2016).

Kanserli hastalarda prognozu ve sağkalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Mide kanseri tanılı hastalarda albümin, C-reaktif protein (CRP), nötrofil ve lenfosit seviyelerine bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albumin ve lenfosit seviyelerinin düşük olması ile nötrofil ve CRP seviyelerinin yüksek olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2015). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar, prognostik nutrisyonel indeks (PNİ), vücut kitle indeksi (VKİ), serum albümin ve preoperatif vücut ağırlığı kaybı gibi beslenmeye dayalı indekslerin, çeşitli maligniteler arasında önemli prognostik değere sahip olduğu belirtilmektedir (Liu ve ark., 2017).

Kanser hastalarında prognozu ve genel sağkalımı etkileyen malnütrisyon önemli etmenlerden biridir. Onkoloji hastalarında malnütrisyon prevalansı araştırmalarda; hasta yaşı, hastalık evresi ve kanser türü ile ilgili farklılıklarla birlikte %20-%70 oranında değişmektedir. Gastrointestinal sistem, baş-boyun, akciğer ve karaciğer kanseri hastalar yetersiz beslenme açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca

malnütrisyon, gençlere göre geriatrik hastalarda ve ileri evre kanser hastalarında daha yaygın olduğu bilinmektedir (Arends ve ark., 2017).

Onkoloji hastalarında sıklıkla karşılaşılan malnütrisyon; prognozu, hastanede kalış süresini, sağlık bakım masraflarını, yaşam kalitesini ve sağkalımı etkiler. Kanserli hastaların %10-%20'sinin ölümünün, malignitenin kendisinden ziyade malnütrisyonla bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Malnütrisyon ve sistemik inflamatuvar yanıtı temel alan bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler daha çok prognozu ve sağkalımı öngörmek amacıyla araştırılmaktadır (Arends ve ark., 2017).

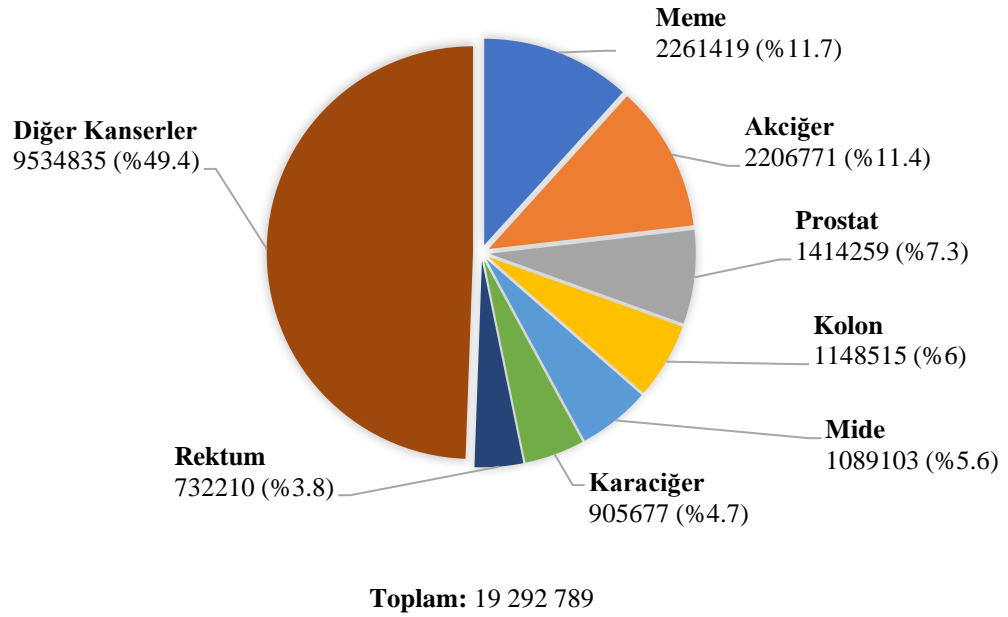
Onodera'nın prognostic nütrisyonel indeksi (PNİ) ve nütrisyonel risk indeks (NRİ) sıkça araştırılan indekslerdir. PNİ, preoperatif beslenme ve immünolojik durumu yansıtan basit ve kullanışlı bir indeks olarak kabul edilir. Serum albümin seviyesi ve periferik kan lenfosit sayısı kullanılarak kolayca hesaplanmaktadır. PNİ başlangıçta gastrointestinal malignitesi olan hastalarda postoperatif komplikasyon riskini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılmıştır fakat zamanla kolorektal, mide, pankreas ve hepatoselüler karsinom gibi çeşitli kanser türleri için de güçlü bir prognostik parametre haline gelmiştir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma, metastatik mide kanseri hastalarında klinik önemini değerlendirmiştir ve ilgili çalışmaların çoğu küçük bir örneklem boyutuna sahiptir.

NRİ, PNİ'den farklı olarak serum albümin ile hastanın mevcut ağırlığının aktüel ağırlığına oranı kullanılarak hesaplanır. 2005'de literatüre giren geriatrik nütrisyonel risk indeksi (GNRİ), NRİ'deki aktüel vücut ağırlığının yerine lorentz formülüne göre hesaplanan ideal ağırlığın kullanılması ile hesaplanmaktadır. Son yıllarda özellikle geriatrik hastalarda GNRİ ile prognozun değerlendirilmesi sıklıkla araştırılmaktadır. Fakat çalışmaların çoğu erken evre ve geriatrik kanser hastalarında uygulanmıştır. Bu çalışma metastatik mide kanserli hastalarda PNİ ve GNRİ'nin prognostik değerini ve sağkalım üzerine etkisini incelemek amacıyla tanımlayıcı çalışma olarak planlanıp uygulanmıştır.

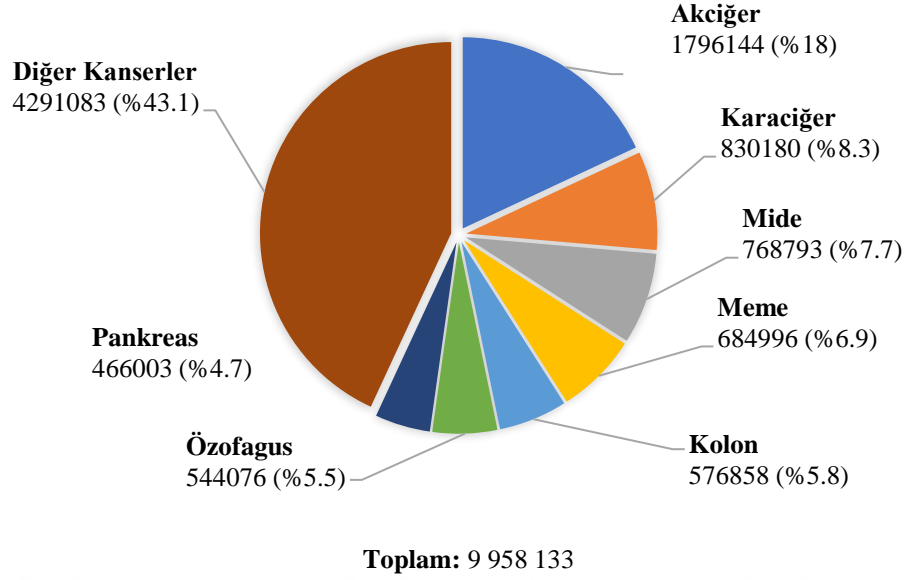
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı

Kanser, dünya genelinde insidansı ve mortalitesi giderek artan bir sağlık problemidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın tahminlerine göre dünya genelinde 2020 yılında toplam 19.3 milyon yeni kanser teşhisi ve 10 milyon kanser kaynaklı ölüm sayısı tespit edilmiştir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 9 Ocak 2021). Dünya çapında her 6 kadından ve her 5 erkekten birisi yaşamları süresince kanser geliştirmekte, her 11 kadından ve her 8 erkekten birisi kanserden hayatını kaybetmektedir (Bray et al., 2018). Dünyada en çok tanı konulan başlıca kanserler; meme (%11,7) akciğer (%11,4), ve prostat (%7,3) iken (Şekil 2.1); kanserden ölümlerin en çok olduğu başlıca kanserler; akciğer (%18), karaciğer (%8,3) ve mide kanseri (%7,7)'dir (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Dünyada kanser insidansı (GLOBOCAN 2020)



Şekil 2.2. Dünyada kansere bağlı ölüm sayısı (GLOBOCAN 2020)

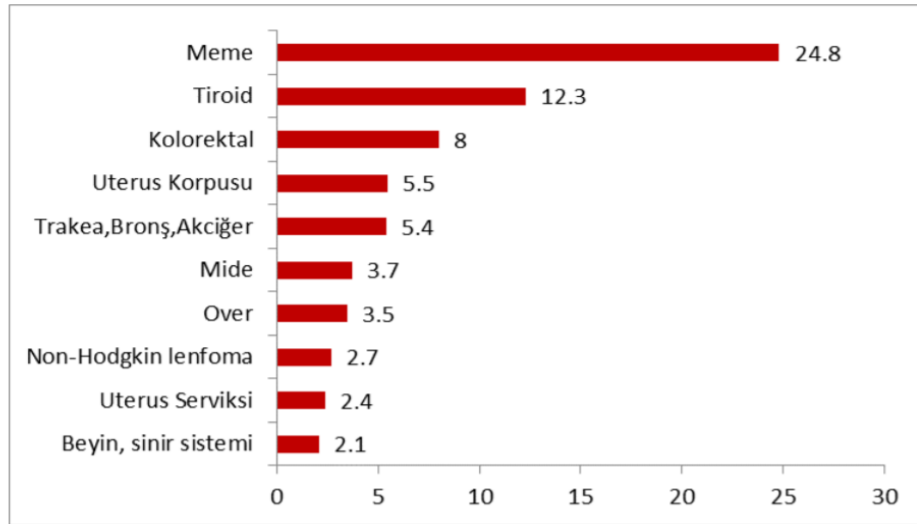
Bir önceki yıllarda olduğu gibi kanser vaka sayısında artışın devam etmesi halinde; 2040 yılında 28,9 milyon yeni kanser tanısı konulacağı ön görülmektedir. (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 9 Ocak 2021). Kanser vakalarının (%56,8) ve kansere bağlı ölümlerin (%64,9) yarıdan fazlasının az gelişmiş ülkelerde olduğu belirtilmektedir (Bray ve ark., 2018).

Mide kanseri dünyada ve ülkemizde en sık görülen beşinci kanser türü olarak önemini korumaktadır. Son 5 yılda insidans ve mortalite açısından dünya çapındaki düşüşe rağmen kanser kaynaklı ölümlerde üçüncü sırada yer almaya devam etmektedir. Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) verilerine göre 2020'de dünya genelinde, 1.089.103 yeni mide kanseri vakası ve mide kanserine bağlı 768.793 ölüm olduğu belirtilmektedir. Mide kanserinin 2020'de tüm kanser vakalarının %5.6'sını temsil ederek en sık tanı alan beşinci kanser türüdür. Kanserden kaynaklanan ölümlerin %7,7'sinden sorumlu olması ile kansere bağlı ölümlerin en yaygın üçüncü nedeni olduğu belirtilmektedir (Şekil 2.2). Buna göre dünyada, kanserden kaynaklanan her 13 ölümden 1'i mide kanseri nedeniyle olmaktadır.

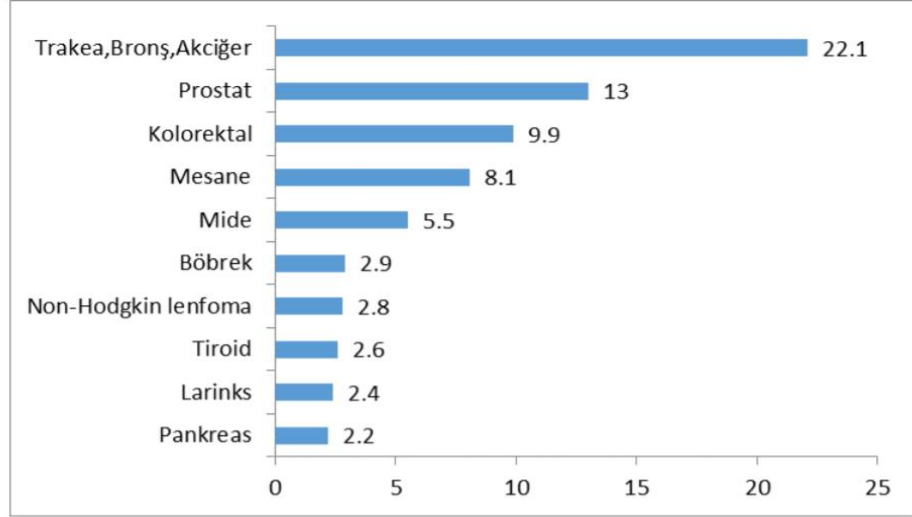
Ülkemizde ise 2020 yılında 13 075 kişiye mide kanseri tanısı konulurken 10 789 kişi mide kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Mide kanseri insidansı ülkemizde 5. sırada yer alarak dünya ile aynı sırayı korurken, mortalite açısından dünyadan bir sıra yukarıda 2. sırada yer almaktadır. Ülkemizde mide kanseri prevalansı erkeklerde daha

fazladır. GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında mide kanseri insidans oranı erkeklerde %6.3 iken kadınlarda %4.8 olarak belirtilmiştir. Mortalite oranı ise erkeklerde %8,8 iken kadınlarda %8,2'dir (<https://gco.iarc.fr/today/home>, Erişim tarihi: 9 Ocak 2021).

Ülkemizde 2018 yılına ait ölüm nedeni istatistiklerinde birinci sırada dolaşım sistemi hastalıkları yer alırken ikinci sırada iyi ve kötü huylu tümörler yer almaktadır (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>, Erişim tarihi: 9 Ocak 2021). Türkiye'ye ait kanser istatistikleri ise en son 2016 yılına aittir ve halk sağlığı müdürlüğü tarafından 2019 yılında yayınlanmıştır (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü, 2019). Mide kanseri, ülkemizde görülen kanser türleri arasında kadınlarda altıncı sırada (Şekil 2.3.), erkeklerde ise beşinci sırada yer almaktadır (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)



Şekil 2.4. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)

2.2. Mide Kanseri Risk Faktörleri

Mide kanseri, etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı, birçok faktörü barındıran bir hastalıktır. Bu risk faktörlerinden cinsiyet, yaş gibi faktörler değiştirilemezken; helicobacter pylori enfeksiyonu, sigara ve diyet gibi faktörler değiştirilebilmektedir (Karimi ve ark., 2014).

Helicobacter pylori enfeksiyonu mide kanseri için bilinen en güçlü risk faktörüdür (Wroblewski ve Peek, 2016). Risk oranı eskiye göre bir miktar azalmış olsa da mide kanseri için ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. İnsan midesini kolonize ederek kronik atrofik gastrite veya bağırsak metaplazisine neden olan helicobacter pylori, mide kanserine zemin hazırlamaktadır. Moğol gerbil modelinin kullanıldığı çalışmaların sonuçları da helicobacter pylori enfeksiyonunun adenokarsinom insidansını artırdığını ve küratif tedavisinin kanser insidansını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Tsukamoto ve ark., 2017). Fakat patogenez, kardiya ve kardiya dışı yerleşimli mide kanseri arasında farklılık gösterir. Helicobacter pylori; kardiya dışı yerleşimli mide kanseri ile daha çok ilişkilendirilirken, kardiya yerleşimli mide kanseri ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (ESMO, 2021).

Mevcut veriler, diyetin mide kanserinin etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Epidemiyolojik, deneysel ve hayvan çalışmalarının incelendiği gözden geçirme bir makalede; yüksek miktarda taze sebze ve meyve tüketimi, likopen

takviyesi ve likopen içerli besin ürünleri tüketimi, potansiyel selenyum ve C vitamini kullanımını ile mide kanseri riskinin azalabileceği belirtilmiştir. Ayrıca nitrozamin, işlenmiş et ürünleri, tuz ve tuzlu gıdaların tüketiminin yüksek olması, aşırı vücut ağırlıklı veya obez olmanın da mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmektedir. Bunun yanında E vitamini, beta-karoten ve alkol tüketimi ile mide kanserinde risk ilişkisini değerlendirmek için az sayıda kanıt bulunmaktadır (Liu ve Russell, 2008). Tuz, gastrik mukozaya doğrudan hasar vererek gastrit oluşturarak veya bazı mekanizmalar sonucu ile mide kanseri insidansının artmasına neden olmaktadır (Tsugane ve ark., 2004). Akdeniz tipi diyet ile beslenmenin yani yüksek sebze, baklagil ve balık tüketiminin yanı sıra düşük alkol ve et tüketiminin olması da mide kanseri gelişiminde faydalı bir rolü olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir (Stojanovic ve ark., 2017). Ayrıca vücut kitle indeksinin, düşük veya artmış kardiya mide kanseri riskiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (ESMO, 2021).

Bazı pişirme yöntemleri de mide kanseri riskini arttırabilir. Özellikle etlerin kızartılması işlemi, kavurma, yüksek ateşte ızgara ve fırınlama, güneşte kurutma, kütleme ve tütsüleme işlemleri sonucu N-nitrozo bileşiklerinin oluşumu artar, bu da mide kanserine neden olabilir (Karimi ve ark., 2014).

Birçok solid tümörde olduğu gibi mide kanserinin de insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde veya kadınlarda genel olarak 45 yaşın altında nadir görülür ve çoğu hasta tanı anında 60 ila 80 yaş arasındadır. Erkeklerde kadınlara kıyasla görülme sıklığı yaklaşık iki kat daha fazladır. Bu farklılığın nedeni net olmamakla birlikte kadınlarda cinsiyete özgü hormonların koruyucu olması ile çevresel veya mesleki maruziyetlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Forman ve Burley, 2006).

Düşük sosyoekonomik durumun da mide kanseri insidansındaki artış ile ilişkili olduğu çalışmalarda devamlı olarak gösterilmiştir (Kelley ve Duggan, 2003). Mide kanseri insidansında küresel farklılıklar olmakla birlikte; en yüksek insidans oranları Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Doğu Asya'da görülürken, daha düşük insidans oranları Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülmektedir (Smyth ve ark., 2016b).

Beyaz ırk, diğer ırklarla karşılaştırıldığında; mide kanseri riskinin, beyaz ırkta yaklaşık iki kat daha yaygın olduğu belirtilmektedir. Sitokin gen polimorfizmleri, kalıtsal yaygın mide kanseri, ailesel adenomatöz polipoz ve Peutz-Jeghers sendromu gibi

kalıtsal sendromlar da mide kanseri riskini artırabilmektedir. Obezitenin de özofagus kanserinde ve kardiyak mide kanserinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Karimi ve ark., 2014).

Bu çalışmalar ve mide kanserinde risk faktörlerinin sistematik bir incelemesi göz önüne alınarak mide kanseri için risk faktörleri tablo 2.1.'de özetlenmiştir (Yusefi ve ark., 2018).

Tablo 2.1. Mide kanseri risk faktörleri

1	DİYET
	Yüksek tuzlu diyet
	Düşük taze meyve ve sebze tüketimi
	Aşırı kırmızı ve işlenmiş et tüketimi
	Yüksek nitrit ve nitrat türevleri tüketimi
	Diyet ile düşük selenyum ve C vitamini alımı
	Yanlış pişirme yöntemleri (kızartma, kürlleme, tütsüleme vs.)
2	YAŞAM TARZI
	Sigara
	Alkol
	Vücut Kitle İndeksi (kardiya mide kanseri)
3	GENETİK
	Sitokin gen polimorfizmleri (IL1RNVNTR, CYP19A1, CYPE1, NAT2 M1, NAT2 fenotipi, XRCC1 194)
	Kalıtsal yaygın mide kanseri
	Ailesel adenomatöz polipoz
	Peutz-Jeghers sendromu
4	AİLE ÖYKÜSÜ
	Birinci derece akrabalarda mide kanseri öyküsü olması
	Ailede özofagus kanseri öyküsü
5	TIBBİ DURUMLAR VE TEDAVİLER
	A kan grubu
	Obezite
	Gastrektomi ve mide ameliyatları öyküsü
	Kanser öncüsü lezyonlar (kronik atrofik gastrit, polip öyküsü, mide ülseri bağırsak metaplazisi vs.)
	İlk doğumun erken yaşta olması
6	ENFEKSİYONLAR
	Helicobacter Pylori enfeksiyonu
	Human papilloma virus enfeksiyonu

Tablo 2.1. Mide kanseri risk faktörleri (devam)

7	DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER
	İleri yaş
	Erkek olmak
	Düşük sosyoekonomik durum
	Düşük eğitim düzeyi
8	MESLEKİ MARUZİYET
	Beden işçileri ve çiftçiler
	Çimento ve mineral tozuna maruziyet
	Marangozlar, çelik işçileri ve kalay madencileri
	Kroma maruziyet
9	İYONLAŞTIRICI RADYASYON
	Gama radyasyonu
10	ETNİK VE COĞRAFİ FAKTÖRLER
	Beyaz ırk
	Doğu Asya
	Doğu Avrupa
	Güney Amerika

2.3. Mide Kanseri Tanı

Hastalara mide kanseri tanısı genellikle ileri evrelerde konulmaktadır. Çünkü mide kanserinin erken evrelerinde hastaların birçoğu asemptomatiktir. Fakat Asya kıtasında yer alan ülkelerde, diğer ülkelere göre mide kanseri daha erken bir aşamada teşhis edilebilmektedir. Bunun nedeni mide kanseri insidansının fazla olduğu Japonya ve Kore gibi Doğu Asya ülkelerinde mide kanseri taramasının rutin olarak uygulanmasıdır (Smyth ve ark., 2016b).

Hastalar daha çok kilo kaybı, karın ağrısı, dispepsi, kusma ve anoreksi semptomları ile başvurmaktadır. Fakat proksimal mide veya gastroözofageal bileşke tümörü olan hastalar, disfaji ile semptom gösterebilmektedir (Van Cutsem ve ark., 2016).

Mide kanseri teşhisi için öncelikle iyi bir anamnez alınması ve fiziki muayenenin yapılması gerekir. Abdominal bölgede fiziki muayene yapılırken mide kanserine ilişkilendirilen bir kitle veya asit durumunun söz konusu olup olmadığına bakılmalı ve hastanın genel durumu değerlendirilmelidir. Fakat mide kanseri teşhisi temelde görüntüleme ve patolojik incelemelere dayanır. Histopatolojik değerlendirme, mide kanseri teşhisi için altın standarttır ve tedavinin planlanabilmesi için temel bir gerekliliktir (Wang ve ark., 2019).

Toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve endoskopik ultrasonografi, lokal-ileri mide kanserinin teşhisi ve evrelemesi için şu anda birincil yöntemlerdir (Van

Cutsem ve ark., 2016). Manyetik rezonans görüntüleme, laparoskopik inceleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması rutin olarak kullanılmamakla birlikte karaciğer, peritoneal ve sistemik metastazların teşhisi için BT'nin alternatifleri olarak kullanılan yöntemlerdir (Wang ve ark., 2019). Fakat artan kanıtlar PET-BT'nin, ilgili lenf düğümlerinin ve metastaz varlığının daha iyi saptanması ile evrelemeyi iyileştirebileceğini göstermektedir (Van Cutsem ve ark., 2016). Görüntüleme raporları hastalığın evresini belirleme ve tümörün sınıflandırmasını desteklemek için açıklayıcı olmalıdır. Histopatolojik tanı; tümörün histolojik alt tipini tanımlamak ve tümörün konumu, lenf nodu durumu, alınan lenf nodlarının sayısı vs. özelliklerinin tam olarak değerlendirilmesi için bilgi sağlamalıdır. Bu bilgiler kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için prognostik öneme sahiptir (Wang ve ark., 2019).

2.4. Mide Kanseri Histolojik ve Moleküler Sınıflama

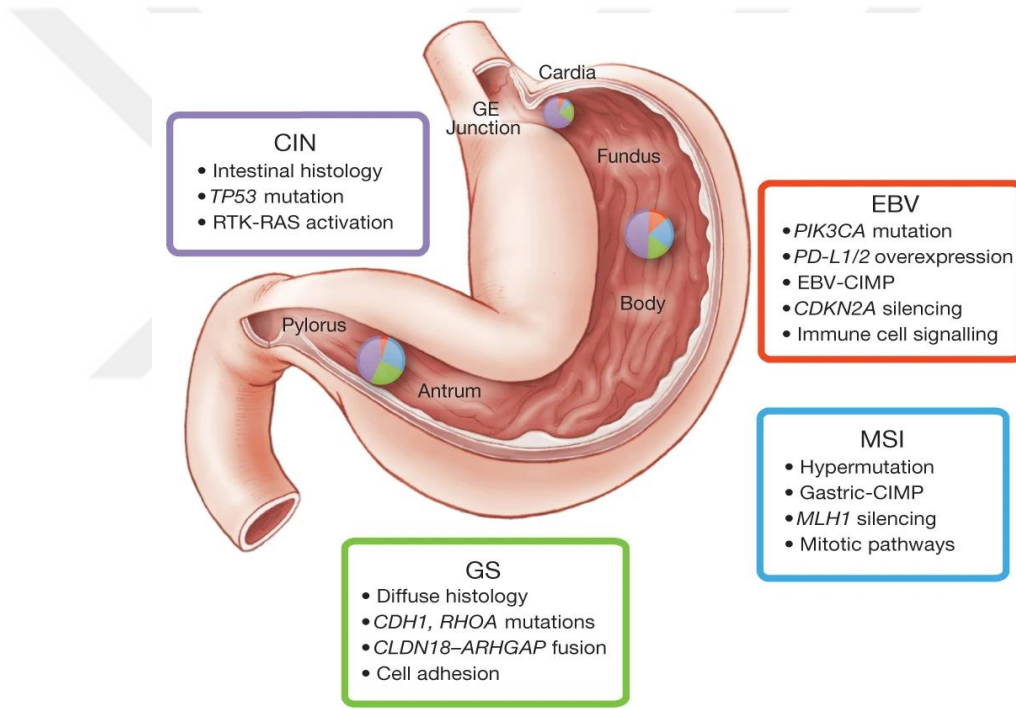
Mide kanserlerinin yüzde doksanı adenokarsinomdur (Smyth ve ark., 2016b). Fakat onkogenез, histogenez, patolojik ve moleküler açıdan oldukça heterojen bir özellik göstermektedir. Aslında bu çeşitlilik kısmen de olsa mide kanserinde histopatolojik sınıflandırma çeşitliliğini de açıklamaktadır. En yaygın kullanılan şemalar Lauren ve Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün şemalarıdır (Van Cutsem ve ark., 2016).

Lauren sınıflaması pratik uygulamada daha sık kullanılır. Bu sınıflamada tümör, intestinal ve diffüz tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İntestinal tipte tümör hücreleri daha çok adezyon ilişkili olmakla birlikte tübüler veya glandüler yapıdadır. Sıklıkla da bağırsak metaplazisi ve atrofik gastrit ile ilişkilendirilir (Lauren, 1965). İntestinal mide kanseri geriatric erkek hastalarda daha sık görülmekte, daha çok mide antrumunu etkilemekte ve daha iyi bir prognoz göstermektedir. Diffüz tip mide kanserinde ise tümör hücreleri adezyondan yoksundur ve stromayı tek hücre veya küçük alt gruplar halinde infiltre ederek kohezif olmayan, dağınık tümör hücreleri popülasyonuna yol açar. Diffüz tipin daha çok normal gastrik mukozadan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Yani genellikle midenin body kısmı etkilenir ve periton metastazı yaygındır (Qiu ve ark., 2013). Diffüz tip mide kanseri daha çok genç hastalarda görülmektedir ve intestinal tipe göre daha kötü prognoz göstermektedir (Lauren, 1965).

DSÖ mide kanserini; adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve farklılaşmamış karsinom olarak sınıflandırılabilir (Sitarz ve ark., 2018). Temelde ise beş ana histopatolojik kanser oluşumunu içermektedir. Tümörün baskın histolojik

özelliklerine göre tübüler, papiller, müsinöz, zayıf kohezif ve nadir varyantlar olarak kategorize edilir. DSÖ'nün sınıflandırmasındaki tübüler ve papiller karsinomlar Lauren tarafından tanımlanan intestinal tipe karşılık gelir. Zayıf kohezif karsinomlar (kısmen veya tamamen taşlı yüzük hücreleri) ise Lauren sınıflamasında diffüz tipe karşılık gelmektedir (Carneiro, 1997).

Mide kanserinin moleküler alt tiplere göre sınıflandırılması prognozu belirlemek ve tedaviyi özelleştirmek için oldukça önemli olup yakın bir zamanda histopatolojiye yardımcı olarak yerini alabileceği öngörülmektedir. Mide kanserinin moleküler alt tiplerinin temel özellikleri Şekil 2.5.'te gösterilmiştir (Cancer Genome Atlas Research, 2014).



Şekil 2.5. Mide kanserinin moleküler alt tipleri

(CIN = kromozom açısından kararsız tümörler, EBV = Epstein-Barr virüsü ile enfekte tümörler, GS = genomik olarak stabil tümörler, MSI = mikrosatellit kararsız tümörler)

Günümüzde mide kanserinin moleküler sınıflandırması aynı zamanda tümör dokusunda insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonuna dayanır. Bu durum da hedefe yönelik tedavi için temel oluşturmaktadır. Patolojik olarak mide veya özofagogastrik bileşke adenokarsinomu olarak tanı konulan tüm vakaların HER2 değerlendirmesine tabi tutulması gerektiği önerilmektedir (Wang ve ark., 2019). NCCN'nin son rehberine göre metastatik mide kanserinin klinik

yönetiminde ise HER2 durumu için moleküler testlerin yanında mikrosatellit instabilitesi (MSI) durumu, programlanmış ölüm ligand 1 (PD-L1) ekspresyonu ve nörotrofik tromomiyosin ilişkili kinaz (NTRK) gen füzyonları da değerlendirilmelidir (NCCN, 2021).

2.5. Mide Kanseri Evreleme

Kanserin büyüklüğünün ve vücutta ne kadar yayıldığıнын bir göstergesi olan evreleme, hastaya uygulanacak olan tedavinin belirlenmesi ve kişiselleştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Mide kanseri gibi bazı kanser türlerinin, başlangıçta ve cerrahi işlem sonrası olmak üzere iki kere evrelendirilmesi gerekebilir. Mide kanserinde evreleme için American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılır. Burada yer alan TNM evreleme sistemi; tümör boyutuna (T), lenf düğümlerinin yayılma derecesine (N) ve metastaz (M) durumuna dayanmaktadır. Her bir aşama derecelendirilerek ortak bir kategori yani evre elde edilir. AJCC'nin en son 2017'de 8. baskısı yayınlanmıştır. Bu son baskıya göre mide kanserinin evrelemesi Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te gösterilmiştir (Dorothy A. Shead, 2019).

Tablo 2.2. Mide kanseri TNM evreleme

T kategori tanımları	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör
T1	Tümör; lamina propriayı, muskularis mukozasını veya submukozayı işgal eder
T1a	Tümör, lamina propriayı veya muskularis mukozasını işgal eder
T1b	Tümör, submukozayı işgal eder
T2	Tümör muskularis propriayı işgal eder
T3	Tümör, viseral periton veya bitişik yapılara invazyonu olmadan subserozal bağ dokusuna nüfuz eder. T3 tümörleri ayrıca, bu yapıları örten viseral periton perforasyonu olmaksızın gastrokolik/ gastrohepatik ligamanlara veya daha büyük/küçük omentuma uzananları da içerir
T4	Tümör serozaya (viseral periton) veya komşu yapılara invaze olur
T4a	Tümör serozaya (viseral periton) invaze olur
T4b	Tümör mide duvarı boyunca ve diyafram, karaciğer, dalak, pankreas, adrenal bez, böbrek, kolon, ince bağırsak ve karın duvarı gibi vücudun yakın bölgelerine doğru invaze olur.

Tablo 2.2. Mide kanseri TNM evreleme (devam)

N kategori tanımları	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a	7-15 bölgesel lenf nodu metastazı
N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
M kategori tanımları	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

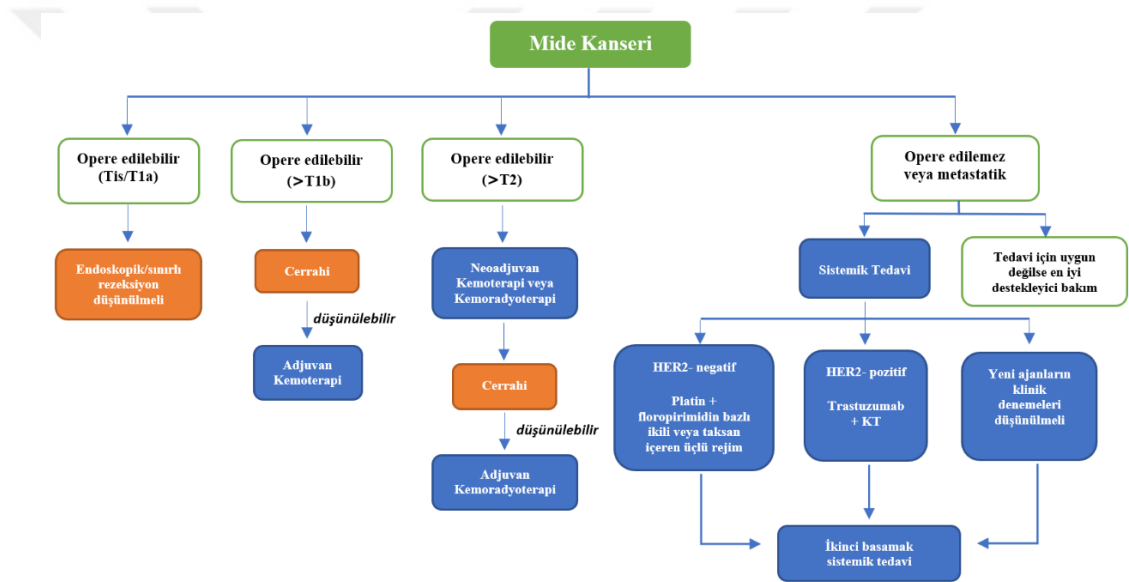
Tablo 2.3. Mide kanseri evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2A	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 2B	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre 3A	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 veya N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre 3B	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3b	M0
	T4a	N3a	M0
Evre 4	T4b	N1 veya N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.6. Mide Kanseri Tedavi Yöntemleri

Her kanserde olduğu gibi mide kanserinde de multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Erken evre mide kanserinde cerrahi tek başına küratif tedavi olabilir. Fakat ileri evre mide kanserinde genellikle adjuvan/neoadjuvan kemoterapi veya postop kemoradyasyon ile tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Metastatik hastalıkta ise kemoterapi veya kemoradyasyonun yanında palyatif bakım ile desteklenmesi gerekmektedir (Thrumurthy ve ark., 2013).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO)'nin 2021 yılında yayınladığı mide kanseri ile ilgili son kılavuzuna göre oluşturulan mide kanseri tedavi algoritması Şekil 2.6'da gösterilmiştir (ESMO, 2021).



Şekil 2.6. Mide kanseri tedavi algoritması

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Tam cerrahi rezeksiyon, mide kanserinde tek küratif tedavidir. Fakat rezeksiyonun nasıl olacağı tümörün evresine, çapına, yerine ve histolojik tipine bağlı olarak değişmektedir. Bu özelliklere bağlı olarak mide kanserinde cerrahi işlemler, temelde total gastrektomi ve subtotal gastrektomiye içermektedir (Johnston ve Beckman, 2019).

Total gastrektomi, tümörsüz cerrahi sınır ve yeterli lenfadenektomi ile primer kanserin tam rezeksiyonu olarak tanımlanabilir (Van Cutsem ve ark., 2016). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) yönergelerine göre cerrahi sınır en az 4 cm olmalıdır. T1a veya

daha erken dönemdeki mide kanserleri için endoskopik rezeksiyon uygulanabilmektedir. Bu gruptaki tümörlerin özellikleri; lamina propria ile belirgin olarak sınırlı, iyi diferansiye, büyüklüğü ≤ 2 cm, ülser olmamış ve ilişkili lenf düğümü metastaz riski neredeyse sıfır olmalıdır (Smyth ve ark., 2016a). ESMO'nun 2021 de güncellenen rehberine göre rezeke edilebilir evre IB-III hastaları için total gastrektomi endikedir. Tümör ve gastroözofageal bileşke arasındaki makroskopik proksimal sınır 5 cm elde edilebilirse subtotal gastrektomi yapılabilir. Diffüz tip kanserler için 8 cm'lik bir kenar boşluğu olması gerektiği belirtilir. Aksi takdirde total gastrektomi endikedir (ESMO, 2021).

Subtotal gastrektomi işlemi midenin bir kısmının rezeke edilmesidir. Distal gastrektomide genellikle midenin alt yarısı; proksimal gastrektomide ise genellikle midenin üst yarısı subtotal gastrektomi ile tedavi edilir (Dorothy A. Shead, 2019). Gastrektomi işlemi açık bir şekilde yapılabildiği gibi uygun olan tümörlerde laparoskopik yöntem de uygulanabilmektedir.

Günümüzde gastrektomi ile birlikte lenfadenektomi işlemi de yapılmaktadır. Lenfadenektomi, Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği tarafından ilk kez 1973 yılında tanımlanmıştır (Murakami, 1973). Mide kanseri için kaç adet lenf nodunun çıkarıldığına bağlı olarak üç ana lenf nodu diseksiyonu vardır. D0 rezeksiyonu, mide yakınındaki lenf nodlarının çıkarılmadığını belirtir. D1 diseksiyonu yalnızca perigastrik yerleşimli 1-7 lenf nodunu; D2 diseksiyonu ise perigastrik, çölyak trunkus ve paraaortik yerleşimli 12'ye kadar olan lenf nodunun çıkarıldığı anlamına gelir. NCCN uzmanları, gastrektomi sırasında 15 veya daha fazla lenf nodunun çıkarılması gerektiğini önermektedir (Dorothy A. Shead, 2019). Yine ESMO'nun son rehberine göre güvenilir patolojik TNM evrelemesi için, en az 15 lenf düğümünün çıkarılması gerektiği belirtilmektedir. D2 lenf nodu diseksiyonu, lokalize mide kanseri hastaları için standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilir (ESMO, 2021).

2.6.2. Radyasyon Tedavisi

Radyoterapinin geçmişi uzun yıllara dayanmaktadır ve son yıllarda mide kanseri tedavisinde radyoterapiye artmakta olan bir ilgi vardır. Cerrahi rezeksiyon, lokalize mide kanseri hastalarında primer tedavi şekli olsa da; sağkalım oranlarını iyileştirmek, rezidüel veya rezeke edilemeyen tümör, lokal nüks ve uzak metastaz varlığı olan hastalarda palyatif tedavi seçeneği olarak 1960'lardan beri kullanılmaktadır. Daha

önceden yaygın olarak kullanılan iki boyutlu klasik radyoterapi, midenin anatomik ve patolojik morfolojisi nedeniyle eskisi kadar kullanılmamaktadır (Song ve ark., 2017). Radyoterapi (RT) cerrahi öncesi tümörü küçültmek amacıyla neoadjuvan tedavi olarak verilebileceği gibi, adjuvan olarak da genellikle kemoterapi (KT) ile kombine bir şekilde verilebilmektedir. Yapılan çalışmalar rezektabl mide kanserli hastalarda radyoterapinin cerrahi ile kombine edilmesinin 5 yıllık ve 3 yıllık sağkalım oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir (Valentini ve ark., 2009; Fiorica ve ark., 2007). Radyoterapinin palyatif etkisinin incelendiği bir meta analizde, RT uygulanan hastaların üçte ikisine klinik yararı olacağını fakat semptomların hafifletilmesi için düşük biyolojik eşdeğer dozda (<39Gy) rejimlerin uygulanması gerektiği belirtilmektedir (Tey ve ark., 2017).

NCCN'nin son rehberine göre günde 1,8 Gy'lik fraksiyonlar halinde verilen 45 ila 50,4 Gy'lik bir doz aralığı tavsiye edilmektedir. Seçilmiş bazı hastalarda pozitif cerrahi sınırlar için biraz daha yüksek dozlar kullanılabilir (NCCN, 2021).

2.6.3. Kemoterapi

Mide kanserinde kemoterapi; adjuvan, neoadjuvan ve palyatif olarak tek başına veya RT ile kombine olarak kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedavi lokal ileri evrede; adjuvan tedavi ise evre 2 ve evre 3 hastalarda önerilmektedir. Palyatif kemoterapinin amacı sağkalımı arttırmaktır. Bu gruptaki hastalarda kür şansı oldukça az olsa da amaç sadece sağkalımı artırmak değil; aynı zamanda sistemik tedaviye yanıtı, progresyonsuz sağkalımı ve yaşam kalitesini de iyileştirmektir (SÖKMENSÜER ve ark., 2020).

Mide kanserinde perioperatif KT'nin sağkalım yararı ilk olarak MAGIC denemesinde gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışma olan MAGIC çalışmasında; epirubisin, sisplatin ve infüzyonel 5-fluorourasil (ECF) rejimi ile yapılan perioperatif kemoterapinin tümör boyutunu ve hastalık evresini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca ECF rejimi uygulanan grubun, sadece cerrahi yapılan gruba göre progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalım oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Cunningham ve ark., 2006). Fakat günümüzde ECF rejimi artık önerilmemektedir.

ESMO'nun son rehberine göre Avrupa'da lokalize rezektabl mide kanserinin tedavisi için neoadjuvan KT'de FLOT (5-fluorourasil [5-FU]+leucovorin+oksaliplatin+doksetaksel) rejiminin tercih edilmesi gerektiği kabul edilmektedir. FLOT rejimi için

uygun olmayan hastalarda, alternatif platin/floropirimidin kombinasyonları düşünülebilir. Fakat mikro uydu instabilitesi olan mide kanserli hastalarda adjuvan veya neoadjuvan KT uygulanmasının fayda göstermeyeceği belirtilmektedir. Bununla birlikte postoperatif RT'nin, perioperatif KT'ye eklenmesinin de herhangi bir fayda sağlamayacağı belirtilmiştir. Primer cerrahi ile tedavi edilen hastalar ise adjuvan KT veya KRT'den fayda görebilmektedir (ESMO, 2021). CROSS çalışmasına göre de preoperatif KRT kullanımı gastroözofageal bileşke adenokarsinomları ile sınırlandırılmalıdır (van Hagen ve ark., 2012).

2.6.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

Birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanseri tedavisinde de önemli rol oynayan hedefe yönelik ajanlar günden güne geliştirilmektedir. Özellikle ileri evre mide kanserli hastalarda hedefe uygun tedaviler, cesaret verici sonuçlar göstermektedir. ESMO'nun son rehberinde perioperatif trastuzumab veya trastuzumab-pertuzumab'ın kullanımının, HER2 amplifikasyonlu tümörler için araştırılmakta olup erken evre kanserlerde standart uygulama olmadığı belirtilmektedir (ESMO, 2021). Fakat trastuzumab ve KT kombinasyonu, HER2 pozitif metastatik mide kanserli hastalar için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Pembrolizumab (MSI-H/dMMR tümörleri için), metastatik mide kanserli hastalarda ikinci basamak veya sonraki tedavi seçeneği olarak dahil edilmesi önerilir. Pembrolizumab ayrıca, ≥ 1 kombine pozitif skor PD-L1 ekspresyon seviyeleri ile mide adenokarsinom için üçüncü basamak veya sonraki tedavi seçeneği olarak dahil edilir. Yeni eklenen hedefe yönelik tedaviler arasında, nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) gen füzyonu pozitif tümörler için ikinci basamak veya sonraki tedavide entrectinib ve larotrectinib de sayılmaktadır. Mide kanseri tedavisinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan hedefe yönelik bugüne kadar toplam 3 moleküler ajan bulunmaktadır. FDA, son olarak 16 Nisan 2021 tarihinde ilerlemiş veya metastatik mide kanseri birinci basamak tedavisinde HER2 negatif tümörlerde ≥ 5 kombine pozitif skor PD-L1 endikasyonu ile nivolumab için onay vermiştir. Ramucirumab, tek bir ajan olarak veya tercihen paclitaxel ile birlikte kombine edilmesi önerilir ve birinci basamak tedavi için hala önerilmemektedir. Bu ajanlar tablo 2.4.'te isimleri ve yöneldiği hedefler ile birlikte verilmiştir (Dorothy A. Shead, 2019; NCCN, 2021).

Tablo 2.4. Mide kanseri tedavisinde kullanılan moleküler ajanlar

PİYASA ADI	GENEL İSİM	HEDEF
CYRAMZA®	Ramucirumab	• Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR-2)
HERCEPTİN®	Trastuzumab	• HER2 pozitif tümörler
KEYTRUDA®	Pembrolizumab	• Mikrosatellit instabilitesi-yüksek (MSI-H) veya uyumsuz onarım eksikli (dMMR) tümörler
OPDIVO®	Nivolumab	• PD-L1 biyobelirteçli tümörler (kombine pozitif skor ≥ 5)

2.6.5. Metastatik Mide Kanserinin Yönetimi

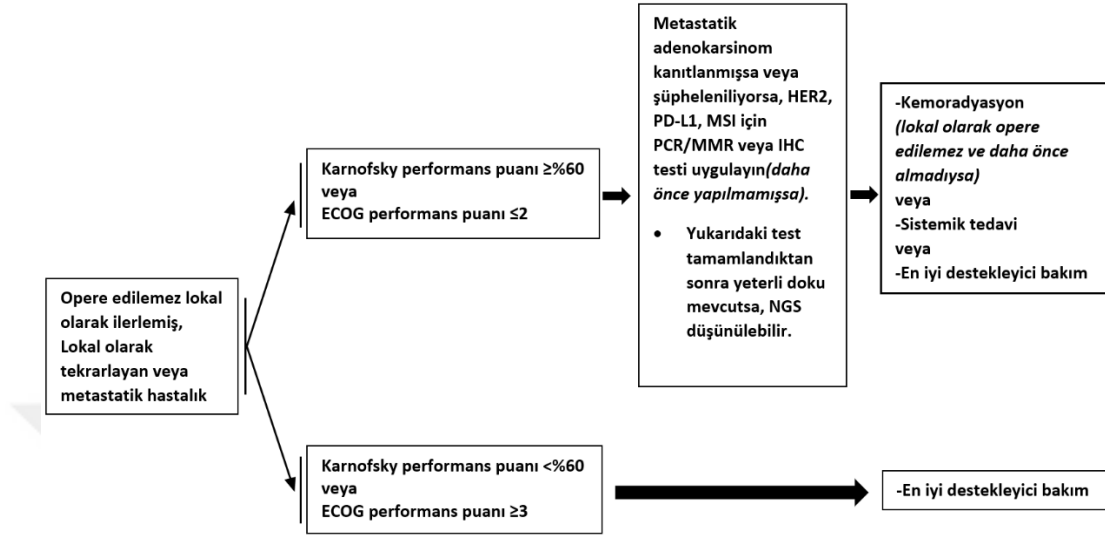
Mide kanserinin metastatik evrede kür şansı oldukça azdır. Bu evrede, hastalara daha çok palyatif amaçlı destekler verilmektedir. Hastanın performans durumu, prognozun şekillenmesinde ve en iyi tedavi protokolünün belirlenmesinde oldukça önemlidir. Performans durumunun değerlendirilmesinde genellikle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veya Karnofsky Performance Status (KPS) skalası kullanılır (West ve Jin, 2015). Tablo 2.5'te ECOG ve KPS skalası verilmiştir.

Tablo 2.5. ECOG ve KPS skalası

ECOG	KPS
0-Normal aktivite	%100-normal; hastalık bulgusu yok %90-birkaç semptomu dışında normal aktivitesini sürdürebilir
1-Ayakta ve aktif, kendi ihtiyaçlarını görebilir fakat bazı semptomları mevcut	%80-eforla normal aktivite yapabilir; bazı semptomlar mevcut %70-özbakımını yapabilir fakat normal aktivitelerini yapamaz
2-Zamanın >%50 ayakta ve aktif, ara sıra yardım ihtiyacı	%60-ara sıra yardıma ihtiyaç duyar; bir çok ihtiyacı için bakım gerekli
3-Zamanın <%50 ayakta ve aktif, hemşirelik bakımı ihtiyacı	%50-ciddi yardım gerekli %40-aktivitelerini yapamaz, özel bir yardım gerekli %30-ciddi şekilde aktivite yapamaz
4-Yatağa bağımlı	%20-çok hasta; aktif destek tedavisi gerekli %10-terminal dönem

ECOG 0, 1, 2 puanına veya KPS 60-100 arası puana sahip olan hastalar, iyi bir performans statüsüne sahiptir ve kanserin yönetiminde daha fazla seçeneğin uygulanabileceği anlamına gelir. Hastanın öncelikle hedefe yönelik tümör belirteçlerine bakılmalı ve daha sonra hasta, multidisipliner bir yaklaşımla

kemoradyasyon, sistemik tedavi ve destekleyici bakım açısından değerlendirilmelidir (Dorothy A. Shead, 2019). NCCN kılavuzuna göre metastatik mide kanserinde palyatif yönetim algoritması Şekil 2.7’de gösterilmiştir (NCCN, 2021).



Şekil 2.7. Metastatik mide kanseri palyatif yönetimi

(IHC= immünohistokimya, PCR= polimeraz zincir reaksiyonu, MMR= majör moleküler yanıt, MSI= mikrosatellit kararsız tümörler, PD-L1= programlı ölüm ligandı 1, NGS= yeni nesil dizileme)

Kemoradyoterapi, cerrahi işlem uygulanamayan ve daha önce KT almamış olan hastalar için önerilmektedir. Mide kanserinde sınırlı veri olduğundan, NCCN uzmanları özofagus karsinomunda etkinliği kanıtlanmış fluorouracil bazlı kemoradyoterapi rejimlerini önermektedir. Bu rejimler folfoxun yanı sıra fluorouracil ve cisplatin de içerebilir. NCCN'nin son rehberine göre mide kanserinin palyatif yönetiminde; opere edilemez lokal olarak ilerlemiş, lokal olarak tekrarlayan veya metastatik mide kanserinde radyoterapi ile birlikte kullanılması önerilen kemoterapi rejimleri Tablo 2.6.'da listelenmiştir (NCCN, 2021).

Tablo 2.6. Lokal ileri veya metastatik mide kanserinde RT ile uygulanan KT rejimleri

RT ile önerilen KT rejimleri
Fluorouracil + Oxaliplatin
Fluorouracil + Cisplatin
Fluorouracil/Capecitabine + Paclitaxel

Sistemik tedavi, tüm vücudu kapsayan bir tedavi şeklidir. KT, en bilinen sistemik tedavi türüdür. Evre IV olan kanserli hastalar için sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirme amacıyla palyatif KT düşünülmelidir (ESMO, 2021). Önerilen ilaç kombinasyonları, platin/floropirimidin ikilisi veya taksan içeren üçlü bir rejimdir. Genellikle ikili kombinasyonlar tercih edilmektedir. Dosetaksel/sisplatin/5-FU (DCF) gibi üçlü kombinasyonlar, ancak iyi performans statusüne sahip hastalarda kullanılabilir. İrinotekan bazlı kombinasyonlar da metastatik mide kanserinde kullanılabilir. Oksaliplatin sisplatinin yerini alabilir ve hasta tabletleri yutabiliyorsa infüzyonel 5-FU yerine kapesitabin kullanılabilir. Antrasiklinler artık tavsiye edilmemektedir (ESMO, 2021). Metastatik evrede birinci basamak KT için önerilen rejimler Tablo 2.7’de verilmiştir (NCCN, 2021). Hedefe yönelik tedaviler ise yeni gelişmekte olan sistemik tedavilerdir. HER2 reseptörü pozitif olan hastalarda hedefe yönelik tedavi ilacı olan trastuzumabın (Herceptin®) birinci basamak kemoterapiye eklenmesi gerektiği önerilmektedir (Dorothy A. Shead, 2019).

Tablo 2.7. Metastatik mide kanserinde birinci basamak KT rejimleri

Tercih edilen KT rejimleri	Önerilen diğer KT rejimleri
<p>HER2 pozitif</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluorouracil/Capécitabine + Oxaliplatin +Trastuzumab Fluorouracil/Capécitabine + Cisplatin +Trastuzumab <p>HER2 negatif</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluorouracil/Capécitabine + Oxaliplatin +Nivolumab (PD-L1 kombine pozitif skor ≥ 5) Fluorouracil/Capécitabine + Oxaliplatin Fluorouracil/Capécitabine + Cisplatin 	<ul style="list-style-type: none"> Fluorouracil + İrinotekan Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin Paclitaxel Docetaxel + Cisplatin Docetaxel Fluorouracil/Capécitabine Docetaxel/Cisplatin/ Oxaliplatin +Fluorouracil Docetaxel + Carboplatin + Fluorouracil <p>(HER2 pozitif ise +Trastuzumab)</p>

Destekleyici bakımın temel amacı ise kansere bağlı semptomları azaltmak, uygulanan tedavinin neden olduğu bazı rahatsızlıkları önlemek ve hafifletmektir. Bunun yanında destekleyici bakım ile genel sağkalım süresi uzayabilir, nütrisyonel ve performans statusü açısından hastanın genel sağlığı iyileştirilebilir. Kanama, ağrı, mide bulantısı, kusma ve gastrointestinal tıkanıklık gibi durumlar mide kanserinin neden olduğu başlıca semptomlardır (Dorothy A. Shead, 2019). Hastaların bu durumlarda özellikle beslenmesi ciddi derecede etkilenmektedir. Hastaların beslenmesi takip edilmeli ve gerekiyorsa nütrisyonel destek planı yapılmalıdır. Her zaman oral alım öncelik olsa

da hastanın durumuna göre enteral veya parenteral destek gerekebilir. Nütrisyonel destek planının oluşturulması için mültidisipliner bir yaklaşım oldukça önemlidir.

2.7. Mide Kanseri ve Prognostik Faktörler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; ileri yaş, erkek olma, helicobacter pylori enfeksiyonu, pozitif aile öyküsü, R0 rezeksiyon, organ tutulumu, D2 lenf nodu diseksiyonu, tümörün proksimal yerleşimi, tümör boyutu, Borrmann tip IV ve diffüz tip tümör, perinöral invazyon, tümör evresi, artmış lenf nodu tutulumu, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) seviyesi, HER2 pozitifliği mide kanseri prognozunu etkileyen faktörler olduğu belirlenmiştir (Mihmanlı, 2016).

Mide kanseri cerrahi yaklaşımda R0 rezeksiyon en önemli prognostik faktördür. R0 rezeksiyon aranan koşul olsa da R1 ve R2 rezeksiyonlar da yapılabilmektedir (Cammerer ve ark., 2012). Rezektabl mide kanserli hastalarda lenf nodu oranı ve durumu da önemli prognostik faktörlerdendir (Siewert ve ark., 1998). Lenf nodu tutulumu ve skiröz tip mide kanseri kötü prognoz ile ilişkilidir. Erken evre mide kanserli hastalarda mide rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu gerekli olmakla beraber skiröz tip erken mide kanserinde ise postoperatif KT de önerilmektedir (Yokota ve ark., 2000).

Yaş, mide kanserinde prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda 70 yaş ve üzeri olmak bağımsız bir prognostik faktördür. Ayrıca geriatric hastalarda kısa yaşam beklentisi göz önüne alındığında sınırlı lenf nodu diseksiyonun (D1) uygun olduğu fakat postoperatif KT'nin gerekli olmadığı belirtilmektedir (Liang ve ark., 2013). Bununla birlikte mide kanserli genç hastalar, yaşlı hastalara göre daha agresif tümör biyolojisi gösterse de daha iyi sağkalım oranına sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Qiu ve ark., 2011; Hsieh ve ark., 2012).

10 cm ve üzeri tümör çapına sahip olan mide kanserli hastalarda serozal invazyon, ektragastrik lenf nodu metastazı ve karaciğer metastazı bağımsız prognostik faktörler arasında gösterilmiştir (Shiraishi ve ark., 2007). Ayrıca tedavi öncesi trombosit seviyesi, kesme değeri çalışmalarda farklı olsa da birçok kanser türünün prognozu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. 7158 katılımcı ile toplam dokuz çalışmanın dahil

edildiği bir meta analizde; tedavi öncesi trombositozun mide kanserli hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları ile yakın bir ilişkiye sahip olduğu ve trombositoz insidansının; tümör boyutu, TNM evresi, derinlik, metastaz ve lenf nodu sayısı ile ciddi derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2018).

2.8. Kanserde Malnütrisyon ve Nütrisyonel İndeksler

Malnütrisyonun evrensel bir tanımı olmamasına rağmen kısaca "kötü beslenme" olarak belirtilir. Birçok tanımda inflamasyonla kısır bir ilişkisi olduğuna değinilmektedir. Yani malnütrisyon inflamasyona yol açabileceği gibi, inflamasyon da malnütrisyonu neden olabilmektedir. Malnütrisyon; negatif enerji dengesi ve farklı seviyelerdeki inflamatuvar aktivitenin bir kombinasyonu sonucu vücut kompozisyonunun değişmesi, fonksiyonların azalması ve bazı olumsuz sonuçlar ile karakterize subakut veya kronik bir durum olarak tanımlanabilir (Galen, 2012).

Malnütrisyon, kanser hastalarında prognozu ve genel sağkalımı etkileyen önemli etmenlerden biridir. Etki mekanizması birçok faktörün yer aldığı bir süreçtir. Çünkü kanserin veya tedavisinin dolaylı etkileri, tümör mikro ortamındaki hipoksi ve tümör kaynaklı sitokinlerin yayılması sistematik inflamasyonu ve immün yanıtı kötüleştirir. Bunun sonucunda oluşan semptomlar da hastanın beslenme durumunun bozulmasına yol açarak malnütrisyonu sebep olabilir (Zhang ve ark., 2020). Onkoloji hastalarında malnütrisyon prevalansı araştırmalarda; hasta yaşı, hastalık evresi ve kanser türü ile ilgili farklılıklarla birlikte %20-%70 oranında değişmektedir. Gastrointestinal sistem, baş-boyun, akciğer ve karaciğer kanseri hastalar malnütrisyon açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca malnütrisyon, gençlere göre geriatric hastalarda ve ileri evre kanser hastalarında daha yaygın olarak gösterilmektedir. Onkoloji hastalarında sıklıkla karşılaşılan malnütrisyon; prognozu, hastanede kalış süresini, sağlık bakım masraflarını, yaşam kalitesini ve sağkalımı etkiler. Kanserli hastaların %10-%20'sinin ölümünün de malignitenin kendisinden ziyade malnütrisyonu bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (Arends ve ark., 2017).

Mide kanserli hastalarda albümin, CRP, nötrofil ve lenfosit seviyelerine bakılarak yapılan değerlendirmelerde albümin ve lenfosit seviyelerinin düşük olması ile nötrofil ve CRP seviyelerinin yüksek olmasının prognozu kötü etkilediği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2015). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar; PNI, VKİ, serum albümin ve preoperatif vücut ağırlığı kaybı gibi beslenmeye dayalı indekslerin çeşitli

maligniteler arasında önemli prognostik değere sahip olduğunu belirtilmektedir (Liu ve ark., 2017). Malnütrisyon ve sistemik inflamatuvar yanıtı temel alan bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler daha çok prognozu ve sağkalımı öngörmek için araştırılmaktadır (Arends ve ark., 2017).

Onodera'nın PNI'i ve NRI sıkça araştırılan indekslerdir. PNI, ilk defa 1980 yılında albümin, triceps deri kıvrım kalınlığı ve serum transferrin seviyesi temel alınarak tanımlanmıştır (Buzby ve ark., 1980). 1986 yılında ise Onodera tarafından basitleştirilerek şu an literatürdeki son halini almıştır (Onodera ve ark., 1984). PNI, preoperatif beslenme ve immünolojik durumu yansıtan basit ve kullanışlı bir indeks olarak kabul edilir. Serum albümin seviyesi ve periferik kan toplam lenfosit sayısı kullanılarak kolayca hesaplanmaktadır. PNI başlangıçta, gastrointestinal malignitesi olan hastalarda postoperatif komplikasyon riskini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılmıştır. Fakat zamanla kolorektal, mide, pankreas ve hepatoselüler karsinom gibi çeşitli kanser türleri için de güçlü bir prognostik parametre haline gelmiştir.

NRI, PNI'den farklı olarak serum albümin ile hastanın mevcut ağırlığının aktüel ağırlığına oranı kullanılarak hesaplanır. 2005'te literatüre giren GNRI, NRI'deki aktüel vücut ağırlığının yerine lorentz formülüne göre hesaplanan ideal ağırlığın kullanılması ile hesaplanmaktadır (Bouillanne ve ark., 2005). Son yıllarda özellikle geriatric hastalarda GNRI ile prognozun değerlendirilmesi sıklıkla araştırılmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırmamız, metastatik mide kanserli hastalarda GNRI ve PNI'nin prognostik değerini ve genel sağkalım üzerine etkisini incelemek amacıyla tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırma Örnekleminin Tanımlanması

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinde hasta dosyaları ve MIA MED hasta veri sistemi taranarak tespit edilen 2009 ve 2020 tarihleri arasında mide kanseri tanısı almış 597 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Metastatik mide kanseri tanısının varlığı
- 2- 18 yaş ve üstünde olması
- 3- Çalışmada aranan verilerin hasta dosyasından ve/veya hasta veri sisteminden ulaşılabilir olması

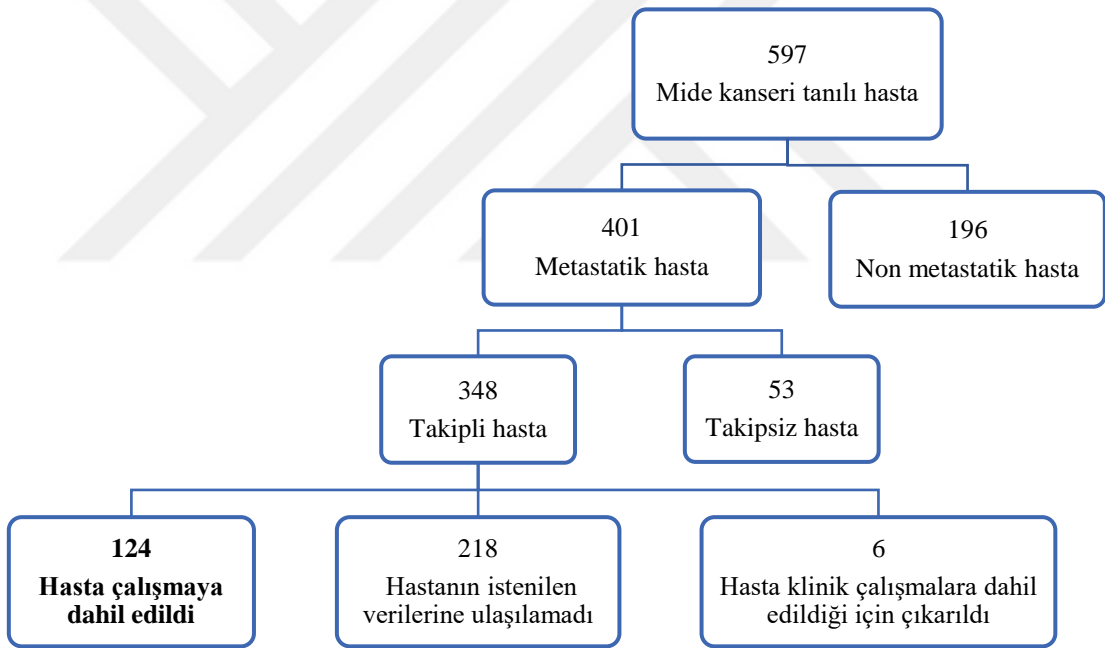
Dışlama kriterleri:

- 1- Metastatik hastalığın olmaması
- 2- Prognostik indeks hesaplamaları için belirtilen verilere ulaşılamaması
- 3- Tedavi almamış olması
- 4- Çalışmada aranan verilerin hasta dosyasından ve/veya hasta veri sisteminden ulaşılamaması

Akdeniz Üniversitesi hasta veri sistemi MIA-MED üzerinden ve hasta dosyalarından 597 hasta tarandı. Metastatik olmayan mide kanseri tanılı 196 hasta örneklem grubundan çıkarıldı. Hasta dosyaları ve MIA MED sistemi taranarak; tanı yaşı, cinsiyet, boy, ağırlık, VKİ, ideal ağırlık, komorbidite, ECOG, histoloji, HER2, primer tümörün yerleşim yeri, metastaz bölgeleri, beyin metastazı, tanıda asit, albumin, lenfosit, CRP, beslenme desteği, megestrol asetat kullanımı, birinci basamak tedavisi, CEA, CA 19-9, son kontrol ve ölüm tarihi bilgileri çalışma amacına göre oluşturulan hasta tanıtım formuna kaydedildi. Hastaların onkolojik takibinde nütrisyonel destek ve takibi merkezimizde bulunan beslenme ve diyet polikliniği tarafından kayıt altına

alınmaktadır. Hastaların beslenme desteği alıp almadığına sistem üzerinden ve hasta poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Kemoterapi öncesi ve sonrası hematolojik durum(anemi, lökopeni, nötropeni, lenfositopeni, trombositopeni), sistem ve hasta dosyalarından taranarak Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 5'e göre değerlendirilip kaydedildi. Nütrisyonel indeksleri hesaplamak için forma kaydedilen lenfosit, albümin gibi laboratuvar parametrelerini etkileyecek herhangi bir enfeksiyon ya da kronik inflamatuvar durumlar, hasta dosyaları ve MIA-MED sistemi üzerinden hasta bilgileri incelenerek ekarte edildi.

Nütrisyonel indeks hesaplamaları için gerekli olan tetkiklere ve bilgilere ulaşamayan 218 hasta, klinik çalışmalara dahil olan 6 hasta ve başvuru sonrası kontrollerine gelmeyen 53 hasta çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışma örneklem grubu için uygun 124 hasta dahil edilerek çalışma yürütüldü (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Çalışma örneklem grubunun belirlenmesi

3.3. Çalışma Tasarımı

Çalışmada analiz edilen tüm veriler 65 yaş ve üstü, 65 yaş altı ve tüm yaş olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. VKİ, ağırlık (kg)/boy² (metre²) formülü ile hesaplandı. Hastalar, tümör histolojik tipine göre adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, nöroendokrin tümör şeklinde üç gruba ayrıldı. Ayrıca, metastaz yeri ve multipl metastaz olup olmaması incelenen parametrelere eklendi. HER2 çalışılan hastalar, kategorize edildi.

ECOG performans statüsü için hasta dosyaları ve MIA MED sistemi incelenerek hastanın ilk poliklinik başvurusunda hesaplanan skor belirlendi. Hastalar ECOG skoruna göre ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2, ECOG 3 ve ECOG 4 olarak beş ayrı gruba dahil edildi.

Kemoterapi öncesi ve sonrası hematolojik durum (anemi, lökopeni, nütropeni, lenfositopeni, trombositopeni) sistem ve hasta dosyalarından taranarak CTCAE versiyon 5'e göre değerlendirilip kaydedildi. Hematolojik toksisite grade artışına göre var/yok kabul edildi.

Tedavi yanıtlarını değerlendirebilmek amacıyla tedavi öncesi ve birinci basamak tedavi sonrası Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilen BT ya da Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çekilen PET/BT görüntülemelerine ve rapor sonuçlarına hasta dosyalarından ve/veya MIA-MED sistemi üzerinden erişildi. Hastaların tedavi yanıtları RECİST klavuzuna göre değerlendirildi ve hastalar tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, ve progresif hastalık şeklinde 4 ayrı gruba dahil edildi (Eisenhauer ve ark., 2009).

Hasta dosyalarında ve MIA MED sisteminde prognozu hakkında yeterli bilgi olmayan hastaların ölüm tarihleri Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) kullanılarak belirlendi ve tanı anından ölüm anına kadar geçen süre ay cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Sağ olan hastaların sağkalım sürelerindeki sonlanım noktası, son kontrol tarihi olarak kararlaştırıldı ve sağkalım süreleri hesaplandı.

3.4. Nütrisyonel İndeksler

Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ):

PNİ, serum albümin seviyesi ve periferik kan toplam lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır (Onodera et al., 1984). Kesim noktası değeri istatistiksel analiz sonucunda 44.05 olarak belirlendi. Hastalar, düşük PNİ (≤ 44.05) ve yüksek PNİ (> 44.05) olarak iki gruba atandı.

$PNİ = [10 \times \text{serum albumin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı (per mm}^3\text{)}]$

Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRİ):

GNRİ, NRI'deki aktüel vücut ağırlığının yerine Lorentz formülüne göre hesaplanan ideal ağırlığın kullanılması ile hesaplanmaktadır (Bouillanne ve ark., 2005).

GNRİ'yi belirlemek için hastaların ideal vücut ağırlıkları Lorentz formülüne göre hesaplandı. Lorentz formülünde boy, cm cinsinden hesaba katıldı. İdeal vücut ağırlığı hesaplandıktan sonra GNRİ skorları hesaplandı. Hastalar tüm riskli GNRİ (≤ 98) grubu ve risksiz GNRİ (> 98) grubu olarak sınıflandırıldı.

Lorentz formülü;

Erkekler için: $Boy-100- [(Boy-150)/4]$

Kadınlar için: $Boy-100- [(Boy-150)/2,5]$

$GNRİ:= [1.489 \times \text{albumin (g/l)}] + [41.7 \times (\text{vücut ağırlığı} / \text{ideal vücut ağırlığı})]$

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışmada araştırma verilerinin elde edilebilmesi için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden hastane veri arşivi kullanım izni (EK-1) ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KAEK-94 karar no'lu ve 05.02.2020 tarihli etik kurul onayı alındı (EK-2). Bu çalışma retrospektif yapılacağından Bilimsel Araştırma Fonuna ihtiyaç duyulmadı.

3.6. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n (%), ortalama \pm standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmış, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Genel sağkalımı öngörmede hastaları GNRİ ve PNI değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve sonuçlar Eğri Altında Kalan Alan (AUC) , kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ile

sunulmuştur. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi kullanılırken, grupların sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında Log-Rank testi kullanılmıştır. Genel sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan çalışma parametreleri ile çok değişkenli regresyon modeli kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Genel sağkalım, tanı başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Araştırmamıza katılan 124 hastanın 83'ü (%66,9) erkek, 41'i (%33,1) kadın idi ve ortalama tanı yaşı 58 idi. Hastaların 89'u 65 yaş altı, 35'i ise 65 yaş ve üstüydü. Hastaların VKİ ortalaması $23,21\pm 4,62$, ideal ağırlık ortalaması $61,34\pm 6,58$ olarak hesaplandı ve diğer yaş gruplarında da benzerdi. Başvuru anında 29 hastada (%23,4) komorbidite vardı. ECOG performans durumu ise 83 hastada biliniyordu. Hastaların 28'i (%22,6) ECOG 0, 40'ı (%32,3) ECOG 1, 7'si (%5,6) ECOG 2, 8'i (%6,5) ECOG 3 statüsündeydi.

Histolojik açıdan bilinen 101 hastanın 68'i (%54,8) adenokarsinom, 32'si (%25,8) taşlı yüzük hücreli ve 1'i (%0,8) nöroendokrin tümör tipindeydi. HER2 reseptör ekspresyonu bakılan 82 hastanın 22'si (%17,7) pozitifti. Primer tümörün yerleşim yeri hastaların 11'inde (%8,9) kardioözefageal bileşke, 52'sinde (%41,9) korpus, 26'sında (%21) antrum ve pilor idi. Metastaz yerine göre gruplandırıldığında ise 38 (%30,6) hastada karaciğer, 23 (%18,5) hastada çoklu metastaz ve 10 (%8,1) hastada beyin metastazı vardı. Diğer yaş gruplarında da benzer oranlar gösterdi.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve yaş gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n:124)	<65 yaş (n:89)	≥65 yaş (n:35)
Yaş	58,16±11,04	53,12±8,34	70,97±5,07
Cinsiyet			
Kadın	41(33,1)	32(36)	9(25,7)
Erkek	83(66,9)	57(64)	26(74,3)
Vücut ağırlığı (kg)	63,97±12,43	65,49±12,79	60,1±10,67
Boy (cm)	166,2±8,22	166,74±7,85	164,83±9,07
VKİ	23,21±4,62	23,59±4,69	22,23±4,35
İdeal ağırlık(kg)	61,34±6,58	61,65±6,44	60,58±6,94
Komorbidite	29(23,4)	19(21,3)	10(28,6)
Diyabet	17(13,7)	9(10,1)	8(22,9)
Hipertansiyon	13(10,5)	8(9)	5(14,3)
Kardiyovasküler hastalık	10(8,1)	6(6,7)	4(11,4)
Guatr	2(1,6)	1(1,1)	1(2,9)
Hiperlipidemi	3(2,4)	0(0)	3(8,6)
Pulmoner hastalık	2(1,6)	2(2,2)	0(0)

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri ve yaş gruplarına göre dağılımı (devam)

Değişkenler	Tüm hastalar (n:124)	<65 yaş (n:89)	≥65 yaş (n:35)
ECOG			
ECOG 0	28(22,6)	19(21,3)	9(25,7)
ECOG1	40(32,3)	29(32,6)	11(31,4)
ECOG2	7(5,6)	5(5,6)	2(5,7)
ECOG3	8(6,5)	7(7,9)	1(2,9)
Histoloji			
Adenokanser	68(54,8)	45(50,6)	23(65,7)
Taşlı yüzük hücreli	32(25,8)	27(30,3)	5(14,3)
Nöroendokrin tümör	1(0,8)	0(0)	1(2,9)
HER2			
Pozitif	22(17,7)	15(16,9)	7(20)
Negatif	60(48,4)	43(48,3)	17(48,6)
Primer tümörün yerleşim yeri			
Kardiaözefageal bileşke	11(8,9)	7(7,9)	4(11,4)
Korpus	52(41,9)	36(40,4)	16(45,7)
Antrum ve pilor	26(21)	21(23,6)	5(14,3)
Mestastaz bölgeleri			
Akciğer	16(12,9)	8(9)	8(22,9)
Karaciğer	38(30,6)	26(29,2)	12(34,3)
Kemik	13(10,5)	12(13,5)	1(2,9)
Dalak	1(0,8)	1(1,1)	0(0)
Lenf nodu	18(14,5)	16(18)	2(5,7)
Over	4(3,2)	4(4,5)	0(0)
Uterus	2(1,6)	1(1,1)	1(2,9)
Periton ve omentum	7(5,6)	5(5,6)	2(5,7)
Pankreas	2(1,6)	1(1,1)	1(2,9)
Çoklu	23(18,5)	15(16,9)	8(22,9)
Beyin metastazı	10(8,1)	5(5,6)	5(14,3)

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir.

Hastaların albümin ortalaması $3,83\pm 0,54$, lenfosit ortalaması $1,73\pm 0,7$ olarak hesaplandı. Tanı anında bilinen 40 hastanın 16'sında (%12,9) asit vardı. GNRİ ortalaması $101,56\pm 13,79$, PNİ ortalaması $46,93\pm 7,11$ olarak hesaplandı. Hastaların klinik özellikleri ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri ve yaş gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n:124)	<65 yaş (n:89)	≥65 yaş (n:35)
Albümin	3,83±0,54	3,84±0,55	3,79±0,49
Lenfosit	1,73±0,7	1,69±0,66	1,83±0,81
Asit			
Var	16(12,9)	14(15,7)	2(5,7)
Yok	24(19,4)	13(14,6)	11(31,4)
GNRİ	101,56±13,79	102,87±14,08	98,25±12,62
Yüksek	71(57,3)	56(62,9)	15(42,9)
Düşük	53(42,7)	33(37,1)	20(57,1)
PNİ	46,93±7,11	46,89±7,15	47,05±7,1
Yüksek	81(65,3)	59(66,3)	22(62,9)
Düşük	43(34,7)	30(33,7)	13(37,1)
CRP	1,08(0,01-17,86)	1,3(0,01-17,86)	0,44(0,02-8,47)
<1	58(46,8)	37(41,6)	21(60)
≥1	66(53,2)	52(58,4)	14(40)
CEA	2,51(0,35-68000)	2,33(0,35-68000)	3,12(0,52-180)
<5	70(70,7)	51(69,9)	19(73,1)
≥5	29(29,3)	22(30,1)	7(26,9)
CA19-9	22,76(0,01-319800)	18,61(0,01-319800)	27,5(0,6-52724,11)
Beslenme desteği			
Oral	29(23,4)	25(28,1)	4(11,4)
İntravenöz	35(28,2)	25(28,1)	10(28,6)
Megestrolasetat kullanımı	60(48,4)	41(46,1)	19(54,3)
1. Basamak tedavisi			
MDCF	45(36,3)	32(36)	13(37,1)
DCF	40(32,3)	31(34,8)	9(25,7)
MDCF+Trastuzumab	2(1,6)	2(2,2)	0(0)
DCF+Trastuzumab	6(4,8)	5(5,6)	1(2,9)
Xelox	16(12,9)	12(13,5)	4(11,4)
CF	3(2,4)	1(1,1)	2(5,7)
Folfox	5(4)	1(1,1)	4(11,4)
1. Basamak tedavi yanıtı			
Tam yanıt	42(33,9)	31(34,8)	11(31,4)
Kısmi yanıt	21(16,9)	15(16,9)	6(17,1)
Stabil hastalık	10(8,1)	7(7,9)	3(8,6)
Progresif hastalık	51(41,1)	36(40,4)	15(42,9)

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir.

Tüm yaş gruplarında KT öncesi ve sonrası, grade 4 anemiye ve grade 3-4 trombositopeniye sahip hiçbir hasta yoktu. Fakat hastalarda KT öncesi anemi daha fazlaydı (%66,9). Kemoterapi sonrası ise anemi oranı %12,9 oranında artış gösterdi.

Hastaların ilk başvuru anındaki ve birinci kür KT sonrasındaki laboratuvar parametreleri ve ortalamaları Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası hematolojik sonuçları ve yaş gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar		<65 yaş		≥65 yaş	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Anemi						
Grade0	41(33,1)	25(20,2)	30(33,7)	17(19,1)	11(31,4)	8(22,9)
Grade1	62(50)	59(47,6)	49(55,1)	41(46,1)	13(37,1)	18(51,4)
Grade2	16(12,9)	38(30,6)	8(9)	29(32,6)	8(22,9)	9(25,7)
Grade3	5(4)	2(1,6)	2(2,2)	2(2,2)	3(8,6)	0(0)
Grade4	-	-	-	-	-	-
Lökopeni						
Grade0	109(87,9)	86(69,4)	77(86,5)	62(69,7)	32(91,4)	24(68,6)
Grade1	13(10,5)	33(26,6)	10(11,2)	24(27)	3(8,6)	9(25,7)
Grade2	2(1,6)	2(1,6)	2(2,2)	2(2,2)	0(0)	0(0)
Grade3	0(0)	1(0,8)	0(0)	1(1,1)	0(0)	0(0)
Grade4	0(0)	2(1,6)	0(0)	0(0)	0(0)	2(5,7)
Nötropeni						
Grade0	115(92,7)	99(79,8)	84(94,4)	75(84,3)	31(88,6)	24(68,6)
Grade1	4(3,2)	13(10,5)	3(3,4)	7(7,9)	1(2,9)	6(17,1)
Grade2	0(0)	7(5,6)	0(0)	5(5,6)	0(0)	2(5,7)
Grade3	3(2,4)	1(0,8)	1(1,1)	1(1,1)	2(5,7)	0(0)
Grade4	2(1,6)	4(3,2)	1(1,1)	1(1,1)	1(2,9)	3(8,6)
Lenfositopeni						
Grade0	90(72,6)	79(63,7)	64(71,9)	60(67,4)	26(74,3)	19(54,3)
Grade1	29(23,4)	27(21,8)	21(23,6)	17(19,1)	8(22,9)	10(28,6)
Grade2	4(3,2)	13(10,5)	3(3,4)	9(10,1)	1(2,9)	4(11,4)
Grade3	1(0,8)	4(3,2)	1(1,1)	3(3,4)	0(0)	1(2,9)
Grade4	0(0)	1(0,8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2,9)
Trombositopeni						
Grade0	120(96,8)	101(81,5)	85(95,5)	74(83,1)	35(100)	27(77,1)
Grade1	4(3,2)	22(17,7)	4(4,5)	15(16,9)	0(0)	7(20)
Grade2	0(0)	1(0,8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2,9)
Grade3	-	-	-	-	-	-
Grade4	-	-	-	-	-	-

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

4.2. GNRİ ve PNİ'e göre bulgular

Hastalar; tüm yaş, 65 yaş altı, 65 yaş ve üstü olmak üzere 3 grupta ayrı ayrı incelendi. GNRİ için ≤ 98 ve PNİ için ≤ 44.05 kesme değerleri belirlenerek düşük ve yüksek 2 gruba hastaların verileri yerleştirilip analiz edildi. Tüm yaş ve 65 yaş altı düşük PNİ'li ve düşük GNRİ'li hastaların VKİ ve vücut ağırlığı daha düşüktü ($p < 0,05$). 65 yaş ve üstü hastalarda analiz edildiğinde ise sadece düşük GNRİ'li hastalar daha düşük VKİ ve vücut ağırlığına sahip olduğu belirlendi ($< 0,001$). Tüm yaş grubunda yüksek PNİ'li hastalarda ($p = 0,015$); 65 yaş ve üstü grupta yüksek GNRİ'li hastalarda ($p = 0,026$) kardiyovasküler hastalık görülme riski daha fazlaydı.

Tablo 4.4. GNRİ ve PNİ gruplarına göre hastaların genel özellikleri

A) Tüm hastalarda

Değişkenler	GNRİ			PNİ		
	Yüksek (n:71)	Düşük (n:53)	P	Yüksek (n:81)	Düşük (n:43)	P
Yaş	57,45±9,38	59,11±12,97	0,409	58,75±10,05	57,05±12,76	0,415
Cinsiyet						
Kadın	28(39,4)	13(24,5)	0,081	25(30,9)	16(37,2)	0,475
Erkek	43(60,6)	40(75,5)		56(69,1)	27(62,8)	
Vücut ağırlığı (kg)	70,15±10,42	55,68±9,85	<0,001	66,46±12,48	59,29±11,01	0,002
Boy (cm)	166,23±8,85	166,17±7,39	0,971	166,64±8,39	165,37±7,93	0,415
VKİ	25,52±4,27	20,12±3,01	<0,001	24±4,72	21,71±4,07	0,008
İdeal ağırlık (kg)	61,11±6,98	61,66±6,04	0,646	61,65±6,63	60,76±6,51	0,474
Komorbidite	20(28,2)	9(17)	0,145	22(27,2)	7(16,3)	0,173
Diyabet	11(15,5)	6(11,3)	0,504	12(14,8)	5(11,6)	0,623
Hipertansiyon	10(14,1)	3(5,7)	0,130	10(12,3)	3(7)	0,540
Kardiyovasküler hastalık	8(11,3)	2(3,8)	0,186	10(12,3)	0(0)	0,015
Guatr	2(2,8)	0(0)	0,507	2(2,5)	0(0)	0,543
Hiperlipidemi	3(4,2)	0(0)	0,260	3(3,7)	0(0)	0,551
Pulmoner hastalık	0(0)	2(3,8)	0,181	1(1,2)	1(2,3)	0,999
ECOG						
ECOG 0	20(28,2)	8(15,1)	0,173	21(25,9)	7(16,3)	0,261
ECOG 1	19(26,8)	21(39,6)		27(33,3)	13(30,2)	
ECOG 2	3(4,2)	4(7,5)		2(2,5)	5(11,6)	
ECOG 3	3(4,2)	5(9,4)		5(6,2)	3(7)	
Histoloji						
Adenokanser	37(52,1)	31(58,5)	0,375	44(54,3)	24(55,8)	0,999
Taşlyüzük hücreli	18(25,4)	14(26,4)		21(25,9)	11(25,6)	
Nöroendokrin tümör	0(0)	1(1,9)		1(1,2)	0(0)	
HER2						
Pozitif	13(18,3)	9(17)	0,732	17(21)	5(11,6)	0,426
Negatif	36(50,7)	24(45,3)		38(46,9)	22(51,2)	

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

A) Tüm hastalarda (devam)

Değişkenler	GNRİ		P	PNI		P
	Yüksek (n:71)	Düşük (n:53)		Yüksek (n:81)	Düşük (n:43)	
Primer tümörün yerleşim yeri						
Kardiaözefageal bileşke	8(11,3)	3(5,7)	0,649	6(7,4)	5(11,6)	0,721
Korpus	28(39,4)	24(45,3)		33(40,7)	19(44,2)	
Antrumvepilor	16(22,5)	10(18,9)		19(23,5)	7(16,3)	
Mestastaz bölgeleri						
Akciğer	8(11,3)	8(15,1)	0,293	11(13,6)	5(11,6)	0,746
Karaciğer	22(31)	16(30,2)		26(32,1)	12(27,9)	
Kemik	9(12,7)	4(7,5)		10(12,3)	3(7)	
Dalak	0(0)	1(1,9)		0(0)	1(2,3)	
Lenf nodu	11(15,5)	7(13,2)		11(13,6)	7(16,3)	
Over	3(4,2)	1(1,9)		2(2,5)	2(4,7)	
Uterus	2(2,8)	0(0)		2(2,5)	0(0)	
Periton ve omentum	1(1,4)	6(11,3)		3(3,7)	4(9,3)	
Pankreas	2(2,8)	0(0)		1(1,2)	1(2,3)	
Çoklu	13(18,3)	10(18,9)		15(18,5)	8(18,6)	
Beyin metastazı	8(11,3)	2(3,8)	0,186	7(8,6)	3(7)	0,999

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

B) 65 yaş altı hastalarda

Değişkenler	GNRİ		P	PNI		P
	Yüksek (n:56)	Düşük (n:33)		Yüksek (n:59)	Düşük (n:30)	
Yaş	54,14±7,46	51,39±9,52	0,134	54,27±7,61	50,87±9,35	0,068
Cinsiyet						
Kadın	24(42,9)	8(24,2)	0,077	21(35,6)	11(36,7)	0,921
Erkek	32(57,1)	25(75,8)		38(64,4)	19(63,3)	
Vücut ağırlığı (kg)	70,73±11,23	56,6±10,19	<0,001	68,39±12,89	59,79±10,65	0,002
Boy (cm)	166,64±7,97	166,91±7,77	0,878	167,32±7,76	165,6±8,05	0,331
VKİ	25,57±4,44	20,25±2,89	<0,001	24,46±4,7	21,88±4,26	0,013
İdeal ağırlık (kg)	61,29±6,56	62,25±6,3	0,500	62±6,41	60,95±6,56	0,471
Komorbidite						
Diyabet	6(10,7)	3(9,1)	0,999	6(10,2)	3(10)	0,999
Hipertansiyon	7(12,5)	1(3)	0,249	6(10,2)	2(6,7)	0,712
Kardiyovasküler hastalık	4(7,1)	2(6,1)	0,999	6(10,2)	0(0)	0,093
Guatr	1(1,8)	0(0)	0,999	1(1,7)	0(0)	0,999
Hiperlipidemi	-	-		-	-	-
Pulmoner hastalık	0(0)	2(6,1)	0,135	1(1,7)	1(3,3)	0,999

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

B) 65 yaş altı hastalarda (devam)

Değişkenler	GNRİ		P	PNI		P
	Yüksek (n:56)	Düşük (n:33)		Yüksek (n:59)	Düşük (n:30)	
ECOG						
ECOG 0	14(25)	5(15,2)	0,642	14(23,7)	5(16,7)	0,666
ECOG 1	17(30,4)	12(36,4)		20(33,9)	9(30)	
ECOG 2	3(5,4)	2(6,1)		2(3,4)	3(10)	
ECOG 3	3(5,4)	4(12,1)		4(6,8)	3(10)	
Histoloji						
Adenokanser	28(50)	17(51,5)	0,743	30(50,8)	15(50)	0,730
Taşlı yüzük hücreli	16(28,6)	11(33,3)		19(32,2)	8(26,7)	
Nöroendokrin tümör	-	-		-	-	
HER2						
Pozitif	10(17,9)	5(15,2)	0,782	10(16,9)	5(16,7)	0,966
Negatif	28(50)	15(45,5)		29(49,2)	14(46,7)	
Primer tümörün yerleşim yeri						
Kardiaözefageal bileşke	5(8,9)	2(6,1)	0,447	4(6,8)	3(10)	0,418
Korpus	20(35,7)	16(48,5)		22(37,3)	14(46,7)	
Antrum ve pilor	16(28,6)	5(15,2)		17(28,8)	4(13,3)	
Metastaz bölgeleri						
Akciğer	5(8,9)	3(9,1)	0,492	4(6,8)	4(13,3)	0,515
Karaciğer	18(32,1)	8(24,2)		19(32,2)	7(23,3)	
Kemik	9(16,1)	3(9,1)		10(16,9)	2(6,7)	
Dalak	0(0)	1(3)		0(0)	1(3,3)	
Lenf nodu	10(17,9)	6(18,2)		10(16,9)	6(20)	
Over	3(5,4)	1(3)		2(3,4)	2(6,7)	
Uterus	1(1,8)	0(0)		1(1,7)	0(0)	
Periton ve omentum	1(1,8)	4(12,1)		2(3,4)	3(10)	
Pankreas	1(1,8)	0(0)		1(1,7)	0(0)	
Çoklu	8(14,3)	7(21,2)		10(16,9)	5(16,7)	
Beyin metastazı	4(7,1)	1(3)	0,647	3(5,1)	2(6,7)	0,999

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

C) 65 yaş ve üstü hastalarda

Değişkenler	GNRİ		P	PNI		P
	Yüksek (n:15)	Düşük (n:20)		Yüksek (n:22)	Düşük (n:13)	
Yaş	69,8±3,75	71,85±5,82	0,242	70,77±4,12	71,31±6,56	0,768
Cinsiyet						
Kadın	4(26,7)	5(25)	0,999	4(18,2)	5(38,5)	0,243
Erkek	11(73,3)	15(75)		18(81,8)	8(61,5)	
Vücut ağırlığı (kg)	68±6,47	54,18±9,3	<0,001	61,27±9,78	58,12±12,17	0,406
Boy (cm)	164,67±11,76	164,95±6,74	0,934	164,82±9,87	164,85±7,91	0,993
VKİ	25,34±3,67	19,91±3,26	<0,001	22,77±4,67	21,32±3,74	0,348

C) 65 yaş ve üstü hastalarda (devam)

Değişkenler	GNRİ			PNI		
	Yüksek (n:15)	Düşük (n:20)	P	Yüksek (n:22)	Düşük (n:13)	P
İdeal ağırlık (kg)	60,43±8,62	60,69±5,6	0,916	60,73±7,26	60,33±6,64	0,872
Komorbidite	7(46,7)	3(15)	0,062	8(36,4)	2(15,4)	0,259
Diyabet	5(33,3)	3(15)	0,246	6(27,3)	2(15,4)	0,680
Hipertansiyon	3(20)	2(10)	0,631	4(18,2)	1(7,7)	0,630
Kardiyovasküler hastalık	4(26,7)	0(0)	0,026	4(18,2)	0(0)	0,274
Guatr	1(6,7)	0(0)	0,429	1(4,5)	0(0)	0,999
Hiperlipidemi	3(20)	0(0)	0,070	3(13,6)	0(0)	0,279
Pulmoner hastalık	-	-	-	-	-	-
ECOG						
ECOG 0	6(40)	3(15)	0,064	7(31,8)	2(15,4)	0,359
ECOG 1	2(13,3)	9(45)		7(31,8)	4(30,8)	
ECOG 2	0(0)	2(10)		0(0)	2(15,4)	
ECOG 3	0(0)	1(5)		1(4,5)	0(0)	
Histoloji						
Adenokanser	9(60)	14(70)	0,619	14(63,6)	9(69,2)	0,549
Taşlı yüzük hücreli	2(13,3)	3(15)		2(9,1)	3(23,1)	
Nöroendokrin tümör	0(0)	1(5)		1(4,5)	0(0)	
HER2						
Pozitif	3(20)	4(20)	0,903	7(31,8)	0(0)	0,081
Negatif	8(53,3)	9(45)		9(40,9)	8(61,5)	
Primer tümörün yerleşim yeri						
Kardiaözefageal bileşke	3(20)	1(5)	0,129	2(9,1)	2(15,4)	0,616
Korpus	8(53,3)	8(40)		11(50)	5(38,5)	
Antrum ve pilor	0(0)	5(25)		2(9,1)	3(23,1)	
Metastaz bölgeleri						
Akciğer	3(20)	5(25)	0,572	7(31,8)	1(7,7)	0,434
Karaciğer	4(26,7)	8(40)		7(31,8)	5(38,5)	
Kemik	0(0)	1(5)		0(0)	1(7,7)	
Dalak	-	-		-	-	
Lenf nodu	1(6,7)	1(5)		1(4,5)	1(7,7)	
Over	-	-		-	-	
Uterus	1(6,7)	0(0)		1(4,5)	0(0)	
Periton ve omentum	0(0)	2(10)		1(4,5)	1(7,7)	
Pankreas	1(6,7)	0(0)		0(0)	1(7,7)	
Çoklu	5(33,3)	3(15)		5(22,7)	3(23,1)	
Beyin metastazi	4(26,7)	1(5)	0,141	4(18,2)	1(7,7)	0,630

Bulgular ort±SS veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Albümin ve lenfosit sayısı tüm yaş gruplarında düşük PNİ'ye ve düşük GNRI'ne sahip hastalarda daha düşüktü ($p<0,05$). Tüm yaş grubundaki ($p=0,001$) ve 65 yaş altı gruptaki ($p=0,025$) düşük GNRI'li ve düşük PNİ'li hastalarda; 65 yaş ve üstü gruptaki ($p=0,008$) düşük PNİ'li hastalarda CRP düzeyi daha yüksekti. Tüm yaş grubundaki ve 65 yaş altı gruptaki düşük PNİ'li hastaların tanıda asit oranının daha fazla olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.5. GNRI ve PNİ gruplarına göre hastaların klinik özellikleri

A) Tüm hastalarda

Değişkenler	GNRI		P	PNİ		p
	Yüksek (n:71)	Düşük (n:53)		Yüksek (n:81)	Düşük (n:43)	
Albümin	4,12±0,39	3,44±0,45	<0,001	4,13±0,33	3,26±0,35	<0,001
Lenfosit	1,76(0,64-3,79)	1,42(0,32-4,1)	0,005	1,89(0,83-4,1)	1,29(0,32-2,32)	<0,001
Asit						
Var	7(9,9)	9(17)	0,072	6(7,4) ^a	10(23,3) ^b	0,041
Yok	10(14,1)	14(26,4)		16(19,8) ^a	8(18,6) ^a	
CRP	0,73(0,01-7,63)	1,5(0,01-17,86)	0,026	0,64(0,01-7,63)	3,1(0,02-17,86)	0,001
<1	37(52,1)	21(39,6)	0,168	44(54,3)	14(32,6)	0,021
≥1	34(47,9)	32(60,4)		37(45,7)	29(67,4)	
CEA	2,34(0,35-68000)	2,61(0,52-1066,88)	0,734	2,35(0,46-68000)	2,69(0,35-1066,88)	0,981
<5	44(73,3)	26(66,7)	0,476	52(73,2)	18(64,3)	0,378
≥5	16(26,7)	13(33,3)		19(26,8)	10(35,7)	
CA19-9	25,56(0,01-319800)	18,19(0,6-4014)	0,614	17,67(0,01-319800)	27,65(0,6-1478,69)	0,284
Beslenme desteği						
Yok	39(54,9)	21(39,6)	0,180	41(50,6)	19(44,2)	0,791
Oral	13(18,3)	16(30,2)		18(22,2)	11(25,6)	
İntravenöz	19(26,8)	16(30,2)		22(27,2)	13(30,2)	
Megestrol asetat kullanımı	31(43,7)	29(54,7)	0,223	39(48,1)	21(48,8)	0,942
1. Basamak tedavisi						
MDCF	26(36,6)	19(35,8)	0,682	29(35,8)	16(37,2)	0,241
DCF	25(35,2)	15(28,3)		25(30,9)	15(34,9)	
MDCF+Trastuzumab	1(1,4)	1(1,9)		1(1,2)	1(2,3)	
DCF+Trastuzumab	4(5,6)	2(3,8)		5(6,2)	1(2,3)	
Xelox	8(11,3)	8(15,1)		13(16)	3(7)	
CF	0(0)	3(5,7)		0(0)	3(7)	
Folfox	3(4,2)	2(3,8)		4(4,9)	1(2,3)	
Diğer	4(5,6)	3(5,7)		4(4,9)	3(7)	
Son durum						
Sağ	9(12,7)	5(9,4)	0,573	13(16)	1(2,3)	0,033
Ölü	62(87,3)	48(90,6)		68(84)	42(97,7)	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

B) 65 yaş altı hastalarda

Değişkenler	GNRİ		P	PNİ		P
	Yüksek (n:56)	Düşük (n:33)		Yüksek (n:59)	Düşük (n:30)	
Albümin	4,14±0,36	3,33±0,45	<0,001	4,15±0,33	3,23±0,37	<0,001
Lenfosit	1,73(0,64-3,62)	1,42(0,32-2,8)	0,042	1,89(0,83-3,62)	1,18(0,32-2,29)	<0,001
Asit						
Var	6(10,7)	8(24,2)	0,218	5(8,5) ^a	9(30) ^b	0,020
Yok	8(14,3)	5(15,2)		11(18,6) ^a	2(6,7) ^a	
CRP	1,08(0,01-7,3)	1,93(0,01-17,86)	0,037	1,1(0,01-7,3)	2,73(0,02-17,86)	0,025
<1	26(46,4)	11(33,3)	0,226	27(45,8)	10(33,3)	0,261
≥1	30(53,6)	22(66,7)		32(54,2)	20(66,7)	
CEA	2,34(0,35-68000)	2,18(0,52-1066,88)	0,585	2,34(0,46-68000)	2,18(0,35-1066,88)	0,625
<5	34(69,4)	17(70,8)	0,899	37(69,8)	14(70)	0,987
≥5	15(30,6)	7(29,2)		16(30,2)	6(30)	
CA19-9	24,06(0,01-319800)	17,76(0,6-1478,69)	0,897	15,98(0,01-319800)	22,13(0,6-1478,69)	0,336
Beslenme desteği						
Yok	28(50)	11(33,3)	0,261	28(47,5)	11(36,7)	0,597
Oral	13(23,2)	12(36,4)		16(27,1)	9(30)	
İntravenöz	15(26,8)	10(30,3)		15(25,4)	10(33,3)	
Megestrol asetat kullanımı	23(41,1)	18(54,5)	0,218	26(44,1)	15(50)	0,596
1. Basamak tedavisi						
MDCF	20(35,7)	12(36,4)	0,815	22(37,3)	10(33,3)	0,816
DCF	20(35,7)	11(33,3)		19(32,2)	12(40)	
MDCF+Trastuzumab	1(1,8)	1(3)		1(1,7)	1(3,3)	
DCF+Trastuzumab	4(7,1)	1(3)		4(6,8)	1(3,3)	
Xelox	8(14,3)	4(12,1)		9(15,3)	3(10)	
CF	0(0)	1(3)		0(0)	1(3,3)	
Folfox	0(0)	1(3)		1(1,7)	0(0)	
Diğer	3(5,4)	2(6,1)		3(5,1)	2(6,7)	
Son durum						
Sağ	7(12,5)	1(3)	0,249	7(11,9)	1(3,3)	0,258
Ölü	49(87,5)	32(97)		52(88,1)	29(96,7)	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

C) 65 yaş ve üstü hastalarda

Değişkenler	GNRİ		P	PNI		P
	Yüksek (n:15)	Düşük (n:20)		Yüksek (n:22)	Düşük (n:13)	
Albümin	4,02±0,5	3,62±0,41	0,013	4,07±0,34	3,32±0,29	<0,001
Lenfosit	1,84(1,3-3,79)	1,4(0,65-4,1)	0,017	1,91(1-4,1)	1,3(0,65-2,32)	0,001
Asit						
Var	1(6,7)	1(5)	0,077	1(4,5)	1(7,7)	0,254
Yok	2(13,3)	9(45)		5(22,7)	6(46,2)	
CRP	0,38(0,03-7,63)	1,01(0,02-8,47)	0,139	0,33(0,02-7,63)	3,1(0,09-8,47)	0,008
<1	11(73,3)	10(50)	0,163	17(77,3)	4(30,8)	0,007
≥1	4(26,7)	10(50)		5(22,7)	9(69,2)	
CEA	1,81(0,71-40,46)	3,77(0,52-180)	0,180	2,61(0,71-168)	4,75(0,52-180)	0,367
<5	10(90,9)	9(60)	0,178	15(83,3)	4(50)	0,149
≥5	1(9,1)	6(40)		3(16,7)	4(50)	
CA19-9	65,76(0,6-52724,11)	23,84(0,6-4014)	0,180	21,15(0,6-52724,11)	48,34(4,77-933,4)	0,683
Beslenme desteği						
Yok	11(73,3)	10(50)	0,192	13(59,1)	8(61,5)	0,884
Oral	0(0)	4(20)		2(9,1)	2(15,4)	
İntravenöz	4(26,7)	6(30)		7(31,8)	3(23,1)	
Megestrol asetat kullanımı	8(53,3)	11(55)	0,922	13(59,1)	6(46,2)	0,458
1. Basamak tedavisi						
MDCF	6(40)	7(35)	0,293	7(31,8)	6(46,2)	0,338
DCF	5(33,3)	4(20)		6(27,3)	3(23,1)	
MDCF+Trastuzumab	-	-		-	-	
DCF+Trastuzumab	0(0)	1(5)		1(4,5)	0(0)	
Xelox	0(0)	4(20)		4(18,2)	0(0)	
CF	0(0)	2(10)		0(0)	2(15,4)	
Folfox	3(20)	1(5)		3(13,6)	1(7,7)	
Diğer	1(6,7)	1(5)		1(4,5)	1(7,7)	
Son durum						
Sağ	2(13,3)	4(20)	0,680	6(27,3)	0(0)	0,064
Ölü	13(86,7)	16(80)		16(72,7)	13(100)	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Yüksek GNRİ'ne sahip hastaların %42,3'ü progresif hastalık, %50,7'si kısmi ve tam yanıtlıydı. Yüksek PNI'e sahip hastaların ise %38,3'ü progresif hastalık, %56,6'sı kısmi ve tam yanıtlıydı. Tedavi yanıtları ile GNRİ ve PNI istatistiksel olarak anlamlı değildi. GNRİ ve PNI gruplarına göre hastaların tedavi yanıtları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. GNRİ ve PNİ gruplarına göre hastaların tedavi yanıtları

A) Tüm hastalarda

Değişkenler	GNRİ			PNİ		
	Yüksek (n:71)	Düşük (n:53)	P	Yüksek (n:81)	Düşük (n:43)	P
1. Basamak tedavi yanıtı						
Tam yanıt	24(33,8)	18(34)	0,966	29(35,8)	13(30,2)	0,415
Kısmi yanıt	12(16,9)	9(17)		16(19,8)	5(11,6)	
Stabil hastalık	5(7)	5(9,4)		5(6,2)	5(11,6)	
Progresif hastalık	30(42,3)	21(39,6)		31(38,3)	20(46,5)	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

B) 65 yaş altı hastalarda

Değişkenler	GNRİ			PNİ		
	Yüksek (n:56)	Düşük (n:33)	P	Yüksek (n:59)	Düşük (n:30)	P
1. Basamak tedavi yanıtı						
Tam yanıt	19(33,9)	12(36,4)	0,924	22(37,3)	9(30)	0,484
Kısmi yanıt	9(16,1)	6(18,2)		11(18,6)	4(13,3)	
Stabil hastalık	4(7,1)	3(9,1)		3(5,1)	4(13,3)	
Progresif hastalık	24(42,9)	12(36,4)		23(39)	13(43,3)	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

C) 65 yaş ve üstü hastalarda

Değişkenler	GNRİ			PNİ		
	Yüksek (n:15)	Düşük (n:20)	P	Yüksek (n:22)	Düşük (n:13)	P
1. Basamak tedavi yanıtı						
Tam yanıt	5(33,3)	6(30)	0,999	7(31,8)	4(30,8)	0,743
Kısmi yanıt	3(20)	3(15)		5(22,7)	1(7,7)	
Stabil hastalık	1(6,7)	2(10)		2(9,1)	1(7,7)	
Progresif hastalık	6(40)	9(45)		8(36,4)	7(53,8)	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastaların GNRİ ve PNİ düzeylerine göre hematolojik toksisite parametreleri karşılaştırıldığında, 65 yaş ve üstü düşük GNRİ'ne sahip hastalarda lökopeni görülme oranı daha yüksekti (p=0,048). Yaş gruplarına ait hematolojik toksisite durumu Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. GNRI ve PNI gruplarına göre kemoterapi sonrası artan hematolojik toksisite durumları

A) Tüm hastalarda

Değişkenler	GNRI		P	PNI		P
	Yüksek (n:71)	Düşük (n:53)		Yüksek (n:81)	Düşük (n:43)	
Anemi	28(39,4)	21(39,6)	0,983	34(42)	15(34,9)	0,442
Lökopeni	16(22,5)	13(24,5)	0,795	20(24,7)	9(20,9)	0,638
Nötropeni	12(16,9)	11(20,8)	0,585	16(19,8)	7(16,3)	0,636
Lenfositopeni	14(19,7)	15(28,3)	0,264	15(18,5)	14(32,6)	0,079
Trombositopeni	10(14,1)	12(22,6)	0,217	14(17,3)	8(18,6)	0,855

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test.

B) 65 yaş altı hastalarda

Değişkenler	GNRI		P	PNI		P
	Yüksek (n:56)	Düşük (n:33)		Yüksek (n:59)	Düşük (n:30)	
Anemi	23(41,1)	16(48,5)	0,496	26(44,1)	13(43,3)	0,947
Lökopeni	15(26,8)	5(15,2)	0,204	16(27,1)	4(13,3)	0,141
Nötropeni	10(17,9)	4(12,1)	0,473	11(18,6)	3(10)	0,367
Lenfositopeni	8(14,3)	9(27,3)	0,132	9(15,3)	8(26,7)	0,195
Trombositopeni	9(16,1)	5(15,2)	0,908	9(15,3)	5(16,7)	0,999

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

C) 65 yaş ve üstü hastalarda

Değişkenler	GNRI		P	PNI		P
	Yüksek (n:15)	Düşük (n:20)		Yüksek (n:22)	Düşük (n:13)	
Anemi	5(33,3)	5(25)	0,712	8(36,4)	2(15,4)	0,259
Lökopeni	1(6,7)	8(40)	0,048	4(18,2)	5(38,5)	0,243
Nötropeni	2(13,3)	7(35)	0,244	5(22,7)	4(30,8)	0,698
Lenfositopeni	6(40)	6(30)	0,537	6(27,3)	6(46,2)	0,292
Trombositopeni	1(6,7)	7(35)	0,101	5(22,7)	3(23,1)	0,999

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

4.3. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi

Genel sağkalımı öngören belirteçleri tanımlamak amacıyla yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.8'de sunulmuştur. Tüm hastalar için tek değişkenli analizde; kardiyözefageal bileşke yerleşimli primer tümör, CRP değeri, lenfosit sayısı ve düşük PNI prognozda önemli farklılıklar gösterdi. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan değerler çok değişkenli modele dahil edildi. Çok değişkenli analize göre primer tümör yerleşim yeri kardiyözefageal bileşke olan metastatik mide kanserli hastalarda mortalite riski daha yüksekti (HR:2,717; %95 CI:1,292-5,711; $p=0,008$).

65 yaş altı hastalarda tek değişkenli analizde, sadece kardiaözefageal bileşke yerleşimli primer tümör prognozda önemli farklılık gösterdi (HR:2,729; %95 CI:1,141-6,527; p=0,024). Bu, çok değişkenli analize dahil edildiğinde anlamlılık göstermedi. 65 yaş ve üstü hastalarda tek değişkenli analizde; kardiaözefageal bileşke ve antrum-pilor yerleşimli primer tümörler, CRP ve CEA değeri, MDCF tedavisi alması ve düşük PNI prognozda önemli farklılıklar gösterdi. Bunlar çok değişkenli analize dahil edildiğinde, artan CEA değerinin mortalite riskini artırdığı belirlendi (HR:1,027; %95 CI:1,01-1,044; p=0,002).

Tablo 4.8. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

A) Tüm hastalarda

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Yaş	0,989(0,972-1,006)	0,215	-	-
Erkek cinsiyet	0,931(0,621-1,395)	0,729	-	-
VKİ	0,992(0,952-1,033)	0,688	-	-
HER2				
Negatif	Referans	-	-	-
Bilinmeyen	1,189(0,780-1,813)	0,420	-	-
Pozitif	0,822(0,482-1,403)	0,473	-	-
Primer tümörün yeri				
Kardiaözefageal bileşke	3,056(1,484-6,293)	0,002	2,717(1,292-5,711)	0,008
Korpus	1,426(0,890-2,284)	0,140	1,275 (0,789-2,061)	0,320
Antrum ve pilor	1,208(0,693-2,106)	0,504	1,167(0,662-2,057)	0,594
Bilinmeyen	Referans	-	Referans	-
Histoloji				
Adenokanser	1,078(0,662-1,758)	0,762	-	-
Taşlı yüzük hücreli	1,439(0,831-2,493)	0,194	-	-
Bilinmeyen	Referans	-	-	-
CRP	1,048(1,001-1,098)	0,047	1,032(0,978-1,089)	0,254
CEA	0,997(0,996-1,003)	0,625	-	-
CA19-9	0,996(0,995-1,002)	0,586	-	-
Albümin	0,730(0,509-1,046)	0,106	-	-
Lenfosit	0,706(0,544-0,916)	0,009	0,803(0,597-1,079)	0,145
Beslenme desteği				
Yok	Referans	-	-	-
Oral	0,945(0,586-1,523)	0,817	-	-
İntravenöz	1,266(0,818-1,957)	0,290	-	-
Megestrol asetat kullanımı	1,116(0,767-1,624)	0,565	-	-
MDCF tedavi	1,016(0,686-1,505)	0,936	-	-
DCF tedavi	1,090(0,737-1,613)	0,665	-	-
Düşük GNRI	1,022(0,700-1,493)	0,910	-	-
Düşük PNI	1,741(1,180-2,569)	0,005	1,239(0,753-2,037)	0,399

Tek değişkenli analizde p<0,1 olan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

B) 65 yaş altı hastalarda

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Yaş	0,992(0,966-1,019)	0,543	-	-
Erkek cinsiyet	1,154(0,723-1,844)	0,548	-	-
VKİ	1,003(0,955-1,054)	0,900	-	-
HER2				
Negatif	Referans	-	-	-
Bilinmeyen	1,536(0,939-2,514)	0,088	-	-
Pozitif	1,208(0,652-2,237)	0,548	-	-
Primer tümörün yeri				
Kardiaözefageal bileşke	2,729(1,141-6,527)	0,024	2,305(0,948-5,607)	0,066
Korpus	1,109(0,652-1,887)	0,702	1,034(0,604-1,767)	0,904
Antrum ve pilor	0,809(0,434-1,508)	0,504	0,741(0,395-1,39)	0,350
Bilinmeyen	Referans	-	Referans	-
Histoloji				
Adenokanser	0,915(0,51-1,641)	0,765	-	-
Taşlı yüzük hücreli	1,072(0,573-2,005)	0,828	-	-
Bilinmeyen	Referans	-	-	-
CRP	1,03(0,977-1,085)	0,273		
CEA	0,999(0,998-1,003)	0,613	-	-
CA19-9	0,997(0,996-1,004)	0,483	-	-
Albümin	0,889(0,589-1,343)	0,577	-	-
Lenfosit	0,714(0,504-1,012)	0,058	0,735(0,517-1,044)	0,086
Beslenme desteği				
Yok	Referans	-	-	-
Oral	0,875(0,511-1,499)	0,627	-	-
İntravenöz	1,113(0,658-1,882)	0,689	-	-
Megestrol asetat kullanımı	1,156(0,744-1,795)	0,519	-	-
MDCF tedavi	0,723(0,453-1,155)	0,174	-	-
DCF tedavi	1,267(0,805-1,996)	0,307	-	-
Düşük GNRI	1,103(0,703-1,731)	0,669	-	-
Düşük PNI	1,424(0,897-2,261)	0,134	-	-

Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ olan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

C) 65 yaş ve üstü hastalarda

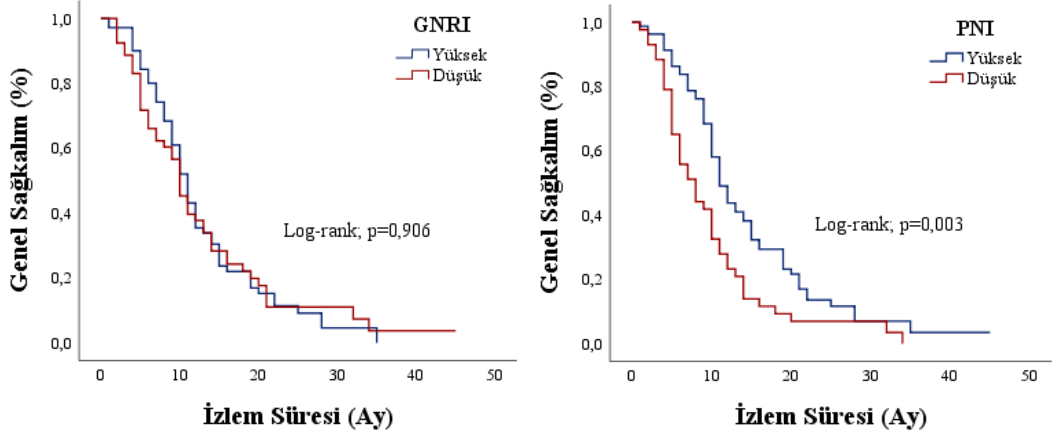
Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 CI)	p değeri	HR (%95 CI)	p değeri
Yaş	0,997(0,921-1,079)	0,943	-	-
Erkek cinsiyet	0,555(0,247-1,247)	0,154	-	-
VKİ	0,97(0,894-1,052)	0,458	-	-
HER2				
Negatif	Referans	-	-	-
Bilinmeyen	0,642(0,269-1,536)	0,320	-	-
Pozitif	0,426(0,143-1,264)	0,124	-	-
Primer tümörün yeri				
Kardiaözefageal bileşke	4,952(1,202-20,403)	0,027	5,447(0,645-45,98)	0,119
Korpus	2,776(0,914-8,432)	0,072	3,326(0,732-15,114)	0,120
Antrum ve pilor	4,482(1,199-16,75)	0,026	6,094(0,736-50,442)	0,094
Bilinmeyen	Referans	-	Referans	-
Histoloji				
Adenokanser	1,532(0,598-3,924)	0,374	1,667(0,333-8,355)	0,534
Taşlı yüzük hücreli	3,541(0,999-12,545)	0,050	2,382(0,196-28,868)	0,495
Bilinmeyen	Referans	-	Referans	-
CRP	1,166(1,008-1,348)	0,038	0,993(0,681-1,448)	0,970
CEA	1,02(1,007-1,033)	0,003	1,027(1,01-1,044)	0,002
CA19-9	0,998(0,996-1,001)	0,773	-	-
Albümin	0,456(0,206-1,01)	0,053	1,594(0,25-10,147)	0,622
Lenfosit	0,7(0,459-1,069)	0,101	-	-
Beslenme desteği				
Yok	Referans	-	-	-
Oral	1,058(0,346-3,231)	0,922	-	-
İntravenöz	1,511(0,674-3,388)	0,316	-	-
Megestrol asetat kullanımı	1,118(0,526-2,374)	0,773	-	-
MDCF tedavi	2,195(1,008-4,778)	0,048	1,784(0,473-6,728)	0,393
DCF tedavi	0,762(0,338-1,72)	0,514	-	-
Düşük GNRİ	0,979(0,469-2,044)	0,956	-	-
Düşük PNİ	2,601(1,225-5,523)	0,013	2,04(0,288-14,468)	0,476

Tek değişkenli analizde p<0,1 olan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

4.4. GNRİ ve PNİ'in genel sağkalıma etkisi

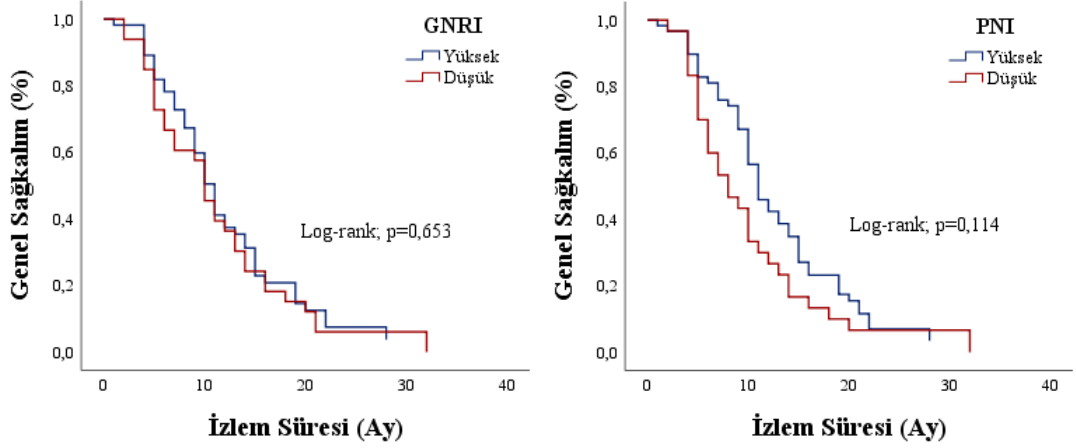
Tüm hastalarda medyan genel sağkalım (OS) süresi (95%CI): 10 (8,983-11,017) ay olarak saptandı. Yüksek GNRİ grupta medyan OS (95%CI): 11 (9,681-12,319) ay, düşük GNRİ grupta medyan OS (95%CI): 10 (8,422-11,578) ay olarak belirlendi.

Yüksek PNİ grupta medyan OS (95%CI): 11 (9,454-12,546) ay, düşük PNİ grupta medyan OS (95%CI): 8 (5,447-10,553) ay olarak saptandı. Düşük PNİ grubunda olan hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu belirlendi (Log-rank, p=0,003).



Şekil 4.1. Tüm hastalarda GNRI ve PNI gruplarına göre genel sağkalım

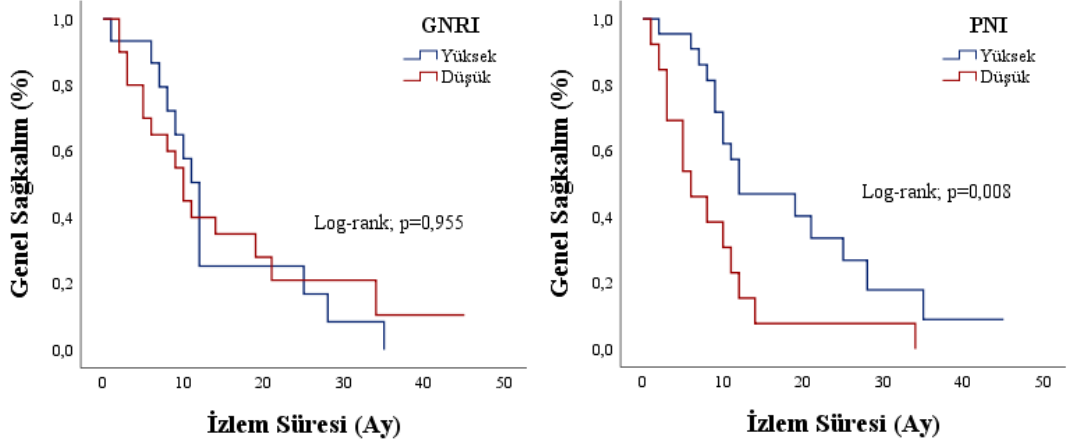
65 yaş altı hastalarda medyan genel sağkalım süresi (95%CI): 10 (8,867-11,133) ay olarak belirlendi. Yüksek GNRI grupta medyan OS (95%CI): 11 (9,596-12,404) ay, düşük GNRI grupta medyan OS (95%CI): 10 (8,131-11,869) ay olarak saptandı. Yüksek PNI grupta medyan OS (95%CI): 11 (9,169-12,831) ay, düşük PNI grupta medyan OS (95%CI): 8 (4,787-11,213) ay olarak belirlendi.



Şekil 4.2. 65 yaş altı hastalarda GNRI ve PNI gruplarına göre genel sağkalım

65 yaş ve üstü hastalarda medyan genel sağkalım süresi (95%CI): 11 (8,752-13,248) ay olarak belirlendi. Yüksek GNRI grupta medyan OS (95%CI): 12 (10,517-13,483) ay, düşük GNRI grupta medyan OS (95%CI): 10 (7,820-12,180) ay olarak saptandı.

Yüksek PNI grupta medyan OS (95%CI): 12 (1,886-22,114) ay, düşük PNI grupta medyan OS (95%CI): 6 (1,596-10,404) ay idi. Düşük PNI grubunda olan hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu belirlendi (Log-rank, p=0,008).

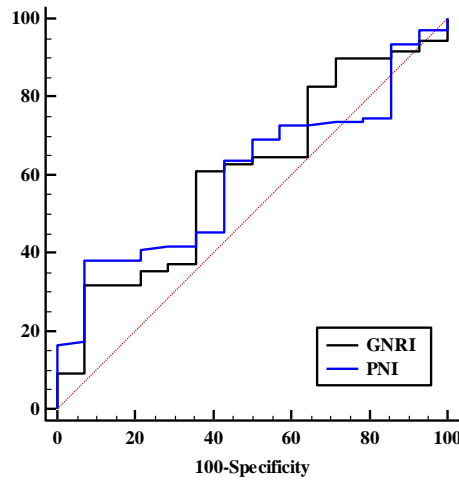


Şekil 4.3. 65 yaş ve üstü hastalarda GNRI ve PNI gruplarına göre genel sağkalım

Tablo 4.9’da genel sağkalımı belirlemede GNRI ve PNI’in ayırt edici özelliğinin tespit edilebilmesi için yapılan ROC analizi sonuçları verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, optimal GNRI $\leq 103,59$, eğri altında kalan alan (AUC) 0,605 (%95GA=0,513-0,692; $p=0,183$), duyarlılık %60,9 ve seçicilik %64,3 olarak hesaplandı. PNI için AUC 0,600 (%95GA=0,508-0,687; $p=0,156$) olarak belirlenirken, optimal değer $\leq 44,05$ için duyarlılık %38,2 ve seçicilik %92,9 olarak bulundu. PNI’in AUC değeri ile GNRI’nin AUC değeri benzerdir ($p=0,937$; Şekil 4.4.).

Tablo 4.9. Genel sağkalımı belirlemede GNRI ve PNI için ROC analizi sonuçları

	AUC(%95GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
GNRI	0,605(0,513-0,692)	0,183	$\leq 103,59$	60,9	64,3
PNI	0,600(0,508-0,687)	0,156	$\leq 44,05$	38,2	92,9



Şekil 4.4. Genel sağkalımı belirlemede GNRI ve PNI için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Kanserli hastalarda prognozu ve sağkalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Mide kanserli hastalarda albümin, CRP, nötrofil ve lenfosit seviyelerine bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albümin ve lenfosit seviyelerinin düşük olması ile nötrofil ve CRP seviyelerinin yüksek olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2015). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar, PNİ, VKİ, serum albümin ve preoperatif vücut ağırlığı kaybı gibi beslenmeye dayalı indekslerin, çeşitli maligniteler arasında önemli prognostik değere sahip olduğu belirtilmektedir (Liu ve ark., 2017). Yine yakın zamanda literatüre giren GNRİ, özellikle geriatric hastalarda prognozun değerlendirilmesi açısından sıklıkla araştırılmaktadır. Fakat çalışmaların çoğu erken evre ve geriatric kanser hastalarında uygulanmıştır. Literatürde dünya çapında beslenmeye dayalı indekslerin prognostik değerlerini araştıran ve karşılaştırma yapan, özellikle mide kanseri hastalarını hedefleyen az sayıda çalışma vardır. Yaptığımız “PUBMED” araması sonucunda ülkemizde ve dünyada kanser hastalarında GNRİ ve PNİ yi karşılaştıran bir yayına rastlamadık. Bu konuda yapılan ilk çalışma olduğu kanaatindeyiz.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, araştırmacılar 1973 ile 2015 arasındaki kanser veri bankalarındaki mide kanseri verilerini analiz ederek mide kanserinin ortalama tanı alma yaşının 68 olduğunu belirlemişlerdir (Bergquist ve ark., 2019). Ülkemizde uygulanan bir çalışmada ise mide kanserinde tanı alma medyan yaşının 56 ve kadın erkek oranının 1/2 olduğu bulunmuştur (Yalçın ve ark., 2006). Literatüre uygun olarak çalışmamızda yaş ortalaması 58 ve kadın erkek oranı 1/2 olarak saptanmıştır.

Mide kanseri insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat cinsiyetin mide kanseri prognozuna etkisi oldukça azdır. Mide kanseri ile ilgili sağkalım çalışmalarını incelediğimizde bazılarında cinsiyet ile ilgili anlamlı bir farklılık saptanmazken, bazılarında kadınlarda daha iyi bir prognoz gösterdiği belirtilmektedir (Maguire ve ark., 1996). Yang ve arkadaşlarının metastatik mide kanserli hastalarda yaptıkları geniş ölçekli bir çalışmada, kadınların genel sağkalım süresinin erkeklerden daha uzun olduğu belirlense de bizim çalışmamızda cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Yang ve ark., 2011).

Kanserli hastalarda komorbidite varlığının genel sağkalımı olumsuz etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (Morishima ve ark., 2019). Literatürde daha çok diyabet varlığının mide kanseri gelişme riskini artırdığı belirtilmektedir (Sekikawa ve ark., 2014; Cheung ve ark., 2019; Tseng ve Tseng, 2014). Yaptığımız analizlerde, yüksek PNI'e sahip hastalarda ve yüksek GNRI'ne sahip 65 yaş ve üstü hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Kardia ve gastroözofageal bileşke dahil olmak üzere midenin üst üçte birlik kısmında ortaya çıkan mide kanseri insidansı son on yılda artış göstermektedir. Metastatik olmayan mide kanserinde primer tümör yerinin prognostik rolünü incelemek amacıyla 50 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, tümörün kardia ve gastroözofageal bileşkede yer almasının önemli prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (Petrelli ve ark., 2017). Çalışmamızda tek ve çok değişkenli analizlerde, primer tümör yerleşim yerinin kardiaözofageal bileşkede olmasının önemli prognostik bir faktör olduğunu ve metastatik mide kanserli hastalarda mortalite riskini artırdığını belirlenmiştir.

Beslenme durumunun mide kanserli hastalarda prognozu etkileyebildiği bilinmektedir. Beslenme durumunu öngörmek için hastanın ağırlığını değerlendirmede VKİ, yararlı bir yöntem olarak kabul edilir. Küratif mide kanserli cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada, VKİ 23-30 kg/m arasında olan aşırı ağırlığına sahip veya hafif-orta obez mide kanserli hastaların normal vücut ağırlığına sahip hastalara göre daha iyi bir genel sağkalıma sahip olduğu, düşük vücut ağırlığına sahip hastaların ise daha kötü bir genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2018). Yine bir başka çalışmada, düşük vücut ağırlığına sahip hastaların genel sağkalım süresinin, normal ve fazla vücut ağırlığına sahip hastalardan daha kısa olduğu belirtilmektedir (Han ve ark., 2019). Minami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 60 yaş ve üstü hastalarda düşük VKİ'nin artmış mide kanseri ölüm riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Minami ve ark., 2015). Bunlarla birlikte, VKİ ve vücut ağırlığının mide kanserinde mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (Tanaka ve ark., 2007; Ojima ve ark., 2009). Bu nedenle, genel popülasyonlarla ilgili önceki çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. Mide kanserli hastalarda VKİ ve vücut ağırlığının nutrisyonel indekslerle korelasyonunu inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır. Preoperatif düşük vücut ağırlığına sahip ve düşük PNI'in evre II/III mide kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu;

preoperatif VKİ ile PNI arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Park ve ark., 2020). Çalışmamızda tüm yaş ve 65 yaş altı düşük PNI'li ve düşük GNRI'li hastaların, 65 yaş ve üstü hastalarda ise sadece düşük GNRI'li hastaların daha düşük VKİ ve vücut ağırlığına sahip olduğu belirlendi. Yaptığımız tek ve çok değişkenli analizlerde ise VKİ ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Albumin, plazma osmotik basıncını korumak ve çeşitli ajanları serumda taşımakla görevli bir proteindir. Albumin, beslenme durumunu göstermenin yanı sıra güçlü bir inflamasyon göstergesidir. Uzun süreli kronik inflamasyon, vasküler endotelial hasara neden olur ve vasküler geçirgenliği artırır; sonuç olarak albumin, interstisyel bölgeye nüfuz eder ve serum seviyesi düşer (Bozkaya ve ark., 2019). Preoperatif ve postoperatif serum albumin düzeyinin, mide kanserli hastalarda sağkalım için prognostik bir öngörücü olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (Ouyang ve ark., 2018; Saito ve ark., 2018). Türkiye'de yapılan bir araştırmada albumin seviyesinin 3,5 g/dL ve altı olmasının, rezektabl mide kanserleri için negatif prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (Isik ve ark., 2014). Ülkemizde metastatik mide kanserli hastalarda yapılan bir başka çalışmada albumin/globulin oranının, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için bağımsız prognostik bir faktör olduğu; bu nedenle de metastatik mide kanserli hastalarda albumin ve globulinin klinikte rutin olarak kullanılabilir düşük maliyetli prognostik araçlar olduğu belirtilmektedir (Bozkaya ve ark., 2019). Çalışmamızda albumin düzeyinin sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirledik. Fakat yaptığımız analizlerde düşük GNRI ve düşük PNI grubundaki hastaların albumin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Lenfositler, konakçının kanser hücrelerine karşı hücrel adaptif bağışıklığının çok önemli bir bileşenidir. Kanser hücrelerine saldırabilir ve yeni oluşan tümör hücrelerini ortadan kaldırabilir (Smyth ve ark., 2006). Bir çalışmada yüksek mutlak lenfosit sayısına sahip metastatik mide kanserli hastaların, düşük mutlak lenfosit sayısına sahip hastalara göre daha uzun genel sağkalım gösterdiği belirtilmiştir (Cho ve ark., 2014). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda yapılan tek değişkenli analizde, azalan lenfosit sayısının genel sağkalımı olumsuz etkilediğini belirledik. Ancak, çok değişkenli analizlerde lenfosit sayısının bağımsız prognostik prediktör olmadığı saptanmıştır. Düşük GNRI ve düşük PNI grubundaki hastalarda da lenfosit düzeyinin daha düşük olduğunu belirledik. Çalışmamızda kullanılan PNI, serum albumin

düzeyine ve toplam lenfosit sayısına dayandığından, serum albümin ve lenfosit sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı çıkması beklenen bir sonuçtu. Fakat GNRI, sadece albümin düzeyine dayansa da lenfosit sayısı ile de tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

CRP; interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen bir akut faz proteindir. Hepatositler tarafından sentezlenir ve enfeksiyona bağlı hastalıkların varlığında artar. Dolaşımdaki serum CRP, genellikle klinik laboratuvarlarda farklı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklar için bir belirteç olarak ölçülür (Chen ve ark., 2016). Kronik inflamasyonun çeşitli tümör tiplerinin patogenezinde ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt vardır. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin karaciğerden CRP üretimini uyararak tümör hücrelerinin hayatta kalmasını, büyümesini, mutasyonunu, çoğalmasını, farklılaşmasını ve metastazını etkilediği iyi bilinmektedir (Elliott ve Blobe, 2005). Metastatik mide kanseri prognozunda CRP değerinin yükseldiği ve CRP düşüş oranının genel sağkalım ile ilişkili olduğu literatürde belirtilmektedir (Chen ve ark., 2016; Shimura ve ark., 2012). Çalışmamızda CRP yüksekliğinin sağkalımı azalttığı ancak bağımsız prognostik bir faktör olmadığı saptanmıştır.

Literatürde CEA, CA19-9 ve CA72-4'ün serum seviyelerinin mide kanserli hastalarda çeşitli evrelerde yükselebileceği belirtilmektedir. CEA, prediktif karaciğer metastazı relapsı için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinir (Shimada ve ark., 2014). CEA seviyesinin yükselmesinin, erken evre mide kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olup bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Feng ve ark., 2017). Jo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metastatik mide kanserli hastalarda yüksek CEA ve CA19-9 serum konsantrasyonunun kötü hasta prognozu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu; fakat sadece artmış serum CA19-9 konsantrasyonunun prognoz için bağımsız bir negatif prediktör olduğu belirtilmiştir (Jo ve ark., 2013). Çalışmamızda 65 yaş ve üstü hastalarda artan CEA değerinin mortalite riskini artırdığı, bu nedenle de genel sağkalım için bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır.

Literatürde inflamatuvar ve nütrisyonel parametrelerin ayrı ayrı veya birlikte kullanılması ile elde edilen prognostik indekslerin, genel sağkalımı öngörmedeki önemleri vurgulanmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; serum albümin,

preoperatif vücut ağırlığında kaybın, PNİ ve VKİ gibi beslenmeye dayalı indekslerin çeşitli maligniteler arasında önemli prognostik değere sahip olduğunu belirtilmektedir (Liu ve ark., 2017). Malnütrisyon ve sistemik inflamatuvar yanıtı temel alan bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler daha çok prognozu ve sağkalımı öngörmek için araştırılmaktadır (Arends ve ark., 2017). PNİ, serum albümin seviyesi ve periferik kan toplam lenfosit sayısı kullanılarak kolayca hesaplanmaktadır (Onodera ve ark., 1984). PNİ başlangıçta, gastrointestinal malignitesi olan hastalarda cerrahi zamanını belirleme, postoperatif komplikasyon riskini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılmıştır. Fakat zamanla kolorektal, mide, pankreas, renal, akciğer ve hepatoselüler karsinom gibi çeşitli kanser türleri için de güçlü bir prognostik parametre haline gelmiştir. Düşük PNİ'nin kötü sağkalımla ilişkili olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (Wang ve ark., 2018; Yasar ve ark., 2020; Li ve ark., 2019; Liao ve ark., 2020). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada, PNİ'nin metastatik mide kanseri hastalarında sağkalım için bağımsız bir gösterge olduğu belirtilmiştir (Demirelli ve ark., 2021). Ancak aksi yayınlar da mevcuttur. Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PNİ'nin ilerlemiş mide kanserli hastalarda genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olmadığı fakat yine de mide kanserli hastalarda sağkalımın bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (Song ve ark., 2018). Toyokawa ve arkadaşlarının evre 3 mide kanserli hastalarda yaptığı çalışmada PNİ'nin genel sağkalımı ve kansere özgü sağkalımı öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olmadığı belirtilmektedir (Toyokawa ve ark., 2020). Onodera, PNİ'yi 3 ayrı gruba ayırır. Genel olarak, PNİ 45'in üzerinde olduğunda gastrointestinal sistemin rezeksiyonu ve anastomozu güvenle uygulanabilir, PNİ 45 ila 40 arasında olursa aynı prosedür tehlikeli olabilir, PNİ 40'ın altında ise bu tür bir operasyon kontrendike olabilir diye kabul edilir. Fakat klinikte uygulanabilirlik açısından tek bir kesim noktası belirlenmektedir. Genelde 45 kabul edilen bu değer, çalışmalara göre farklılık gösterir. Çalışmamızda PNİ'nin kesim noktası değeri istatistiksel analiz sonucunda 44.05 olarak belirlendi. Hastalar, düşük PNİ (≤ 44.05) ve yüksek PNİ (> 44.05) olarak iki gruba atandı. Yüksek PNİ grubunda olan hastaların sağkalımının anlamlı daha uzun olduğu fakat çok değişkenli analizde PNİ'nin bağımsız bir prediktör olmadığı saptandı (HR:1,741; %95 CI:1,180-2,569; p=0,005). Düşük PNİ'e sahip hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu belirlendi (Log-rank, p=0,003). 65 yaş ve üstü hastalarda ise PNİ'nin prognostik değerine ilişkin az sayıda çalışma vardır ve genelde erken evre mide kanserlerinde yapılmıştır. Mide kanserli geriatric hastalarda düşük PNİ'nin gastrektomi sonrası hem kısa hem de uzun

vadeli sonuçları öngörücü olduğu ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu araştırmalarda belirtilmiştir (Watanabe ve ark., 2012; Sakurai ve ark., 2016; Sugawara ve ark., 2020). Çalışmamızın, metastatik mide kanserli yaşlı hastalarda PNI'nin değerini analiz eden ilk çalışma olduğu kanaatindeyiz. Yüksek PNI grubunda olan 65 yaş ve üstü hastaların sağkalımının anlamlı daha uzun olduğu fakat çok değişkenli analizde PNI'in bağımsız bir prediktör olmadığı saptanmıştır (HR:2,601; %95 CI: 1,225-5,523; p=0,013). Düşük PNI'e sahip 65 yaş ve üstü hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Log-rank, p=0,008).

GNRI, serum albümin seviyesinin, mevcut vücut ağırlığının ve lorentz formülüne göre hesaplanan ideal ağırlığın kullanılması ile hesaplanmaktadır (Bouillanne ve ark., 2005). GNRI son yıllarda mortaliteyi tahmin etmek için değerli ve basitleştirilmiş bir araç olarak kabul edilmekle birlikte, yapılan çalışmaların sonuçları tutarsız ve tartışmalıdır (Hao ve ark., 2019). Yaptığımız literatür araştırması sonucunda GNRI'nin daha çok erken evre hastalarda araştırıldığını tespit ettik ve metastatik kanserli hastalarda yapılmış sadece birkaç çalışmaya rastladık. Ayrıca GNRI'nin tüm yaş gruplarında etkinliği de henüz net değildir. Son yıla kadar olan çalışmaların dahil edildiği literatürün sistemik bir incelemesinde, bir malnütrisyon indeksi olarak kabul edilen GNRI'nin düşük olmasının kanser hastalarında daha kötü sağkalım ve postoperatif komplikasyon geliştirme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Lidoriki ve ark., 2021). Yine 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, düşük GNRI'ne sahip gastrointestinal maligniteli hastaların daha kötü genel sağkalım sahip olduğu ve daha yüksek komplikasyon riski gösterdiği belirtilmektedir (Xie ve ark., 2020). Dahil edilen çalışmaların çoğunda GNRI'nin kritik değeri 98'dir ve bu, klinik uygulamalarda GNRI'nin kesme değerini belirlemek için bazı referans değerleri sağlayabilir. Çalışmamızda literatüre uygun olarak kesme değerini 98 olarak belirlenmiştir. Hastalar tüm riskli GNRI (≤ 98) grubu ve risksiz GNRI (>98) grubu olarak sınıflandırıldı. Yaptığımız analizlerde GNRI'nin genel sağkalım üzerinde anlamlı fark olmadığını belirlenmiştir. Bununla birlikte GNRI, tek ve çok değişkenli analizlerde anlamlı çıkmadığı için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmamıştır.

Son olarak GNRI ve PNI'in mortaliteyi öngörmedeki değerlerini birbirleriyle kıyaslamak amacıyla ROC analizine konulup AUC değerleri hesaplandığında, birbirine benzer oranlar bulunmuştur. Fakat yaptığımız sağkalım analizlerinin

sonuçlarına dayanarak PNİ'in GNRİ'ne göre tüm yaşlarda ve 65 yaş ve üstü hastalarda genel sağkalım için daha prediktif olduğunu söyleyebiliriz.

Kemoterapi, sıklıkla hem hematolojik hem de hematolojik olmayan toksisiteleri tetiklemektedir. Bu toksisiteler sadece kemoterapi doz yoğunluğunu azaltmayı gerekli kılmakla kalmaz, aynı zamanda yaşam kalitesini ve tedavi sonuçlarını da kötüleştirilmektedir (Matsumoto ve ark., 2018). Hipoalbüneminin, kemoterapiye bağlı ciddi hematolojik toksisitelerin gelişimi için bir risk faktörü olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (Seo ve ark., 2016; Alexandre ve ark., 2003). Albümini temel alan nütrisyonel indeksler ile hematolojik toksisiteleri değerlendiren çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük PNİ'e sahip ileri evre mide kanseri hastaların yüksek PNİ'e sahip hastalara göre neoadjuvan kemoterapiye bağlı daha fazla hematolojik toksisite, anemi ve lenfositopeni sergilediği gösterilmiştir (Sun ve ark., 2017). Yine düşük PNİ'li özofagus kanserli hastaların, yüksek PNİ'li hasta grubuna göre kemoterapiye bağlı daha güçlü hematolojik toksisiteler yaşadığı; PNİ'in, hematotoksosite derecesini belirlemede serum albümin seviyesi veya lenfosit sayımından daha güçlü bir gösterge olduğu bildirilmiştir (Matsumoto ve ark., 2018). Literatür araştırmamızda GNRİ ile kemoterapiye bağlı hematolojik toksisiteleri değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda hastaların GNRİ ve PNİ düzeylerine göre hematolojik toksisite parametrelerini karşılaştırdığımızda, PNİ'in anlamlı bir ilişkisi olmadığını, fakat 65 yaş ve üstü düşük GNRİ'ne sahip hastalarda lökopeni görülme oranının daha yüksek olduğunu saptanmıştır (p=0,048).

Tümör evresinden bağımsız olarak beslenme ve sistemik inflamasyon, kanserde tedavi sonuçlarıyla yakından ilişkilidir. Malnütrisyon ve sistemik inflamatuvar yanıtı temel alan nütrisyonel indeksler ile tedavi yanıtları arasında ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Kanserli hastalarda prognoz ve sağkalımın, PNİ ve GNRİ ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar var olsa da; bu indeksler ile klinik yanıt arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada, 44,8 veya daha üzeri PNİ değerinin klinik tam yanıt ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Gangopadhyay, 2020). Bununla birlikte aksi kabul edilecek bir diğer çalışmada, aşırı derecede yüksek PNİ'e (>55) sahip lokal olarak ilerlemiş meme kanseri hastalarının yüksek PNİ'e (45-55) sahip olan hastalara göre patolojik tam yanıtın ulaşmasının daha zor olduğu

gösterilmiştir (Wang ve ark., 2019). Literatürde GNRİ ve tedavi yanıtına ilişkin ise herhangi bir veri mevcut değildir. Çalışmamızda tedavi yanıtları ile GNRİ ve PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Yetersiz beslenme, kanser hastalarında yaygın bir bulgudur ve hastalığın ilerlemesini veya sağkalımı etkileyebilir. Dünya çapında kanser ölümlerinin yaklaşık %50'si yetersiz beslenme ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle pankreas, özofagus, mide, akciğer, karaciğer ve kolorektal kanserli hastalar, yetersiz beslenme açısından yüksek risk altındadır (Baracos, 2018). Malnütrisyonun tanı anında tespit edilerek gerekli nütrisyon desteğinin yapılması hastalığın prognozunu ve mortalite oranlarını değiştirmektedir. Bu nedenle klinikte uygulanabilir, pratik yöntem ve parametrelere ihtiyaç vardır. Çeşitli kanser türlerinde çeşitli nütrisyonel indekslerinin ve beslenme durumu testlerinin prognostik rolünü araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mevcut veriler, evre IV mide kanserli hastalarda anemi, düşük preoperatif albümin seviyeleri, VKİ'nin $\leq 18,5$ olması, preoperatif hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit kombinasyonu, vücut ağırlığı kaybı ve PNİ'in sağkalımın bağımsız prognostik faktörleri olduğunu göstermektedir (Mantzorou ve ark., 2017). Sachlova ve arkadaşları bir çalışmada, palyatif kemoterapi için düşünülen 91 metastatik veya rekürren mide kanseri hastasında PNİ'in sağkalım için prognostik bir faktör olduğunu ve yetersiz beslenen hastaların daha kısa sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (Sachlova ve ark., 2014). Çalışmamızda birinci basamak tedavi sürecinde hastaların beslenme desteği alıp almadığı kaydedildi. Yaptığımız analizlerde, hastaların beslenme desteği alması ile PNİ ve GNRİ arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bununla birlikte tek ve çok değişkenli analizlerde beslenme desteği kullanımının sağkalımı tahmin etmede bağımsız prognostik bir faktör olmadığı belirlenmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı faktör, retrospektif çalışmalara özgü olan veri yetersizliğidir. İndeks hesaplamaları için istenen tetkiklere ve bilgilere ulaşılamaması çalışmaya alınabilen hasta sayısının azalmasına ve bu da istatistiksel sonuçların etkinliğinin azalmasına sebep olmuş olabilir. Genel sağkalımı tahmin etmek için hangi kesme değerinin daha iyi olduğu hala bilinmemektedir. Çalışmamızda GNRİ için literatüre uygun olan kesme değerini kullansak da PNİ için optimal kesme değerini kullandık ve hastaları düşük-yüksek olmak üzere ikişer gruba ayırdık. Kesin bir kesme değeri tanımlanmış ve doğrulanmış olsaydı çalışmaların karşılaştırması daha doğru olabilirdi. Bu nedenle, bu veriler ileriye dönük bir çalışmada doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, metastatik mide kanseri tanımlı hastalarda kardioözefageal bileşke yerleşimli primer tümörün varlığı, artan CRP değeri, azalan lenfosit sayısı ve düşük PNİ ($\leq 44,05$) değerinin genel sağkalımı anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak sadece primer tümör yerleşim yerinin kardioözefageal bileşke olması, mortalite için bağımsız prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır. 65 yaş ve üstü metastatik mide kanserli hastalarda ise kardioözefageal bileşke ve antrum-pilor yerleşimli primer tümörlerin varlığı, artan CRP ve CEA değeri, MDCF tedavisi almış olması ve düşük PNİ ($\leq 44,05$) değerinin genel sağkalımı anlamlı olarak azalttığı; sadece artan CEA değerinin mortalite riskini artırarak genel sağkalım için bağımsız prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır. PNİ başlangıçta sağkalımı predikte etmede GNRİ'ye göre daha eğilimli olsa da kemoterapiye bağlı hematolojik toksisitelerle ilgili çalışmamızda PNİ ve GNRİ arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Ancak 65 yaş ve üstü düşük GNRİ'ne sahip hastalarda lökopeni görülme oranının daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Çalışmamıza göre hematolojik toksisiteleri indekslere göre değerlendirmek anlamlı olmayabilir. Fakat, hasta verilerini topladığımız merkezde hastaların onkolojik takibi sırasında, beslenme ve diyet polikliniğinde de yoğun takip ve desteğin yapıyor olması bu sonuç için önemli bir fark oluşturduğunu düşündürmektedir.

Nütrisyonel indekslerin mortaliteyi öngörmedeki değerlerini birbirleriyle kıyaslamak amacıyla yaptığımız ROC analizinde AUC alanı hesaplandığında, PNİ'in ve GNRİ'nin mortaliteyi öngörmede benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak tek ve çok

değişkenli analizlerde, tüm hastalarda ve 65 yaş ve üzeri hasta grubunda PNI'nin GNRİ'ne göre genel sağkalımı öngörmeye daha iyi prognostik bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz.

PNI, metastatik mide kanserli hastalarda genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olmasa da, yine de metastatik mide kanserli hastalarda sağkalımın bir göstergesidir. Kullanım kolaylığı ve gerekli parametrelere kolay ulaşılabilirliği nedeniyle klinik pratikte PNI'nin kullanımı ve uygun hastalara palyatif kemoterapi uygulanmasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca hastaların nütrisyonel indekslerinin düşük olması, sistemik tedaviye engel oluşturabilmektedir. Metastatik mide kanserli hastalarda, tanı anında PNI'nin değerlendirilerek nütrisyonel desteğin iyi ve doğru bir şekilde verilmesi ile bu hastaların normal hastalarla benzer sağkalımlara ve tolerabilite değerlerine sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu indekslerin prognostik değerlerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Alexandre, J., Gross-Goupil, M., Falissard, B., Nguyen, M.-L., Gornet, J.-M., Misset, J.-L., and Goldwasser, F. (2003). Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Annals of oncology* 14, 36-41.

Arends, J., Baracos, V., Bertz, H., Bozzetti, F., Calder, P. C., Deutz, N. E. P., Erickson, N., Laviano, A., Lisanti, M. P., Lobo, D. N., et al. (2017). ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 36, 1187-1196.

Baracos, V. E. (2018). Cancer-associated malnutrition. *European Journal of Clinical Nutrition* 72, 1255-1259.

Bergquist JR, Leiting JL, Habermann EB, Cleary SP, Kendrick ML, Smoot RL, Nagorney DM, Truty MJ, Grotz TE. Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features. *Surgery*. 2019 Oct;166(4):547-555. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.036. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31331685.

Bouillanne, O., Morineau, G., Dupont, C., Coulombel, I., Vincent, J.-P., Nicolis, I., Benazeth, S., Cynober, L., and Aussel, C. (2005). Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 82, 777-783.

Bozkaya, Y., Erdem, G. U., Demirci, N. S., Yazıcı, O., Özdemir, N. Y., Köstek, O., and Zengin, N. (2019). Prognostic importance of the albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients. *Current Medical Research and Opinion* 35, 275-282.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68, 394-424.

Buzby, G. P., Mullen, J. L., Matthews, D. C., Hobbs, C. L., and Rosato, E. F. (1980). Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery* 139, 160-167.

Cammerer, G., Formentini, A., Karletshofer, M., Henne-Bruns, D., and Kornmann, M. (2012). Evaluation of important prognostic clinical and pathological factors in gastric cancer. *Anticancer Res* 32, 1839-1842.

Cancer Genome Atlas Research, N. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513, 202-209.

Carneiro, F. (1997). Classification of gastric carcinomas. *Current Diagnostic Pathology* 4, 51-59.

Chen, Z., Sun, Y., Wang, J., Shen, X., Chen, L., and Zhuang, Z. (2016). Prognostic and Predictive Value of Serum C-Reactive Protein Levels in Patients with Metastatic Or Locally Recurrent Gastric Cancer. *The International Journal of Biological Markers* 31, 294-299.

Cheung, K. S., Chan, E. W., Wong, A. Y. S., Chen, L., Seto, W. K., Wong, I. C. K., and Leung, W. K. (2019). Metformin Use and Gastric Cancer Risk in Diabetic Patients After *Helicobacter pylori* Eradication. *J Natl Cancer Inst* 111, 484-489.

Cho, I. R., Park, J. C., Park, C. H., Jo, J. H., Lee, H. J., Kim, S., Shim, C. N., Lee, H., Shin, S. K., Lee, S. K., and Lee, Y. C. (2014). Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 17, 703-710.

Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355, 11-20.

Demirelli, B., Babacan, N. A., Ercelep, Ö., Öztürk, M. A., Kaya, S., Tanrikulu, E., Khalil, S., Hasanov, R., Alan, Ö., Telli, T. A., et al. (2021). Modified Glasgow Prognostic Score, Prognostic Nutritional Index and ECOG Performance Score Predicts Survival Better than Sarcopenia, Cachexia and Some Inflammatory Indices in Metastatic Gastric Cancer. *Nutr Cancer* 73, 230-238.

Dorothy A. Shead, L. J. H., Tanya Fischer, Erin Vidic, National Comprehensive Cancer Network Panel Members (2019). Stomach Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 64.

Elliott, R. L., and Blobe, G. C. (2005). Role of transforming growth factor Beta in human cancer. *Journal of clinical oncology* 23, 2078-2093.

ESMO (2021). Gastrointestinal Tract Tumours Essentials for Clinicians. In, A. Cervantes, M. Hall, M.V. Karamouzis, and J. Tabernero, eds., p. 133.

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45, 228-247.

Feng, F., Tian, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, S., Zheng, G., Guo, M., Lian, X., Fan, D., and Zhang, H. (2017). Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer* 17, 737.

Fiorica, F., Cartei, F., Enea, M., Licata, A., Cabibbo, G., Carau, B., Liboni, A., Ursino, S., and Cammà, C. (2007). The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: A meta-analysis of literature data. *Cancer Treatment Reviews* 33, 729-740.

Forman, D., and Burley, V. J. (2006). Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 20, 633-649.

Gangopadhyay, A. (2020). Prognostic Nutritional Index and Clinical Response in Locally Advanced Cervical Cancer. *Nutrition and Cancer* 72, 1438-1442.

Han, B. L., Wang, Y. M., and Xue, Y. W. (2019). [Relationship between body mass index and clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 41, 527-532.

Hao, X., Li, D., and Zhang, N. (2019). Geriatric Nutritional Risk Index as a predictor for mortality: a meta-analysis of observational studies. *Nutrition Research* 71, 8-20.

Hsieh, F.-J., Wang, Y.-C., Hsu, J.-T., Liu, K.-H., Yeh, C.-N., Yeh, T.-S., Hwang, T.-L., and Jan, Y.-Y. (2012). Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *Journal of Surgical Oncology* 105, 304-309.

Isik, A., Okan, I., Firat, D., Yilmaz, B., Akcakaya, A., and Sahin, M. (2014). A new prognostic strategy for gastric carcinoma: albumin level and metastatic lymph node ratio. *Minerva Chir* 69, 147-153.

Jo, J. C., Ryu, M. H., Koo, D. H., Ryoo, B. Y., Kim, H. J., Kim, T. W., Choi, K. D., Lee, G. H., Jung, H. Y., Yook, J. H., et al. (2013). Serum CA 19-9 as a prognostic factor in patients with metastatic gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 9, 324-330.

Johnston, F. M., and Beckman, M. (2019). Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports* 21, 67.

Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., and Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 700-713.

Kelley, J. R., and Duggan, J. M. (2003). Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 56, 1-9.

L. Sobotka (Ed.), *Basics in clinical nutrition* (4th ed.), Galen (2012)

Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 64, 31-49.

Lee, J. H., Park, B., Joo, J., Kook, M.-C., Kim, Y.-I., Lee, J. Y., Kim, C. G., Choi, I. J., Eom, B. W., Yoon, H. M., et al. (2018). Body mass index and mortality in patients with gastric cancer: a large cohort study. *Gastric Cancer* 21, 913-924.

Li, S., Tian, G., Chen, Z., Zhuang, Y., and Li, G. (2019). Prognostic Role of the Prognostic Nutritional Index in Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Nutr Cancer* 71, 207-213.

Liang, Y.-X., Deng, J.-Y., Guo, H.-H., Ding, X.-W., Wang, X.-N., Wang, B.-G., Zhang, L., and Liang, H. (2013). Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged ≥ 70 years. *World J Gastroenterol* 19, 6568-6578.

Liao, G., Zhao, Z., Yang, H., Chen, M., and Li, X. (2020). Can Prognostic Nutritional Index be a Prediction Factor in Esophageal Cancer?: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 72, 187-193.

Lidoriki, I., Schizas, D., Frountzas, M., Machairas, N., Prodromidou, A., Kapelouzou, A., Karavokyros, I., Pikoulis, E., Kales, S. N., and Liakakos, T. (2021). GNRI as a Prognostic Factor for Outcomes in Cancer Patients: A Systematic Review of the Literature. *Nutrition and Cancer* 73, 391-403.

Liu, C., and Russell, R. M. (2008). Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 66, 237-249.

Liu, X., Qiu, H., Kong, P., Zhou, Z., and Sun, X. (2017). Gastric cancer, nutritional status, and outcome. *Onco Targets Ther* 10, 2107-2114.

Liu, X., Sun, X., Liu, J., Kong, P., Chen, S., Zhan, Y., and Xu, D. (2015). Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Translational oncology* 8, 339-345.

Maguire, A., Porta, M., Sanz-Anquela, J. M., Ruano, I., Malats, N., and Piñol, J. L. (1996). Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *European Journal of Cancer* 32, 1303-1309.

Mantzorou, M., Koutelidakis, A., Theocharis, S., and Giaginis, C. (2017). Clinical Value of Nutritional Status in Cancer: What is its Impact and how it Affects Disease Progression and Prognosis? *Nutrition and Cancer* 69, 1151-1176.

Matsumoto, Y., Zhou, Q., Kamimura, K., Moriyama, M., and Saijo, Y. (2018). The Prognostic Nutrition Index Predicts the Development of Hematological Toxicities in and the Prognosis of Esophageal Cancer Patients Treated with Cisplatin Plus 5-Fluorouracil Chemotherapy. *Nutrition and Cancer* 70, 447-452.

Mihmanlı, M. (2016). *Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi*, 3. edn (İstanbul: Tıbbi Yayınlar Merkezi).

Minami, Y., Kawai, M., Fujiya, T., Suzuki, M., Noguchi, T., Yamanami, H., Kakugawa, Y., and Nishino, Y. (2015). Family history, body mass index and survival in Japanese patients with stomach cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 136, 411-424.

Morishima, T., Matsumoto, Y., Koeda, N., Shimada, H., Maruhama, T., Matsuki, D., Nakata, K., Ito, Y., Tabuchi, T., and Miyashiro, I. (2019). Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *Journal of Epidemiology* 29, 110-115.

Murakami, T., Japanese Research Society for Gastric Cancer (1973). The general rules for the gastric cancer study in surgery. *The Japanese journal of surgery* 3, 61-71.

NCCN (2021). *Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021.*

Ojima, T., Iwahashi, M., Nakamori, M., Nakamura, M., Naka, T., Ishida, K., Ueda, K., Katsuda, M., Iida, T., and Tsuji, T. (2009). Influence of overweight on patients with gastric cancer after undergoing curative gastrectomy: an analysis of 689 consecutive cases managed by a single center. *Archives of Surgery* 144, 351-358.

Onodera, T., Goseki, N., and Kosaki, G. (1984). [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 85, 1001-1005.

Ouyang, X., Dang, Y., Zhang, F., and Huang, Q. (2018). Low Serum Albumin Correlates with Poor Survival in Gastric Cancer Patients. *Clin Lab* 64, 239-245.

Park, S. H., Lee, S., Song, J. H., Choi, S., Cho, M., Kwon, I. G., Son, T., Kim, H.-I., Cheong, J.-H., Hyung, W. J., et al. (2020). Prognostic significance of body mass index and prognostic nutritional index in stage II/III gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 46, 620-625.

Petrelli, F., Ghidini, M., Barni, S., Steccanella, F., Sgroi, G., Passalacqua, R., and Tomasello, G. (2017). Prognostic Role of Primary Tumor Location in Non-Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 50 Studies. *Ann Surg Oncol* 24, 2655-2668.

Qiu, M.-z., Wang, Z.-q., Zhang, D.-s., Luo, H.-y., Zhou, Z.-w., Wang, F.-h., Li, Y.-h., Jiang, W.-q., and Xu, R.-h. (2011). Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of gastric cancer in the young adult in China. *Tumor Biology* 32, 509-514.

Qiu, M. Z., Cai, M. Y., Zhang, D. S., Wang, Z. Q., Wang, D. S., Li, Y. H., and Xu, R. H. (2013). Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med* 11, 58.

Sachlova, M., Majek, O., and Tucek, S. (2014). Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutrition and cancer* 66, 1362-1370.

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü (2019). Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. In.

Sağlık Bakanlığı, T. C. (2016). Mide Kanseri Çalıştayı.

Saito, H., Kono, Y., Murakami, Y., Shishido, Y., Kuroda, H., Matsunaga, T., Fukumoto, Y., Osaki, T., Ashida, K., and Fujiwara, Y. (2018). Postoperative Serum Albumin is a Potential Prognostic Factor for Older Patients with Gastric Cancer. *Yonago Acta Medica* 61, 072-078.

Sakurai, K., Tamura, T., Toyokawa, T., Amano, R., Kubo, N., Tanaka, H., Muguruma, K., Yashiro, M., Maeda, K., Ohira, M., and Hirakawa, K. (2016). Low Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Poor Survival Post-gastrectomy in Elderly Patients with Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 23, 3669-3676.

Sekikawa, A., Fukui, H., Maruo, T., Tsumura, T., Okabe, Y., and Osaki, Y. (2014). Diabetes mellitus increases the risk of early gastric cancer development. *Eur J Cancer* 50, 2065-2071.

Seo, S. H., Kim, S.-E., Kang, Y.-K., Ryoo, B.-Y., Ryu, M.-H., Jeong, J. H., Kang, S. S., Yang, M., Lee, J. E., and Sung, M.-K. (2016). Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC cancer* 16, 1-9.

Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., Oba, K., and Takahashi, Y. (2014). Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 17, 26-33.

Shimura, T., Kitagawa, M., Yamada, T., Ebi, M., Mizoshita, T., Tanida, S., Kataoka, H., Kamiya, T., and Joh, T. (2012). C-reactive Protein is a Potential Prognostic Factor for Metastatic Gastric Cancer. *Anticancer Research* 32, 491.

Shiraishi, N., Sato, K., Yasuda, K., Inomata, M., and Kitano, S. (2007). Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology* 96, 14-18.

Siewert, J. R., Böttcher, K., Stein, H. J., and Roder, J. D. (1998). Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228, 449-461.

Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. J. A., Maciejewski, R., and Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research* 10, 239.

Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., and Arnold, D. (2016a). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27, v38-v49.

Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., and Committee, E. G. (2016b). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27, v38-v49.

Smyth, M. J., Dunn, G. P., and Schreiber, R. D. (2006). Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 90, 1-50.

Song, S., Liu, H., and Xue, Y. (2018). [Clinical significance of prognostic nutritional index in patients with advanced gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 21, 180-184.

Song, Z., Wu, Y., Yang, J., Yang, D., and Fang, X. (2017). Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biology* 39, 1010428317714626.

SÖKMENSÜER, C., OĞUZ, D., BOSTANCI, E. B., HÜRMEZ, P., ÖKTEN, S., ÖCAL, S., ÖZTÜRK, Ş., YALÇIN, Ş., ÖTER, V., and ÖZOĞUL, Y. (2020). Mide Kanseri Klinik Protokolü. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, 67.

Stojanovic, J., Giraldo, L., Arzani, D., Pastorino, R., Biondi, A., Persiani, R., Boccia, S., and Leoncini, E. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev* 26, 491-496.

Sugawara, K., Aikou, S., Yajima, S., Uemura, Y., Okumura, Y., Nishida, M., Yagi, K., Yamashita, H., and Seto, Y. (2020). Pre- and post-operative low prognostic nutritional index influences survival in older patients with gastric carcinoma. *Journal of Geriatric Oncology* 11, 989-996.

Sun, J., Wang, D., Mei, Y., Jin, H., Zhu, K., Liu, X., Zhang, Q., and Yu, J. (2017). Value of the prognostic nutritional index in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy. *Journal of Surgical Research* 209, 37-44.

Tanaka, T., Nagata, C., Oba, S., Takatsuka, N., and Shimizu, H. (2007). Prospective cohort study of body mass index in adolescence and death from stomach cancer in Japan. *Cancer science* 98, 1785-1789.

Tey, J., Soon, Y. Y., Koh, W. Y., Leong, C. N., Choo, B. A., Ho, F., Vellayappan, B., Lim, K., and Tham, I. W. (2017). Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8, 25797-25805.

Thrumurthy, S. G., Chaudry, M. A., Hochhauser, D., and Mughal, M. (2013). The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ : British Medical Journal* 347, f6367.

Toyokawa, T., Muguruma, K., Yoshii, M., Tamura, T., Sakurai, K., Kubo, N., Tanaka, H., Lee, S., Yashiro, M., and Ohira, M. (2020). Clinical significance of prognostic inflammation-based and/or nutritional markers in patients with stage III gastric cancer. *BMC Cancer* 20, 517.

Tseng, C. H., and Tseng, F. H. (2014). Diabetes and gastric cancer: the potential links. *World J Gastroenterol* 20, 1701-1711.

Tsugane, S., Sasazuki, S., Kobayashi, M., and Sasaki, S. (2004). Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 90, 128-134.

Tsukamoto, T., Nakagawa, M., Kiriya, Y., Toyoda, T., and Cao, X. (2017). Prevention of Gastric Cancer: Eradication of *Helicobacter Pylori* and Beyond. *Int J Mol Sci* 18.

Valentini, V., Cellini, F., Minsky, B. D., Mattiucci, G. C., Balducci, M., D'Agostino, G., D'Angelo, E., Dinapoli, N., Nicolotti, N., Valentini, C., and La Torre, G. (2009). Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 92, 176-183.

Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K., and Prenen, H. (2016). Gastric cancer. *The Lancet* 388, 2654-2664.

van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., Henegouwen, M. I. v. B., Wijnhoven, B. P. L., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., et al. (2012). Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 366, 2074-2084.

Wang, F.-H., Shen, L., Li, J., Zhou, Z.-W., Liang, H., Zhang, X.-T., Tang, L., Xin, Y., Jin, J., Zhang, Y.-J., et al. (2019). The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Communications* 39, 10.

Wang, Y., Battseren, B., Yin, W., Lin, Y., Zhou, L., Yang, F., Wang, Y., Sun, L., and Lu, J. (2019). Predictive and prognostic value of prognostic nutritional index for locally advanced breast cancer. *Gland Surg* 8, 618-626.

Wang, Y.-H., Kang, J.-K., Zhi, Y.-F., Zhang, Y., Wang, Z.-Q., Zhou, Q., Niu, W.-Y., and Ma, M.-J. (2018). The pretreatment thrombocytosis as one of prognostic factors for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery* 53, 304-311.

Wang, Z., Wang, Y., Zhang, X., and Zhang, T. (2018). Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 486, 303-310.

Watanabe, M., Iwatsuki, M., Iwagami, S., Ishimoto, T., Baba, Y., and Baba, H. (2012). Prognostic Nutritional Index Predicts Outcomes of Gastrectomy in the Elderly. *World Journal of Surgery* 36, 1632-1639.

West, H., and Jin, J. O. (2015). Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncology* 1, 998-998.

Wroblewski, L. E., and Peek, R. M., Jr. (2016). *Helicobacter pylori*, Cancer, and the Gastric Microbiota. *Adv Exp Med Biol* 908, 393-408.

Xie, H., Tang, S., Wei, L., and Gan, J. (2020). Geriatric nutritional risk index as a predictor of complications and long-term outcomes in patients with gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell International* 20, 530.

Yalçın B, Zengin N, Aydın F, İlhan M, Işıkdoğan A, Demir G ve ark. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. *Turkish Journal of Cancer* Volume 36, No.3, 2006 s:108-115

Yang, D., Hendifar, A., Lenz, C., Togawa, K., Lenz, F., Lurje, G., Pohl, A., Winder, T., Ning, Y., Groshen, S., and Lenz, H.-J. (2011). Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2, 77-84.

Yasar, H. A., Bir Yucel, K., Arslan, C., Ucar, G., Karakaya, S., Bilgin, B., Taban, H., Kucukarda, A., Erturk, I., Hızal, M., et al. (2020). The relationship between prognostic nutritional index and treatment response in patients with metastatic renal cell cancer. *J Oncol Pharm Pract* 26, 1110-1116.

Yokota, T., Kunii, Y., Teshima, S., Yamada, Y., Saito, T., Takahashi, M., Kikuchi, S., and Yamauchi, H. (2000). Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg* 85, 286-290.

Yusefi, A. R., Bagheri Lankarani, K., Bastani, P., Radinmanesh, M., and Kavosi, Z. (2018). Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 19, 591-603.

Zhang, F., Jin, Y., and Qiang, W. (2020). The effects of dietary advice on malnutrition in Cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 28, 1579-1585.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sümeyye	Uyruğu	T.C.
Soyadı	Koparan	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Mehmet Cadıl Anadolu Öğretmen Lisesi	2014
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2018
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları A.B.D. Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma	2018-

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diyetisyen	Özel Medikum Hastanesi	2019-Halen

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Yükseköğretim Kurumları Yabancı Dil (YÖKDİL) Sınavı	50.00

Kurslar ve Sertifikalar

- X. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik E-Kongresi (31 Mart- 4 Nisan 2021)
- İmmünoonkoloji ve Onkolojide Semptom Yönetimi Sempozyumu (4 Nisan 2019)
- I.BESVAK Prof. Ayşe Baysal Beslenme Günleri Vitamin ve Mineral Destekleri Kursu (14-15 Ocak 2017)
- 2. Gülhane Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon Sempozyumu (5 Ekim 2019)
- Hastalıklarda Güncel Nutrisyon Yaklaşımları Sempozyumu III (1-2 Kasım 2019)
- İmmünoonkoloji ve Onkolojide Semptom Yönetimi Sempozyumu "KLİNİK ARAŞTIRMA KURSU"
- Antalya Psikoloji Zirvesi (08 Aralık 2019)
- Nutrigüncel Nutrisyon Timleri Dijital Buluşma Toplantısı (11.04.2021)
- Hacettepe Üniversitesi – İş Sağlığı Ve Güvenliği (27 Mayıs 2017)
- Parenteral Nutrisyonda Güncel Yaklaşımlar Webinarı (2021)

EK-1

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

Çalışmanın Adı : Metastatik Baş-Boyun Kanserinde Tedavi Yanıtı ve Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler

Yürütücü : Doç.Dr. Ali Murat Tatlı

Çalışmanın Amacı : Baş boyun kanseri tanısı almış olan olguların demografik verileri, bölge dağılımı, TNM, tedavi faklılıklarının ve yan etkilerin, sağ kalım ve tedavi yanıtına etkilerinin retrospektif olarak incelenmesidir. Çalışma sonunda da önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan baş-boyun kanserlerinin prognozunu ve sağ kalımı etkileyen faktörleri sorgulayarak risk faktörlerinin saptanması, önlem alınmasının sağlanması ve tedavi rejimlerinin etkinliği konusunda değerlendirilme yapılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmanın Süresi : 6ay

Veri Kullanım Süre Aralığı : 01.01.2015-01.12.2020

Yürüttüğü yapmakta olduğum yukarıda ismi yazılı proje ile ilgili olarak belirttiğim tarihler arasında hastane veri arşivini kullanmak istiyorum.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

BAŞHEKİMLİK

Sorumlu araştırmacı tarafından yürütülecek olan yukarıda adı yazılı çalışma için belirtilen tarihler aralığında hastane veri kullanım izni verilmiştir.

EK-2



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

18.02.2020

Sayı : 70904504/ 128
Konu :

Sayın
Doç.Dr.Ali Murat TATLI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,
"Metastatik Mide Kanserli Hastalarda GNRI ve PNI'nin Prognostik Değeri ve Genel Sağlıkım
Üzerine Etkisi" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

EK-2 (devam)

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2020

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA	
	TELEFON	0 (242) 249 69 54	
	FAKS	0 (242) 249 69 03	
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr	
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20	
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ali Murat TATLI		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Mide Kanserli Hastalarda GNRI ve PNI'nin Prognostik Değeri ve Sağkalım Üzerine Etkisi	Genel	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: KAEK- 94	Tarih: 05.02.2020	
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.		