



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PROF. DR. DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARINDA UYGULANAN
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ REJİMLERİNİN ETKİNLİK VE
TOLERABİLİTESİ**

Dr. Zeki Murat TAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

VAN-2025

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PROF. DR. DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARINDA UYGULANAN
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ REJİMLERİNİN ETKİNLİK VE
TOLERABİLİTESİ**

Dr. Zeki Murat TAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Muslih ÜRÜN

VAN-2025

ÖNSÖZ

Çalışmamın her aşamasında engin tıbbi bilgisini, tecrübesini, değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum hocam Doç.Dr. Muslih ÜRÜN'e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeline ve sekreterlerine ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık ve tez sürecinin tüm zorluklarını güçlü destekleriyle aşmamda yardımcı olan sevgili eşim Esra ERKOÇ TAŞ ve biricik oğlum Muhammed Ubeyde Aksa TAŞ'a teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim evlatları olmaktan gurur duyduğum annem Nilüfer TAŞ ve babam Ramazan TAŞ'a teşekkür ederim. Sevgili kardeşlerim Muhammed Talha TAŞ ve Yusuf İmran TAŞ'a teşekkür ederim.

Dr.Zeki Murat TAŞ

VAN-2025

ÖZET

TAŞ, Z.M. Metastatik Mide Kanseri Hastalarında Uygulanan Birinci Basamak Tedavi Rejimlerinin Etkinlik Ve Tolerabilitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Van, 2025. Mide kanseri, dünya genelinde en sık görülen malignitelerden biri olup prognozu genellikle kötüdür. Metastatik mide kanseri tedavisinde kemoterapi birinci basamak standart yaklaşım olsa da rejimlerin etkinlik ve toksisite profilleri farklıdır. Bu çalışmanın amacı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde metastatik mide kanseri tanısı alan hastalarda uygulanan birinci basamak tedavi rejimlerinin etkinlik ve yan etkilerini, yanıtı predikte eden faktörleri ve sağkalım için bağımsız prognostik faktörleri saptamaktır. 1 Ocak 2015 – 1 Mayıs 2025 tarihleri arasında merkezimiz de takip edilen 92 metastatik mide kanseri hastası retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, vücut kitle indeksi, komorbiditeler, sigara/alkol öyküsü, laboratuvar parametreleri, HER2 durumu, klinik ve patolojik evre, ECOG performans skoru, kullanılan tedavi rejimleri ve tedaviye bağlı yan etkiler kaydedildi. Sağkalımı etkileyen faktörler univaryant ve multivaryant analizlerle değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 61 ± 10 olup %62'si erkekti. En sık uygulanan kemoterapi rejimleri FOLFOX ve CAPOX idi. Genel yanıt oranı %38 bulundu. Medyan progresyonsuz sağkalım 6,8 ay, medyan genel sağkalım 11,2 ay olarak hesaplandı. Multivaryant analizde düşük performans skoru, tedaviye yanıtı ve düşük albümin düzeyleri bağımsız kötü prognostik faktörler iken, bulantı kusma yan etki gelişimi, 2. ve 3. Basamak tedavi alımı uzun PFS olumlu prognostik faktörler olarak saptandı ($p < 0,05$). Toksisite açısından en sık görülenler hematolojik yan etkiler (%42) ve gastrointestinal şikâyetler (%31) idi. Metastatik mide kanseri tedavisinde floropirimidin ve platin bazlı kombinasyonlar halen etkinliğini korumaktadır. Ancak sağkalımı belirleyen temel faktörler yalnızca tedavi rejimleri değil, aynı zamanda hastanın performans durumu, biyokimyasal parametreleri ve tümör biyolojisidir. Bu nedenle tedavi seçiminde bireyselleştirilmiş yaklaşım önemlidir. Çalışmamız, gerçek yaşam verileriyle ülkemizdeki klinik pratiğe katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik mide kanseri; kemoterapi; FOLFOX; CAPOX; sağkalım; prognostik faktörler; tedavi yanıtı; toksisite; gerçek yaşam verileri

ABSTRACT

TAŞ, Z.M. Efficacy And Tolerability Of First-Line Treatment Regimens In Patients With Metastatic Gastric Cancer, Department Of Internal Medicine Thesis, Van, 2025.

Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide and generally has a poor prognosis. Although chemotherapy is the first-line standard approach in the treatment of metastatic gastric cancer, the efficacy and toxicity profiles of the regimens differ. The aim of this study is to evaluate the efficacy and toxicity of first-line treatment regimens administered to patients diagnosed with metastatic gastric cancer at Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, the factors predicting response, and independent prognostic indicators for survival. A total of 92 patients with metastatic gastric cancer followed up between 1 January 2015 and 1 May 2025 were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, body mass index, comorbidities, smoking/alcohol history, laboratory parameters, HER2 status, clinical and pathological stage, ECOG performance score, chemotherapy protocols used, and treatment-related side effects were recorded. Factors affecting survival were evaluated using univariate and multivariate analyses. The mean age of patients was 61 ± 10 years, and 62% were male. The most commonly used chemotherapy regimens were FOLFOX and CAPOX. The overall response rate was 38%. Median progression-free survival was calculated as 6.8 months, and median overall survival as 11.2 months. In multivariate analysis, low performance score, treatment resistance, and low albumin levels were independent poor prognostic factors, while the development of nausea and vomiting side effects and receiving second- and third-line treatment were identified as long PFS positive prognostic factors ($p < 0.05$). The most common toxicities were haematological side effects (42%) and gastrointestinal complaints (31%). Fluoropyrimidine and platinum-based combinations remain effective in the treatment of metastatic gastric cancer. However, the key factors determining survival are not only treatment regimens but also the patient's performance status, biochemical parameters, and tumour biology. Therefore, a personalised approach is important in treatment selection. Our study contributes to clinical practice in our country with real-world data.

Keywords: Metastatic gastric cancer; chemotherapy; FOLFOX; CAPOX; survival; prognostic factors; treatment response; toxicity; real-world data

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Mide Kanseri Etyolojisi.....	3
2.2.1. Çevresel Faktörler.....	3
2.3. Midenin Prekanseroz Lezyonları.....	6
2.4. Mide Kanseri Histopatolojisi.....	8
2.4.1. Mide Kanserinin Mikroskopik Sınıflaması.....	8
2.4.1.1. Lauren Sınıflaması.....	8
2.4.1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması.....	9
2.4.1.3. Diğer Sınıflamalar.....	10
2.4.2. Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflaması.....	10
2.4.2.1. Borrmann Sınıflaması.....	10
2.5. Mide Kanserinde Klinik Belirti ve Bulgular.....	10
2.6. Mide Kanserinde Tanı.....	12
2.6.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi.....	12
2.6.2. Baryumlu Kontrastlı Grafi.....	12
2.6.3. Endoskopik Ultrasonografi (EUS).....	12

2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve PET-BT	13
2.6.5. Laparoskopi.....	13
2.6.6. Tümör Belirteçleri.....	14
2.7. Mide Kanserinde Evreleme.....	14
2.7.1. Lenfatik Yayılım.....	14
2.7.2. Özofagogastrik Bileşke Tümörlerinde Sınıflandırma.....	15
2.7.3. Klinik TNM Evreleme Sistemi (AJCC/UICC, 8. baskı).....	15
2.7.3.1. Primer Tümör (T).....	15
2.7.3.2. Bölgesel Lenf Nodu (N).....	15
2.7.3.3. Uzak Metastaz (M).....	15
2.8. Mide Kanserinde Yayılım.....	16
2.9. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler.....	17
2.9.1. Hasta ile İlişkili Faktörler.....	17
2.9.2. Tümör ile İlişkili Faktörler.....	18
2.9.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler.....	19
2.10. Mide Kanseri Tedavisi.....	19
2.10.1. Cerrahi Tedavi.....	19
2.10.2. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedaviler.....	20
2.10.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi.....	20
2.10.2.2. Neoadjuvan Kemoradyoterapi.....	21
2.10.2.3. Adjuvan Kemoterapi.....	21
2.10.2.4. Adjuvan Kemoradyoterapi.....	22
2.10.3. Lokal İleri Unrezektabl Hastalıkta Tedavi.....	22
2.10.4. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Monoterapi.....	22
2.10.5. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Kombinasyon Kemoterapi Protokolleri.....	25
2.11. Sisplatin Kombinasyonları.....	28

2.11.1. Sisplatin ve 5-Fluorourasil (5-FU).....	28
2.11.2. Sisplatin ve Kapesitabin.....	28
2.11.3. Sisplatin ve S-1	29
2.11.4. Epirubisin, Sisplatin ve Florourasil (ECF).....	29
2.12. Oksaliplatin, İrinotekan ve Taksan Bazlı Kemoterapi Kombinasyonları.....	29
2.12.1. Oksaliplatin Kombinasyonları.....	29
2.12.2. İrinotekan İçeren Rejimler.....	30
2.12.3. Taksan Bazlı Rejimler.....	30
2.13. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Birinci Basamak Kemoterapi Süresi	32
2.13.1. Radyolojik Yanıt Değerlendirme: RECIST Kriterleri.....	32
2.13.2. Tümör Belirteçlerinin Rolü.....	33
2.13.3. Klinik Durumun Önemi ve Tedavi Süresi.....	33
2.13.4. İkinci Basamak Tedavi.....	34
2.13.5. Hedefe Yönelik Tedavi.....	35
2.14. İmmünoterapi.....	36
2.14.1. PD-1 ve PD-L1 İnhibitörleri.....	36
2.14.2. CTLA-4'ü Hedefleyen Tedaviler.....	37
2.14.3. Araştırma Aşamasındaki Diğer Biyolojik Ajanlar.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araştırmanın Amacı.....	38
3.2. Araştırmanın Tipi.....	38
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı ve Kapsamı	38
3.4. Araştırmaya dahil olma kriterleri;.....	38
3.5. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:.....	38
3.6. Veri Toplama Tekniği ve Araçları.....	39
3.7. Etik kurul izni	39

3.8. İstatiksel Analiz	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Klinik Özellikler	51
4.2. Tümör Özellikleri.....	51
4.3. Metastatik Dağılım.....	52
4.4. Tedavi Özellikleri	52
4.5. Tedaviye Bağlı Toksisiteler	52
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGR Albumin-Globulin Oranı

CR Complete Response (Tam Yanıt)

PD Progressive Disease (Progresif Hastalık)

PR Partial Response (Parsiyel Yanıt)

SD Stable Disease (Stabil Hastalık)



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. TNM'ye göre evreleme tablosu.....	16
Tablo 2. Klinik demografik ve patolojik veriler	41
Tablo 4. Klinik demografik ve patolojik veriler(devam).....	45
Tablo 5. Tedaviye bağlı yan etkiler	47
Tablo 6. Tedavi başlangıcında hastaların laboratuvar değerleri	48
Tablo 7. Birinci basamak tedaviye yanıt.....	50
Tablo 8. Birinci basamak tedaviye yanıt(devam)	53
Tablo 9. Tedaviye yanıt grupları arasında laboratuvar değerleri.....	56
Tablo 10. 1.basamak tedaviye yanıt için tek değişkenli ve çoklu logistik regresyon	59
Tablo 11. Genel sağ kalım için tek değişkenli ve çoklu cox regresyon.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.....	62
Şekil 2.....	63
Şekil 3.....	63
Şekil 4.....	64



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümler arasında önemli bir yer tutmakta olup, özellikle ileri evrelerde prognozu oldukça kötü seyreden malignitelerden biridir. Global Cancer Statistics 2024 verilerine göre mide kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dünya çapında ilk beş kanser arasında yer almaktadır [1]. Tanı anında hastaların yaklaşık %40-50'si metastatik evrede olup bu grupta tedavi yaklaşımı küratif değil, palyatif amaçlıdır [2].

Metastatik mide kanseri (mGC) tedavisinde kemoterapi, sağkalımı uzatmak ve semptomları hafifletmek amacıyla halen birinci basamakta standart yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Günümüzde kullanılan kemoterapi rejimleri arasında fluoropirimidin ve platin bazlı kombinasyonlar (örneğin mFOLFOX-6), üçlü kombinasyonlar (örneğin mDCF: modifiye doksorubisin, sisplatin ve 5-FU), ve hedefe yönelik tedaviler (HER2 pozitif olgularda trastuzumab) öne çıkmaktadır [3-4]. Bununla birlikte, bu rejimlerin sağkalım üzerine etkileri kadar tolerabilite profilleri de klinik karar verme sürecinde kritik rol oynamaktadır.

Özellikle yaşlı ve komorbiditesi yüksek hasta gruplarında tedaviye bağlı toksisiteler, tedaviye devamlılığı sınırlayabilmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle etkinliği kanıtlanmış rejimlerin toksisite profillerinin de dikkatle değerlendirilmesi, hasta bazlı tedavi seçimini daha rasyonel hale getirmektedir [5].

Bu çalışmanın amacı; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2015-1 Mayıs 2025 tarihleri arasında takip edilen 92 metastatik mide kanseri hastalarında birinci basamak tedavi olarak uygulanan rejimlerin etkinliği, birinci basamak tedaviye yanıtı predikte eden faktörler ve genel sağ kalım için bağımsız prediktör faktörleri saptamaktır. Hastaların demografi verilerini(yaş, cinsiyet), boy, kilo, komorbidite, sigara, alkol öyküsü, birinci basamak tedavi öncesi kan parametreleri (hb, plt, wbc,nötrofil, lenfosit,vs), HER2(insan epidermal büyüme faktör reseptörü) durumu, MSI (mikrosatelit instabilitesi)durumu, tanı anındaki klinik evresi, tanı sonrası aldığı tedavileri, tedaviye bağlı gelişen yan etkiler, tanı anında performans durumu, patolojik evresi hastane kayıtlarındaki ve hasta dosyasındaki bilgiler doğrultusunda incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi

Mide kanseri dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Her yıl yaklaşık 1 milyon yeni olgu tespit edilmekte olup, bu hastaların %70-85'i tanıdan sonraki ilk beş yıl içerisinde kaybedilmektedir [6]. Küresel ve ülkeye özgü insidans verileri Dünya Sağlık Örgütü'nün GLOBOCAN veri tabanında yer almaktadır.

Mide kanseri insidansı, dağılımı ve klinik seyri; coğrafi konum, etnik yapı ve sosyoekonomik düzey gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde mide kanseri en sık görülen malignitelerdendir. Bu bölgelerde mide kanseri, kanserle ilişkili ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır [7].

Mide kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık izlenmektedir. Görülme sıklığı dördüncü dekatla birlikte artmakta olup, genellikle altıncı dekatta pik yapmaktadır. Kadınlarda ise bu pik daha ileri yaşlarda görülmektedir [8].

Türkiye'de mide kanseri, erkeklerde beşinci ve kadınlarda altıncı en yaygın kanser türü olarak bildirilmektedir. Kanser ilişkili mortalite açısından bakıldığında, mide kanseri ülkemizde dördüncü sıradaki ölüm nedenidir. Türkiye'de mide kanseri insidansı 100.000 kişide 14,2, mortalitesi ise 12,1 olarak saptanmıştır. Bu değerler, ülkemizi Avrupa'daki en yüksek oranlara sahip ülkelerden biri haline getirmektedir. Ayrıca, Türkiye'de bölgesel dağılıma bakıldığında doğu bölgelerinde, batıya kıyasla daha yüksek oranda mide kanseri vakası rapor edilmiştir [9]. Dünya genelinde mide kanseri insidansı son yıllarda belirgin bir azalma göstermiştir [10]. Bu düşüşte; *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanınması ve tedavisi, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, çevresel risklerin azaltılması ve buzdolabı kullanımının yaygınlaşması gibi faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir [11]. Özellikle buzdolabı kullanımının artması ile gıdaların tuzla korunmasına olan ihtiyaç azalmış, böylece gıda kaynaklı bakteriyel ve fungal kontaminasyon da azaltılmıştır. Ayrıca taze meyve ve sebzeye erişim kolaylaşmış, bu da mide kanseri insidansında azalma sağlamıştır.

Wu ve arkadaşlarının 1978–2005 yılları arasını kapsayan ABD Ulusal Kanser Enstitüsü SEER veri tabanını inceledikleri çalışmalarında, mide kanseri insidansında %34 oranında azalma olduğu bildirilmiştir [12]. Buna karşın son yıllarda histopatolojik alt tiplerde belirgin değişiklikler gözlemlenmektedir. Diffüz tip mide kanseri oranı artarken, intestinal tip kanserlerin oranında azalma saptanmıştır. Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde ise kardiya tümörlerinde 1980’li yıllardan bu yana %23 oranında artış gözlenmiş, mide korpus ve antrum kaynaklı tümörlerde ise düzenli bir azalma saptanmıştır [6-13].

1980–2005 yılları arasında yapılan küresel değerlendirmelerde, mide kanserine bağlı mortalitede genel olarak %3–4 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu düşüşün özellikle Avrupa ülkelerinde daha belirgin olduğu rapor edilmiştir [14].

2.2. Mide Kanseri Etiyolojisi

Mide kanseri; çevresel, genetik ve yaşam tarzı ile ilişkili faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır (15). Etiyopatogeneizde özellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, diyet, tütün kullanımı, geçirilmiş mide cerrahileri ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli çevresel etkiler ön plandadır.

2.2.1. Çevresel Faktörler

Mide kanseri insidansı yüksek olan ülkelere, insidansın düşük olduğu ülkelere göç eden bireylerde mide kanseri gelişme riskinin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, çevresel faktörlerin mide kanseri etiolojisinde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır.

***Helicobacter pylori* Enfeksiyonu**

Helicobacter pylori (H. pylori), gram-negatif, spiral şekilli, flagellalı bir bakteri olup, seçici olarak mide mukozasında kolonize olmaktadır (16). Oral-fekal yolla bulaşan bu enfeksiyon, dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir (17). Dünya Sağlık Örgütü’ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından kesin karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (18).

Özellikle metaplazi ve atrofik gastrit zemininde gelişen mide adenokarsinomlarında bu enfeksiyonun etkisi daha belirgindir (19). H. pylori prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte ve gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olarak saptanmaktadır. Kalabalık yaşam koşulları, düşük hijyen düzeyi ve sosyoekonomik yetersizlikler enfeksiyonun yayılımında etkilidir (20).

H. pylori enfeksiyonu ile mide kanseri arasındaki nedensel ilişki, büyük ölçekli prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (21). Bu enfeksiyonun eradikasyonu sonrasında intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonların görülme sıklığının azalması, söz konusu ilişkiyi desteklemektedir.

Diyetle İlişkisi

Mide kanseri ile diyet arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle aşırı tuz tüketimi ve tuzla korunmuş gıdalar, mide mukozasında hasara neden olarak kanser riskini artırmaktadır (22). Bununla birlikte; işlenmiş et ürünleri, kızartılmış yiyecekler, nitrat ve nitrit içeren salamura besinler de artmış risk ile ilişkilidir (23,24).

Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika’da yapılan vaka-kontrol çalışmalarında meyve ve sebze tüketiminin mide kanseri riskini %30–40 oranında azalttığı gösterilmiştir (25). Özellikle turuncgil tüketiminin düşük olduğu bireylerde riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Lifli gıdaların da koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (27).

Yüksek kalorili diyet, obeziteye bağlı olarak gastroözofageal reflü hastalığı riskini artırmakta ve bu da kardiya ve gastroözofageal bileşke tümörleri ile ilişkilendirilmektedir (28). Göçmen Japon bireylerde yapılan çalışmalarda; göç ettikleri ülkelerde mide kanseri insidansının, Japonya’daki oranlarla göç edilen ülke arasında bir değerde seyrettiği görülmüştür (29). Bu durum, çevresel faktörlerin yanı sıra diyet alışkanlıklarının zamanla değişmesinin de etyopatogeneizde önemli olduğunu göstermektedir.

Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara kullanımı, metaplazi ve displazi gelişimini artırarak mide kanseri riskini belirgin şekilde yükseltmektedir (30). 1997–2006 yılları arasında yapılan çalışmaları

değerlendiren bir meta-analizde, sigara kullanımı ile mide kanseri arasında %95'in üzerinde anlamlı ilişki gösterilmiştir (31). Diğer bir meta-analizde ise günde 30 sigaradan fazla tüketimin mide kanseri riski ile belirgin olarak ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (32).

Alkol tüketiminin tek başına mide kanseriyle olan ilişkisi bazı çalışmalarda net gösterilememekle birlikte, sigara ve alkolün birlikte kullanımının riski sinerjik olarak artırdığı bildirilmiştir (33,34).

Geçirilmiş Mide Cerrahisi

Mide cerrahisi sonrası kanser riski artmaktadır. Özellikle Billroth II operasyonu geçiren bireylerde, operasyon sonrası 15–20 yıl içinde kanser riskinin belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Bu riskin, alkali safra ve pankreatik sıvıların mide mukozasında kronik iritasyona yol açmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (35).

Obezite

Obezite, özellikle kardiya yerleşimli mide kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 olan bireylerde mide kanseri riskinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (36).

Sosyoekonomik Düzey

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde, özellikle distal mide kanseri riski daha yüksektir. Buna karşın, yüksek gelir düzeyine sahip bireylerde proksimal mide kanseri insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37,38).

NSAİİ Kullanımı

Düzenli nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, distal gastrik adenokarsinom gelişimini azaltabilmektedir (39,40). 52.161 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, peptik ülser nedeniyle tedavi alan bireylerde düzenli NSAİİ kullanımının mide kanserine karşı koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır. Bu etkinin özellikle H. pylori ile enfekte bireylerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (40).

Epstein-Barr Virüsü (EBV)

EBV; nazofarenks karsinomu başta olmak üzere birçok malignite ile ilişkilendirilmiştir. EBV'nin mide kanserindeki rolünü inceleyen bir çalışmada, 89 mide kanseri olgusunun 12'sinde EBV pozitifliği saptanmış, buna karşın benign ülseri olan 27 kişilik kontrol grubunda EBV pozitifliğine rastlanmamıştır (41). EBV'ye bağlı mide kanserlerinde genellikle tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde DNA metilasyonu izlenmektedir (42).

İyonize Radyasyon

Hiroşima ve Nagazaki'ye atom bombası atılmasının ardından yapılan çalışmalarda, iyonizan radyasyonun mide kanseri etiyolojisindeki rolü belirgin hale gelmiştir. Thompson ve arkadaşlarının 80.000 kişiyi kapsayan çalışmasında, 2.600 bireyde mide kanseri geliştiği, mide kanseri riski ile maruz kalınan radyasyon dozu arasında lineer bir ilişki bulunduğu ve bu riskin %6.5 olduğu belirlenmiştir (43). Ayrıca, abdominal bölgeye radyoterapi alan testis kanseri ve Hodgkin lenfoma hastalarında mide kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (44).

Diğer Risk Faktörleri

Mide adenokarsinomu gelişme riskini artıran diğer faktörler arasında; 2 cm'den büyük adenomatöz polipler, familial adenomatoz polipozis, Menetrier hastalığı, kronik gastrik ülser ve parsiyel gastrektomi sayılabilir.

2.3. Midenin Prekanseroz Lezyonları

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Kronik gastrit sürecinde, uzun süreli inflamasyon sonucunda gastrik bezlerin kaybı ile karakterize atrofi gelişir. Bu süreç, normal ekzokrin bezlerin yerini bağ dokusunun almasına ve gastrik asit üretiminin azalmasına (hipoklorhidri) neden olur. Artan mide pH'ı, nitrat redüktaz enzimi içeren bakterilerin kolonizasyonuna olanak tanır. Ayrıca, hasarlı dokunun rejenerasyonunu destekleyen epidermal büyüme faktörlerini salgılayan endokrin hücreler de kaybolur (45,47,48). Atrofik gastritli bireylerin yaklaşık %10'unda, 10–20 yıl içinde mide kanseri gelişebilmektedir (49).

İntestinal metaplazi, bir hücre tipinin başka bir hücre tipine dönüşmesiyle karakterize, geri dönüşümlü bir adaptasyon yanıtıdır. Mide mukozasında en sık rastlanan metaplazi şeklidir ve genellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ya da safra reflüsü ile ilişkilidir (19). İntestinal metaplazi insidansı yaşla birlikte artar ve özellikle intestinal tip mide kansinomlarında, diffüz tipe kıyasla daha sık görülmektedir (45,49). Kronik inflamasyona karşı gelişen bu adaptif yanıt, yüksek riskli coğrafi bölgelerde intestinal tip adenokarsinomun öncüsü olarak kabul edilmektedir (45,49).

Hipertrofik Gastrit (Menetrier Hastalığı)

Menetrier hastalığı olarak da bilinen hipertrofik gastrit, nadir görülen ancak maligniteye dönüşüm riski taşıyan bir durumdur. Bu hastalarda mide kanseri gelişme riski yaklaşık %10'dur (47).

Mide Polipleri

Mide polipleri genellikle hiperplastik ve adenomatöz olarak iki gruba ayrılır. Hiperplastik poliplerin çoğunlukla benign olduğu düşünülse de nadiren malign dönüşüm görülebilir. Özellikle 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde kansinom riski artmaktadır. Adenomatöz poliplerde ise çapın 2 cm'yi aşması durumunda malignite riski belirgin şekilde yükselir; bu durum kolon adenomlarına benzer bir risk taşır (50).

Gastrik Displazi

Displazi, mide kanserine dönüşme potansiyeli olan prekanseröz bir lezyondur. Hafif displazilerin %60–70'i gerileyebilirken, orta düzeydeki olguların %10–15'inde ve ileri derecede displazisi olanların %20–80'inde mide kanseri geliştiği bildirilmiştir (46,47). İleri displazide bazı merkezler sık aralıklarla endoskopik izlem önerirken, bazıları doğrudan cerrahi müdahaleyi tercih etmektedir (46). Gastrektomi örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda, hastaların %20–40'ında displaziye rastlanmıştır. Displazinin karsinoma dönüşme oranları; hafif, orta ve ileri düzeyde sırasıyla %21, %33 ve %57 olarak tahmin edilmektedir (46,47).

Kronik Peptik Ülser

Kronik benign peptik ülserler genellikle malign transformasyon göstermez. Ancak malign ülserler zaman zaman benign ülser görünümünde olabilir ve medikal

tedaviye geçici yanıt verebilir. Bu nedenle endoskopik biyopsi tanı açısından önemlidir. İlk biyopsi negatif olsa bile, tedavi sonrası ülserin durumu yeniden değerlendirilmelidir (51). İsveç'te yaklaşık 60.000 ülserli hastanın 9 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada; benign mide ülseri olanlarda gastrik kanser insidansının 1,8 kat arttığı, prepilorik ülserlerde değişmediği, duodenal ülseri olanlarda ise insidansın azaldığı tespit edilmiştir (51).

2.4. Mide Kanseri Histopatolojisi

Mide Tümörlerinin Genel Özellikleri

Mide tümörlerinin büyük çoğunluğu (%95) histopatolojik olarak adenokarsinomdur. Geriye kalan %5'lik bölüm ise mide lenfomaları, yassı hücreli karsinomlar, karsinoid tümörler, leiomyosarkomlar ve adenoakantom gibi daha nadir tümörleri içermektedir [52,53].

Mide duvarındaki invazyon derinliğine göre mide kanserleri, "erken" ve "ileri evre" olarak ikiye ayrılır. **Erken mide kanseri**, tümörün yalnızca mukoza veya submukozada sınırlı kaldığı ve lenf nodu metastazı olup olmamasına bakılmaksızın tanımlanır. **İleri evre mide kanseri** ise tümörün submukozayı aştığı olgulardır [54].

2.4.1. Mide Kanserinin Mikroskopik Sınıflaması

2.4.1.1. Lauren Sınıflaması

Lauren sınıflaması, mide adenokarsinomlarını mikroskopik özelliklerine göre üç gruba ayırır:

- **İntestinal tip** (%70)
- **Diffüz tip** (%25)
- **Belirlenemeyen (indetermine/miks) tip** (%5) [45]

İntestinal tip tümörler, tübüler yapılardan oluşur ve intestinal bezleri andıran yapılar içerir. Genellikle midenin distal bölümünde yerleşir. Sıklıkla *H. pylori* enfeksiyonu, intestinal metaplazi ve atrofik gastrit gibi öncül lezyonlardan gelişir. Yaşlı bireylerde, düşük sosyoekonomik düzeyde ve erkeklerde daha sık görülür (erkek/kadın oranı $\approx 2/1$). Diyet, sigara ve alkol gibi çevresel faktörler etkilidir [6-19].

Diffüz tip ise glandüler yapılar oluşturmada mide duvarını infiltre eder. Taşlı yüzük hücreli yapılar tipiktir. Proksimal mideyi daha sık tutar ve genellikle daha genç yaşta görülür. Ailevi yatkınlık söz konusudur. Kadınlarda biraz daha sık rastlanır ve öncül lezyon bulunmaz. Klinik seyri intestinal tipe göre daha agresiftir; prognoz genellikle kötüdür. Mide duvarının tamamını infiltre edebilen ve *linitis plastica* olarak adlandırılan formu görülebilir [45,55].

Lauren Sınıflaması Özeti:

Tip	Görülme Oranı	Özellikler
İntestinal	%70	Yaşlılarda, çevresel faktörlerle ilişkili, glandüler yapı
Diffüz	%25	Gençlerde, ailevi, taşlı yüzük hücreli yapı
Miks/İndetermine	%5	Net sınıflandırılmayan

2.4.1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması

WHO mide adenokarsinomlarını dört ana histolojik alt tipe ayırır [56]:

1. **Papiller**
2. **Tübüler**
3. **Taşlı yüzük hücreli (signet ring cell)**
4. **Müsinöz**

WHO ayrıca tümörleri diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırır:

- **İyi diferansiye:** Metaplastik yapıya benzeyen ve bez yapısı belirgin olanlar
- **Orta diferansiye:** Bu iki grubun arasında kalanlar
- **Kötü diferansiye:** Hücresel yapıların düzensiz ve farklılaşmamış olduğu grup

Tübüler karsinomlar genellikle iyi diferansiyedir. Taşlı yüzük hücreli tümörler ise kötü diferansiye olarak kabul edilir [57].

2.4.1.3. Diğer Sınıflamalar

Literatürde daha az yaygın olarak kullanılan sınıflamalar arasında Ming, Mulligan, Jass ve Japon Mide Kanseri Derneği (Japanese Gastric Cancer Association) sınıflamaları da yer almaktadır.

2.4.2. Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflaması

2.4.2.1. Borrmann Sınıflaması

1926 yılında tanımlanan Borrmann sınıflaması, mide adenokarsinomlarını makroskopik görünümüne göre beş tipe ayırır [58]:

1. **Tip I (Polipoid/Fungiform Tip):** Ülserasyon göstermeyen, çıkıntılı tümörler
2. **Tip II:** Ülserasyon içeren ve belirgin sınırlarla çevrili lezyonlar
3. **Tip III:** Mide duvarını infiltrate eden ve ülser olan lezyonlar
4. **Tip IV (Linitis Plastica):** Diffüz infiltratif lezyonlar, tüm mideyi tutabilir
5. **Tip V:** Diğer sınıflamalara uymayan, sınıflandırılmayan tümörler

2.5. Mide Kanserinde Klinik Belirti ve Bulgular

Mide kanserli hastaların çoğunluğu, semptomların ortaya çıkmasıyla sağlık kuruluşlarına başvurur. Bu durum, hastalığın genellikle ileri evrede tanı almasına neden olmakta ve cerrahiyle küratif tedavi şansını azaltmaktadır. Erken evre mide kanseri, çoğunlukla spesifik olmayan ve hafif klinik semptomlarla seyreder. Dispepsi, postprandiyal dolgunluk hissi, karın ağrısı gibi belirtiler ön plandadır. Bununla birlikte bazı hastalarda belirgin semptomlar gelişmeden, rutin sağlık kontrolleri sırasında tesadüfen tanı konulabilir [59].

Mide kanserinde en sık karşılaşılan semptomlardan biri kilo kaybıdır. Dewys ve arkadaşlarının 179 ileri evre mide kanserli hastada yaptığı çalışmada, olguların yaklaşık %80'inde tanı öncesinde %10'dan fazla kilo kaybı saptanmıştır. Ayrıca, kilo kaybının hastaların sağkalım süresini olumsuz etkilediği de belirtilmiştir [60,61].

Sık görülen diğer semptomlar arasında bulantı, erken doyma ve epigastrik bölgede geçmeyen künt ağrı yer alır. Tümörün anatomik lokalizasyonu, semptomların farklılık göstermesine neden olur.

- Kardiya bölgesi tümörlerinde, hastalar genellikle yutma güçlüğü veya gıda takılma hissi tanımlar.
- Prepilorik bölgede yerleşen tümörlerde bulantı ve kusma ön plandadır.
- Özofagogastrik bileşke tümörlerinde ise disfaji ya da yalancı akalazya gibi belirtiler gözlenebilir [62].
- İleri evre ya da mide çıkışına yakın yerleşimli tümörlerde intestinal obstrüksiyon gelişebilir.
- Sarılık, asit varlığı veya palpe edilebilen abdominal kitle, hastalığın ileri evresine işaret eder ve genellikle artık küratif cerrahi şansının azaldığını gösterir [63].

Gastrointestinal kanama, mide kanserinde sık görülen mikroskopik bir bulgu olmakla birlikte, bu hastalarda demir eksikliği anemisi her zaman gelişmeyebilir. Bu durum, erken evrede tanıyı zorlaştıran bir faktördür. Hastaların %20'sinden azında hematemez ya da melena gibi belirgin kanamalar görülmektedir [61].

Bazı hastalarda, uzak metastazlar veya paraneoplastik sendromlar ilk bulgu olabilir. Bu bağlamda, aşağıdaki klinik tablolar mide kanserine eşlik edebilir [64–65]:

- Akantozis nigrikans
- Leser-Trélat sendromu (yaygın seboreik keratoz)
- Membranoz nefropati
- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Trousseau sendromu (gezici tromboflebit, hiperkoagulabilite)

Fizik muayene, erken evrede çoğunlukla normaldir. Ancak metastatik veya ileri evre hastalıkta bazı karakteristik bulgular ortaya çıkabilir:

- Epigastrik bölgede kitle
- Hepatomegali
- Sarılmış lenf nodları
- Asit
- Sarılık
- Gezici tromboflebit
- Akantozis nigrikans

Mide kanseri, lenfatik sistem aracılığıyla yayılım gösterebilir. Bu nedenle bazı fizik muayene bulguları, metastatik hastalığın habercisi olabilir:

- Virchow nodülü: Sol supraklavikular lenf nodu büyümesi
- Sister Mary Joseph nodülü: Göbek çevresinde palpabl nodül
- Irish nodülü: Sol aksiller bölgede lenfadenopati
- Krukenberg tümörü: Overlere metastaz
- Cul-de-sac kitlesi: Rektal muayenede hissedilen kitle, genellikle peritoneal yayılımın göstergesidir

2.6. Mide Kanserinde Tanı

2.6.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Mide kanserinin tanısında ilk tercih edilen ve en etkili yöntem üst gastrointestinal endoskopidir. Bu yöntem hem primer tümörün doğrudan gözlenmesini hem de doku örneklerinin alınmasını sağlar. Ayrıca tümörün anatomik lokalizasyonu hakkında detaylı bilgi verir. Özofagus, mide ve duodenum bölgesindeki lezyonların tespitinde oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak invaziv olması ve hastada anksiyete yaratabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Endoskopik biyopsi, erken evre tümörlerin saptanması ve histopatolojik doğrulama açısından temel bir tanı aracıdır [66].

2.6.2. Baryumlu Kontrastlı Grafi

Bazı tümörlerde, özellikle mide duvarını diffüz biçimde infiltrate eden linitis plastica gibi olgularda endoskopik biyopsiler yetersiz kalabilir. Bu tür durumlarda baryumlu grafi, dolum defektleri ve mukozal düzensizliklerin gösterilmesinde yararlı olabilir. Ancak bu yöntem, modern tanı araçlarına göre daha az tercih edilmekte ve %50'ye kadar yanlış negatif sonuç verebilmektedir [67,68].

2.6.3. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS, tümörün mide duvarına invazyon derinliğini ve perigastrik lenf nodu tutulumu gibi parametreleri değerlendirmede oldukça etkilidir. Özellikle T1 evresindeki tümörlerde histolojik derinliğin belirlenmesinde kullanılır. Bununla

birlikte submukozal yerleşimli lezyonlarda ve lenfomaların değerlendirilmesinde de faydalıdır. Neoadjuvan tedavi planlaması öncesinde evrelemede rol oynamaktadır [69–70].

2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve PET-BT

BT, MRG ve PET-BT gibi görüntüleme yöntemleri, genellikle tanı konulduktan sonra evreleme amacıyla kullanılır.

- **BT**, özellikle abdominopelvik bölgede tümör yayılımı, karaciğer metastazı ve lenf nodu tutulumunu göstermede tercih edilir. 5 mm üzerindeki lezyonları tespit etmede oldukça etkilidir; ancak daha küçük metastazlar gözden kaçabilir [71].
- **MRG**, lokal invazyonun ve perigastrik yumuşak doku yayılımının değerlendirilmesinde değerlidir. Çeşitli çalışmalarda serozal invazyonu tespit etmede duyarlılığı %89–93, özgüllüğü ise %91–100 arasında bildirilmiştir [72].
- **PET-BT**, sistemik yayılımın (özellikle uzak metastazların) gösterilmesinde BT'ye göre daha duyarlıdır. Ancak münöz ve taşlı yüzük hücreli tiplerde FDG tutulumu düşük olduğu için duyarlılığı azalmaktadır. FDG PET'in lenf nodu değerlendirmesindeki duyarlılığı %55 civarında iken, özgüllüğü %90'ın üzerindedir. Aynı zamanda tedaviye yanıtın takibi açısından metabolik aktivitenin gösterilmesinde de yararlıdır [73–74].

2.6.5. Laparoskopi

Laparoskopi, BT ve EUS'a kıyasla daha invaziv bir yöntem olmakla birlikte, periton yüzeyi, karaciğer kapsülü ve lokal lenf nodlarının doğrudan incelenmesine olanak tanır. Bu sayede BT ile tespit edilemeyen 5 mm altındaki metastazlar da gözlemlenebilir. Ayrıca laparoskopi sırasında peritoneal sıvıdan örnek alınarak sitolojik inceleme yapılabilir. Ancak uzak metastazların değerlendirilmesinde sınırlı rol oynamaktadır [75].

2.6.6. Tümör Belirteçleri

Serumda karsinoembriyonik antijen (CEA), CA 19-9, CA 72-4 ve CA 125 gibi tümör belirteçleri mide kanserinde yüksek saptanabilir. Ancak bu belirteçlerin tanısal duyarlılık ve özgüllükleri oldukça düşüktür. Dolayısıyla, tanı aracı olarak kullanılmaları önerilmemektedir. Yine de bu belirteçler, hastalık evresi ile korelasyon gösterebilir ve tedavi takibinde, nükslerin erken saptanmasında yardımcı olabilir. Özellikle ileri evre hastalıkta CEA düzeyleri %20–60 oranında artış gösterebilirken, erken evrede genellikle normal sınırlarda kalır [76,77].

2.7. Mide Kanserinde Evreleme

Mide kanserinin evrelemesinde en yaygın kullanılan sistem Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemidir. Bu sistemin 8. baskısı 2017 yılında yayımlanmıştır ve hem tanı hem de tedavi sürecinin planlanmasında kritik rol oynamaktadır [78].

TNM sistemi;

- T (tümör): Primer tümörün mide duvarındaki invazyon derinliğini,
 - N (nod): Bölgesel lenf nodu metastazı varlığını ve sayısını,
 - M (metastaz): Uzak organ metastazı varlığını, esas olarak evrelemeyi tanımlar.
- Klinik ve patolojik evreleme bu parametrelere göre yapılır ve hastanın prognozunu belirlemede önemli bir rol oynar [54].

2.7.1. Lenfatik Yayılım

Mide kanseri, lenfatik sistem aracılığıyla geniş bir lenf nodu ağına yayılabilir. Bölgesel lenf nodları; büyük kurvatur, küçük kurvatur, büyük ve küçük omentum, gastroduodenal, gastroepiploik, sol gastrik, hepatik, çölyak ve pankreatikoduodenal nodları içerir. Splenik ve pankreatik lenf nodları da bu kategoriye dahildir. Ancak hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mezenterik ve paraaortik lenf nodlarına olan yayılım, uzak metastaz olarak değerlendirilir [79,80].

2.7.2. Özofagogastrik Bileşke Tümörlerinde Sınıflandırma

2010 yılında yapılan değişiklikle özofagus ve mide kanserleri arasındaki anatomik sınır yeniden tanımlanmıştır. Tümör merkezi özofagogastrik bileşkeden proksimal mideye 2 cm'den daha uzaksa **özofagus kanseri**, 2 cm'den daha yakınsa **mide kanseri** olarak sınıflandırılır [81].

2.7.3. Klinik TNM Evreleme Sistemi (AJCC/UICC, 8. baskı)

2.7.3.1. Primer Tümör (T)

- **Tx**: Primer tümör değerlendirilemez.
- **T0**: Primer tümör saptanmaz.
- **Tis**: Karsinoma in situ (lamina propriada sınırlı, invazyon yok).
- **T1**: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza içinde sınırlı.
 - **T1a**: Lamina propria veya muskularis mukozaya sınırlı.
 - **T1b**: Submukozaya invazyon.
- **T2**: Muskularis propriaya invazyon.
- **T3**: Subserozaya invazyon.
- **T4a**: Serozaya (visseral periton) invazyon.
- **T4b**: Komşu yapılara invazyon.

2.7.3.2. Bölgesel Lenf Nodu (N)

- **Nx**: Değerlendirilemez.
- **N0**: Lenf nodu metastazı yok.
- **N1**: 1–2 lenf nodunda metastaz.
- **N2**: 3–6 lenf nodunda metastaz.
- **N3a**: 7–15 lenf nodunda metastaz.
- **N3b**: 16 veya daha fazla lenf nodunda metastaz.

2.7.3.3. Uzak Metastaz (M)

- **M0**: Uzak metastaz yok.
- **M1**: Uzak metastaz mevcut.

Tablo 1. TNM'ye göre evreleme tablosu

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1–T2	N0	M0
IIA	T1–T2	N1–N3	M0
IIB	T3–T4a	N0	M0
III	T3–T4a	N1–N3	M0
IVA	T4b	Herhangi N	M0
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.8. Mide Kanserinde Yayılım

Mide kanseri, anatomik ve biyolojik özellikleri gereği çeşitli yollarla çevre doku ve organlara yayılım gösterebilir. Yayılım yolları genel olarak dört başlık altında sınıflandırılmaktadır: direkt invazyon, lenfatik, hematojen ve peritoneal yayılım.

Direkt Yayılım

Tümör, komşu anatomik yapılara doğrudan invazyon gösterebilir. Bu yayılım genellikle mide duvarının tam kat tutulumu sonrası gerçekleşir. Proksimalde özofagus, distalde ise duodenum bu yayılımın sık görüldüğü komşu yapılardır. Ayrıca omentum, pankreas, karaciğer hilusu, dalak hilusu, transvers kolon, diyafram ve ön karın duvarı gibi yapılara doğrudan invazyon söz konusu olabilir [54].

Lenfatik Yayılım

Lenfatik sistem, mide kanserinin en sık metastaz yaptığı yolların başında gelir. Tümörün lenf nodlarına yayılma olasılığı, özellikle lezyonun 4 cm'den büyük olması, submukozal invazyon varlığı ve düşük derecede diferansiyasyon göstermesiyle artar. Lenfatik yayılım sıklığı açısından intestinal ve diffüz tip tümörler arasında belirgin bir fark gözlenmemektedir [54].

Hematojen Yayılım

Mide kanseri, hematolojik yolla sistemik yayılım da gösterebilir. En sık metastaz organı karaciğerdir. Bunun dışında akciğerler, kemik dokusu, adrenal bezler, deri, uterus ve over gibi organlara da metastaz gelişebilir. Özellikle intestinal tip mide kanserleri, diffüz tipe göre karaciğer metastazı geliştirmeye daha yatkındır [55].

Peritoneal Yayılım

Tümörün serozaya ulaşip peritona geçmesi sonucu peritoneal yüzeylere yayılım görülebilir. Bu yayılım klinikte asit, omental nodüller, pelvik çöküntü (cul-de-sac) tutulumu veya bilateral over metastazı (Krukenberg tümörü) şeklinde kendini gösterebilir. Sitolojik incelemelerde periton sıvısında malign hücrelerin varlığı, bu yayılımın tanısında önemli ipuçları verir. Diffüz tip adenokarsinomlar, peritoneal yayılım açısından daha yüksek risk taşımaktadır [55].

2.9. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler

Mide kanseri, genellikle geç evrede tanı alması nedeniyle düşük sağkalım oranlarına sahip bir malignitedir. Geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalarda, 5 yıllık sağkalım oranının yalnızca %8 civarında olduğu bildirilmiştir [55-82]. Prognozu etkileyen faktörler genel olarak üç ana grupta toplanmaktadır:

- Hasta ile ilişkili faktörler
- Tümör ile ilişkili faktörler
- Tedavi ile ilişkili faktörler

2.9.1. Hasta ile İlişkili Faktörler

Yaş:

Bazı çalışmalar genç yaştaki hastalarda prognozun daha kötü olduğunu ortaya koymuştur. Bu hasta grubunda, hastalığın daha ileri evrede tanı aldığı ve diffüz tip tümörlerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir [83,84].

Cinsiyet:

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülse de cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi tam olarak net değildir [3].

Vücut Kitle İndeksi (VKI):

Düşük VKI, bazı çalışmalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Özellikle ileri evre hastalarda VKI <18.5 olan bireylerde sağkalımın belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir [85,86].

Performans Durumu:

Hastaların genel durumunu belirlemede en sık kullanılan ölçeklerden biri **ECOG performans skalası**dır. ECOG skorunun artması, yaşam kalitesi ile birlikte sağkalımı da olumsuz yönde etkiler [3].

Kilo Kaybı:

Tanı öncesi dönemde %5'in üzerinde kilo kaybı olan hastalarda erken mortalite riski artar. Bu, genellikle tümöre bağlı iştahsızlık ve metabolik değişikliklerin sonucudur [60].

Laboratuvar Bulguları:

Preoperatif düşük serum albümin ve hemoglobin düzeyleri, kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir. Ayrıca yüksek CRP ve nötrofil seviyeleri de sağkalımın olumsuz olduğunu işaret edebilir [87,88].

2.9.2. Tümör ile İlişkili Faktörler

Evre:

TNM evreleme sistemi mide kanserinde prognozu belirlemede en önemli parametredir. Evre 4 hastalarda 5 yıllık sağkalım %20'nin altındadır [54].

Tümör Lokalizasyonu:

Distal yerleşimli (antrum) tümörler, proksimal tümörlere göre daha erken evrede tanı alır ve daha iyi prognoz gösterir. Proksimal tümörler daha derin invazyon ve sık lenf nodu metastazı nedeniyle daha kötü seyirlidir [89–90].

Histolojik Tip ve Diferansiyasyon:

Lauren sınıflamasına göre diffüz tip mide kanserleri, intestinal tipe göre daha kötü

prognoza sahiptir. Özellikle taşlı yüzük hücreli alt tip, daha agresif seyirli olup sağkalımı olumsuz etkiler [53].

Perinöral İnvazyon:

Tümör musküler tabaka ile sınırlı olsa dahi perinöral invazyon varlığı kötü prognozla ilişkilidir [91].

Lenf Nodu Tutulumu:

Lenf nodu tutulumu, tümör yayılımının en önemli göstergelerindendir. Tutulum arttıkça sağkalım oranı düşmektedir. Lenf nodu negatif hastalarda 5 yıllık sağkalım %50'ye kadar çıkarken, pozitif olanlarda %10'a kadar düşer [92].

HER-2 Pozitifliği:

HER-2 (c-erb-B2) ekspresyonunun prognozla ilişkisi konusunda çalışmalar çelişkilidir. Bazı veriler, HER-2 pozitifliğini kötü prognozla ilişkilendirirken; bazı çalışmalar ise bu ilişkiyi doğrulamamıştır [93].

2.9.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler

Küratif Cerrahi Rezeksiyon:

Mide kanserinde küratif rezeksiyon uygulanabilen hastalarda yaşam süresi anlamlı şekilde uzamaktadır. Mikroskopik ve makroskopik tümörün tamamen çıkarılması prognozu belirleyen en önemli parametrelerden biridir. Küratif cerrahi yapılan hastalarda sağkalım süresi 35–75 ay arasında değişirken, palyatif cerrahi geçiren hastalarda bu süre 3–11 ay ile sınırlıdır [94].

2.10. Mide Kanseri Tedavisi

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Metastaz yapmamış mide kanserinde temel tedavi yaklaşımı, yeterli mide rezeksiyonunun yanında etkili bir lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilmesidir. Bu cerrahi işlemlere gerektiğinde adjuvan tedaviler de eklenmektedir.

Avrupa ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de erken evre mide kanseri oranı %10'un altındadır. Bu evrede küratif tedavinin temelini R0 rezeksiyon ile cerrahi eksizyon oluşturmaktadır. Gastrektominin kapsamı tümörün mide içindeki lokalizasyonuna göre belirlenir; çoğu olguda total veya subtotal gastrektomiye D2 düzeyinde lenf nodu diseksiyonu eşlik etmektedir. Bununla birlikte, ileri yaş, tanıda gecikme, hastalığın ileri evrede olması, kaşeksi ve tedaviye rağmen nüks gibi durumlar, morbidite riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır (95).

Lokal ileri evre ya da uzak metastazı olan hastalarda ise küratif cerrahi mümkün değildir. Bu hastalarda cerrahi yalnızca palyatif amaçla uygulanabilmektedir (3).

2.10.2. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedaviler

2.10.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedaviler, cerrahi öncesinde uygulanan ve tümör hacmini küçültmeyi hedefleyen yaklaşımlardır. Bunun yanında mikrometastazların ortadan kaldırılması ve tümörün kemoterapiye olan yanıtının değerlendirilmesi açısından da önemlidir (95).

Neoadjuvan kemoterapi, özellikle lokal olarak ilerlemiş tümörlerde evre azaltıcı etkisi ile küratif cerrahinin başarısını artırmak amacıyla uygulanmaktadır. Görünüşte rezeksiyona uygun olmayan ancak metastatik özellik göstermeyen hastalarda da kullanılabilir. Faz 2 çalışmalarda, neoadjuvan kemoterapinin anrezektabl mide kanserinde %40-78 oranında rezektabilite sağladığı bildirilmektedir (82).

Batı ülkelerinde mide kanseri vakalarının büyük çoğunluğu lokal ileri evrededir ve hastaların yaklaşık yarısında küratif rezeksiyon gerçekleştirilebilmektedir (96). Bu yüksek riskli hasta grubu için neoadjuvan kemoterapi, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini uzatabilecek en etkili stratejilerden biri olarak öne çıkmaktadır (97).

Neoadjuvan kemoterapi endikasyonları arasında; T4b evresi, büyük lenf nodları, linitis plastika ve endoskopide midenin üçte ikisinden fazlasını tutan büyük tümörler yer almaktadır (95).

2.10.2.2. Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Cerrahi öncesi uygulanan kombine kemoterapi ve radyoterapi genellikle özofagus, gastroözofageal bileşke (EGJ) ve mide kardiya kanserlerinde tercih edilmektedir. Bu yaklaşım, lokal ileri evre hastalarda hem rezektabilite oranını artırmakta hem de lokal kontrol sağlamaktadır.

Sisplatin, 5-fluorourasil (5-FU) ve lökovorin ile uygulanan indüksiyon kemoterapisini takiben infüzyonel 5-FU içeren preoperatif kemoradyoterapi ile yapılan faz 2 çalışmalarda, yüksek oranda patolojik tam yanıt elde edildiği raporlanmıştır (98).

2.10.2.3. Adjuvan Kemoterapi

Küratif mide rezeksiyonu sonrası, N1 hastalığı bulunan (örneğin T1N1 evre IB) ya da T3-T4 evresinde N0 olan hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Ancak adjuvan tedaviye hangi hastaların en uygun olduğuna dair kriterler henüz netlik kazanmamıştır. Özellikle evre IB ve T2N0 hastalarında uygulamanın gerekliliği hâlâ tartışmalıdır.

Çeşitli meta-analizler, perioperatif veya postoperatif uygulanan kemoterapinin sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir (99). Adjuvan tedavide en etkili kemoterapi rejimi henüz kesin olarak tanımlanmamıştır. Kabul gören rejimler arasında, MAGIC çalışmasında kullanılan ECF (epirubisin, sisplatin, 5-FU), CLASSIC çalışmasında yer alan kapesitabin/oksaliplatin ve Asya ülkelerinde sıkça tercih edilen S-1 bulunmaktadır.

2.10.2.4. Adjuvan Kemoradyoterapi

Adjuvan tedavi alması gereken hastalarda, eğer yeterli düzeyde D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanmamışsa, yalnızca kemoterapi yerine kemo radyoterapi tercih edilmektedir. Türkiye’de adjuvan tedavi planlaması, Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) yönergeleri doğrultusunda yapılmaktadır. Bu rehberde göre, postoperatif kemo radyoterapi, >T1 evresi veya N+ hastalığı olan ve yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılmamış hastalara önerilmektedir (95).

2.10.3. Lokal İleri Unrezektabl Hastalıkta Tedavi

Metastaz saptanmamış, lokal ileri evredeki ancak rezeksiyona uygun olmayan mide kanserlerinin tedavisinde izlenecek en etkili yöntem henüz netleşmemiştir. Bu hasta grubunda genellikle metastatik mide kanserinde kullanılan sistemik kemoterapi protokolleri ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Başlangıçta rezektabl olmayan bazı olgularda, kemoterapiye yanıt sonrasında cerrahi rezeksiyon mümkün hale gelebilmektedir.

Bununla birlikte, uzak metastazı olmayan lokal ileri evre mide kanserli olgularda, neoadjuvan kemoterapinin kesin yararına dair veriler yetersizdir. Mevcut bazı çalışmalarda, bu tür hastalarda cerrahi öncesi kemoterapi kullanımı araştırılmış olup (120-101), bazı rezektabl olmayan olgularda kemoterapi sonrası potansiyel küratif cerrahi şansı doğabildiği bildirilmiştir. Ancak bu grupta elde edilen patolojik tam yanıt oranları %5–15 gibi sınırlı düzeyde kalmakta ve tedaviye bağlı toksisite oranları dikkat çekici düzeydedir (101).

2.10.4. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanseri Sistemik Monoterapi

İleri evre mide kanseri hastalarında kemoterapi, genellikle palyatif amaçla uygulanmaktadır. Kemoterapinin genel sağkalıma olan katkısı sınırlı olsa da, destek tedaviyle karşılaştırıldığı meta-analizlerde sağkalım açısından üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Bu analizlerde birinci basamakta uygulanan kombinasyon kemoterapilerinin, tek ajan tedavilere göre daha yüksek sağkalım sağladığı da belirtilmiştir (102).

1990'ların başına kadar ileri evre mide kanserinde tekli kemoterapide mitomisin C, metotreksat, 5-fluorourasil (5-FU), etoposid, sisplatin, doksorubisin ve bleomisin gibi ajanlar yaygın şekilde kullanılmıştır. Ancak bu ilaçlarla sağlanan yanıt genellikle kısa sürelidir ve tam yanıt oldukça nadirdir (103). Karboplatin, sisplatin kadar sık incelenmemiştir ve mevcut verilerle sisplatine göre daha düşük etkinlik göstermektedir (104–105).

Yeni nesil kemoterapi ajanları ile yapılan çalışmalarda, yanıt oranlarında eski ajanlara kıyasla sınırlı artış sağlanmış olsa da tedaviye bağlı toksisiteler genellikle belirgindir. Ortalama sağkalım süreleri ise çoğu çalışmada dokuz ayı geçmemiştir. Monoterapi rejimlerinde kullanılan modern ajanlar arasında taksan grubu (paklitaksel, dosetaksel), irinotekan ve vinorelbin sayılabilir (106–107).

Tek ajan kemoterapi çalışmaları 5-FU için %21, kapesitabin için %26, sisplatin için %19, dosetaksel için %19 ve irinotekan için %23 oranında yanıt bildirmiştir (108).

5-Fluorourasil (5-FU)

5-FU, mide kanseri tedavisinde en sık tercih edilen kemoterapi ajanıdır. Tek başına veya kombine protokollerle kullanılabilir. Monoterapide yanıt oranı %20 civarındadır. Yaygın yan etkiler arasında orta dereceli miyelosüpresyon, mukozit ve ishal yer almaktadır.

Taksanlar ve İrinotekan

Taksan grubu (paklitaksel ve dosetaksel) ile irinotekan, özellikle özofagus ve mide karsinomlarında denenmiş yeni nesil kemoterapi ajanlarıdır (109–110). Yanıt oranları nispeten yüksek olmakla birlikte, ciddi toksisiteler sık görülmektedir. Örneğin, gastroözofageal kanserlerde dosetaksel kullanımına ilişkin bir çalışmada yanıt oranı %19,1 olarak bildirilmiş ve en sık görülen toksisiteler alerjik reaksiyonlar, alopesi, nötropeni ve ödem olmuştur. Alerjik reaksiyon sıklığı ise %25'e kadar çıkabilmektedir (111).

İrinotekan, monoterapi olarak %15–25 oranında yanıt sağlamakta; ancak esas etkinliği kombinasyon tedavilerinde öne çıkmaktadır (112). Daha önce tedavi edilmemiş hastalarla yapılan iki ayrı çalışmada irinotekan sırasıyla %14 ve %20

oranlarında yanıt ile ilişkilendirilmiştir (113, 114). Tek ajan paklitaksel veya dosetaksel kullanımında %15–24 arasında yanıt oranları elde edilmiştir (109, 115–116).

Oral Floropirimidinler

Oral yolla uygulanan çeşitli floropirimidinler %41'e kadar yanıt oranı bildirmiştir; ancak sağkalım süresi çoğu zaman dokuz ayın altında kalmıştır (117–124).

Kapesitabin, tümör dokusundaki özgün üç aşamalı enzimatik aktivasyon yoluyla aktif hale gelen bir oral floropirimidindir. Karaciğerde ilk metabolizma basamağına uğradıktan sonra, tümörlerde daha yoğun bulunan timidin fosforilaz enzimi aracılığıyla aktif forma dönüşür (125).

İleri evre mide karsinomunda kapesitabin, üç haftalık döngüde 14 gün boyunca günde iki kez 1250 mg/m² dozda uygulandığında %28 yanıt ve %36 oranında stabil hastalık sağlamıştır (117). Ancak proton pompası inhibitörleri ile kullanılmaması önerilir, çünkü yüksek gastrik pH seviyeleri ilacın çözünürlüğünü ve emilimini azaltabilir (126).

S-1, üç bileşenli bir oral floropirimidin türevidir: ftorafur (tegafur), gimerasil ve oterasilin (127). Ftorafur, aktif 5-FU'nun ön ilacı; gimerasil ise 5-FU'nun yıkımını önleyen bir DPD inhibitörüdür. Oterasil, barsakta FU'nun istenmeyen fosforilasyonunu inhibe ederek yan etkileri azaltmayı hedefler.

S-1, sisplatin veya paklitaksel ile tedaviye dirençli hastalarda dahi etkili olup iyi tolere edilmektedir (124). Ancak düşük performans durumuna sahip hastalarda etkinliği sınırlı bulunmuştur (128).

Faz 3 klinik çalışmalarda S-1, kapesitabin ve infüzyonel 5-FU arasında benzer etkinlik düzeyleri gösterilmiştir.

2.10.5. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Kombinasyon Kemoterapi Protokolleri

Birinci Basamak Tedavi

İleri evre mide kanserinde sistemik kemoterapinin temel hedefi; hastaların yaşam kalitesini artırmak, tümöre bağlı semptomları hafifletmek ve genel sağkalımı uzatmaktır. Yapılan meta-analizler, bu hasta grubunda palyatif kemoterapinin sağkalım üzerinde anlamlı bir yarar sağladığını ortaya koymuştur (129–130).

Kemoterapi ile destekleyici tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran üç çalışmanın meta-analizine göre, sadece destek tedavisi verilen hastalara kıyasla kemoterapi uygulananlarda anlamlı sağkalım avantajı saptanmıştır (HR: 0.3, %95 CI: 0.24–0.55). Bu analizlerde kemoterapi, ortalama genel sağkalımı 4.3 ila 11 ay arasında artırmıştır (102).

HER-2 negatif ileri evre mide kanseri hastalarında, halen evrensel kabul görmüş birinci basamak kemoterapi protokolü bulunmamaktadır. Ancak HER-2 pozitif tümör varlığında, eğer kontrendikasyon yoksa, sitotoksik kemoterapiye trastuzumab eklenmesi önerilmektedir.

Mide kanserine karşı etkili olduğu bilinen çeşitli sitotoksik ajanlar mevcuttur. Bunlar arasında floropirimidinler, platin türevi ilaçlar (sisplatin, oksaliplatin), taksanlar (paklitaksel, dosetaksel) ve irinotekan yer alır. Ayrıca trastuzumab, HER-2 pozitif hastalarda bu ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır.

Performans durumu iyi olan, düşük komorbiditeye sahip hastalarda; floropirimidin, oksaliplatin ve dosetaksel içeren üçlü kombinasyon rejimleri tercih edilebilir. Ancak ileri yaş, zayıf performans durumu veya belirgin komorbiditeleri bulunan bireylerde ise monoterapi yaklaşımı daha uygun görülmektedir. Bu grup için önerilen ajanlar arasında lökovorin modülasyonlu 5-FU, tek ajan kapesitabin, irinotekan veya haftalık düşük doz taksanlar yer almaktadır. Alternatif olarak, düşük doz kapesitabin ile oksaliplatin kombinasyonu da uygulanabilir.

HER-2 Negatif Mide Adenokarsinomunda Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri

Tedavi yaklaşımı — pMMR/MSS, HER2 negatif mide ve özofagus adenokarsinomu olan hastalar için, tedavi seçimi PD-L1 ve CLDN18.2'nin tümör ekspresyonuna göre yapılır. İleri evre mide ve özofagus adenokarsinomunda, çalışmalar PD-L1 ekspresyonuna (yani CPS) göre OS yararının bir gradyanı olduğunu göstermektedir; bu, en yüksek CPS'ye sahip olanlarda klinik olarak en anlamlıdır.

CPS ≥ 5 olan hastalar için, CDLN18.2 ekspresyonundan bağımsız olarak, kemoterapiye immünoterapi eklenmesi öneriliyor.

Nivolumab artı fluorourasil ve oxaliptatin: Açık etiketli bir faz III çalışmada (CheckMate 649), daha önce tedavi edilmemiş HER2 negatif, ilerlemiş/rezeke edilemeyen veya metastatik mide, GEJ veya özofagus adenokarsinoması olan hastalara ikili kemoterapi rejimine karşı ikili kemoterapi artı nivolumab kollarına rastgele atanmıştır. Nivolumab kolu genel ve progresyonsuz sağ kalımı iyileştirmiştir ve daha yüksek objektif yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Bu fayda özellikle CPS ≥ 5 olan hastalarda daha belirgindir.(118)

Pembrolizumab artı fluorourasil ve platin: Çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (KEYNOTE-859), kemoterapiye pembrolizumab ilavesinin OS ve PFS'yi iyileştirdiği ve yanıt oranını artırdığı görülmüştür bu fayda özellikle CPS ≥ 10 hastalarda belirgindir.(119)

Tislelizumab artı fluorourasil ve platin: Çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (RATIONALE-305), kemoterapiye tislelizumab ilavesinin OS ve PFS'yi iyileştirdiği görülmüştür bu fayda özellikle CPS ≥ 10 hastalarda belirgindir.(120)

CPS 5'ten az, CLDN18.2 pozitif: bu hastalarda zolbetuximaba erişim sağlanabiliyorsa kemoterapi artı zolbetuximab önerilmektedir.

Zolbetuximab, malign transformasyon sonrası mide ve GEJ kanserleri tarafından farklı şekilde maruz kalan normal mide/GEJ mukozal hücrelerinde özel olarak eksprese edilen bir sıkı bağlantı proteini olan CLDN18.2'yi hedefleyen bir monoklonal antikordur (121)

Zolbetuximab artı FOLFOX: Plasebo kontrollü, çift kör faz III çalışmada (SPOTLIGHT), daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya rezeke edilemeyen, HER2-negatif, CLDN18.2-pozitif mide veya GEJ adenokarsinomlu hastalarda FOLFOX'a zolbetuximab eklenmesi PFS ve OS yi iyileştirmiştir.(122)

Zolbetuximab artı CAPOX – Plasebo kontrollü, çift kör faz III çalışmada (GLOW), daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya rezeke edilemeyen, HER2-negatif, CLDN18.2-pozitif gastrik veya GEJ adenokarsinomlu hastalarda CAPOX a Zolbetuximab eklenmesi PFS ve OS yi iyileştirmiştir.(123)

CPS 5'ten az, CLDN18.2 negatif: bu hastalarda ve zolbetuximaba erişimi olmayan hastalarda kemoterapi önerilmektedir.

İleri evre gastrik adenokarsinomlu hastalarda kemoterapi protokolü seçiminde ampirik yaklaşım ön plandadır. Tedaviye uygun, agresif kemoterapiyi tolere edebilecek hastalarda genellikle platin bazlı ve floropirimidin içeren rejimler önerilmektedir.

Bu hasta grubu için kabul edilebilir ilk basamak tedavi protokolleri şunlardır:

- **FOLFOX:** Oksaliplatin, lökovorin ve bolus ya da infüzyonel 5-FU
- **XELOX / CAPOX:** Oksaliplatin + oral kapesitabin
- **ECF:** Epirubisin, sisplatin ve infüzyonel 5-FU
- **ECX:** Epirubisin, sisplatin ve kapesitabin
- **EOX:** Epirubisin, oksaliplatin ve kapesitabin
- **DCF / TCF:** Dosetaksel, sisplatin ve infüzyonel 5-FU
- **Modifiye DCF:** Düşük doz dosetaksel, sisplatin ve FU
- **FOLFIRI:** İrinotekan, lökovorin ve bolus ya da infüzyonel 5-FU

Bunlara ek olarak, **S-1** ile birlikte sisplatin kombinasyonu da, santral venöz erişim gerektirmeyen pratik bir birinci basamak tedavi alternatifi olarak değerlendirilmektedir.

2.11. Sisplatin Kombinasyonları

2.11.1. Sisplatin ve 5-Fluorourasil (5-FU)

Sisplatin ve 5-FU kombinasyonu, etkinliği ve toksik etkileri iyi bilinen bir rejim olması nedeniyle hem lokalize hem de metastatik özofagus kanserinde yaygın olarak tercih edilmektedir.

Lokal ileri evre veya metastatik özofageal skuamöz hücreli karsinom (SCC) olan 88 hasta üzerinde gerçekleştirilen randomize bir faz 2 çalışmada, hastalara tek ajan sisplatin (21 günde bir 100 mg/m²) veya aynı dozda sisplatinle 5 gün süreyle 1000 mg/m²/gün sürekli infüzyon şeklinde verilen 5-FU kombinasyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada ikili tedavi grubunda yanıt oranı daha yüksek bulunmuş (%35 vs. %19), ancak medyan sağkalım (33 hafta vs. 28 hafta) ve bir yıllık sağkalım oranları (%34 vs. %27) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, sisplatin ve 5-FU kombinasyonu uygulanan grupta tedaviye bağlı mortalite %17 olup, ölümler genellikle sepsis ve serebrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak gerçekleşmiştir (131).

2.11.2. Sisplatin ve Kapesitabin

Sisplatin ile kapesitabin kombinasyonu ileri evre mide kanserinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir ve bazı Kuzey Amerika merkezli klinik çalışmalarda karşılaştırma kolu olarak kullanılmıştır.

İleri evre gastrik kanserli hastalar üzerinde yapılan faz II bir çalışmada bu kombinasyonun objektif yanıt oranı (ORR) %54,8 olarak rapor edilmiştir. Bulgular, sisplatin ve kapesitabin kombinasyonunun bu hasta grubunda etkili ve tolere edilebilir olduğunu göstermektedir (132).

FU içeren kombinasyonlarla yapılan iki ayrı randomize çalışmanın meta-analizi, kapesitabin kombinasyonlarının daha yüksek yanıt oranları ve daha iyi genel sağkalım sonuçları sağladığını ortaya koymuştur (133).

2.11.3. Sisplatin ve S-1

S-1; ftorafur (tegafur), gimerasil (dihidropirimidin dehidrojenaz [DPD] inhibitörü) ve oterasilin (potasyum oksonat) içeren bir oral floropirimidin türevidir. Gimerasil, 5-FU'nun gastrointestinal yıkımını engelleyerek yarı ömrünü uzatırken; oterasilin, intestinal toksisiteyi azaltmaya yöneliktir.

Sisplatin ile kullanıldığında özellikle Asyalı hastalarda yüksek etkinlik göstermektedir (133-134). Bu kombinasyon, mide kanseri tedavisinde etkili ve klinik olarak uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilmiştir.

2.11.4. Epirubisin, Sisplatin ve Florourasil (ECF)

ECF rejimi; epirubisin, sisplatin ve infüzyonel 5-FU'dan oluşur ve ileri evre mide kanseri tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. 128 hastayı kapsayan bir çalışmada bu rejim ile %71 oranında tümör yanıtı elde edilmiştir (134).

Son dönem çalışmalarda ise infüzyonel FU'nun, lökovorin modülasyonu (örneğin FOLFOX protokolü) veya kapesitabin ile sisplatin kombinasyonları şeklinde uygulanmasının, geleneksel bolus FU + sisplatin protokollerine kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (135–137).

2.12. Oksaliplatin, İrinotekan ve Taksan Bazlı Kemoterapi Kombinasyonları

2.12.1. Oksaliplatin Kombinasyonları

Oksaliplatin içeren kombinasyon rejimleri, öncelikle metastatik kolorektal kanser tedavisinde yaygın şekilde kullanılmakla birlikte, özofagogastrik tümörlerde de etkili bulunmuştur. FOLFOX, EOF, XELOX (CAPOX), S-1+oksaliplatin ve oksaliplatin ile birlikte uygulanan FU veya kapesitabin içeren rejimlerin değerlendirildiği faz II çalışmalarda yanıt oranları %40–67 arasında, medyan sağkalım süreleri ise 8–15 ay arasında bildirilmiştir (136–178).

Sisplatin ile kıyaslandığında, oksaliplatin daha az ototoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, oksaliplatin uygulaması öncesinde ek hidrasyon gereksinimi bulunmadığından, kullanım kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır.

2.12.2. İrinotekan İçeren Rejimler

İrinotekanın etkinliği, çeşitli faz III çalışmalarda sisplatin ve floropirimidinlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların meta-analizinde, irinotekan bazlı rejimlerin sağkalım üzerinde sayısal olarak üstünlük sağladığı gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%95 CI: 0.73–1.02) (138). Ayrıca, irinotekan içeren protokoller, sisplatin bazlı üçlü rejimlere karşı anlamlı bir üstünlük göstermemiştir.

İrinotekan + Floropirimidin/Sisplatin Kombinasyonları

Fransa’da yapılan randomize bir faz II çalışmada, ileri evre gastrik kanserli 136 hasta üç gruba ayrılmıştır: (1) FU + lökovorin, (2) FU + lökovorin + sisplatin, (3) FOLFIRI (irinotekan + FU + lökovorin). FOLFIRI grubunda daha yüksek yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) elde edilmiştir (139). Benzer şekilde, irinotekan ile oral kapesitabin (140, 141) veya S-1 (142) kombinasyonları da olumlu sonuçlar vermiştir.

Japonya’da yürütülen faz III JCOG 9912 çalışmasında ise irinotekan ve sisplatin kombinasyonu (28 günde bir sisplatin 80 mg/m²; irinotekan 1. ve 15. gün 70 mg/m²), tek ajan infüzyonel FU’ya kıyasla daha iyi sonuçlar vermiştir (147).

2.12.3. Taksan Bazlı Rejimler

Taksanlar, özellikle ileri evre mide ve özofagogastrik kanserlerde hem birinci hem de ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda taksan bazlı rejimlerin, modern sisplatin kombinasyonlarına göre belirgin üstünlük göstermediği rapor edilmiştir (143–145).

Paklitaksel Kombinasyonları

Paklitaksel, birçok çalışmada sisplatin ile kombine edilerek değerlendirilmiştir (181-146). Bununla birlikte, paklitaksel genellikle ikinci basamak tedavi olarak daha sık tercih edilmektedir.

Dosetaksel Kombinasyonları

Dosetaksel; sisplatin, 5-FU, kapesitabin veya irinotekan ile kombinasyon halinde, ileri evre mide, gastroözofageal bileşke adenokarsinomu ve özofagus SCC'de etkili bulunmuştur (143, 144, 147).

DCF ve Modifiye DCF

Dosetaksel, sisplatin ve 5-FU (DCF ya da TCF) rejimi, çok uluslu TAX-325 çalışmasında değerlendirilen 457 ileri evre gastrik kanserli hasta arasında, FU + sisplatin rejimine kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek yanıt oranı (%37 vs. %25), daha uzun progresyonsuz sağkalım (5.6 vs. 3.7 ay) ve daha iyi iki yıllık sağkalım (%18 vs. %9) sağlamıştır. Ancak bu kombinasyonla, ciddi diyare (%20 vs. %8) ve nötropeni (%30 vs. %14) insidanslarının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (156). DCF rejimi, bu sonuçlar ışığında ABD ve Avrupa'da mide kanseri tedavisinde onay almıştır. Alternatif olarak, dosetaksel ve FU kombinasyonları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (genel yanıt oranı %38; ortanca sağkalım 9.5 ay) (147).

85 metastatik mide adenokarsinomlu hastada yapılan randomize çalışmada, standart DCF ile büyüme faktörü desteği eşliğinde uygulanan tedavi, destek olmadan verilen modifiye DCF ile karşılaştırılmış ve modifiye DCF'nin genel sağkalımı daha fazla uzattığı gösterilmiştir (medyan OS: 18.8 ay vs. 12.6 ay) (148).

FLOT Rejimi (Dosetaksel, Oksaliplatin, FU ve Lökovorin)

FLOT rejimi, infüzyonel FU, lökovorin, oksaliplatin ve dosetakselden oluşur ve neoadjuvan amaçla rezektabl mide kanseri olgularında sıklıkla tercih edilmektedir.

Yapılan bir faz III çalışmada, uzak metastazı olmayan ileri evre mide kanserli hastalarda, perioperatif ECF/ECX ile karşılaştırıldığında FLOT rejimi uygulanan grupta daha yüksek sağkalım oranı saptanmıştır (149).

2.13. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Birinci Basamak Kemoterapi Süresi

İleri evre mide kanseri tedavisinde kemoterapiye verilen yanıtın izlenmesi, genellikle klinik bulgular, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve serum tümör belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir. Bu değerlendirmeler genellikle 2 veya 3 siklik tedavi sonrası yapılır.

2.13.1. Radyolojik Yanıt Değerlendirme: RECIST Kriterleri

Tümör yanıtı, **Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST)** esas alınarak ölçülmektedir (150, 151). RECIST kriterleri hem hedef lezyonları hem de hedef olmayan lezyonları esas alarak yanıtı dört başlık altında sınıflandırır:

Hedef Lezyonlar İçin RECIST Yanıt Kriterleri

- **Tam Yanıt (CR – Complete Response):** Tüm hedef lezyonların tamamen kaybolması ve patolojik lenf nodlarının kısa eksen çapının <10 mm'ye gerilemesi.
- **Parsiyel Yanıt (PR – Partial Response):** Hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamında, başlangıç ölçümlerine göre en az %30 azalma olması.
- **Progresif Hastalık (PD – Progressive Disease):** Lezyonların toplam uzunluğunda en az %20 artış olması (bu artış mutlak olarak en az 5 mm olmalı) veya yeni lezyon gelişimi.
- **Stabil Hastalık (SD – Stable Disease):** Tümör boyutlarında PR kriterine yetecek düzeyde azalma olmaması ancak PD kriterine göre de anlamlı büyüme izlenmemesi (<%30 küçülme ve <%20 büyüme).

Hedef Olmayan Lezyonlar İçin RECIST Yanıt Kriterleri

- **Tam Yanıt:** Hedef olmayan tüm lezyonların tamamen ortadan kalkması, tümör belirteçlerinin normal sınırlara dönmesi ve tüm lenf nodlarının kısa aks çapının <10 mm olması.
- **Stabil Hastalık / Tam Olmayan Yanıt:** Bir ya da daha fazla hedef olmayan lezyonun saptanması ve/veya tümör belirteçlerinin yüksek kalması.

- **Progresif Hastalık:** Hedef olmayan lezyonlardan birinde veya birkaçında büyüme tespit edilmesi ya da yeni lezyon gelişimi. Ancak progresyon tanısı için tüm lezyonlarda belirgin artış şart değildir.

2.13.2. Tümör Belirteçlerinin Rolü

Kemoterapi sürecinde tümör belirteçlerinin izlenmesi, özellikle başlangıçta yükselen düzeyler mevcutsa, tedaviye yanıtın bir göstergesi olabilir. Ancak bu belirteçlerdeki sürekli yükseliş, progresyonu düşündürse bile, **radyolojik olarak doğrulanmadıkça** tedavi stratejisinin değiştirilmesi önerilmez.

2.13.3. Klinik Durumun Önemi ve Tedavi Süresi

Hastanın genel klinik durumu, tümör belirteçleri ve radyolojik değerlendirmelerle birlikte ele alınmalıdır. Radyolojik progresyon izlenmesine rağmen, klinik olarak fayda gören hastalarda mevcut kemoterapi rejimi sürdürülebilir.

Genel yaklaşım, **kemoterapinin hastalık progresyonu gelişene kadar veya hasta tolere edemeyecek duruma gelene dek devam etmesidir**. Ancak tedavi süresi ve ilaç değişiklikleri her hastanın performans durumu, tedaviye yanıtı ve bireysel tercihlerine göre **kişiselleştirilmiş şekilde** planlanmalıdır.

HER-2 pozitif Mide Adenokarsinomunda Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri

Trastuzumab artı kemoterapi: Trastuzumab ve çeşitli kemoterapi rejimlerinin kombinasyonu, ilerlemiş mide ve özofagus adenokarsinomunda araştırılmıştır.

Trastuzumab artı fluoropirimidin ve sisplatin – Açık etiketli bir faz III çalışmada (ToGA), fluoropirimidin ve sisplatin bazlı kemoterapiye trastuzumab ilavesi, genel sağkalımı (OS) ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) iyileştirmiş ve iyi tolere edilmiştir (152)

Trastuzumab artı fluoropirimidin ve oksaliplatin – İleri evre HER2-pozitif mide ve GEJ adenokarsinomlu 557 hastayı içeren 155 prospektif ve retrospektif kohort çalışmasının meta-analizinde, Trastuzumab, sisplatin ve bir fluoropirimidin

(ToGA çalışmasında kullanılan rejim ile karşılaştırıldığında, trastuzumab artı oksaliptatin ve kapesitabin veya FU, daha iyi OS (medyan 20,7 ay karşı 16 ay, HR 0,75,) ve daha az toksisite ile ilişkilendirilmiştir (153).

Pembrolizumab artı trastuzumab ve kemoterapi: Pembrolizumab, trastuzumab ve kemoterapinin kombinasyonu, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmasında (KEYNOTE-811) değerlendirilmiştir. Plasebo ilavesine kıyasla, trastuzumab artı kemoterapiye pembrolizumab ilavesi, PFS, ve OS de uzamaya ve yanıt oranını artırmıştır (154).

2.13.4. İkinci Basamak Tedavi

İleri evre mide kanseri tedavisinde, birinci basamak kemoterapiye yanıtı olmayan hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Ancak yapılan klinik çalışmalarda, ikinci basamak tedaviye verilen yanıt oranlarının, daha önce tedavi almamış hastalara kıyasla daha düşük olduğu; buna karşın toksisite oranlarının daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (155–157).

Performans durumu düşük olan ve eşlik eden önemli komorbiditeleri bulunan hastalarda sadece destekleyici tedavi tercih edilmelidir. Ancak genel durumu stabil olan bireylerde, birinci basamak tedavinin başarısızlığı sonrasında ikinci basamak tedavi düşünülmelidir. Bu hasta grubunda, standartlaşmış bir kemoterapi protokolü olmamakla birlikte; tedavi yaklaşımı belirlenirken yaşam kalitesinin korunması ve tedaviye bağlı advers etkilerin en aza indirilmesi esas alınmalıdır.

İkinci basamakta uygulanacak sitotoksik tedavi; daha önce kullanılmamış etkin ajanların tekli ya da kombine biçimlerde uygulanmasını içerebilir. Özellikle immünoterapiye uygun olmayan fakat iyi performans durumuna sahip hastalarda bu yaklaşım tercih edilebilir.

Randomize çalışmalarda, tek ajan olarak doketaksiel, irinotekan, ya da ramucirumab (tek başına ya da paklitaksiel ile) uygulamalarının sağkalım süresini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (158–208).

2.13.5. Hedefe Yönelik Tedavi

EGFR'yi Hedefleyen Tedaviler

Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen monoklonal antikorların, klasik sitotoksik kemoterapiye eklenmesi üzerine yapılan klinik araştırmalarda; ileri evre mide kanseri tedavisinde standart uygulama olarak önerilmesini destekleyecek yeterli kanıt elde edilememiştir. **Setuksimab** ve **panitumumab** gibi anti-EGFR ajanlarının, standart kemoterapi rejimlerine eklenmesinin değerlendirildiği faz 2 ve faz 3 çalışmalarda (EXPAND, REAL3, ATTAX3) anlamlı bir klinik fayda sağlanamamıştır (163–164).

HER-2 Pozitif Tümörlerde Trastuzumab Kullanımı

Gastroözofageal adenokarsinomlarda %7 ila %38 oranında **HER-2 gen amplifikasyonu** veya aşırı ekspresyonu saptanmaktadır (165–167). Bu hastalarda, **anrezektabl, lokal olarak ilerlemiş, rekürren** ya da **metastatik** adenokarsinom varlığında ve **HER-2 pozitiflik** (IHC 3+ veya FISH pozitifliği) gösterilmişse, kemoterapiye **trastuzumab** eklenmesi önerilmektedir. Trastuzumab, HER-2 reseptörünün hücre dışı bölgesini hedefleyerek **sinyal iletimini inhibe eder** ve **antikor bağımlı hücre sitotoksitesini** indükleyerek etki gösterir.

Lapatinib

HER-2 ve EGFR'yi hedefleyen **oral bir tirozin kinaz inhibitörü** olan lapatinib, birinci basamakta XELOX / CAPOX rejimi ile kombine edilerek ileri evre mide kanserinde değerlendirilmiştir. Ancak TRIO-013 çalışmasında, bu kombinasyonun sağkalıma katkı sağlamadığı gösterilmiştir (168).

Fam-trastuzumab deruxtecan:

İlk trastuzumab bazlı rejimde ilerleme gösteren HER2-pozitif metastatik özofagus ve mide adenokarsinomu olan hastalar için, ikinci basamak tedavide, fam-trastuzumab deruxtecan ile paklitaksel artı ramucirumab ile karşılaştırıldığında medyan genel sağkalımı iyileştirmiştir. (161).

Anti-VEGF Tedavileri

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), yüksek serum ve tümör düzeylerinde bulunduğu, mide adenokarsinomu olan hastalarda kötü prognozla ilişkilidir (169, 170). VEGFR-2'yi hedefleyen **ramucirumab**, plasebo kontrollü faz 3 **REGARD** çalışmasında, birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişen hastalarda sağkalım üzerinde anlamlı yarar göstermiştir (162).

Gefitinib

EGFR'nin tirozin kinaz inhibitörü olan **gefitinib**, özofageal ve gastrik kanserlerin ikinci basamak tedavisinde denenmiş, ancak mevcut veriler bu ajanla anlamlı bir klinik fayda elde etmek için yetersiz bulunmuştur (171, 172).

2.14. İmmünoterapi

İmmün sistem, malign hücrelerin tanınması ve ortadan kaldırılmasında temel bir rol oynamaktadır. Son yıllarda, immünoterapötik yaklaşımlar kanser tedavisinde giderek daha fazla önem kazanmış ve özellikle tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmak amacıyla geliştirdiği mekanizmaların hedeflenmesiyle yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

2.14.1. PD-1 ve PD-L1 İnhibitörleri

Programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1), aktive T hücreleri tarafından eksprese edilen bir immün kontrol noktasıdır (173). Tümör hücreleri, bağışıklık sisteminden kaçış stratejilerinin bir parçası olarak PD-L1 (B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) ligandlarını eksprese ederek PD-1 ile etkileşime girer; bu da T hücre aktivitesinin baskılanmasına, dolayısıyla tümörün bağışıklıktan kaçmasına neden olur.

Bu immün kaçış mekanizmasını hedefleyen **pembrolizumab**, anti-PD-1 monoklonal antikorudur ve ileri evre malign melanom için onay almış ilk ajanlardandır. PD-L1 pozitif tümörlerde özellikle ileri evre **gastroözofageal kanser** hastalarında pembrolizumabın antitümör etkinliği çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir (174, 175).

Nivolumab: Nivolumabın yararı, iki veya daha fazla standart kemoterapi rejiminden sonra progrese olan ileri evre mide veya GEJ kanseri hastasının alındığı faz 3 çalışmada (ONO-4538, ATTRACTION-2 çalışması) araştırılmıştır. PFS OS ve ORR de mütevazı bir faydası olmuştur. (176)

2.14.2. CTLA-4'ü Hedefleyen Tedaviler

İmmün kontrol noktalarından biri olan **sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen-4 (CTLA-4)**, T hücre aktivasyonunu negatif yönde düzenleyerek bağışıklık yanıtını baskılar. **İpilimumab**, CTLA-4 ile ligandları arasındaki etkileşimi engelleyen bir monoklonal antikordur. Bu blokaj ile T hücre aktivasyonunun artırılması ve tümör infiltrasyonu sağlanarak antitümör etkinlik oluşturulur.

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi:

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi, hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılır, ancak solid tümörlerdeki etkinliği ve güvenliği halen araştırılmaktadır. Tedaviye dirençli CLDN18.2-pozitif ileri mide veya gastroözofageal bileşke kanseri olan yaklaşık 300 hastayı içeren randomize bir çalışmada, CLDN18.2'ye özgü bir CAR T hücresi ajanı olan satricabtagene autoleucel, hekimin seçtiği tedaviye kıyasla progresyonsuz sağkalımı iyileştirmiştir (medyan 3,3 ay karşı 1,8 ay), ancak önemli toksisite ile ilişkilendirilmiştir. (177)

2.14.3. Araştırma Aşamasındaki Diğer Biyolojik Ajanlar

Bevacizumab, ramucirumab, sunitinib, sorafenib, apatinib, cetuximab, panitumumab ve lapatinib gibi çeşitli biyolojik ajanlar, mide kanseri tedavisinde immünoterapötik veya hedefe yönelik ajanlar olarak potansiyel taşımakta olup bu ajanlarla ilgili klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda hastaların demografi verilerinin, tümör özelliklerinin, kemoterapi rejimlerinin, tedaviye bağlı yan etkilerin ve tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin 1.basamak tedaviye yanıtı ve sağ kalıma etkilerini araştırmaktı.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort olarak planlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı ve Kapsamı

Bu çalışmaya 01 Ocak 2015-01 Nisan 2025 tarihleri arasında Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tıbbi Onkoloji polikliniğe başvuran nüks/metastatik mide kanseri tanısı olup herhangi bir tedavi alan toplam 92 hasta dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmaya dahil olma kriterleri;

1. 18 yaş ve üzeri
2. Histopatolojik veya sitolojik olarak tanı konulan
3. En az 1 kür sistemik tedavi alan
- 4.Geriye dönük dosyalarına erişim sağlanabilen hastalar dahil edildi.

3.5. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altındaki hastalar
2. Histopatolojik veya sitolojik tanısı olmayan
3. lokal ve lokal ileri hastalığa sahip
4. verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.6. Veri Toplama Tekniği ve Araçları

Hastaların demografik verileri(yaş,cinsiyet),kan grubu, boy, kilo, vücut kitle indeksi,komorbidite, sigara, alkol öyküsü,ailede kanser öyküsü, başvuru semptomu, ilk tanı tarihi ECOG performans skoru, tümör yerleşimi, tümörün makroskopik görünümü, histopatolojik alt tipWHO (2019), patolojik differansiyon, lauren sınıflamsı,atrofik gastrit,intestinal metaplazi,intestinal displazi varlığı, H. pylori sonucu , her-2 sonucu pozitifliği,tanı anında metastatik mi lokal hastalık sonrası nüks mü, metastatik organları, nüks tarihi,1. seri başlama tarihi, 1.basamak kemoterapi rejimi, trastuzumab veya nivolumab alması, 1.basamak tedaviye yanıt, yan etkiler, 2.ve 3. Basamak tedavi alıp almaması, ve tedavi öncesi kan değerleri (CEA ,CA19.9 ,CA125 ,glukoz ,kreatinin ,AST, ALT, ALP, GGT, LDH, ALB, t.bil,d.bil,CRP, WBC, HB, HCT, Mcv, MPV, PLT, Pdw, NEU,LYM ,monosit) hastane kayıtlarındaki bilgiler doğrultusunda incelenmiştir.

1.basamak tedavi yanıtını değerlendirmek için RECIST kriterleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda progresyonsuz sağkalım (PFS), 1.basamak tedavi başlangıcından progresyon tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre, genel sağkalım (OS) hesaplanırken ise 1.basamak tedavi başlangıcından ölüme veya son başvuru tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı.

3.7. Etik kurul izni

Bu çalışma; Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.08.2025 tarih ve 2025/08-02 sayılı etik kurul onayı ile alınmıştır.

3.8. İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. 1.basamak tedaviye yanıtı predikte eden faktörler için logistik regresyon ve sağ kalımı etkileyen

faktörler için cox regresyonu yapıldı. Sağkalım analizinde Kaplan Meier kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma popülasyonu, ortalama tanı yaşı $63,36 \pm 9,75$ yıl (aralık: 37–84 yıl, medyan: 63,36 yıl) olan 92 hastadan oluşuyordu. Hastaların çoğunluğu erkekti (%71,7, n=66), %28,3'ü (%26) ise kadındı. Ortalama boy $168,89 \pm 9,23$ cm (aralık: 153–187 cm, medyan: 169 cm) ve ortalama ağırlık $63,84 \pm 5,71$ kg (aralık: 48–75 kg, medyan: 65 kg) idi. Ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) $22,47 \pm 2,38$ kg/m² (aralık: 17,85–31,20 kg/m², medyan: 21,91 kg/m²) idi.

Kan grubu dağılımı, hastaların %33,7'sinin (n=31) A Rh+, %17,4'ünün (n=16) 0 Rh+, %10,9'unun (n=10) AB Rh+, %6,5'inin (n=6) B Rh+, %6,5'inin (n=6) A Rh-, %3,3'ünün (n=3) 0 Rh- ve %1,1'inin (n=1) AB Rh- olduğu görülmüştür. Hastaların %20,7'sinde (n=19) kan grubu bilinmiyordu.

Hastaların %76,1'inde (n=70) komorbiditeler mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler arasında hipertansiyon (%37,0, n=34), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (%29,3, n=27) ve diabetes mellitus (%20,7, n=19) yer almaktaydı.

Hastaların %62,0'sında kanser öyküsü saptanmış olup, %26,1'i (n=24) mide kanseri öyküsü, %35,9'u (n=33) ise diğer kanser türleri öyküsü vardı. Hastaların %59,8'inde (n=55) sigara içme, %30,4'ünde (n=28) alkol kullanımı bildirilmiştir.

Median genel sağkalım (OS) 8,90 aydı (aralık: 0-80 ay, ortalama: $12,45 \pm 11,82$ ay) ve median progresyonsuz sağkalım (PFS) 4,93 aydı (aralık: 0-46 ay, ortalama: $6,93 \pm 6,85$ ay). Diğer veriler tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Klinik demografik ve patolojik veriler

		Min.		Max.	Median	Ort $\pm$ SS/ n %		
Tanı Yaşı		37	-	84	63,36	63,36	$\pm$	9,75
Cinsiyet	Kadın					26	28,3	%
	Erkek					66	71,7	%
Boy Cm		153	-	187	169,00	168,89	$\pm$	9,23
Kilo		48	-	75	65,00	63,84	$\pm$	5,71
Vki		17,85	-	31,20	21,9136	22,4722	$\pm$	2,38
Kan Grubu	Bilinmeyen					19	20,7	%
	0rh+					16	17,4	%
	Arh+					31	33,7	%

	Abrh+					10	10,9	%
	Brh+					6	6,5	%
	Orh-					3	3,3	%
	Arh-					6	6,5	%
	Abrh-					1	1,1	%
Komorbite	Yok					22	23,9	%
	Var					70	76,1	%
Hipertansiyon	Yok					58	63,0	%
	Var					34	37,0	%
Dm	Yok					73	79,3	%
	Var					19	20,7	%
Ikh	Yok					75	81,5	%
	Var					17	18,5	%
Svh	Yok					88	95,7	%
	Var					4	4,3	%
Koah	Yok					65	70,7	%
	Var					27	29,3	%
Kalp Yetmezliği	Yok					88	95,7	%
	Var					4	4,3	%
Osteoporoz	Yok					87	94,6	%
	Var					5	5,4	%
Hepatit B	Yok					78	84,8	%
	Var					14	15,2	%
Bening Prostat Hiperplazisi	Yok					82	89,1	%
	Var					10	10,9	%
Diğer Hastalığı	Yok					72	78,3	%
	Var					20	21,7	%
Kanser Öyküsü	Yok					35	38,0	%
	Var(Mide Ca Dışı)					33	35,9	%
	Var(Mide Ca)					24	26,1	%
Sigara	Yok					37	40,2	%
	Var					55	59,8	%
Alkol	Yok					64	69,6	%
	Var					28	30,4	%
Os Ay		0	-	80	8,90	12,45	±	11,82
Pfs Ay		0	-	46	4,93	6,93	±	6,85

Hastaların tanı öncesi başvuru semptomları şu şekilde dağılım göstermektedir: En sık görülen kombinasyon Ağırlık kaybı + disfaji (%17,4, n=16) ve melena + Ağırlık kaybı (%13,0, n=12) idi. Tek başına semptomlar arasında disfaji (%10,9, n=10) ve melena (%10,9, n=10) öne çıkmıştır. Performans durumları %45,7'si (n=42) ECOG 2, %35,9'u (n=33) ECOG 1 idi. Tümörlerin anatomik yerleşimi: Kardiya (%40,2, n=37) en sık tutulum bölgesiydi, bunu korpus (%18,5, n=17), fundus (%16,3, n=15), ve antrum (%10,9, n=10) izlemiştir. Makroskopik olarak tümörler en sık tip 2 ülseratif (%43,5, n=40) olup, tip 3 infiltratif ülseratif (%25,0, n=23) ve tip 1 polipoid (%22,8, n=21) ile takip etmiştir.

WHO 2019'a göre histolojik alt tipler de tübüller kötü diferansiye (%33,7, n=31) ve tübüller orta diferansiye (%32,6, n=30) baskın tiplerdi. Lauren Sınıflaması na göre intestinal tip (%52,2, n=48) hastaların yarısından fazlasını oluşturuyordu. Tümöre eşlik eden gastrik Patolojiler den atrofik gastrit varlığı: %47,8 (n=44), intestinal metaplazi %33,7 (n=31), displazi %29,3 (n=27) oranında saptanmıştır. HER-2 pozitifliği ise %16,3 (n=15) olarak tespit edilmiştir. Diğer bulgular tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Klinik demografik ve patolojik veriler(devam)

		N	%
Semptom	Kilo Kaybı	8	8,7
	Karın Ağrısı	8	8,7
	Bulantı	3	3,3
	Disfaji	10	10,9
	Melena	10	10,9
	Erken Tokluk	3	3,3
	Bulantı+Disfaji	5	5,4
	Kilo Kaybı+Karın Ağrısı	10	10,9
	Kilo Kaybı+Disfaji	16	17,4
	Melena+Kilo Kaybı	12	13,0
	Kilo Kaybı+Erken Tokluk	7	7,6
ECOG Performans Skoru	0	10	10,9
	1	33	35,9
	2	42	45,7
	3	7	7,6
Tümör Yerleşimi	Kardiya	37	40,2
	Fundus	15	16,3

	Korpus	17	18,5
	Antrum	10	10,9
	Pilor	7	7,6
	Diffüz	6	6,5
Makroskopik Görünüm	Bilmiyor	2	2,2
	Tip 1 Polipoid	21	22,8
	Tip 2 Ülseratif	40	43,5
	Tip 3 İnfiltratif Ülseratif	23	25,0
	Tip 4 Diffüz	6	6,5
Histopatolojik Alt Tip WHO (2019)	NOS	3	3,3
	Tubuller İyi Differansiye	10	10,9
	Tubuller Orta Differansiye	30	32,6
	Tubuller Kötü Differansiye	31	33,7
	Kötü Differansiye Taşlı Yüzük H	8	8,7
	Kötü Differansiye Diğer Grup	4	4,3
	Müsinöz Tip	4	4,3
	Miks Tip	1	1,1
	Nöroendokrin Tip	1	1,1
Lauren Sınıflaması	Intestinal	48	52,2
	Diffüz	26	28,3
	Mix	18	19,6
Atrofik Gastrit	Yok	48	52,2
	Var	44	47,8
Intestinal Metaplazi	Yok	61	66,3
	Var	31	33,7
Intestinal Displazi	Yok	65	70,7
	Var	27	29,3
Helibakter Pylori	Yok	74	80,4
	Var	18	19,6
HER-2 Sonucu	Negatif	77	83,7
	Pozitif	15	16,3

Çalışmaya dahil edilen hastaların T evresi dağılımı incelendiğinde, olguların %48,9'u T3 ve %34,8'i T4 evresindeydi. Nodal evreleme açısından hastaların %29,3'ü N1, %33,7'si N2 ve %32,6'sı N3 olarak saptandı, Vakaların %78,3'ü tanı anından metastatik iken, %21,7'si küratif tedavi sonrası nüks olan hastalardı.

Organ metastazı açısından en sık görülen yayılım yeri karaciğerdi (%65,2), bunu uzak lenf nodu metastazı (%66,3), akciğer (%22,8), kemik (%10,9), sürrenal (%4,3), periton (%3,3), pankreas (%6,5) ve diğer organ metastazları (%4,3) izledi.

Birinci basamak kemoterapi rejimleri olarak en sık tercih edilen rejim Folfox (%28,3) ve mDCF (%21,7) idi. Diğer rejimler sırasıyla FLOT (%13,0), kapesitabin (%9,8), carboplatin-paklitaksel (%7,6), FOLFIRI (%6,5), cisplatin+5-FU (%5,4) ve KAPE-OX (XELOX) (%5,4) şeklindeydi. Trastuzumab tedavisi hastaların %13,0'ünde, Nivolumab ise %4,3'ünde kullanılmıştı.

Birinci basamak tedaviye yanıt değerlendirmesinde tam yanıt oranı %6,5, parsiyel yanıt %26,1, stabil yanıt %17,4 ve progresyon %42,4 olarak bulundu. %7,6 oranındaki hastada yanıt durumu değerlendirilemedi. İkinci basamak tedavi uygulanan hasta oranı %54,3, üçüncü basamak tedavi ise %25,0 olarak saptandı.

Çalışmanın sonlanım anında hastaların %14,1'i yaşamaktayken, %85,9'u exitus durumundaydı. (Tablo 4)

Tablo 4. Klinik demografik ve patolojik veriler(devam)

		N	%
T Evresi	T1	1	1,1
	T2	14	15,2
	T3	45	48,9
	T4	32	34,8
N Evresi	N0	4	4,3
	N1	27	29,3
	N2	31	33,7
	N3	30	32,6
M Evresi	M0	20	21,7
	M1	72	78,3
Nüks/Met	De Novo	72	78,3
	Nüks	20	21,7
Neoadjuvan Tedavi	Yok	76	82,6
	Var	16	17,4
Lokal Nüks	Yok	88	95,7
	Var	4	4,3
Karaciğer Metastazı	Yok	32	34,8
	Var	60	65,2
Akciğer Metastazı	Yok	71	77,2
	Var	21	22,8
Uzak LN Metastazı	Yok	31	33,7
	Var	61	66,3
Kemik Metastazı	Yok	82	89,1

	Var	10	10,9
Surrenal Metastazı	Yok	88	95,7
	Var	4	4,3
Periton Metastazı	Yok	89	96,7
	Var	3	3,3
Pankreas Metastazı	Yok	86	93,5
	Var	6	6,5
Diğer Organ Metastazı	Yok	88	95,7
	Var	4	4,3
1.Basamak KT Rejimi	mDCF	20	21,7
	Folfox	26	28,3
	FLOT	12	13,0
	Cisplatin+5-FU	5	5,4
	Kapasitabin	9	9,8
	Folfiri	6	6,5
	Kape-Ox(XELOX)	5	5,4
	Carboplatin-Pakl	7	7,6
	Diğer	2	2,2
Trastuzumab	Yok	80	87,0
	Var	12	13,0
Nivolumab	Yok	88	95,7
	Var	4	4,3
1.Basamak Tedaviye Yanıt	Tam Yanıt	6	6,5
	Parsiyel Yanıt	24	26,1
	Stabil Yanıt	16	17,4
	Progrese Hastalık	39	42,4
	Değerlendirilemedi	7	7,6
2.Basamak Ted	Yok	42	45,7
	Var	50	54,3
3.Basamak Tedavi	Yok	69	75,0
	Var	23	25,0
Son Durum	Yaşıyor	13	14,1
	Exitus	79	85,9

Tedaviye bağlı gelişen hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler değerlendirildiğinde: Anemi, hastaların %41,5'inde Grade 1, %45,1'inde Grade 2, %11,0'unda Grade 3 ve %2,4'ünde Grade 4 şiddetinde izlendi. Trombositopeni, %80,5 oranında Grade 1, %8,5 oranında Grade 2, %3,7 oranında Grade 3 ve %7,3 oranında Grade 4 düzeyinde görüldü. Nötropeni

olguların %64,6'sında Grade 1, %13,4'ünde Grade 2, %13,4'ünde Grade 3 ve %8,5'inde Grade 4 olarak izlendi.

Febril nötropeni, hastaların %20,7'sinde gelişmişken, Nöropati, %17,1 oranında, Nefropati %22,0 oranında görüldü. Bulantı ve kusma %86,9 hastada raporlanırken, Halsizlik (fatigue), %96,4 hastada mevcutken, Diyare, %35,7 oranında görüldü ve %2,4 hastada tedaviye bağlı yaşam kaybı meydana geldi. Tedaviye bağlı yan etkilerin tamamı ve oranları tablo- 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Tedaviye bağlı yan etkiler

Grade/Var-Yok		N	%
Anemi	Grade 1	34	41,5
	Grade 2	37	45,1
	Grade 3	9	11,0
	Grade 4	2	2,4
Trombositopeni	Grade 1	66	80,5
	Grade 2	7	8,5
	Grade 3	3	3,7
	Grade 4	6	7,3
Nötropeni	Grade 1	53	64,6
	Grade 2	11	13,4
	Grade 3	11	13,4
	Grade 4	7	8,5
Febril Nötropeni	Yok	65	79,3
	Var	17	20,7
Nöropati	Yok	68	82,9
	Var	14	17,1
Nefropati	Yok	64	78,0
	Var	18	22,0
Kardiyak	Yok	75	92,6
	Var	6	7,4
Bulantı-Kusma	Yok	11	13,1
	Var	73	86,9
Halsizlik	Yok	3	3,6
	Var	81	96,4
Diyare	Yok	54	64,3
	Var	30	35,7
Toksiteye Bağlı Ölüm	Yok	82	97,6
	Var	2	2,4

Hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar verileri incelendiğinde, tümör belirteçlerinden CEA düzeyi ortalama 366,5 ng/mL olup, medyan değeri 6,65 olarak bulundu (min: 1, max: 15.000, SD: $\pm 1783,3$). CA19-9 ortalaması 533,0 U/mL, medyanı 17,0 olup (min: 1, max: 12.000, SD: $\pm 1635,5$), CA125 için bu değerler sırasıyla ortalama 226,6 U/mL, medyan 33,0 idi (min: 3, max: 9400, SD: $\pm 1102,7$).

Biyokimyasal parametreler açısından, glukoz düzeyi ortalama 114,5 mg/dL (medyan: 99,5, min: 64, max: 283, SD: $\pm 42,7$), kreatinin düzeyi ise ortalama 0,85 mg/dL olarak ölçüldü (medyan: 0,80, min: 0,50, max: 1,72, SD: $\pm 0,23$). ALT ise ortalama 24,5 U/L (medyan: 16,5, min: 0, max: 162, SD: $\pm 25,1$) idi. ALP değeri ortalama 203,2 U/L (medyan: 116, min: 39, max: 1300, SD: $\pm 236,4$), ve LDH ortalama 347,8 U/L olarak saptandı (medyan: 221, min: 94, max: 1900, SD: $\pm 354,6$).

Albumin ortalama 34,1 g/L (medyan: 36, min: 17, max: 47, SD: $\pm 7,4$), total bilirubin ortalama 0,77 mg/dL (medyan: 0,55, min: 0, max: 9, SD: $\pm 1,10$), olarak bulundu. CRP düzeyleri oldukça değişken olup ortalama 33,0 mg/L, medyan 13,0 idi (min: 2, max: 225, SD: $\pm 45,3$).

Hematolojik parametrelerde, lökosit (WBC) ortalama 8982/mm³ (medyan: 8200, min: 2000, max: 69.000, SD: ± 7413), hemoglobin (Hb) ortalama 11,73 g/dL (medyan: 11,8, min: 8, max: 17, SD: $\pm 1,97$), Trombosit sayısı (Plt) ortalama 315.330/mm³ (medyan: 290.500, min: 85.000, max: 833.000, SD: ± 131.744), MPV ortalama 9,33 fL (medyan: 9,4, SD: $\pm 1,21$) ve PDW ise ortalama 11,9 (medyan: 10,9, SD: $\pm 2,86$) idi. Beyaz küre alt gruplarında ise nötrofil ortalaması 6340/mm³ (medyan: 5250, min: 920, max: 63.500, SD: ± 6973), lenfosit ortalama 2810/mm³ (medyan: 1685, min: 400, max: 104.000, SD: ± 10.934) olarak belirlendi.

Tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerin tamamı tablo6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tedavi başlangıcında hastaların laboratuvar değerleri

	Min.		Max.	Medyan	Ortalama		Std. Deviation
Cea	1	-	15000	6,65	366,54	$\pm$	1783,34
Ca19.9	1	-	12000	17,00	532,99	$\pm$	1635,49
Ca 125	3	-	9400	33,00	226,58	$\pm$	1102,68
Glukoz	64	-	283	99,50	114,49	$\pm$	42,70

Krea	0,50	-	1,72	0,8000	0,8479	±	0,23
Ast	8	-	227	24,00	35,15	±	34,71
Alt	0	-	162	16,50	24,46	±	25,07
Alp	39	-	1300	116,00	203,15	±	236,43
Ggt	9	-	820	37,00	136,65	±	204,12
Ldh	94	-	1900	221,00	347,79	±	354,62
Albümin	17	-	47	36,00	34,05	±	7,42
T.Bil	0	-	9	0,55	0,77	±	1,10
D. Bilirübin	0	-	7	0,24	0,41	±	0,83
Crp	2	-	225	13,00	33,00	±	45,26
Wbc	2000	-	69000	8200	8982	±	7413
Hb	8	-	17	11,80	11,73	±	1,97
Hct	25	-	56	36,20	36,71	±	5,40
Mcv	63	-	100	84,00	83,80	±	7,91
Mpv	6	-	12	9,40	9,33	±	1,21
Plt	85000	-	833000	290500	315330	±	131744
Pdw	9	-	19	10,90	11,90	±	2,86
Nötrofil	920	-	63500	5250,00	6340,34	±	6972,96
Lenfosit	400	-	104000	1685	2810	±	10934
Monosit	220	-	6470	600,00	770,68	±	730,38

Hastalar, tedavi yanıtı açısından “Yanıt Yok” (n=62) ve “Yanıt Var” (n=30) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik özellikler, komorbidite durumlar ve sağkalım sonuçları karşılaştırıldı.

Yaş ve Cinsiyet: Tanı yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Yanıt Yok: 64,64±9,76 yıl; Yanıt Var: 60,72±9,34 yıl; p=0,71). Cinsiyet dağılımı da benzerdi; Yanıt Yok grubunda kadın oranı %32, erkek oranı %68 iken, Yanıt Var grubunda kadın oranı %20, erkek oranı %80 idi (p=0,22).

Kan Grubu: Kan grubu dağılımı gruplar arasında benzerdi (p=0,904). En sık görülen kan grubu ARh+ olup, Yanıt Yok grubunda %37, Yanıt Var grubunda %27 oranında mevcuttu.

Komorbiditeler:

Komorbidite varlığı iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (Yanıt Yok: %74, Yanıt Var: %80; p=0,504). Hipertansiyon (Yanıt Yok: %39; Yanıt Var: %33; p=0,616), diyabet (Yanıt Yok: %19; Yanıt Var: %23; p=0,659), p=0,404), KOAH (Yanıt

Yok: %29; Yanıt Var: %30; $p=0,904$) ve kalp yetmezliği (Yanıt Yok: %3; Yanıt Var: %7; $p=0,448$) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Bununla birlikte, **benign prostat hiperplazisi (BPH)**, Yanıt Var grubunda anlamlı derecede daha az izlendi (Yanıt Yok: %16; Yanıt Var: %0; $p=0,020$).

Sigara Kullanımı: Sigara içme oranı iki grup arasında benzerdi (Yanıt Yok: %58; Yanıt Var: %63; $p=0,629$).

Antropometrik Ölçümler: Boy, ağırlık ve vücut kütle indeksi (VKİ) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Boy: $p=0,873$; ağırlık: $p=0,06$; VKİ: $p=0,21$).

Sağkalım Analizleri: Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Yanıt Var grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu. OS: Yanıt Yok grubunda ortalama $8,23 \pm 6,65$ ay (medyan: 7,22 ay), Yanıt Var grubunda $21,16 \pm 15,12$ ay (medyan: 18,98 ay) idi ($p<0,001$). PFS: Yanıt Yok grubunda ortalama $4,86 \pm 4,90$ ay (medyan: 3,25 ay), Yanıt Var grubunda $11,22 \pm 8,27$ ay (medyan: 8,98 ay) idi ($p<0,001$). (Tablo 7)

Tablo 7. Birinci basamak tedaviye yanıt

		Yanıt Yok (n=62)				Yanıt Var (n=30)					
		Ort. $\pm$ SS / N-%			Medya n	Ort. $\pm$ SS / N-%			Media n	p	
Tanı Yaşı		64,6 4	$\pm$	9,76 3	65,23	60,7 2	$\pm$	9,34 2	60,33	0.71	T
Cinsiyet	Kadın	20		32%		6		20%		0,22	C ₂
	Erkek	42		68%		24		80%			
Kan Grubu	Bilinmeye n	11		18%		8		27%		0.90 4	C ₂
	0rh+	11		18%		5		17%			
	Arh+	23		37%		8		27%			
	Abrh+	7		11%		3		10%			
	Brh+	4		6%		2		7%			
	0rh-	2		3%		1		3%			
	Arh-	3		5%		3		10%			
	Abrh-	1		2%		0		0%			
Komorbite	Yok	16		26%		6		20%		0.50 4	C ₂

	Var	46		74%		24		80%			
Hipertansiyon	Yok	38		61%		20		67%		0.616	C ²
	Var	24		39%		10		33%			
Diyabetes Mellitus	Yok	50		81%		23		77%		0.659	C ²
	Var	12		19%		7		23%			
İskemik Koroner Hastalığı	Yok	52		84%		23		77%		0.404	C ²
	Var	10		16%		7		23%			
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	Yok	44		71%		21		70%		0.904	C ²
	Var	18		29%		9		30%			
Kalp Yetmezliği	Yok	60		97%		28		93%		0.448	C ²
	Var	2		3%		2		7%			
Bening Prostat Hiperplazisi	Yok	52		84%		30		100%		0.020	C ²
	Var	10		16%		0		0%			
Sigara	Yok	26		42%		11		37%		0.629	C ²
	Var	36		58%		19		63%			
Boy cm		169	±	10	170	169	±	7	169	0.873	T
Kilo		65	±	6	66	62	±	5	62	0.06	T
Vki		22,87	±	2,46	22,12	21,66	±	2,02	21,24	0.21	T
Os Ay		8,23	±	6,65	7,22	21,16	±	15,12	18,98	0.001	M
Pfs Ay		4,86	±	4,90	3,25	11,22	±	8,27	8,98	0.001	M
T: t testi / M: Mann-Whitney U testi / C ² : Ki-Kare testi											

4.1. Klinik Özellikler

En sık bildirilen semptomlar arasında kilo kaybı (%6 vs. %13), karın ağrısı (%10 vs. %7) ve disfaji (%13 vs. %7) yer almaktaydı. Ancak semptom dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ECOG performans skoru açısından yanıt var grubunda daha iyi performans izlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,102$).

İkinci basamak tedavi uygulama oranı, yanıt var grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%77 vs. %44, $p=0,003$). Üçüncü basamak tedavi oranı da benzer şekilde yanıt var grubunda daha yüksekti (%43 vs. %16, $p=0,005$).

4.2. Tümör Özellikleri

Tümör yerleşimi açısından kardiya (%40 vs. %40), fundus, korpus ve antrum yerleşimleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,462$). Makroskopik

görünümde tip 2 ülseratif tip, her iki grupta en sık izlenen tip olup, tip 3 infiltratif ülseratif tip yanıt yok grubunda daha yaygındı (%32 vs. %10, p=0,234).

Histopatolojik alt tip dağılımında anlamlı fark olmamakla birlikte, tubuler kötü diferansiye histoloji yanıt yok grubunda daha fazlaydı (%40 vs. %20). Patolojik diferansiyasyon açısından iyi-orta diferansiye tümör oranı yanıt var grubunda daha yüksekti (%67 vs. %47; p=0,073).

Lauren sınıflamasına göre intestinal tip her iki grupta da en sık saptanan tip olup fark gözlenmedi (%52 vs. %53; p=0,972). Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve intestinal displazi sıklıkları açısından da anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,772; p=0,067; p=0,063).

HER-2 pozitifliği, yanıt var grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%30 vs. %10; p=0,013).

4.3. Metastatik Dağılım

Karaciğer, akciğer, uzak lenf nodu ve lokal nüks oranları gruplar arasında benzerdi (tüm p>0,05). Ancak **kemik metastazı**, yanıt var grubunda anlamlı derecede daha sık izlendi (%20 vs. %6; p=0,050).

4.4. Tedavi Özellikleri

En sık kullanılan birinci basamak tedavi rejimleri mDCF, FOLFOX ve FLOT olup; FOLFOX yanıt var grubunda daha yaygındı (%37 vs. %24). Rejimlerin üçlü veya ikili olması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,724).

Trastuzumab kullanımı, yanıt var grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (%23 vs. %8; p=0,041).

4.5. Tedaviye Bağlı Toksisiteler

Grade 3–4 anemi, trombositopeni ve nötrojeni sıklıkları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (tüm p>0,05). **Nefropati**, yanıt var grubunda anlamlı olarak daha az izlendi (%7 vs. %26; p=0,043). Nöropati, kardiyak toksisite ve bulantı-kusma sıklıkları benzerdi.

Son Durum

Yanıt var grubunda sağ kalan hasta oranı daha yüksek olup (%23 vs. %10), fark istatistiksel anlamlılığa yakın düzeydeydi ($p=0,078$). (Tablo 8)

Tablo 8. Birinci basamak tedaviye yanıt(devam)

		Yanıt Yok		Yanıt Var		p değeri
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	20	32%	6	20%	0,22
	Erkek	42	68%	24	80%	
Kan Grubu	Bilinmeyen	11	18%	8	27%	0.904
	0rh+	11	18%	5	17%	
	Arh+	23	37%	8	27%	
	Abrh+	7	11%	3	10%	
	Brh+	4	6%	2	7%	
	0rh-	2	3%	1	3%	
	Arh-	3	5%	3	10%	
	Abrh-	1	2%	0	0%	
Kororbite	Yok	16	26%	6	20%	0.504
	Var	46	74%	24	80%	
Hipertansiyon	Yok	38	61%	20	67%	0.616
	Var	24	39%	10	33%	
Diyabetes Mellitus	Yok	50	81%	23	77%	0.659
	Var	12	19%	7	23%	
Iskemik Koroner Hastalığı	Yok	52	84%	23	77%	0.404
	Var	10	16%	7	23%	
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	Yok	44	71%	21	70%	0.904
	Var	18	29%	9	30%	
Kalp Yetmezliği	Yok	60	97%	28	93%	0.448
	Var	2	3%	2	7%	
Bening Prostat Hiperplazisi	Yok	52	84%	30	100%	0.020
	Var	10	16%	0	0%	
Sigara	Yok	26	42%	11	37%	0.629
	Var	36	58%	19	63%	
Semptom	Kilo Kaybı	4	6%	4	13%	0.305
	Karın Ağrısı	6	10%	2	7%	
	Bulantı	2	3%	1	3%	
	Disfaji	8	13%	2	7%	
	Melena	6	10%	4	13%	
	Erken Tokluk	2	3%	1	3%	
	Bulantı+Disfaji	2	3%	3	10%	
	Kilo Kaybı+Karın Ağrısı	4	6%	6	20%	

	Kilo Kaybı+Disfaji	11	18%	5	17%	
	Melena+Kilo Kaybı	11	18%	1	3%	
	Kilo Kaybı+Erken Tokluk	6	10%	1	3%	
Ecog Performans Skoru	0	7	11%	3	10%	0.102
	1	18	29%	15	50%	
	2	30	48%	12	40%	
	3	7	11%	0	0%	
2.Basamak Ted	Yok	35	56%	7	23%	0.003
	Var	27	44%	23	77%	
Tümör Yerleşimi	Kardiya	25	40%	12	40%	0.462
	Fundus	12	19%	3	10%	
	Korpus	12	19%	5	17%	
	Antrum	4	6%	6	20%	
	Pilor	5	8%	2	7%	
	Diffüz	4	6%	2	7%	
Makroskopik Görünüm	Bilnmiyor	1	2%	1	3%	0.234
	Tip 1 Polipoid	13	21%	8	27%	
	Tip 2 Ülseratif	24	39%	16	53%	
	Tip 3 İnfiltratif Ülseratif	20	32%	3	10%	
Histopatolojik Alt Tipwho (2019)	Nos	2	3%	1	3%	0.156
	Tubuller İyi Differansiye	4	6%	6	20%	
	Tubuller Orta Differansiye	18	29%	12	40%	
	Tubuller Kötü Differansiye	25	40%	6	20%	
	Kötü Diff. Taşlı Yüzük Hücreli	6	10%	2	7%	
	Kötü Differansiye Diğer Grup	2	3%	2	7%	
	Müsinöz Tip	4	6%	0	0%	
	Miks Tip	1	2%	0	0%	
	Nöroendokrin Tip	0	0%	1	3%	
Patolojik Differansasyon	İyi-Orta Diff	29	47%	20	67%	0.073
	Kötü Diff	33	53%	10	33%	
Lauren Sınıflamsı	İntestinal	32	52%	16	53%	0.972
	Diffüz	18	29%	8	27%	
	Mix	12	19%	6	20%	
Atrofik Gastrit	Yok	33	53%	15	50%	0.772
	Var	29	47%	15	50%	
İntestinal Metaplazi	Yok	45	73%	16	53%	0.067
	Var	17	27%	14	47%	
İntestinal Displazi	Yok	40	65%	25	83%	0.063
	Var	22	35%	5	17%	
Helibakter Pylori	Yok	49	79%	25	83%	0.626
	Var	13	21%	5	17%	

Her-2 Sonucu	Negatif	56	90%	21	70%	0.013
	Pozitif	6	10%	9	30%	
Nüks/Met	De Novo	46	74%	26	87%	0.174
	Nüks	16	26%	4	13%	
Lokal Nüks	Yok	59	95%	29	97%	0.740
	Var	3	5%	1	3%	
Karaciğer Metastazı	Yok	22	35%	10	33%	0.839
	Var	40	65%	20	67%	
Akciğer Metastazı	Yok	47	76%	24	80%	0.653
	Var	15	24%	6	20%	
Uzak Ln Metastazı	Yok	22	35%	9	30%	0.602
	Var	40	65%	21	70%	
Kemik Metastazı	Yok	58	94%	24	80%	0.050
	Var	4	6%	6	20%	
1.Basamak Kt Rejimi	Mdcf	16	26%	4	13%	0.073
	Folfox	15	24%	11	37%	
	Flot	7	11%	5	17%	
	Cisplatin+5-Fu	2	3%	3	10%	
	Kapasitabin	8	13%	1	3%	
	Folfiri	6	10%	0	0%	
	Kape-Ox(Xelox)	4	6%	1	3%	
	Carboplatin-Pakl	4	6%	3	10%	
	Diğer	0	0%	2	7%	
Kt Ajan Sayısı	Tekli Ve İkili	39	63%	20	67%	0.724
	Üçlü Rejim	23	37%	10	33%	
Trastuzumab	Yok	57	92%	23	77%	0.041
	Var	5	8%	7	23%	
Grade 3-4 Anemi	Yok	54	87%	27	90%	0.687
	Var	8	13%	3	10%	
Grade 3-4 Trombostopeni	Yok	54	87%	29	97%	0.157
	Var	8	13%	1	3%	
Grade 3-4 Nötropeni	Yok	50	81%	24	80%	0.942
	Var	12	19%	6	20%	
Nöropati	Yok	50	81%	18	60%	0.082
	Var	7	11%	7	23%	
Nefropati	Yok	41	66%	23	77%	0.043
	Var	16	26%	2	7%	
Kardiyak	Yok	51	82%	24	80%	0.434
	Var	5	8%	1	3%	
Bulantı-Kusma	Yok	10	16%	1	3%	0.092
	Var	48	77%	25	83%	
3.Basamak	Yok	52	84%	17	57%	0.005
	Var	10	16%	13	43%	

Son Durum	Yaşıyor	6	10%	7	23%	0.078
	Exitus	56	90%	23	77%	

Tümör Belirteçleri: Yanıt var ve yanıt yok grupları arasında **CEA** (Ort.: 343 ± 1266 vs. 377 ± 1982 , $p=0,207$) ve **CA19-9** (Ort.: 722 ± 2387 vs. 450 ± 1181 , $p=0,389$) düzeylerinde anlamlı fark izlenmedi. Ancak **CA-125** düzeyi yanıt yok grubunda anlamlı derecede yüksekti (310 ± 1314 vs. 33 ± 37 , $p=0,002$).

Karaciğer Fonksiyon Testleri: ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (tüm $p>0,05$). Bununla birlikte, **albumin düzeyi yanıt var grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu** ($37,95 \pm 4,92$ vs. $32,43 \pm 7,72$, $p<0,001$).

İnflamasyon Belirteçleri: **CRP düzeyi yanıt var grubunda anlamlı derecede daha düşüktü** (12 ± 14 vs. 42 ± 51 , $p<0,001$),

Hematolojik Parametreler: Lökosit (WBC), hemoglobin, hematokrit, MCV, trombosit sayısı ve PDW gibi hematolojik parametrelerde anlamlı fark saptanmadı (tüm $p>0,05$). Ancak **MPV (ortalama trombosit hacmi) değeri yanıt yok grubunda anlamlı olarak daha yüksekti** ($9,56 \pm 1,17$ vs. $8,86 \pm 1,16$; $p=0,008$). Ayrıca **lenfosit sayısı yanıt yok grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu** (3287 ± 13245 vs. 1788 ± 526 ; $p=0,048$).

Böbrek Fonksiyonu ve Metabolizma: Kreatinin, glukoz ve LDH düzeyleri ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9. Tedaviye yanıt grupları arasında laboratuvar değerleri

	Tedaviye Yanıt Yok				Tedaviye Yanıt Var				p	
	Ortanca		SS	Medyan	Ortanca		SS	Medyan		
CEA	377	±	1982	8	343	±	1266	4	0.207	M
CA19.9	450	±	1181	14	722	±	2387	35	0.389	M
CA 125	310	±	1314	44	33	±	37	21	0.002	M
Glukoz	115	±	44	103	113	±	40	95	0.907	M
Krea	0,84	±	0,22	0,82	0,85	±	0,24	0,79	0.851	T
AST	39	±	40	24	27	±	19	23	0.389	M
ALT	26	±	29	16	21	±	14	19	0.914	M
ALP	235	±	273	125	129	±	73	96	0.311	M

GGT	147	±	201	53		114	±	216	26	0.515	M
LDH	383	±	406	225		260	±	142	210	0.323	M
ALBÜMİN	32,43	±	7,716	34,00		37,95	±	4,923	39,00	0.001	T
T.Bil	0,88	±	1,283	0,58		0,53	±	0,241	0,47	0.183	M
D.Bilirubin	0,50	±	0,988	0,26		0,23	±	0,117	0,21	0.091	M
CRP	42	±	51	20		12	±	14	3,20	0.001	M
Wbc	9504	±	8694	8450		7864	±	3162	7315	0.427	M
HB	11,53	±	2,003	11,25		12,16	±	1,857	12,65	0.165	T
HCT	36,26	±	5,695	35,00		37,67	±	4,643	38,60	0.257	T
Mcv	83,73	±	7,502	84,00		83,94	±	8,875	84,00	0.861	M
MPV	9,56	±	1,169	9,70		8,86	±	1,163	9,05	0.008	M
PLT	315633	±	126774	287500		314679	±	144244	312000	0.964	M
Pdw	11,86	±	2,475	11,30		11,98	±	3,541	9,90	0.395	M
Nötrofil	6922	±	8187	5490		5093	±	2799	4450	0.220	M
Lenfosit	3287	±	13245	1500		1788	±	526	1800	0.048	M
Monosit	818	±	862	600		669	±	284	630	0.971	M
T: t testi / M: Mann-Whitney U testi											

Birinci Basamak Tedavi Yanıtına İlişkin Lojistik Regresyon Analizleri

Tedavi yanıtını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde aşağıdaki değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur:

- Kilo (OR = 0,896; %95 GA: 0,824-0,974; p = 0,010)
- Vücut Kitle İndeksi (OR = 0,771; %95 GA: 0,612-0,970; p = 0,027)
- HER-2 Pozitifliği (OR = 4,000; %95 GA: 1,269-12,611; p = 0,018)
- Genel Sağkalım Süresi (OS) (OR = 1,160; %95 GA: 1,084-1,241; p <0,001)
- Progresyonsuz Sağkalım (PFS) (OR = 1,250; %95 GA: 1,103-1,417; p <0,001)
- CA 125 (OR = 0,987; %95 GA: 0,976-0,998; p = 0,026)
- Albümin (OR = 1,133; %95 GA: 1,037-1,239; p = 0,006)
- CRP (OR = 0,962; %95 GA: 0,934-0,992; p = 0,013)

- MPV (OR = 0,602; %95 GA: 0,400-0,905; p = 0,015)

Diğer değişkenler (tanı yaşı, cinsiyet, komorbidite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, kilo kaybı, boy, ECOG skoru, tümör yerleşimi, patolojik diferansiyasyon, intestinal displazi, metastaz lokalizasyonları, kemoterapi rejimi ve hematolojik toksisiteler) anlamlı ilişki göstermemiştir (tüm $p > 0,05$).

Çoklu modelde bağımsız prediktif değeri koruyan faktörler ise:

- Kilo (OR = 0,845; %95 GA: 0,751-0,951; p = 0,005)

- CRP (OR = 0,946; %95 GA: 0,906-0,987; p = 0,010)

- MPV (OR = 0,524; %95 GA: 0,310-0,887; p = 0,016) idi. (tablo 10)

Kilo kaybı ve düşük MPV, tedavi yanıtını olumsuz etkileyen bağımsız risk faktörleridir. Yüksek CRP düzeyi tedavi yanıtınlığı ile ilişkilidir. HER-2 pozitifliği tek değişkenli analizde güçlü bir yanıt belirteci olmasına rağmen, çoklu modelde anlamını yitirmektedir. Vücut kitle indeksi ve albümin gibi beslenme ile ilişkili parametreler, tedavi yanıtında önemli rol oynamaktadır.

Tablo 10. 1.basamak tedaviye yanıt için tek değişkenli ve çoklu logistik regresyon

	Tek Değişkenli Logistik Regresyon				Çoklu Logistik Regresyon			
		%95 Güven aralığı				%95 Güven aralığı		
	OR	Alt sınır	Üst sınır	p değeri	OR	Alt sınır	Üst sınır	p değeri
Tamı Yaşı	0,958	0,914	1,004	0,074				
Cinsiyet	1,905	0,673	5,395	0,225				
Komorbite	1,391	0,482	4,016	0,542				
Hipertansiyon	0,792	0,317	1,977	0,617				
Diyabetes Mellitus	1,268	0,442	3,642	0,659				
Sigara	1,247	0,508	3,061	0,629				
Kilo Kaybı	0,971	0,402	2,348	0,949				
Kilo	0,896	0,824	0,974	0,010	0,845	0,751	0,951	0,005
Boy Cm	0,997	0,950	1,045	0,889				
Vücut Kitle İndeksi	0,771	0,612	0,970	0,027				
Ecog Skoru	0,615	0,348	1,087	0,095				
Tümör Yerleşimi	1,088	0,829	1,427	0,544				
Patolojik Diff	0,439	0,177	1,090	0,076				
Intestinal Displazi	0,364	0,122	1,084	0,069				
Her-2 Sonucu	4,000	1,269	12,611	0,018				
Karaciğer Metastazı	1,100	0,438	2,761	0,839				
Akciğer Metastazı	0,783	0,270	2,276	0,654				
Os Ay	1,160	1,084	1,241	0,001				
1.Basamak Kt Rejimi	1,030	0,857	1,238	0,755				
Grade 3-4 Anemi	0,750	0,184	3,057	0,688				
Grade 3-4 Trombositopeni	0,233	0,028	1,953	0,179				
Pfs Ay	1,250	1,103	1,417	0,001				
Ca 125	0,987	0,976	0,998	0,026				
Ldh	0,998	0,996	1,001	0,231				
Albümin	1,133	1,037	1,239	0,006				
Crp	0,962	0,934	0,992	0,013	0,946	0,906	0,987	0,010
Mpv	0,602	0,400	0,905	0,015	0,524	0,310	0,887	0,016

Genel Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Analizi

Genel sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan Cox regresyon analizi sonuçları aşağıda sunulmuştur:

1. Tek Değişkenli Analiz Bulguları

Aşağıdaki faktörler genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir (p <0.05):

- ECOG performans skoru ≥ 2 (HR = 2.540; p <0.001)
- 1. basamak tedaviye yanıtı (HR = 1.971; %95 GA: 1.538-2.526; p <0.001)
- Anemi varlığı (HR = 1.576; %95 GA: 1.143-2.173; p = 0.006)
- Trombositopeni (HR = 1.318; %95 GA: 1.022-1.700; p = 0.033)
- Nefropati (HR = 4.008; %95 GA: 2.228-7.212; p <0.001)
- Bulantı-kusma yan etkisi (HR = 0.345; %95 GA: 0.174-0.685; p = 0.002)
- Progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) (HR = 0.805; %95 GA: 0.748-0.866; p <0.001)
- 2. basamak tedavi alımı (HR = 0.304; %95 GA: 0.189-0.487; p <0.001)
- 3. basamak tedavi alımı (HR = 0.346; %95 GA: 0.199-0.599; p <0.001)
- AST düzeyi (HR = 1.014; %95 GA: 1.006-1.022; p <0.001)
- ALT düzeyi (HR = 1.011; %95 GA: 1.001-1.021; p = 0.034)
- Albümin düzeyi (HR = 0.903; %95 GA: 0.868-0.939; p <0.001)
- CRP düzeyi (HR = 1.011; %95 GA: 1.006-1.017; p <0.001)
- Hemoglobin düzeyi (HR = 0.863; %95 GA: 0.770-0.969; p = 0.012)

Akciğer metastazı, kemoterapi rejimi, trastuzumab kullanımı, nötropeni, nöropati, CA 125, LDH, WBC, MPV, PLT ve lenfosit düzeyleri sağkalımla anlamlı ilişki göstermemiştir (tüm p > 0,05).

2. Çoklu Analizde ise

Bağımsız prognostik faktörler olarak

- ECOG performans skoru ≥ 2 (HR = 1.724; %95 GA: 1.119-2.656; p = 0.014)
- Bulantı-kusma yan etkisi (HR = 0.389; %95 GA: 0.155-0.981; p = 0.046)

- Progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) (HR = 0.738; %95 GA: 0.660-0.824; p <0.001)

- 2. basamak tedavi alımı (HR = 0.228; %95 GA: 0.099-0.526; p = 0.001)

- 3. basamak tedavi alımı (HR = 0.376; %95 GA: 0.161-0.882; p = 0.024)

- Albümin düzeyi (HR = 0.933; %95 GA: 0.892-0.977; p = 0.003)

1. ECOG skoru ≥ 2 , bağımsız olarak olumsuz prognostik faktördür.

2. Bulantı-kusma gelişimi, 2. ve 3. basamak tedavi alımı ile yüksek albümin bağımsız olumlu prognostik faktörlerdir.

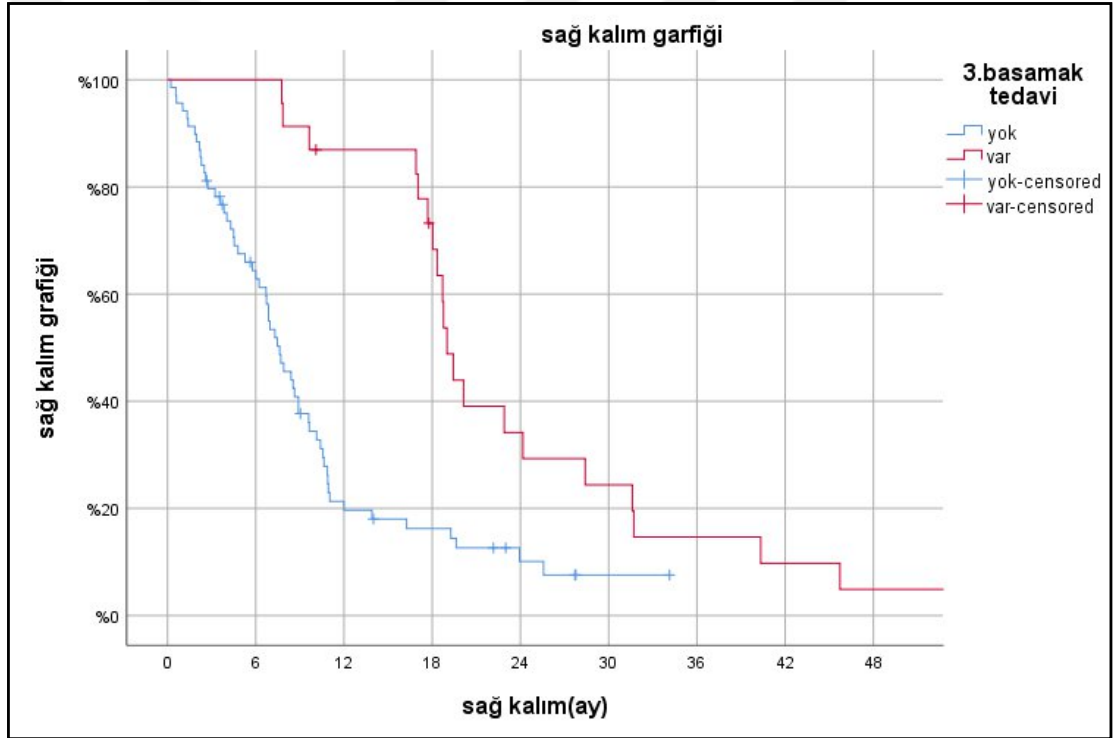
3. Progresyonsuz sağkalım süresinin (PFS) uzaması genel sağkalımı anlamlı derecede iyileştirmektedir.

4. Tek değişkenli analizde anlamlı olan karaciğer enzim yükseklikleri (AST, ALT), hematolojik toksisiteler (anemi, trombositopeni) ve nefropati çoklu modelde bağımsız prognostik değerini kaybetmiştir (tablo 11).

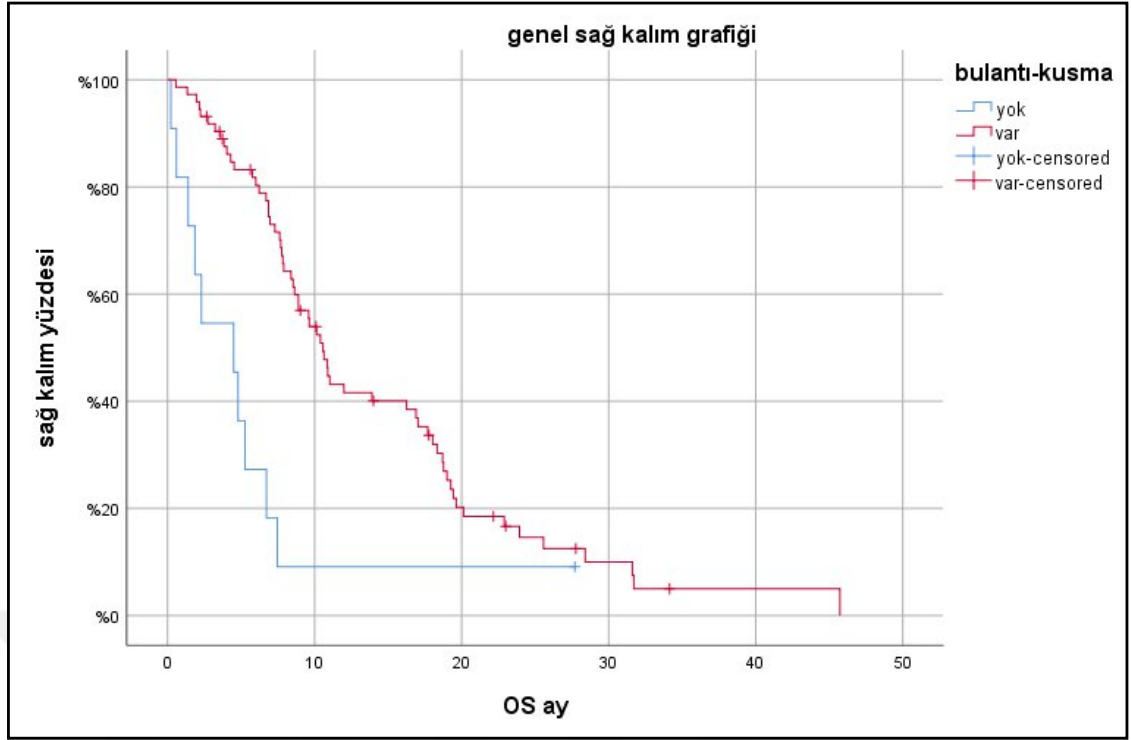
Tablo 11. Genel sağ kalım için tek değişkenli ve çoklu cox regresyon

	Tek Değişkenli Cox Regresyonu				Çoklu Cox Regresyonu			
	HR	%95 aralığı	Güven	p Değeri	HR	%95 aralığı	Güven	p Değeri
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Akciğer Metastazı	1,310	0,772	2,221	0,317				
ECOG 2 Grup	2,540			0,001	1,724	1,119	2,656	0,014
1.Basamak KT Rejimi	1,090	0,986	1,204	0,092				
Trastuzumab	1,874	0,981	3,577	0,057				
1.Basamak Tedaviye Yanıt	1,971	1,538	2,526	0,001				
Anemi	1,576	1,143	2,173	0,006				
Trombositopeni	1,318	1,022	1,700	0,033				
Nötropeni	1,223	0,957	1,563	0,108				
Nöropati	0,859	0,437	1,689	0,660				
Nefropati	4,008	2,228	7,212	0,001				
Bulantı-Kusma	0,345	0,174	0,685	0,002	0,389	0,155	0,981	0,046
PFS Ay	0,805	0,748	0,866	0,001	0,738	0,660	0,824	0,001

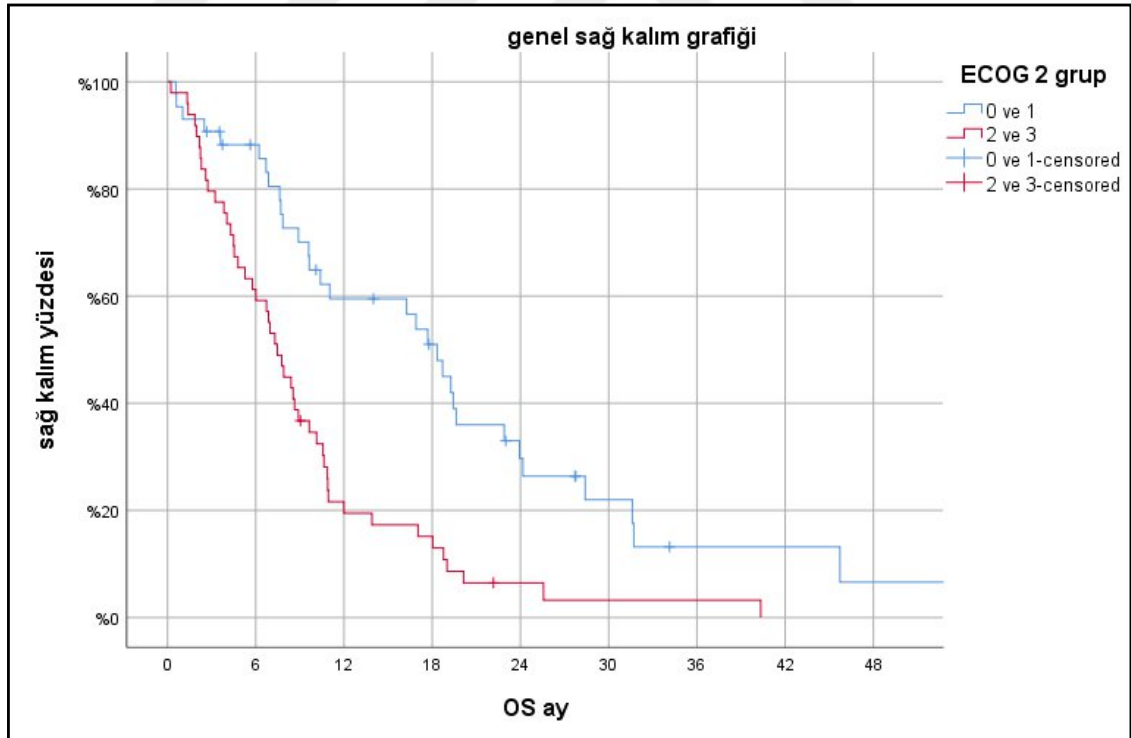
2.Basamak Ted	0,304	0,189	0,487	0,001	0,228	0,099	0,526	0,001
3.Basamak	0,346	0,199	0,599	0,001	0,376	0,161	0,882	0,024
CA 125	1,000	1,000	1,000	0,368				
AST	1,014	1,006	1,022	0,001				
ALT	1,011	1,001	1,021	0,034				
LDH	1,001	1,000	1,001	0,063				
ALBÜMİN	0,903	0,868	0,939	0,001	0,933	0,892	0,977	0,003
CRP	1,011	1,006	1,017	0,001				
Wbc	1,000	1,000	1,000	0,219				
HB	0,863	0,770	0,969	0,012				
MPV	1,124	0,913	1,384	0,270				
PLT	1,000	1,000	1,000	0,939				
Lenfosit	1,000	0,999	1,000	0,056				



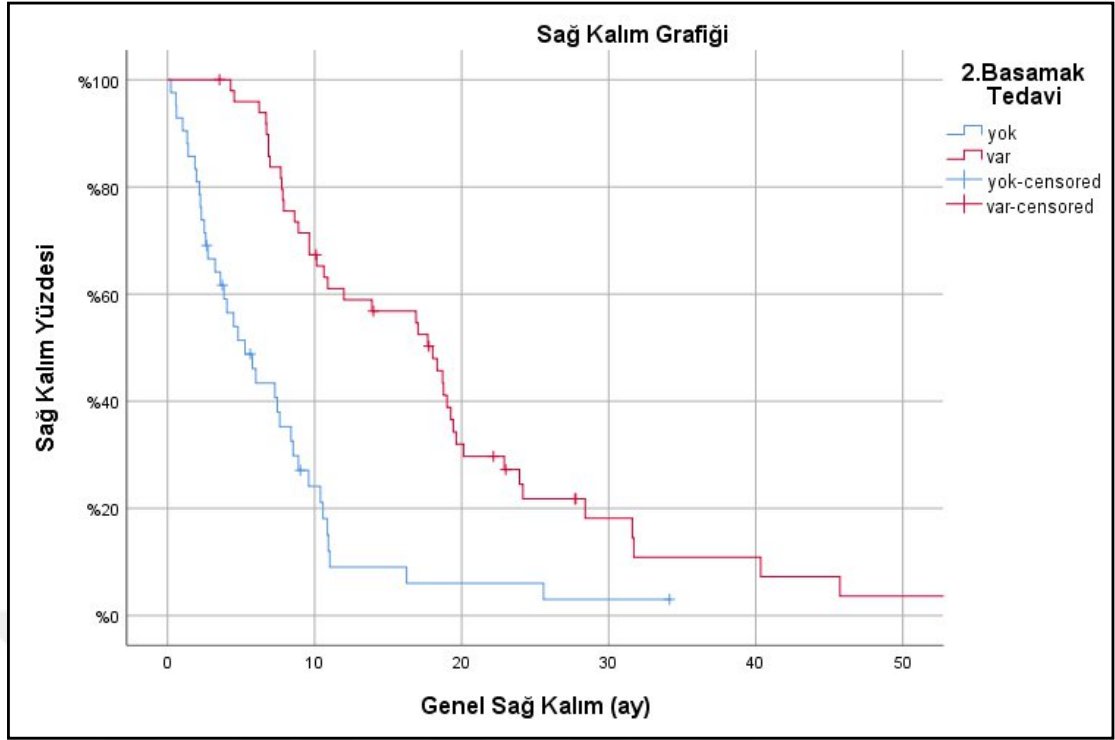
Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yer alan 92 hastanın ortalama yaşları $63,36 \pm 9,75$ yıl (aralık: 37–84 yıl, medyan: 63,36 yıl) idi. Hastaların çoğunluğu erkekti %71,7, %28,3'ü ise kadındı. Literatür incelendiğinde mide kanseri hastalarında ortalama yaş değişmekte olup 65 yaş civarındadır. Türkiye’de yapılan ve 548 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaş 57 saptanmış ve hastaların %63,3’ü erkek cinsiyetinde idi (178).

Çalışmamızda, hastaların en sık görülen kan grubunun A Rh pozitif (%33,7) olduğu saptandı. Bunu sırasıyla 0 Rh pozitif (%17,4), AB Rh pozitif (%10,9) ve B Rh pozitif (%6,5) grupları izlemekteydi. Diğer kan grupları daha düşük oranlarda temsil edilmekte olup, olguların %20,7’sinde ise kan grubu verisine ulaşılamamıştır. Literatürde mide kanseri ile ABO kan grubu arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle kan grubu A'ya sahip bireylerde mide kanseri riskinin daha yüksek olabileceği gösterilmiştir. Bir meta-analizde, A grubuna sahip bireylerde mide kanseri gelişme riskinin 0 grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, çalışmamızda A Rh pozitif grubunun en sık görülmesi ile uyumluydu (179).

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda (%76,1) en az bir komorbid hastalık saptanmıştır. En sık karşılaşılan komorbiditeler hipertansiyon (%37,0), kronik obstrüktif akciğer hastalığı – KOAH (%29,3) ve diabetes mellitus (%20,7) olarak belirlenmiştir. Bu durum, ileri yaş grubunda sık görülen komorbid hastalıkların, metastatik mide kanseri hastalarında da yüksek oranda eşlik ettiğini göstermektedir. Önceki çalışmalarda da benzer şekilde, metastatik mide kanserli hastalarda en sık bildirilen komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar yer almaktadır (180).

Hastaların tümör yerleşimi bölgemizde de değişiklik göstermiş olup artık proksimal mide kanserleri daha sık görülmeye başlanmıştır. Çalışmamızda Kardiya (%40,2) en sık tutulum bölgesiydi, bunu korpus (%18,5), fundus (%16,3), ve antrum (%10,9) izlemiştir. Türkiye’de 796 hasta ile yapılan bir çalışmada tümör lokalizasyonu distalden proksimale doğru bir değişim eğilimi vardı ve tümör lokalizasyonu ise şu şekilde idi; pylorik+antrum %45,4, küçük ve büyük kurvatur %31,6, kardiyo-özefagial bileşke %12,3 ve diffüz %1 di (181).

Çalışmamızda, makroskopik olarak en sık gözlenen tümör tipi Tip 2 (ülseratif) tümörler (%43,5) idi. Bunu sırasıyla Tip 3 (infiltratif ülseratif) (%25,0) ve Tip 1 (polipoid) (%22,8) tümörler takip etti. Literatürde, Tip 3 (infiltratif ülseratif) tümörlerin daha agresif seyirli olduğu ve daha ileri evrelerde tanı aldığı bildirilmiştir. Buna karşın Tip 2 ülseratif lezyonlar, daha lokalize ancak yine de yüksek malign potansiyelli lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (80).

Çalışmamızda, WHO 2019 sınıflamasına göre en sık karşılaşılan histolojik alt tipler kötü diferansiye tübüler adenokarsinom (%33,7) ve orta derecede diferansiye tübüler adenokarsinom (%32,6) olarak saptanmıştır. Kötü diferansiye tümörlerin yüksek oranı, çalışmamızdaki hasta grubunun genel olarak kötü prognostik özelliklere sahip olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, WHO 2019 sınıflaması içinde tübüler adenokarsinom; mide kanserlerinin en yaygın histolojik alt tiplerinden biridir ve çalışmamızda da benzer şekilde çıkmıştır(56).

Çalışmamızda Lauren sınıflamasına göre intestinal tip (%52,2,) hastaların yarısından fazlasını oluşturuyordu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak lauren sınıflamasına göre en sık intestinal tip görüldü (182).

Çalışmamızda tümöre eşlik eden gastrik patolojiler değerlendirildiğinde, en sık eşlik eden lezyonun atrofik gastrit (%47,8) olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla intestinal metaplazi (%33,7) ve displazi (%29,3) izlemiştir. Bu bulgular, mide kanserinin Correa kaskadı olarak bilinen histopatolojik ilerleme süreci ile geliştiğini destekler niteliktedir. Correa hipotezine göre mide karsinogenezi; kronik gastrit → atrofik gastrit → intestinal metaplazi → displazi → invaziv adenokarsinom şeklinde ilerleyen bir süreçtir (46).

Çalışmamızdaki hastaların %16,3 ünde HER -2 overekspresyonu saptadık. Mide kanserli hastaların %10-20'sinde HER-2 overekspresyonu saptanabilmektedir. Genel olarak HER2 overekspresyonu gastroözofagial bileşke adenokarsinomlarında gastrik adenokarsinoma kıyasla, Lauren intestinal alt tipinde diffüz alt tipe kıyasla ve iyi ve orta derecede diferansiye tümörlere kötü diferansiye tümörlere kıyasla daha yaygındır (166).

Organ metastazı açısından en sık görülen yayılım yeri karaciğerdi (%65,2), bunu akciğer (%22,8), kemik (%10,9), surrenal (%4,3), periton (%3,3), pankreas

(%6,5) ve diğer organ metastazları (%4,3) izledi. Mide kanserinde hematojen yolla yayılımın en sık karaciğere olduğu bilinmektedir (183). Çalışmamızda da en sık (%65,2) metastaz yeri karaciğer olarak bulunmuştur. Tuncer ve arkadaşlarının Van ve çevresindeki üst gastrointestinal sistem malignitelerinin klinik ve demografik özelliklerini incelediği bir çalışmada da benzer şekilde en sık metastaz yerinin karaciğer olduğu bildirilmiştir (184).

Çalışmamızda birinci basamak tedavide en sık tercih edilen kemoterapi rejimleri sırasıyla FOLFOX (%28,3) ve modifiye DCF (mDCF) (%21,7) protokolleri olmuştur. Bunu FLOT (%13,0), kapesitabin monoterapi (%9,8), karboplatin-paklitaksel (%7,6), FOLFIRI (%6,5), cisplatin + 5-FU (%5,4) ve XELOX (%5,4) rejimleri takip etmiştir.

FOLFOX rejimi, özellikle toksisite profili açısından daha iyi tolere edilebilir olması nedeniyle tercih edilmekte olup, yaşlı veya komorbiditesi yüksek hastalarda klinik olarak avantaj sunmaktadır (149). mDCF rejimi ise modifiye dozlarla uygulanması sayesinde klasik DCF rejimine kıyasla daha az hematolojik toksisiteye neden olmakta ve buna karşın benzer etkinlik profiline sahiptir (185). FLOT rejimi, perioperatif kullanım için etkinliği kanıtlanmış bir rejim olmakla birlikte, bazı merkezlerde metastatik hastalıkta da tercih edilmektedir. Ancak bu rejimin yoğun toksisite potansiyeli, yaşlı ya da performans durumu zayıf hastalarda kullanımını sınırlayabilmektedir. Kapesitabin monoterapisi ve karboplatin-paklitaksel gibi rejimlerin daha az oranda kullanılması, genellikle kötü performans skoruna sahip veya yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalara yöneltilmiş palyatif yaklaşımları yansıtmaktadır. FOLFIRI ise ilerleyen basamaklarda daha sık tercih edilmekle birlikte, bazı hastalarda ilk basamakta da kullanım alanı bulabilmektedir.

Genel olarak, çalışmamızdaki kemoterapi rejimi dağılımı, klinik uygulamada bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı prensibine uygunluk göstermekte ve uluslararası literatürde bildirilen tercih eğilimleriyle uyumludur (95-186).

Çalışmamızda birinci basamak sistemik tedaviye yanıt değerlendirmesi yapıldığında, hastaların %6,5'inde tam yanıt, %26,1'inde parsiyel yanıt, %17,4'ünde stabil hastalık saptanırken, %42,4'ünde progresyon izlenmiştir. %7,6 oranındaki hastada ise yeterli görüntüleme verisi olmaması nedeniyle yanıt durumu

değerlendirilememiştir. Bu sonuçlar, metastatik mide kanserinde kemoterapiye verilen yanıtın genellikle sınırlı olduğunu ve tedaviye rağmen hastalığın progresyon eğiliminin yüksek olduğunu göstermektedir. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre tam ve parsiyel yanıtlar “objektif yanıt” (overall response) kapsamında değerlendirilir. Bu bağlamda çalışmamızda elde edilen %32,6’lık objektif yanıt oranı, mevcut literatürle karşılaştırıldığında benzer düzeydedir. Örneğin; REAL-2 ve V325 gibi çalışmalarda birinci basamak tedavilerle elde edilen objektif yanıt oranları %30-45 arasında bildirilmiştir (2-187). Ancak çalışmamızdaki %42,4’lük progresyon oranı, hasta grubumuzda kötü prognostik özelliklerin (örneğin kötü performans skoru, komorbidite yükü veya agresif tümör histolojisi) ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda birinci basamak tedavinin ardından ikinci basamak sistemik tedavi alan hastaların oranı %54,3 üçüncü basamak tedavi alanların oranı ise %25,0 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, hastaların yaklaşık yarısının birinci basamak tedavi sonrasında klinik olarak sistemik tedaviye uygun kaldığını, ancak ilerleyen basamaklarda bu oranın belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Literatürde ikinci basamak tedaviye ulaşabilen hasta oranları genellikle %40–60 arasında bildirilmektedir (159, 188). Bu açıdan çalışmamızdaki oranlar uluslararası verilerle uyumludur.

Çalışmamızda, birinci basamak kemoterapiye bağlı gelişen hematolojik yan etkiler CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, en sık gözlenen toksisite anemi olup, hastaların %86,6’sında Grade 1–2 düzeyinde görülürken, %13,4’ünde Grade 3–4 idi. Anemiyi sırasıyla nötropeni ve trombositopeni izlemiştir. Nötropeni vakalarının %64,6’sı Grade 1 düzeyinde seyrederken, toplamda %21,9’unda Grade 3–4 nötropeni izlenmiştir. Trombositopeni olgularının ise çoğunluğu (%80,5) Grade 1 düzeyindeydi; ancak %11 düzeyinde Grade 3–4 trombositopeni gelişmiştir. Bu bulgular, metastatik mide kanserinde kullanılan sistemik kemoterapi rejimlerinin hematolojik toksisite potansiyelini ortaya koymakta ve özellikle mDCF, DCF ve FLOT gibi yoğun kemoterapi rejimlerinin mielosupresyon riskine dikkat çekmektedir. Literatürde, DCF ve FLOT rejimlerine bağlı Grade 3–4 nötropeni oranları sırasıyla %30–40’a kadar bildirilmektedir (2, 149). Bu bağlamda,

çalışmamızda bildirilen oranların nispeten daha düşük olması, hasta seçiminin dikkatli yapılmış olabileceğini veya daha az yoğun dozlarda uygulanan tedavi protokollerini yansıtır olabilir.

Çalışmamızda birinci basamak kemoterapiye bağlı febril nötropeni gelişimi hastaların %20,7'sinde, periferik nöropati %17,1 oranında ve nefropati ise %22,0 oranında gözlenmiştir. Literatürde, özellikle DCF, FLOT ve mDCF gibi rejimlerde febril nötropeni oranları %15–30 arasında bildirilmiştir (2-149). Bizim serimizdeki %20,7'lik oran, bu rejimlerin bir kısmının kullanıldığı hasta popülasyonunda beklenen düzeyde sayılabilir. Periferik nöropati, özellikle oksaliplatin içeren rejimlerle ilişkili bir toksisite olup, doz birikimiyle artış gösteren ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen bir yan etkidir. Çalışmamızda %17,1'lik oran, oksaliplatin temelli rejimlerin (FOLFOX, XELOX, FLOT) belirli bir hasta grubunda kullanılmış olabileceğini düşündürmektedir. Nefropati ise özellikle cisplatin kullanımına bağlı olarak gelişen, tedavi sürecini sınırlayabilen ve kalıcı renal disfonksiyona yol açabilen bir yan etkidir. Bu bulgular, metastatik mide kanserinde kemoterapinin sadece etkinliği değil, aynı zamanda tolerabilite profili göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, birinci basamak sistemik tedaviye bağlı non-hematolojik yan etkiler değerlendirildiğinde, en sık bildirilen toksisite halsizlik (fatigue) olup, hastaların %96,4'ünde mevcuttu. Bunu takiben, bulantı-kusma %86,9, diyare ise %35,7 oranında gözlenmiştir. Ayrıca, hastaların %2,4'ünde tedaviye bağlı yaşam kaybı meydana gelmiştir. Halsizlik, metastatik mide kanseri tedavisi süresince en sık karşılaşılan ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini ciddi ölçüde etkileyen bir toksisite olup, kemoterapinin kümülatif etkisiyle artış gösterdiği bilinmektedir. Literatürde de mide kanseri tedavisine bağlı yorgunluk oranları %70–90 arasında bildirilmiştir (189). Çalışmamızda bu oranın daha da yüksek bulunması, hasta grubumuzda performans durumunun başlangıçtan itibaren düşük olabileceğini düşündürmektedir. Bulantı ve kusma, özellikle platin temelli rejimlerde sık görülen ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen yan etkilerdir. %86,9 oranında görülmesi, antiemetik profilaksilere rağmen bu toksisitenin kontrol altında tutulmasının güç olabileceğini göstermektedir. NCCN ve MASCC kılavuzları bu tür rejimlerde yüksek emetojenik risk kabul etmekte ve üçlü antiemetik profilaksi (5-HT3 antagonist + NK1

antagonist + deksametazon) önermektedir. Diyare, özellikle irinotekan ve kapesitabin içeren rejimlerde yaygın olarak gözlenir. Çalışmamızda %35,7'lik oran, bu ajanların kullanıldığı hasta grubunun varlığını işaret etmektedir. En dikkat çekici bulgulardan biri de %2,4 oranında tedaviye bağlı yaşam kaybı gözlenmiş olmasıdır. Bu oran, özellikle intensif kemoterapi uygulanan, performans durumu düşük ve komorbiditesi fazla hastalarda ortaya çıkan yüksek riskli toksisite profilini yansıtabilir. Literatürde tedaviye bağlı mortalite oranları genellikle %1–3 arasında değişmekte olup (2), çalışmamızdaki değer bu aralıkla uyumludur.

Kilo hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde tedaviye yanıt için bağımsız bir faktör olarak saptandı. Vücut kitle indeksinin çeşitli kanserlerde yanıt ve sağ kalımla ilişkisi saptanmış. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yapılan bir çalışma da yüksek VKİ daha uzun sağ kalım ile ilişkili bulunmuş. (190). Evre 2-3 perioperatif tedavi alan mide kanserli hastalarda yapılan bir çalışma da Düşük VKİ prognozunu bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir. (191). Bir retrospektif kohort çalışmasında peritoneal yayılımı bulunan 518 mide kanserli hastada VKİ hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. (192). Biz ise çalışmamızda vücut kitle indeksi artıkcça tedaviye yanıtın azaldığını saptadık. Yüksek kilo (muhtemelen obezite), tedavi yanıtını olumsuz etkiliyor.

HER-2 pozitifliği mide kanserinde kötü prognoz göstergesidir. (193). Fakat tedavite trastuzumab gibi anti HER-2 tedavilerin eklenmesi tedaviye yanıtı PFS ve OS'yi artırmıştır. (194). Bizim çalışmamız da da HER-2 pozitif hastalarda yanıt oranı daha yüksekti. Ve tek değişkenli analizde yanıtla ilişkili saptanmıştı.

Serum albümin düzeyleri ve kanser mortalitesi arasında yakın bir ilişki vardır, Birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilen toplam 247 ileri evre rezeke edilemeyen mide kanserli hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma da. Albümin düzeyinin yüksek olması (düşük D-dimer ile) tedaviye daha iyi yanıt ve daha uzun hastalık kontrolü ile ilişkili olduğu saptanmış (195) Yine başka bir çalışma da metastatik mide kanseri, ilk sıra kemoterapi alan hastalarda Albumin-Globulin Oranı (AGR) düşük olan hastalarda ORR anlamlı olarak daha düşüktü (%36'ya karşı %54, p <0.05). Düşük albümin (yüksek globulin ile) sistemik inflamasyon ve kötü beslenme göstergesi olup yanıt olasılığını azaltıyor. (196). Albümin, sadece beslenme durumu

değil, aynı zamanda inflamasyon düzeyini de yansıtır. Hipoalbüminemi bağışıklık sisteminin zayıflaması, kemoterapinin toleransının azalmasına ve yanıtın azalmasına neden olabilir.

Nivolumab monoterapisi alan metastatik mide kanserli 76 hastanın değerlendirildiği bir çalışma da yüksek CRP değerleri kötü yanıt ile ilişkili bulunmuş. (197). CRP, sistemik inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olup, artmış sitokin düzeyleri, immünsupresif tümör mikroçevresi ve malnütrisyon ile bağlantılıdır. Çalışmamızda CRP düzeyinin birinci basamak tedaviye yanıt için bağımsız bir öngörücü faktör olduğu saptandı (OR = 0.946; %95 GA: 0.906–0.987; p = 0.010). Buna göre, yüksek CRP değerleri tedaviye yanıtı ile ilişkilidir.

Rezeke edilebilir mide kanseri olan 168 hastanın değerlendirildiği bir çalışma da ameliyat öncesi Ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyi yüksek olan hastaların genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) sürelerinin azaldığını gösterdi. Ameliyat öncesi MPV'nin ise DFS'yi etkileyen prognostik faktörler olduğunu ortaya koydu. (198). MPV, trombositlerin aktivasyonunu gösteren bir inflamatuvar belirteçtir. Birçok çalışmada MPV ile kanserin yayılması ve metastazı arasında bir ilişki gözlemlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi ve ardından cerrahi tedavi gören 149 mide kanseri hastasının retrospektif incelendiği bir çalışma da MPV değerlerinin N+ hastalıkta anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. (199). Rezeke edilemeyen mide kanserli 128 hastayı değerlendiren bir çalışma da başlangıç MPV medyan değerlerine göre (düşük MPV: <11,65 veya yüksek MPV: ≥11,65) gruplara ayrılmış, düşük başlangıç MPV seviyesine sahip hastaların kemoterapiye yanıtının arttığını gösterilmiş. (198). MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Yüksek MPV değerleri daha reaktif trombositleri yansıtmakta, bu da tümör progresyonu, anjiogenez ve immün yanıtta baskılanma ile ilişkili olabilmektedir. Çalışmamızda multivariate lojistik regresyon analizinde MPV'nin birinci basamak tedaviye yanıt için bağımsız bir belirteç olduğu saptandı (OR = 0.524; %95 GA: 0.310–0.887; p = 0.016). Bulgularımız, düşük MPV düzeylerinin daha iyi kemoterapi yanıtı ile ilişkili olabileceğini gösterdik.

Diğer değişkenler (tanı yaşı, cinsiyet, komorbidite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, kilo kaybı, boy, ECOG skoru, tümör yerleşimi, patolojik

diferansiyasyon, intestinal displazi, metastaz lokalizasyonları, kemoterapi rejimi ve hematolojik toksisiteler) anlamlı ilişki göstermemiştir (tüm $p > 0,05$).

Metastatik mide adenokarsinomu tanısı alan 87 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma da ECOG performans durumu ≥ 2 olan hastalarda hem tek değişkenli (8,1 ay - 5,5 ay, $p=0,001$) hem de çok değişkenli (HR, 2,228; %95CI, 1,397-3,553; $p=0,001$) analizde anlamlı olarak daha kötüydü. (200). 255 lokal ileri mide kanserinin değerlendirildiği bir çalışma da sağkalım için olumlu prognostik faktörler tanı anında iyi performans durumu ve palyatif kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi idi. (201). Performans durumu iyi olan hastalar kemoterapiyi daha iyi tolere edebilir, doz yoğunluğu ve tedavi sürekliliği daha yüksek olur.

İleri evre mide kanseri için birinci basamak kemoterapiye ilişkin 25 randomize çalışmada yer alan 4593 hastanın incelendiği bir çalışma da 25 çalışmanın tümünde objektif yanıt ile OS arasında orta derecede bir korelasyon (202)

HER2-pozitif metastatik mide kanserinde kemoterapiye trastuzumab eklenmesinin, yanıt oranını artırdığını (%47'ye karşı %35) ve bu artışın genel sağ kalımda anlamlı bir iyileşmeye (13.8 aya karşı 11,1 ay) yol açtığını göstermiştir. (166)

Metastatik mide kanserinde nivolumab'ın kemoterapi ile kombinasyonunun tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığı Check-Mate 649 çalışmasında PD-L1 pozitif hastalarda kemoterapi+nivolumab tek başına kemoterapiye göre daha yüksek yanıt oranları ve daha uzun genel sağ kalım sağladığını kanıtlamıştır (203).

Hastanın tedaviye yanıt vermesi; tümör yükünün azalması, hastalık semptomlarını hafifletir, performans durumunu iyileştirebilir böyle hem hastaların tedavi toleransını ve daha uzun süre tedavi almasını sağlayıp daha uzun bir sağ kalım yararı sağlayabilir. Bizim çalışmamız da 1.basamak tedaviye yanıt tek değişkenli analizde sağ kalımla ilişkili saptanmasına rağmen bu anlamlılık çok değişkenli analizde kaybolmuştur.

Nüks ya da metastatik 598 mide kanserli hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışma da ilk hemoglobin (Hb) seviyesi ≤ 80 g/L olanlar veya tedavi sürecinde Hb düşüşü ≥ 30 g/L olan hastalar da sağ kalımın daha kötü olduğu saptanmış. (204). Yine

başka bir çalışma da hemoglobin değerinin 8 g/dL altında olanlar ile 10 g/dL üzerinde olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış. (205) Anemi, doku hipoksisine neden olur bu durum tümör hücrelerinin daha agresif ve invaziv özellikler kazanmasını ayrıca anjiyogenezi uyararak tümörün büyümesini ve yayılmasını kolaylaştırabilir. Kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğini azaltır. Yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı gibi semptomlara yol açıp hastanın performans durumunu kötüleştirir bu durum hastaların tedavi toleransını bozup sağ kalımı süresini kısaltabilir. Bizim çalışmamızda anemi varlığı tek değişkenli analizde daha kısa sağ kalımla ilişkili iken bu anlamlılık çok değişkenli analizde kaybolmuştur.

Tedaviye bağlı trombositopeni tedavi yoğunluğunun azalmasına, tedavini zamanının ertelenmesine ve komplikasyon riskinde artışa yol açarak sağ kalımın kısılmasına neden olabilir. (206). Bizim çalışmamızda da tedaviye bağlı trombositopeni sağ kalım için tek değişkenli analizde anlamlı bir değişken iken çok değişkenli analizde bu anlamlılık kaybolmuştur.

Kanser tedavisinde nefropatinin sağ kalımla ilişkisini inceleyen 2 büyük çalışma da nefropati gelişmesi sağ kalımı kısaltan bir faktör olarak saptanmış. (207-208). Bizim çalışmamızda da tedaviye bağlı nefropati gelişmesi tek değişkenli analizde sağ kalımla ilişkili saptanmasına rağmen çok değişkenli analizde bu anlamlılık kaybolmuştur. Nefropati, genellikle doz azaltma veya ilacın daha az etkili bir ilaçla değiştirilmesi, tedavi süresini ve göreceli doz yoğunluğunu düşürerek sağkalımı olumsuz etkileyebilir.

Onkolojik bazı ilaçların yan etkileri ile tümör yanıtları arasında bir korelasyon olabilmektedir. Epidermal Büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aktivitesini bloke eden küçük moleküller ve monoklonal antikorlar bazı solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Deri toksisitesinin bu tür ilaçlara yanıtın öngörücü bir belirteci olabileceğini Giovannini M ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da gösterilmiştir. Yine başka bir çalışma da metastatik mide kanserli 212 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, tedavi sırasında hipertansiyon gelişen hastalar daha uzun PFS ve OS ye sahip olduğu saptanmıştır. (209). Yine metastatik mide kanseri 2.basamak tedavi olarak haftalık paklitaksel alan hastalarda nötropeni gelişimi sağ kalım için olumlu bir faktör olarak saptanmış. (210) Çalışmamızda birinci basamak tedavi sırasında bulantı-kusma yaşayan hastalarda genel sağkalımın anlamlı derecede

daha iyi olduğu saptandı (HR = 0,389; %95 GA 0,155–0,981). Bu bulgu, onkolojide bazı tedaviye bağlı toksisitelerin daha yüksek ilaç maruziyetinin farmakodinamik bir göstergesi olarak daha iyi prognozla ilişkilendirilebilir ayrıca “yan etkiyi yaşamak için belli bir süre hayatta kalma” gerekliliği garanti-zaman yanlılığına bağlı olmuş olabilir. Bununla birlikte bunun için doğrudan nedensel kanıt sınırlıdır.

Progresyonsuz sağ kalım onkolojik tedaviler için önemli bir sonlanım noktasıdır ve genel sağ kalım için iyi bir öngörücüdür. 1.basamak tedavi de kemoterapiye nivolumab eklenmesinin değerlendirildiği 2 farklı faz 3 çalışmada PFS nin OS için bağımsız bir faktör olduğu saptanmış. (203, 211). Yine bir metanaanalizde bu ilişki saptanmıştır. (102). Çalışmamızda multivariate analizde progresyonsuz sağkalım süresinin genel sağkalım için bağımsız bir öngörücü faktör olduğu belirlendi (HR = 0.738; %95 GA: 0.660–0.824; p <0.001). PFS’nin uzaması, hastalık kontrolünün sağlandığını ve bu durumun daha uzun genel sağ kalıma dönüştüğünü göstermektedir. PFS OS için güvenilir bir ara sonlanım noktası olarak kabul edilmektedir.

Monoklonal antikor VEGFR-2 antagonisti olan ramucirumabın, en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 bir çalışmada 355 hasta değerlendirilmiş. 2. basamakta ramucirumab alınması OS’yi uzatmıştır (5.2 ay vs 3.8 ay; HR 0.78). (162). Yine dosatakselin en iyi destekleyici bakım tedavisi ile karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmasında dosataksel sağ kalımı artırmıştır. (160). Yine bir meta analizde 2.basamak tedavinin metastatik mide kanserli hastalarda sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. (212). Çalışmamızda ikinci basamak tedavi alan hastalarda genel sağkalımın belirgin şekilde daha uzun olduğu saptandı (HR = 0.228; %95 GA: 0.099–0.526; p = 0.001). Genel sağkalım (OS) için multivariate analizde, hastaların ölüm riskinin yaklaşık %77 azaldığını gösteriyor. Sonuçlarımız, ikinci basamak tedaviye erişimin ve hastaların bu aşamaya kadar genel durumlarının korunmasının prognoz açısından kritik olduğunu desteklemektedir. 2. basamak tedavi alabilmek genellikle iyi performans durumu ve daha kontrollü hastalık seyri ile de ilişkilidir. Bu nedenle sonuç yalnızca tedavinin etkisini değil, aynı zamanda hasta seçiminin prognostik değerini de yansıtır olabilir. Klinik uygulamada, uygun hastaların ikinci basamak tedaviye yönlendirilmesi sağ kalımın iyileştirilmesi için temel stratejilerden biri olmalıdır.

Akciğer metastazı, kemoterapi rejimi, trastuzumab kullanımı, nötropeni, nöropati, CA 125, LDH, WBC, MPV, PLT ve lenfosit düzeyleri sağkalımla anlamlı ilişki göstermemiştir (tüm $p > 0,05$).



6. SONUÇ

Bu çalışmamızda metastatik mide kanseri nedeniyle birinci basamak kemoterapi uygulanan 92 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. En sık kullanılan tedavi protokolleri FOLFOX ve mDCF olurken, karaciğer metastazı en yaygın yayılım yeri olarak saptandı. Birinci basamak tedaviye yanıt veren hastalarda hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım anlamlı derecede daha uzun bulundu.

Hastaların yaklaşık yarısı ikinci basamak tedaviye ilerleyebilirken, üçüncü basamak tedavi oranı belirgin olarak daha düşük saptandı. Kemoterapiye bağlı en sık görülen hematolojik toksisite anemi, non-hematolojik toksisite ise halsizlik ve gastrointestinal yan etkilerdi. Febril nötropeni, periferik nöropati ve nefropati belirli hasta gruplarında sınırlayıcı toksisiteler olarak öne çıktı.

Çok değişkenli analizde; düşük performans skoru, tedaviye yanıtsızlık ve düşük albümin düzeyi sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. Buna karşılık bulantı kusma yan etki gelişimi, 2.ve 3. Basamak tedavi alımı ve uzun PFS sağkalımı olumlu etkileyen faktörlerdi.

Sonuç olarak, metastatik mide kanserinde birinci basamak kemoterapiye yanıtın sağkalım açısından kritik önemde olduğu, toksisite profilinin tedavi seçimini belirlemede dikkate alınması gerektiği, uygun hastalarda ileri basamak tedavilerin sağkalımı uzatabileceği görülmüştür. Çalışmamız, hasta bazlı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır.

....

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Jemal A, Ma J, vd., Global Cancer Statistics 2024: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):5-31.
2. Van Cutsem E, Okines A, Lordick F. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(6):375-391.
3. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Das P, Denlinger C, vd., Gastric Cancer, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(5):491-512.
4. Kang YK, Rha SY, Boku N, Lee J, Kim TW, Cho JY, vd., Efficacy and safety of mDCF vs mFOLFOX in first-line treatment of advanced gastric cancer: a comparative analysis. *Gastric Cancer.* 2023;26(2):245–256.
5. Lordick F, Shitara K. Recent developments in systemic therapy for gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(1):27–44.
6. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3):354-62.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Yayınları; 2017.
10. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev.* 1986;8:1-27.
11. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(4):633-49.
12. Wu X, Chen VW, Andrews PA, Ruiz B, Correa P. Incidence of gastric cancer among US whites: changes by anatomic subsite. *Gastroenterology.* 2009;137(3):771-4.
13. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83(10):2049-53.

14. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009;125(3):666-73.
15. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700–13.
16. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311–5.
17. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283–97.
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1–241.
19. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9.
20. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):205–14.
21. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991;302(6788):1302–5.
22. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75–83.
23. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):345–54.
24. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*. 2006;119(4):915–9.

25. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, David L, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(4):312–27.
26. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2555–62.
27. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, vd., Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(6):979–92.
28. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med.* 1999;130(11):883–90.
29. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1968;40(1):43–68.
30. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):689–701.
31. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997;72(4):565–73.
32. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, vd., Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(12):800–7.
33. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, vd., A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol.* 2012;23(1):28–36.
34. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;8(55):99013–23.
35. Lagergren J, Mattsson F, Nyrén O. Increased risk of stomach cancer after previous gastrectomy for benign disease. *Gastroenterology.* 2010;138(3):796–802.

36. Sjødahl K, Jia C, Vatten L, Nilsen T, Hveem K, Lagergren J. Body mass and gastric cancer risk: a prospective study of 1.2 million Norwegian men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(1):135–40.
37. Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *Int J Cancer.* 1968;3(6):809–18.
38. Hansson LE, Sparén P, Nyrén O. Socioeconomic differences in risk of gastric cancer. *Int J Cancer.* 1997;71(6):988–91.
39. Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis. *Gut.* 2009;58(11):1531–7.
40. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol.* 2004;159(1):23–31.
41. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol.* 1992;140(4):769–74.
42. Fukayama M, Ushiku T. Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2011;207(9):529–37.
43. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, vd., Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958–1987. *Radiat Res.* 1994;137(2 Suppl):S17–67.
44. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, vd., Risk of second malignancy following testicular cancer and Hodgkin’s lymphoma: focus on radiation-related gastric cancers. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2664–70.
45. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735–6740.
46. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut.* 2002;51(1):130–131.
47. El-Zimaity HM, Genta RM. Chronic gastritis: classification, histology, and clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):313–328.

48. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005;36(3):228–233.
49. Genta RM, Sonnenberg A. Risk of gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1402–1409.
50. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, vd., Gastric polyps and neoplasms. WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5th ed. IARC; 2019.
51. Ye W, Held M, Lagergren J, vd., Incidence of gastric cancer among patients with gastric or duodenal ulcers and the effect of *Helicobacter pylori* eradication. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):357–363.
52. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. IARC; 2010.
53. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.
54. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):101–112.
55. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, vd., Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005;241(1):27–39.
56. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours (WHO Classification of Tumours, 5th Edition). IARC; 2019.
57. Carneiro F, Moutinho C, Ribeiro C, vd., Classification of gastric carcinomas: comparative analysis of Lauren and WHO systems in a large series. *Histopathology.* 1995;27(4):313–320.
58. Borrmann R. Geschwülste des Magens und Darms. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Vol 4. Springer; 1926:865–1030.
59. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition AJCC staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer.* 2000;88(4):921–932.
60. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, vd., Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* 1980;69(4):491–497.
61. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, vd., The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer.* 2012;20(8):1919–1928.

62. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–1181.
63. Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(4):437–447.
64. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(1):1–19.
65. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, vd., The sign of Leser-Trélat: an ominous marker of internal malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(4):704–707.
66. Mönig SP, Ott K, Siewert JR. Early gastric cancer: the role of endoscopy and endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc*. 2001;15(4):373–377.
67. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, vd., How useful is preoperative imaging for tumor, node, and metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2012;15(Suppl 1):S3–18.
68. Ikeda M, Kurihara M, Ishii S, vd., Double-contrast barium meal examination in the diagnosis of gastric cancer: its current role and limitations. *Radiographics*. 2000;20(4):1057–1065.
69. Polkowski M, Palucki J, Butruk E. Endosonographic staging of early adenocarcinoma of the stomach: accuracy and clinical impact. *Endoscopy*. 1999;31(5):301–306.
70. Peñas B, Maluenda MD, Heras I, vd., Usefulness of endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):351–354.
71. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6–22.
72. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, vd., Differentiation of malignant from benign gastric ulcers: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2004;231(2):480–487.
73. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, Weber W. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathologic findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(2):288–295.
74. Goetze TO, Al-Batran SE, Chevallay M, vd., The multidisciplinary management of gastric cancer: a European perspective. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(7):1105–1113.
75. Asencio JM, Aguilar A, Galindo J, vd., Role of staging laparoscopy in patients with gastric adenocarcinoma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(5):266–272.

76. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, vd., Clinical utility of CEA, CA19-9, and CA72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2001;4(4):200–207.
77. Shinohara H, Kurahara H, Takao S. Significance of serum tumor markers CEA and CA19-9 in gastric cancer: a retrospective analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2020;51(4):1104–1110.
78. Amin MB, Edge SB, Greene FL, vd., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
79. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3077–3079.
80. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):97–100.
81. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1721–1724.
82. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, vd., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20.
83. Liu TS, Wang Y, Chen SY, vd., Young patients with gastric carcinoma: does age matter? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2105–11.
84. Saito H, Takaya S, Fukumoto Y, vd., Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Yonago Acta Med*. 2012;55(3):57–61.
85. Lee JH, Park B, Joo J, vd., Body mass index and the risk of gastric cancer: A nationwide population-based study in Korea. *Gut Liver*. 2021;15(3):406–15.
86. Yoon SS, Yang HK. Surgery for gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2020;35(36):e281.
87. Kim EY, Kim YS, Park I, vd., Prognostic significance of baseline serum CRP, albumin, and neutrophil-lymphocyte ratio in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–9.
88. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, vd., Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in gastric carcinoma. *Am J Surg*. 2001;182(5):352–5.
89. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative strategies for resectable gastric cancer: Current perspectives. *Gastric Cancer*. 2016;19(4):1069–77.

90. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, vd., Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):644–51.
91. Deng JY, Liang H. Clinical significance of perineural invasion in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2008;14(3):397–401.
92. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, vd., Prospective study of lymph node status in gastric cancer: Comparison of N1 and N2 lymph node metastases. *Br J Cancer.* 2002;86(5):909–13.
93. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1523–9.
94. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, vd., Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2767–73.
95. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Corvera CU, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Gerdes H, Gibson MK, Grierson P, Gupta G, Hofstetter WL, Ilson DH, Jalal S, Kim S, Kleinberg LR, Klempner S, Lacy J, Lee B, Licciardi F, Lloyd S, Ly QP, Matsukuma K, McNamara M, Merkow RP, Miller AM, Mukherjee S, Mulcahy MF, Perry KA, Pimiento JM, Reddi DM, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Uboha N, Wainberg ZA, Willett CG, Woo Y, Yoon HH, McMillian NR, Stein M. Gastric Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025 May;23(5):169-191. doi: 10.6004/jnccn.2025.0022. PMID: 40341199.
96. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, vd., Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Lancet Oncol.* 2017.
97. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, vd., Perioperative chemotherapy in gastric cancer: French FNCLCC/FFCD multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011.
98. Tepper JE, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Meyer K, O'Connell M, vd., Phase II study of preoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2008.
99. Meta-analyses on adjuvant chemotherapy in gastric cancer: GASTRIC group. *Lancet.*
100. Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, Catalano V, Silva R, Barni S, vd., High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric

cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer*. 2004;90(8):1521.

101. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, vd., Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009;96(9):1015-22.
102. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, vd., Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(8).
103. Clark P, Slevin M. Chemotherapy for stomach cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6603):870.
104. Sternberg C, Kelsen D, Dukeman M, Leichman L, Heelan R. Carboplatin: a new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(11):1305-7.
105. Mannell A, Winters Z. Carboplatin in the treatment of oesophageal cancer. *S Afr Med J*. 1989;76(5):213-4.
106. Kulke MH, Muzikansky A, Clark J, Enzinger PC, Fidias P, Kinsella K, vd., A Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Investig*. 2006;24(4):346-50.
107. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix L, Vermorken J, Kaye S, vd., Docetaxel (Taxotere TM) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. *Br J Cancer*. 1994;70(2):380.
108. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
109. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(14):1086-91.
110. Kii T, Takiuchi H, Gotoh M, Kawabe S, Ohta S, Tanaka T, vd., Weekly administration regimen of paclitaxel (PTX) in patient with inoperable or recurrent gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006;33(5):621-4.

111. Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N, Mandala M, Curigliano G, Bosari S, vd., Breast and ovarian metastatic localization of signet-ring cell gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2003;14(5):803-4.
112. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and metaanalysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2903-9.
113. Köhne C, Catane R, Klein B, Ducreux M, Thuss-Patience P, Niederle N, vd., Irinotecan is active in chemonaive patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer.* 2003;89(6):997.
114. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, Ryan DP, Kim H, Earle CC, vd., A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2005;50(12):2218-23.
115. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, vd., A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(6):955-9.
116. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, vd., Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(4):341-4.
117. Hong Y, Song S, Lee S, Chung H, Choi S, Noh S, vd., A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(9):1344-7.
118. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
119. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H,

- Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS, vd., Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.
120. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, Zimina AV, Bai Y, Shi J, Lee KW, Wang J, Poddubskaya E, Pan H, Rha SY, Zhang R, Hirano H, Spigel D, Yamaguchi K, Chao Y, Wyrwicz L, Disel U, Cid RP, Fornaro L, Evesque L, Wang H, Xu Y, Li J, Sheng T, Yang S, Li L, Moehler M, Xu RH, vd., Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2024 May 28;385:e078876. doi: 10.1136/bmj-2023-078876.
121. Klemptner SJ, Lee KW, Shitara K, Metges JP, Lonardi S, Ilson DH, vd., ILUSTRO: Phase II Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2023 Oct 2;29(19):3882-3891. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0204.
122. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, vd., Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 May 20;401(10389):1655-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7.
123. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, vd., Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023 Aug;29(8):2133-2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.
124. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Capecitabine; a review of its clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(2):85-104.
125. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang Y-J, Hoff PM, vd., Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):767-73.

126. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, vd., Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs*. 1996;7(5):548-57.
127. Jeung H, Rha S, Shin S, Ahn J, Noh S, Roh J, vd., A phase II study of S-1 monotherapy administered for 2 weeks of a 3-week cycle in advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Br J Cancer*. 2007;97(4):458.
128. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72(1):37-41.
129. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RH, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, vd., Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:Cd004063.
130. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, vd., Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216-20.
131. Kim T, Kang Y, Ahn J, Chang H, Yook J, Oh S, vd., Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(12):1893-8.
132. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Metaanalysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1529-34.
133. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, vd., S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):215-21.
134. Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, vd., A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*. 1994;5(7):609-16.

135. Lutz MP, Wilke H, Wagener DT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, vd., Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2007;25(18):2580-5.
136. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, vd., Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435-42.
137. Yun J, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, vd., A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(5):885-91.
138. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, vd., Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):Cd004064.
139. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, vd., Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4319-28.
140. Luo H-y, Wang Z-q, Wang F-h, Qiu M-z, Teng K-y, Ruan D-y, vd., Phase 2 study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy (modified XELIRI regimen) in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011;34(6):555-60.
141. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert M, Daum S, vd., A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2009;21(1):71-7.
142. Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, vd., Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone

as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer*. 2011;14(1):72-80.

143. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, vd., Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7.
144. Ajani JA, Fodor M, Tjulandin S, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral S, vd., Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2005.
145. Tebbutt N, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V, Gibbs D, vd., ATTAX: Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18_suppl):4528-.
146. Polee M, Eskens F, Van Der Burg M, Splinter T, Siersema P, Tilanus H, vd., Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(5):669.
147. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Mischeel S, vd., Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):494-501.
148. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, vd., Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874-9.
149. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, vd., Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.

150. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, vd., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
151. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, vd., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
152. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, vd., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
153. Ter Veer E, Creemers A, de Waal L, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2018 Jul 15;143(2):438-448. doi: 10.1002/ijc.31325.
154. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, vd., The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021 Dec;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3.
155. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, von Delius S, Hennig M, Bredenkamp R, vd., Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first-and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer*. 2005;92(12):2129.
156. Kim SH, Lee G-W, il Go S, Cho SH, Kim HJ, Kim HG, vd., A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(6):572-6.
157. Lee J-L, Ryu M-H, Chang HM, Kim T-W, Yook JH, Oh ST, vd., A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(4):631-7.

- 158.Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC,vd., Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8.
- 159.Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K,vd., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as secondline chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306-14.
- 160.Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J,vd., Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
- 161.Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, Lonardi S, de la Fouchardière C, Coutzac C,vd., Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Jul 24;393(4):336-348. doi: 10.1056/NEJMoa2503119.
- 162.Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C,vd., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.
- 163.Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, Salman P, Oh SC, Bodoky G,vd., Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, openlabel phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):490-9.
- 164.Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AFC, Wotherspoon A,vd., Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):481-9.
- 165.Park YS, Hwang HS, Park HJ, Ryu M-H, Chang H-M, Yook JH,vd., Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using

immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol.* 2012;43(3):413-22.

166. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
167. Fornaro L, Vivaldi C, Parnofiello A, Ugolini C, Aprile G, De Maglio G, et al., Validated clinico-pathologic nomogram in the prediction of HER2 status in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2019;120(5):522.
168. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al., Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC-A randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):443-51.
169. Pera M, Vidal O, Elizalde J, Soriano A, Volant A, Palacin A, et al., Tumor VEGF expression and serum VEGF levels are independent prognostic factors in curatively resected gastric cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18 Suppl):4021-.
170. Yao JC, Wang L, Wei D, Gong W, Hassan M, Wu T-T, et al., Association between expression of transcription factor Sp1 and increased vascular endothelial growth factor expression, advanced stage, and poor survival in patients with resected gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(12):4109-17.
171. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, Meijer GA, Vervenne WL, Richel DJ, et al., Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1612-9.
172. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al., Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):894-904.

173. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
174. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al., Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
175. Piha-Paul SA, Jalal SI, Saraf S, Lunceford J, Lunceford M, Bennouna J, editors. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. ASCO. 2018.
176. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al., Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
177. Qi C, Liu C, Peng Z, Zhang Y, Wei J, Qiu W, et al., Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2025 Jun 7;405(10494):2049-2060. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00860-8.
178. Sakin A, Sahin S, Sakin A, Aldemir MN, Sakoglu N, Bayram I, et al., Factors affecting survival in operated gastric cancer. *Surg Oncol*. 2023;46:101887.
179. Sun P, Chen C, Zhang F, et al., ABO blood types and cancer risk — a cohort study of 339,432 subjects in China. *BMC Cancer*. 2014;14:941. doi:10.1186/1471-2407-14-941.
180. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, et al., Impact of comorbidities on prognosis in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2020;26(8):847–860.
181. Selcukbiricik F, Tural D, Bilici A, Uzel EK, Ozguroglu M, Demirelli F, et al., Clinicopathological features and localization of gastric cancers and their effects on survival in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):553-556.
182. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al., Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil,

and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1697-1708.

- 183.Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. CCH; 2008.
- 184.Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, Özen S, Uğraş S, Türkdoğan K. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. *Van Tıp Dergisi.* 2001;8(1):10.
- 185.Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins RE, Waters JS,vd., Multicenter phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) vs modified DCF in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):5126–5132.
- 186.Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
- 187.Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F,vd., Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46.
- 188.Catenacci DVT, Boku N, Ajani JA, Wyrwicz L, van Cutsem E, Kher U,vd., RAINBOW: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1059–1070.
- 189.Feliu J, Gascón P, Rojo F, Buesa JM, Casado A, Feliu F. Tolerance and safety of chemotherapy in elderly cancer patients. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(4):236–257.
- 190.Ürün M, Güner G, Sezgin Y, Sakin A, Kılıçkap S. Association Between Body Mass Index and Survival in Patients with De Novo Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Med Sci Monit.* 2024 Dec 18;30:e946751. doi: 10.12659/MSM.946751.
- 191.Peng W, Dai J, Liu CC, Liu D, Xiao H. Body Mass Index and Prognosis of Patients With Stage II/III Gastric Cancer After Curative Gastrectomy: Completion of

- Perioperative Adjuvant Chemotherapy May Be a Confounding Factor. *Front Oncol.* 2022 Jun 13;12:899677. doi: 10.3389/fonc.2022.899677.
- 192.Chen S, Nie RC, OuYang LY, Li YF, Xiang J, Zhou ZW,vd., Body mass index (BMI) may be a prognostic factor for gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg Oncol.* 2017 Feb 23;15(1):52. doi: 10.1186/s12957-016-1076-1.
 - 193.Kim JW, Im SA, Kim M, Cha Y, Lee KH, Keam B,vd., The prognostic significance of HER2 positivity for advanced gastric cancer patients undergoing first-line modified FOLFOX-6 regimen. *Anticancer Res.* 2012 Apr;32(4):1547-53.
 - 194.Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab: a novel standard option for patients with HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012 Sep;5(5):301-18. doi: 10.1177/1756283X12450246.
 - 195.Zhang L, Wang Z, Xiao J, Zhang Z, Li H, Li F,vd., Prognostic Value of Albumin to D-Dimer Ratio in Advanced Gastric Cancer. *J Oncol.* 2021 Jun 21;2021:9973743. doi: 10.1155/2021/9973743.
 - 196.Bozkaya Y, Erdem GU, Demirci NS, Yazıcı O, Özdemir NY, Köstek O,vd., Prognostic importance of the albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients. *Curr Med Res Opin.* 2019 Feb;35(2):275-282. doi: 10.1080/03007995.2018.1479683.
 - 197.Nose Y, Saito T, Kurokawa Y,vd., C-reactive protein kinetics as a predictive marker for long-term outcome of immune checkpoint inhibitors in oesophagogastric cancer. *BJC Rep.* 2023;1:7. <https://doi.org/10.1038/s44276-023-00005-x>.
 - 198.Shen XM, Xia YY, Lian L, Zhou C, Li XL, Han SG,vd., Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016 Oct;12(4):2501-2506. doi: 10.3892/ol.2016.4913.
 - 199.KVM, Jonnada P, NSK, Anwar A. Role of Mean Platelet Volume in the Prognosis of Locally Advanced Gastric Cancer: A Tertiary Cancer Center Experience. *Cureus.* 22020 Jul 10;12(7):e9109. doi: 10.7759/cureus.9109.
 - 200.Demirci NS. Prognostic Effect of Peritoneal Metastasis in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma. *JAREM.* 2018;8(2):83-90. DOI: 10.5152/jarem.2017.1763.
 - 201.Hultman B, Gunnarsson U, Nygren P, Sundbom M, Glimelius B, Mahteme H. Prognostic factors in patients with loco-regionally advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol.* 2017 Sep 15;15(1):172. doi: 10.1186/s12957-017-1243-z.

202. Ichikawa W, Suto T, Saitoh H, Suto K, Miki H, Takahashi T, vd., Correlation between tumor response to first-line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17(11):1665–7.
203. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, vd., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
204. Li WH, Zhang JY, Liu WH, Chen XX. Role of the initial degree of anaemia and treatment model in the prognosis of gastric cancer patients treated by chemotherapy: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2020 May 13;20(1):414. doi: 10.1186/s12885-020-06881-7.
205. Wei Q, Yuan X, Xu Q, Li J, Chen L, Ying J. Correlation Between Hemoglobin Levels and the Prognosis of First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020 Aug 7;12:7009-7019. doi: 10.2147/CMAR.S256074.
206. Gao A, Zhang L, Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discov Oncol.* 2023 Jan 25;14(1):10. doi: 10.1007/s12672-023-00616-3.
207. Munch PV, Nørgaard M, Jensen SK, Birn H, Schmidt H, Christiansen CF. Risk of and Mortality After Acute Kidney Injury Following Cancer Treatment: A Cohort Study. *Cancer Med.* 2025 Feb;14(3):e70646. doi: 10.1002/cam4.70646.
208. Kang E, Park M, Park PG, Park N, Jung Y, Kang U, vd., Acute kidney injury predicts all-cause mortality in patients with cancer. *Cancer Med.* 2019 Jun;8(6):2740-2750. doi: 10.1002/cam4.2140.
209. Gampenrieder SP, Romeder F, Muß C, Pircher M, Ressler S, Rinnerthaler G, vd., Hypertension as a predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer: results from a retrospective matched-pair analysis. *Anticancer Res.* 2014 Jan;34(1):227-33.
210. Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, vd., Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line

chemotherapy with weekly paclitaxel. *Ann Oncol.* 2010 Dec;21(12):2403-2409. doi: 10.1093/annonc/mdq248.

211.Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al., Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):234-247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.

212.Kim HS, Lee Y, Kim H, Lee K. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850–5.