

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**MİDE KANSERLİ HASTALARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Andaç KARADENİZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ

ERZURUM-2020

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**MİDE KANSERLİ HASTALARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Andaç KARADENİZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ

ERZURUM-2020

ONAY

“Mide Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 31.05.2016 tarih ve 4 numaralı oturumun 4 numaralı bendinde görüşülmüş ve Dr. Andaç Karadeniz’in tez yöneticiliğini Prof. Dr. Mehmet Bilici’nin yürütmesi kararı alınmıştır.

“Mide Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimler Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 18.06.2019 tarih ve 3 numaralı oturumunda görüşülmüş ve 43 numaralı kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

“Mide Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 27.06.2019 tarih ve 5 numaralı oturumun 19 numaralı kararı ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	I
TABLOLAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.2.1. Çevresel Risk Faktörleri	2
2.2.2. Beslenme Alışkanlıkları	3
2.2.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	4
2.2.4. Enfeksiyonlar.....	4
2.2.5. Kalıtsal Faktörler ve Aile Öyküsü	5
2.3. Patoloji.....	5
2.4. Klinik Bilgiler.....	7

2.5. Tanı.....	8
2.6. Evreleme.....	10
2.7. Tedavi.....	12
2.7.1. İleri evre (Evre IV) Mide Kanserinde Tedavi.....	14
2.7.1.1. İyi Destekleyici Bakım Tedavisi.....	14
2.7.1.2. Birinci Basamak Tek Ajan Kemoterapisi.....	15
2.7.1.3. Birinci Basamak Kombine Kemoterapiler.....	17
2.7.1.4. Hedefe Yönelik Tedavi.....	19
2.7.1.5. İleri Evre Mide Kanserinde İkinci Basamak Tedavi.....	19
2.7.1.6. Metastaik Mide Kanseri Tedavisinde Cerrahi.....	20
2.8. Prognostik Faktörler.....	21
2.8.1. Hasta ile ilişkili faktörler.....	21
2.8.2. Tümör İle İlişkili Faktörler.....	22
2.8.3. Tedavi İle İlgili Faktörler.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. İstatiksel Analizler.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	57

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gastrik Karsinomun Makroskopik ve Mikroskopik Sınıflamaları	7
Tablo 2. Mide Kanserli Hastalarda Başvuru Semptomları.....	8
Tablo 3. Mide Kanserinde TNM Evreleme Sistemi (TNM)	11
Tablo 4. Mide kanserinde TNM Evreleme Sistemi (EVRE).....	12
Tablo 5. İleri Evre Mide Kanserinde İyi Destek Tedavisi ile Sitotoksik Kemoterapinin Karşılaştırılması	15
Tablo 6. İleri Evre Mide Kanserlerinde Etki Gösteren Tek Ajan İlaçlar	15
Tablo 7. REAL-2 Çalışmasının Kolları ve İlaç Uygulama Şekilleri	19
Tablo 8. ECOG Performans Skalası.....	25
Tablo 9. Hastalara Verilen Tüm Kemoterapi Rejimleri	43
Tablo 10. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların Ortalama Genel Sağlıkımı	27
Şekil 2. Hastalık Evresinin Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	28
Şekil 3. ECOG Skorunun Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi.....	29
Şekil 4. Kilo Kaybının Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	30
Şekil 5. PET Sonucunun Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	31
Şekil 6. Cerrahi Öyküsünün Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi.....	33
Şekil 7. Metastatik Lenf Nodu Yüzdesinin Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	34
Şekil 8. Tümör Çapının Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	35
Şekil 9. Diferansiyasyon Derecesinin Genel Sağlıkımla İlişkisi.....	36
Şekil 10. Adjuvan Kemoradyoterapinin Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	37
Şekil 11. KT Amacının Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi.....	38
Şekil 12. FLOT Kürünün Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi.....	39
Şekil 13. XELOX Kürünün Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	40
Şekil 14. KT Gruplarının Ortalama Genel Sağlıkımla İlişkisi	41
Şekil 15. Evre 4 Hastalarda Kemoterapi Varlığının Genel Sağlıkımla İlişkisi.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CDH1	: E-cadherin geni
CEA	: Karsinoembriyjenik antijen
CK	: Sitokeratin
EBV	: Epstein Barr Virüs
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EGJ	: Özofagogastrik bileşke
EPIC-EURGAST	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GSK	: Genel Sağlıkım
HDGC	: Herediter diffüz gastrik kanser
H. pylori	: Helicobacter pylori
KT	: Kemoterapi

KRT	: Kemoradyoterapi
NCI/NIH	: National Cancer Institute/National Institutes of Health
NET	: Nöroendokrin Tümör
PSK	: Progresyonsuz Sağlıkım
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz sınıflaması
5-FU	: 5-Fluorourasil
CE	: Sisplatin, Etoposid
CF	: Sisplatin, 5-Fluorourasil
CTX	: Dosetaksel, Karboplatin, Kapesitabin
DCF	: Dosetaksel, Sisplatin, 5-Fluorourasil
DOF	: Dosetaksel, Oksaliplatin, 5-Fluorourasil
ECF	: Epirubicin, Sisplatin, 5-Fluorourasil
EFL	: Etoposid, Kalsiyum Folinat, 5-Fluorourasil
EOX	: Epirubicin, Oksaliplatin, Kapesitabin
FLOT	: Dosetaksel, Oksaliplatin, Kalsiyum Folinat, 5-Fluorourasil
FOLFIRI	: Irinotekan, Kalsiyum Folinat, 5-Fluorourasil
FOLFIRINOX	: Oksaliplatin, Irinotekan, Kalsiyum Folinat, 5-Fluorourasil
FOLFOX	: Oksaliplatin, Kalsiyum Folinat, 5-Fluorourasil

FOLFOXIRI : Irinotekan, Oksaliplatin, Kalsiyum Folinat, 5-Fluorourasil

FUFA : 5-Fluorourasil, Kalsiyum Folinat

KAPEIRI : Kapesitabin, Irinotekan

KARBOTAKSEL : Karboplatin, Paklitaksel

TF : Paklitaksel, 5-Fluorourasil

XELOX : Oksaliplatin, Kapesitabin

XP : Kapesitabin, Sisplatin

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca anlayıőını ve yol göstericiliğini esirgemeyen saygıdeğer tez danıőmanı hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ'ye teőekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. Fuat Erdem ile tüm değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistik verilerini oluőturmamda büyük emeği olan Sayın Prof. Dr. Nurinisa Esenbuğa'ya, iyi günde ve kötü günde var gücüyle yanımda olan değerli eőim Őükran'a, biricik oğlum Yiğit'e, yaőamım boyunca desteğini her zaman arkamda hissettiğim cefakar anneme, karakter timsallerim olan sevgili dedem, ninem ve teyzelerim ile üzerimde ödenmez emekleri olan tüm öğretmenlerime teőekkürü borç bilirim.

Andaç KARADENİZ

ÖZET

MİDE KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada, bölgemizde sık görülen mide kanserine yönelik çok sayıda demografik özelliğin ve bununla birlikte bazı klinik, epidemiyolojik faktörlerin sağkalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; Atatürk Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 01.01.2016-10.01.2020 yılları arasında takip edilen, hali hazırda mide kanseri tanısı mevcut olan 252 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Mide lenfoması, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastalar hasta grubumuza dahil edilmedi. Hastalarda tanı anındaki yaş, tanı aldığı tarih, cinsiyet, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, tanı sonrası yaşam süreleri, başvuru şikayeti, sigara kullanım öyküsü, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, tanı anındaki evre, histopatolojik alt türü, operasyon öyküsü, operasyon tipi, tümör differansiyasyonu, tümörün makroskopik görüntüsü ve anatomik lokalizasyonu, tümör boyutu, metastatik lenf nodlarının yüzdesi, kemoterapi protokolleri, kemoterapi ilişkili febril nötropeni gibi komplikasyonlar, kemoterapi sonrası kontrol PET-BT raporları ve kemoradyoterapi öyküsü gibi faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, erkek hastaların kadın hastalara oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Kilo kaybı yakınması olan hastaların ortalama genel sağkalım (GSK) süresi, kilo kaybı olmayan hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı ($p<0.001$). ECOG skoru yüksek olan hastaların ortalama GSK süresi, düşük olanlara göre istatistiki olarak anlamlı derece kısaydı ($p<0.001$). Kontrol PET raporlarında progresyon olan hastaların ortalama GSK süresi, olmayan hastalara göre istatistiki olarak anlamlı derecede azalmıştı ($p<0.001$). Tümör differansiyasyon derecesi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu; tümörün grade derecesi arttıkça genel sağkalımın kısaldığı tespit edildi ($p=0.024$).

Çalışmamızda, hastalığın evresi arttıkça GSK süresinin azaldığı görüldü ($p<0.001$). Kemoterapi (KT) alabilen hastaların, alamayanlara nazaran ortalama GSK süreleri daha uzundu ($p<0.001$). Palyatif, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi grupları incelendiğinde, istatistiksel olarak en kısa GSK süresinin palyatif amaçlı KT alan grupta olduğu saptandı

($p<0.001$). Evreden bağımsız olarak, KT alan tüm hastalar nezdinde değerlendirildiğinde verilen kemoterapi ajanının türü ile ortalama GSK arasında anlamlı ilişki bulundu; en uzun GSK süreleri FLOT, XELOX ve Kapesitabin ajanları ile sağlandı (FLOT için $p=0.01$, XELOX için $p=0.014$ ve Kapesitabin için $p=0.006$). Öte yandan ise; yalnızca Evre IV hastalardaki palyatif kemoterapi protokolleri arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.874$).

Gastrektomi yapılabilen hastaların ortalama GSK süreleri, cerrahi öyküsü olmayanlara göre anlamlı derecede uzundu ($p<0.001$). Metastatik lenf nodu oranı $>30\%$ olan hastaların ortalama GSK süresinde, daha düşük yüzdeli lenf nodu tutulumu olan hasta grubuna nazaran anlamlı derecede azalma olduğu saptandı ($p<0.001$). Tümör çapı >3 cm. olan hastaların GSK süresinde anlamlı derecede azalma tespit edildi ($p=0.02$). Adjuvan kemoradyoterapi öyküsü olan hastalarda, radyoterapi öyküsü olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek GSK süreleri tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: Mide kanseri tüm tedavi olanaklarına rağmen sağkalımın düşük olduğu, oldukça mortal seyreden bir malignitedir. Çalışmamızda; mide kanserli hastalarda ortalama GSK süresi ile ilişkili olan parametrelerin hastalığın evresi, ECOG performans skoru, kilo kaybı yakınması, kontrol PET raporunun progresyon lehine olması, tümör differansiyasyon derecesi, gastrektomi öyküsü, metastatik lenf nodu oranının yüzde otuzdan daha fazla saptanması, tümör çapının 3 cm.den büyük olması, adjuvan kemoradyoterapi öyküsü, tüm evrelerdeki hastalar analiz edildiğinde verilen kemoterapi rejiminin türü, metastatik hastalarda palyatif amaçlı da olsa kemoterapi varlığı olduğu saptandı. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların farklı merkezlerden başvurusu nedeniyle cerrahinin standardının aynı olmaması, coğrafi bölgenin getirdiği olumsuz iklim şartları ve sosyoekonomik yetersizlikler nedeniyle takiplerdeki eksikliklerin çalışmamızın sonuçlarını olumsuz olarak etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulursa; daha fazla sayıda hasta ile daha kapsamlı çalışmalara duyulan ihtiyaç sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, demografik özellikler, sağkalım, kemoterapi, radyoterapi, febril nütropeni

ABSTRACT

THE EFFECT OF DEMOGRAPHIC FEATURES ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Aim: In this study, we aimed to investigate the effects of many demographic, clinical and epidemiological factors on survival in gastric cancer, which is common in our region.

Material and Method: In our study; the records of 252 patients who were followed up with the diagnosis of gastric cancer in the Medical Oncology Department of Atatürk University between 01.01.2016 and 10.01.2020 were evaluated retrospectively. Patients with gastric lymphoma, gastrointestinal stromal tumor and neuroendocrine tumor (NET) weren't included the study. Age at diagnosis, the date of diagnosis, gender, place of residence, survival data, patient's complaint, smoking, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score, tumor stage, histopatological type, surgery, surgical method, treatment methods, type of chemotherapy regime and effects on overall survival, presence of febrile neutropenia, PET-CT reports after chemotherapy treatment, presence of chemoradiotherapy treatment, primary site and size of tumor, macroscopic view of the tumor, tumor differentiation and percentage of metastatic lymph nodes were evaluated.

Results: As a result of our study, male patients were found to be statistically significantly higher than female patients. Mean overall survival of patients with weight loss was significantly shorter than patients without weight loss ($p<0.001$). Mean overall survival of patients with higher ECOG scores was significantly shorter than patients with lower ECOG scores ($p<0.001$). In our study, it was shown that patients with control PET-CT reports in favor of progression had significantly shorter mean overall survival ($p<0.001$). Mean overall survival of patients with advanced tumor differentiation degrees was statistically shorter ($p=0.024$). In our study, it was seen that overall survival decreased in advanced

tumoral stage ($p < 0.001$). Presence of chemotherapy was statistically associated with longer mean overall survival ($p < 0.001$). The shortest mean overall survival was seen at the group taking palliative chemotherapy when compared with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy group ($p < 0.001$). Significant relationship was found between the type of chemotherapeutic drug and mean overall survival including all stages of gastric cancer (for FLOT $p = 0.01$, for XELOX $p = 0.014$ and for Capecitabine $p = 0.006$). On the other hand; there was no significant survival difference between the chemotherapy regimes at the end-stage gastric cancer. Mean overall survival of patients with gastrectomy was longer than inoperable group ($p < 0.001$). On the other hand; there was no statistically survival difference between total and distal gastrectomy. It was shown that the mean overall survival of patients with more than 30% metastatic lymph nodes and larger than 3 cm tumor diameter were significantly shorter ($p < 0.001$). Mean overall survival of patients with adjuvant chemoradiotherapy was longer than without radiotherapy ($p < 0.001$).

Conclusion: Gastric cancer is a highly mortal malignancy with a low survival rate despite all treatment options. Those parameters were found statistically associated with mean overall survival in patients with gastric cancer : stage of tumor, ECOG performance score, weight loss complaint, control PET report in favor of progression, differentiation degree of tumor, gastrectomy history, rate of the metastatic lymph node, diameter of tumor, presence of adjuvant chemoradiotherapy, type of chemotherapy regimen and the presence of chemotherapy for metastatic patients. Considering that the conditions like our study was retrospective, patients were admitted from different centers, different standards of surgery, tough climatic conditions brought by the geographical region and socioeconomic problems affected the results of our study negatively. The need for more comprehensive studies with more patients continues.

Key Words: gastric cancer, demographic features, survival, chemotherapy, radiotherapy, febrile neutropenia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri tüm dünyada kansere bağılı ölümlerin ikinci sıklıktaki sebebidir. Erkeklerde görölme sıklığı kadınlara göre 2 kat daha sıktır. Mide kanserinin kliniğinde genellikle spesifik olmayan belirtiler olduğundan birçok hasta ileri evrede tanı alır. Erken evrede cerrahi girişim küratif olabilmektedir. Fakat hastaların üçte ikisinden fazlası tanı aldıklarında lokal ileri ya da metastatik evrededir. Lokal ileri ve metastatik hastalıkta ise cerrahi girişimin ve radyoterapinin kullanımı sınırlıdır. Literatürde, metastatik mide kanserinde kemoterapinin en iyi destek tedavisine üstünlüğü ortaya konulmuştur (1). Metastatik mide kanserinin tedavisinde, palyatif kemoterapinin sağkalımı uzattığı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (1,2).

Bu çalışmada; ön planda, mide kanseri tanılı hastaların demografik özelliklerinin sağkalıma etkisi incelenmiştir. Demografik özellikler ile birlikte sağkalımda etkisi olabilecek çeşitli klinik ve epidemiyolojik parametreler ile farklı kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım süresine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni mide kanseridir. İnsidans ülkeler arasında farklılık arz etmektedir. Sıklığı Çin, Japonya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek (100.000 erkekte >20) iken; Bazı Afrika ülkelerinde ve Kuzey Amerikada' da en düşüktür (100.000 erkekte <10) (3, 4). Önemli bir kısmı Çin'de görülmekle beraber dünyadaki toplam mide kanseri vakalarının yaklaşık %73'ü Asya'da görülmektedir (5). Tüm dünyada erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha sık görülmektedir. Mide kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türleri arasında ikinci sıradayken, kadınlarda dördüncü sıradadır (6).

Ülkemizde de mide kanseri ciddi bir sağlık sorunu olup, ülkemiz verilerine göre erkeklerde mide kanseri insidansı 9,6/100.000; kadınlarda ise 5,7/100.000'dir. Ülkemizde mide kanseri nedeniyle ölüm oranları erkeklerde 5.84/100.000, kadınlarda ise 3.7/100.000 olarak bildirilmiştir (7, 8). Mide kanserli olguların Türkiye'de ortalama tanı yaşı 56'dır. Türkiye bu verilerle mide kanseri açısından, Doğu ile Batı arasında bir geçiş bölgesi olarak yer almaktadır (7).

Mide kanseri ABD'de ölüme yol açan kanserler arasında yedinci sıraya kadar gerilemiştir. Japonya'da ise mide kanseri mortalitesi erken tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin yanında cerrahi tekniklerin iyileştirilmesi sonrasında önemli oranda azalmıştır (6).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1. Çevresel Risk Faktörleri

Dünyada görülen mide kanseri insidansında coğrafi ve etnik farklılıklar vardır. Yüksek insidansın olduğu ülkelerden düşük insidanslı ülkeye göç edenlerde mide kanseri görülme riski azalmaktadır. Bunda göç edilen ülkenin çevresel faktörlerinin rol oynaması gibi, göç eden popülasyonun zamanla diyet alışkanlığını değiştirmesinin ve yeni toplumlarının yemek kültürlerine uymalarının da önemli rolü

vardır. Çevresel risk faktörleri mide kanseri gelişiminde önemli rol oynar ve bu etkenlere erken yaşta maruz kalmak mide kanseri sıklığını artırır (9, 10).

2.2.2. Beslenme Alışkanlıkları

Yüksek gastrik nitrit seviyeleri yüksek mide pH'sına ve prekanseröz gastrik lezyonlara neden olur (11). EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) çalışmasında diyetle alınan nitrit ve türevleri ile mide kanseri gelişimi arasında bir ilişki saptanmazken, endojen olarak üretilen nitrozamin bileşiklerinin kardiası mide kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (4). Kızartılmış gıda, işlenmiş ya da tütülenmiş et, balık ve alkolden zengin beslenme ile; meyve, sebze, süt ve vitamin A'dan fakir diyetin artmış mide kanseri ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (12, 13).

Meyve ve sebze tüketiminin mide kanserine karşı koruyuculuğu; içerdikleri C vitaminin karsinogenik olan nitrozamin bileşiklerinin mide içerisinde oluşumunu azaltmasından dolayıdır. Pişirilmiş sebzeler ise bahsedilen koruyucu etkiyi göstermezler (14). EPIC-Eurgast çalışmasında tahıl kaynaklı liflerin diffüz tip mide kanseri gelişimine karşı güçlü koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (15). Bu koruyucu etki intestinal tip mide kanseri için bahsedilmemiştir.

Fazla miktarda tuz tüketilen, besinlerin tuzlanıp kurutulularak saklandığı ve buzdolabı kullanımının yaygın olmadığı bölgelerde mide kanseri daha sık görülmektedir (16-19). Yapılan hayvan deneylerinde fazla miktarda tuzun mide mukozasında hasara neden olduğu ve karsinogeneze duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Son yıllarda, kullanılan toplam tuz miktarının azaltılması, buzdolabı kullanımının yaygınlaşması ve bunun neticesi olarak besinlerin saklanması için tuzlama ve tütüleme yöntemlerinin terkedilmesi gibi sebepler; dünya genelinde mide kanseri sıklığının azalma eğiliminde olmasının sebeplerinden biri olarak gösterilebilir (20).

2.2.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Sosyoekonomik durum göz önüne alındığında; distal mide kanseri sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda iki kat fazla görülürken yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olanlarda proksimal mide kanseri daha sık görülmektedir (21, 22).

Sigara, mide mukozasında koruyucu bir role sahip olan prostaglandinlerin azalmasına neden olmaktadır. Pek çok farklı çalışmada sigara ile mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 42 adet farklı çalışmanın meta analizinde sigara kullanmanın hastalık gelişme riskini 1.53 kat arttırdığı saptanmıştır (23).

Vücut kitle indeksinin fazla olması da yine artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir. 9492 olgunun incelendiği bir meta analizde vücut kitle indeksinin yüksek olması artmış hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (24).

Alkol ile mide kanseri gelişimi arasında kesin bir ilişki gösterilememiş olsa da fazla miktarda alkol tüketiminin riski artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (25).

Mesleki olarak ise maden işçilerinde, demir-çelik ve kauçuk sanayinde çalışanlarda mide kanser riskinin arttığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (26).

2.2.4. Enfeksiyonlar

Helicobacter Pylori (H. pylori) Dünya Sağlık Örgütü'nce (DSÖ) grup 1 karsinojenler arasında sınıflandırılmıştır. H.pylori enfeksiyonu korpus mukozasında inflamasyonu tetikler ve bunun sonucunda da atrofi ve intestinal metaplazi gelişir. İntestinal tip mide kanseri atrofiyi izleyen metaplazi ve displazi aşamalarından sonra gelişir. H.pylori enfeksiyonu hem diffüz hem de intestinal tip gastrik adenokarsinom riskini artırır. Tuzdan ve tuzlanmış gıdalardan zengin diyet, persistan H. pylori enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (27, 28). Ayrıca bazı çalışmalarda H. pylori enfeksiyonu ile tuzdan zengin beslenmenin mide kanseri riskini arttırmada sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Epstein-Barr Virus (EBV) enfeksiyonu nazofarengeal karsinom başta olmak üzere pek çok malignite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Kore’de yapılan bir çalışmada; mide kanserli 89 olgudan 12 sinde (%13) EBV pozitif saptanırken benign ülseri olan 29 kontrol olgusunun hepsinde negatif bulunmuştur (31). Dünya genelinde mide kanserlerinin %5-10’unun EBV ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. EBV ilişkili mide kanserlerinin farklı klinikopatolojik özellikleri vardır; erkeklerde daha sıktır, kardiyada daha sık görülürler, lenfositik infiltrasyon vardır, daha az lenf nodu metastazı yaparlar ve daha iyi prognoza sahiptirler (32, 33).

2.2.5. Kalıtsal Faktörler ve Aile Öyküsü

A kan grubu olanlarda normal populasyona göre mide kanseri riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (34).

Parietal hücrelerde bulunan H⁺/K⁺ ATPaz ve intrinsik faktöre karşı otoantikörlerin gelişmesi ile seyreden otoimmün kronik atrofik gastritin bir sekeli olarak meydana gelen pernisiyöz anemide intestinal tip mide kanseri sıklığı artmıştır. Pernisiyöz anemi varlığında parietal hücre kaybına bağlı gelişen aklorhidri ve kompensatuar hipergastrinemi sonucunda gastrik karsinoid tümör riski de artar (34).

2.3. Patoloji

Mide neoplazmlarının çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur (%95). Geri kalan %5’in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur. Adenokarsinomlar genellikle ülserle bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skiröz lezyon (%10) veya superfisiyal mukozal lezyon (%5) şeklinde ortaya çıkabilir (9, 10, 35-38).

Midedeki lezyonların 2 cm’den büyük olması, kenarlarının yüzeyden kabarık olması gibi özellikler malignite ihtimalini düşündürür. Mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve

hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır (9, 10, 37).

Mide kanseri lokalizasyon açısından en sık kardial ve antrumda görülmekte olup kardianın tutulumu son zamanlarda artarken, diğer bölgelerin kanseri azalmaktadır (39-43). Bunun sebebinin kronik reflü, Barrett ösefagusu ve obezite sıklığındaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (42, 43).

Mide adenokarsinomları tek bir tümör içinde bile homojen olmayıp çok farklı histolojik paternleri bir arada içermektedir. Bu durum histolojik sınıflandırma ve tanımlamada karışıklığa neden olmaktadır. Mide adenokarsinomlarının 3/4'ünde birden fazla paternin bulunduğu bildirilmektedir. Zayıf kohesif (Taşlı yüzük hücreli) karsinom çeşitli sınıflamalar arasında fark olmasına rağmen kabul gören genel kanı indifferansiye grup içerisinde yer alması yönündedir (10, 37).

Lauren sınıflamasına göre mide karsinomları; intestinal tip, diffüz tip ve sınıflandırılmayan (mikst tip) olarak üçe ayrılır. Ayrıca Ming sınıflaması, Jass sınıflaması, Mulligan sınıflaması, WHO sınıflaması ve Japon mide kanseri araştırma grubu sınıflaması da yapılmıştır (44, 45).

Tablo 1. Gastrik Karsinomun Makroskopik ve Mikroskopik Sınıflamaları

Borrmann, 1926 (44)
Tip I (polipoid)
Tip II (fungitatif)
Tip III (ülser)
Tip IV (infiltratif)

Dünya Sağlık Örgütü, 2010 (45)
Adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Tubuler adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Zayıf kohesif (Taşlı yüzük hücreli) karsinom
Mikst karsinom
Adeoskuamöz karsinom
Lenfoid stromalı (medüller) karsinom
Hepatoid karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
İndiferansiye karsinom

İmmunohistokimyasal araştırmada, eksprese olan ana müsin tipleri, intestinal tip için Mucus Core Proteins (MUC) MUC1, diffüz tip için MUC5AC, müsinöz tip için MUC2 ve sınıflanamayan tip için MUC5B'dir. Diğer immunbelirteçlerden, mide adenokarsinom hücrelerinin sitokeratin (CK), epitelyal membran antijen (EMA) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) için pozitifliği kuraldır (46-51).

Mide kanserinin değişik onkogenler ve tümör süpresör genleri ile ilintili olabileceği öngörülmektedir. E-cadherin ve APC'ye bağlanan bir protein olan β -catenin mutasyonu, BRCA 2 mutasyonu, p53, MET (önceleri c-met), ERBB2 (c-erbB2) onkogenleri, mikrosatellit instabilite ve TGF- β II, BAX, IGFR II ve CDKNA2 (p16/INK4a) gibi bazı genlerde hipermetilasyon tanımlanmıştır. *H. pylori* ilişkili olarak COX2 yeniden düzenlenmesi ve apoptoz ilişkili genlerde değişiklik görülebilir (52, 53).

2.4. Klinik Bilgiler

Birçok mide kanseri hastası ilk gelişte semptomatik ve genellikle ileri evre, kürabl olmayan hastalık durumunda başvururlar. Tanı anında hastaların yaklaşık %50 sinde rejyonel sınırların ötesine uzanan hastalık vardır ve bunların ancak yarısı küratif rezeksiyona gidebilmektedir. Cerrahi olarak kürabl olan erken mide kanserleri genellikle asemptomatiktir (54). Semptomatik olanlarda en sık belirtiler epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve halsizliktir. Hematemez ve melana seyrek görülür. Hastalığın lokal ve sistemik yayılımı ile semptomlar belirginleşir. İlk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı konulması arasında ortalama 6-9 aylık bir süre geçer (9, 55).

Tümörün kardial lokalizasyonlu olması halinde disfaji görülürken, pilor lokalizasyonlu tümörlerde obstruktif bulgular ve buna bağlı şikâyetler görülmektedir. Tümörün kitle etkisinden dolayı mide hacmi küçülür ve şişkinlik hissedilir. Hastalığın son dönemlerinde ise metastaza bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Karaciğer metastazına bağlı hepatomegali ve sarılık, periton metastazına bağlı asit, kronik kan kaybına bağlı anemi, vertebral metastaz ve sinir basısına bağlı sırt ağrıları ve beyin metastazına bağlı nörolojik belirtiler görülebilir. Wanebo ve arkadaşlarının 18,363 hastada yaptıkları çalışmaya göre mide kanserli hastaların ilk başvuru anındaki semptomlarının sıklığı Tablo 2 de belirtilmektedir (56).

Tablo 2. Mide Kanserli Hastaların Başvuru Semptomları (56)

Semptomlar	Görülme Sıklığı (~ %)
Kilo Kaybı	62
Karın Ağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erken Doymuluk	18
Ülser Tipi Ağrı	17

2.5. Tanı

Tanı yöntemlerindeki birçok gelişmeye rağmen mide kanserli hastaların erken evrede asemptomatik olmasından dolayı erken tanıda önemli bir aşama sağlanamamıştır. Mide kanserli hastalar tanı aldıklarında %50 oranında metastatik evrederler (57). Endoskopik taramalar, erken evredeki tümörlerin yakalanmasında önemlidir. Mide kanserinin sık görüldüğü Japonya gibi ülkelerde endoskopik kitle taramaları yapılmaktadır. Japonya'da erken tanı alan vakaların ameliyattan sonra beş yıllık sağkalım oranlarının %90'nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Tanıda altın standart endoskopi ve endoskopik biyopsidir (58). Endoskopide herhangi bir şüpheli ülserde biyopsi alınmalıdır. Ülser kenarından bir biyopsi alındığında %70 duyarlılık varken yedi adet biyopsi alındığında bu duyarlılık %98'e kadar çıkar (59).

Mide kanserinde tanı amacıyla ayrıca baryumlu incelemeler, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi, spiral tomografi ve arterografi gibi yöntemler tümör evrelemesi ve prognoz tayininde kullanılabilir (9, 10).

Günümüzde geliştirilen endoskopik ultrasonografi yöntemi ile saptanan mide duvarına invazyon derecesi (T evresi) ölçülerek operabilite şansı doğru değerlendirilebilmektedir (9, 38, 58).

BT ile büyüklüğü 5 mm veya daha düşük hacimli makroskopik metastazlar tespit edilememektedir. Buna karşın, laparoskopi ile doğrudan BT'de gizlenmiş, küçük hacimli metastazların tespiti için periton ve viseral yüzeyler incelenebilmektedir. Laparoskopik evreleme ile hastaların yaklaşık % 40 ında, BT'de atlanabilen metastazların tespit edildiği düşünülmektedir. Ancak, tüm hastalarda pre-operatif laparoskopik evrelemeden yararlanılamaz. Laparoskopi ile ilgili bu işlevsellikler birçok çalışmada vurgulanmıştır (60-63).

Gastrointestinal kanserlerin değerlendirmesinde tüm vücut PET görüntülemesi giderek artan bir uygulamadır. Mide kanserlerinin yaklaşık yarısında FDG tutulumu negatiftir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda büyük olasılıkla glikoz

taşıyıcı-1 (GLUT-1) azalmış olmasından ötürü FDG tutulumu negatif olması muhtemeldir. Mide kanseri primer evrelemede FDG/PET BT'nin rolü hala belirlenememiştir (64).

Hastalığın takibinde kullanılan yöntemlerden birisi de tümör belirteçleridir. Vakaların ortalama %30'unda saptanan karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliği hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir (55). CEA düzeyinin erken hastalık döneminde nadiren arttığı, ileri hastalıkta ise %20-60 vakada yükseldiği bildirilmiştir (65). Karbonhidrat yapısında bir antijen olan CA 19-9 ise ilerlemiş mide kanserlerinde yüksek bulunabilir. CA 72-4 gibi başka karbonhidrat antijeni yapısında olan tümör belirleyicilerinde de artma bildirilmiştir (66).

2.6. Evreleme

Tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesinde evreleme çok önemlidir. Günümüzde mide kanseri için tanımlanmış iki evreleme sistemi bulunmaktadır. Daha ayrıntılı olarak hazırlanmış olan Japon evreleme sistemi anatomik lokalizasyona özellikle de lenf nodu tutulum bölgelerine dayanmaktadır (67). Daha yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi ise en son 2010 yılında Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yayınlanan TNM evreleme sistemidir. AJCC ek prognostik faktörler önermiştir. Bunlar; tümör lokalizasyonu, serum CEA ve Ca 19-9, histopatolojik derece ve histopatolojik türdür (37).

Tablo 3. Mide Kanserinde TNM Evreleme Sistemi (TNM) (37)

Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değil
Tis	İnsutu karsinom, lamina propria invazyonu yok
T1	Lamina propia, muskularis mukoza, submukoza invaze
T1a	Lamina propia, muskularis mukoza invaze
T1b	Submukoza invaze
T2	Muskularis propia invaze
T3	Subseroza invaze, visseral periton, komşu doku invazyonu yok*
T4	Seroza (Visseral periton) veya komşu dokuya invaze**
T4a	Seroza (Visseral periton) invaze
T4b	Komşu dokuya invaze

Lenf nodu (N)

NX	Regional lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Regional lenf nodu metastazı yok
N1	Metastazlı lenf nodu sayısı 1-2
N2	Metastazlı lenf nodu sayısı 3-6
N3	Metastazlı lenf nodu sayısı 7 ve daha fazla
N3a	Metastazlı lenf nodu sayısı 7-15
N3b	Metastazlı lenf nodu sayısı 16 ve daha fazla

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

*Komşu dokular dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbrek, ince bağırsak, retroperitondur.

**Tümör muskuler propia penetre edip gastrokolik, gastrohepatik ligamanlara doğru uzanabilir. Eğer visseral periton sağlamısa T3, omentum ve gastrik ligamanları örten visseral periton perfore olursa T4 tümör olarak değerlendirilir.

Tablo 4. Mide kanserinde TNM Evreleme Sistemi (EVRE) (37)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7. Tedavi

Mide kanserinde küratif tedavi seçeneği primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonudur. Hastalığın yayılımı, operatif prosedür ve hasta seçimi tedavi sonuçları açısından önemlidir (68). Mide kanserinde yüksek mortalite oranları ilk başvuru esnasında ileri hastalık evresinde olunmasından kaynaklanır. Evre 1 hastalık olup tamamen rezeke edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım %70-75 lere iken evre 2 hastalıkta bu oran %35 lere düşmektedir (69).

Mide kanserinde cerrahi, KT, RT ve hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Evreye göre tekli veya kombine tedaviler uygulanabilmektedir. Mide kanserli hastalarda tek başına cerrahi sonrası uzun dönemde sağkalım oranlarının düşük olması nedeniyle radyoterapi içeren veya içermeyen adjuvan ve neoadjuvan tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Kombine modalite tedavisinin sağkalıma olumlu etkisi zamanla bariz hale gelmiştir (70, 71).

Adjuvan Kemoradyoterapi: Postoperatif veya intraoperatif radyoterapinin opere mide kanserli hastalarda sağkalım üzerine faydaları tartışmalı iken üç randomize çalışmada postoperatif kombine kemoradyoterapinin tek başına cerrahiye kıyasla önemli bir sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür (72-76). ABD’ de yapılan INT0116 çalışmasında total rezeksiyon sonrası adjuvan modern tekniklerle radyoterapi ve eş zamanlı radyosensitizan floroprimidin verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ABD’ de standart tedavi modalitesi; küratif cerrahi sonrası takipten cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi verilmesi şeklinde değişmiştir (71).

Neoadjuvan/Perioperatif Kemoterapi: ABD’ deki uygulamanın aksine Avrupa’nın genelinde mide kanserinin standart tedavisinde neoadjuvan veya perioperatif kemoterapi yer almaktadır (77, 78).

Neoadjuvan kemoterapi lokal ileri tümörlerde cerrahi öncesi bir evre küçültme olarak kullanılmaktadır. Bu metastatik olmayan ancak nonrezektabl durumdaki tümörün rezektabl hale gelmesine imkan sağlayabilir. Neoadjuvan kemoterapinin bir diğer yararı uzak metastaz gelişme riski yüksek olan hastalarda (bulky T3/T4 tümörler, EUS ile görünür perigastrik düğümler olanlar, linitis plastica görünümü ya da doku biyopsisi negatif çıkan pozitif peritoneal sitolojisi olanlar) evrenin ilerlemesini önlenemesidir. Üç büyük çalışma cerrahi ile neoadjuvan veya perioperatif kemoterapiyi karşılaştırmış ve bu üç büyük çalışmanın ikisinde neoadjuvan kemoterapinin üstünlüğü ispatlanmıştır (72, 79, 80).

Adjuvan kemoterapi: Birçok meta analiz perioperatif veya adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine faydalarını göstermiştir. Optimal rejim belirlenememekle beraber yaygın kabul görmüş olan rejimler MAGIC çalışmasında kullanılan ECF; CLASSIC çalışmasında kapesitabin/oksaliplatin (XELOX) ve Asyalı hastalarda S-1 dir (81-85).

Adjuvan kemoradyoterapi, adjuvan kemoterapi ile karşılaştırıldığında radyoterapi ile kombine adjuvan kemoterapinin belirgin faydası gösteren yayınlar mevcuttur (86, 87).

Neoadjuvan kemoradyoterapi: Preoperatif kombine kemoterapi ve radyoterapi daha çok özefagus, özefagogastrik bileşke ve mide kardiya kanserlerinde kullanılmaktadır. Alman POET çalışmasında, sınırlı sayıda hastada neoadjuvan kemoradyoterapi ile indüksiyon kemoterapisi özefagogastrik bileşke adenokarsinomunda karşılaştırılmıştır. Kemoradyoterapi ile klinik olarak anlamlı fark olmasına rağmen GSK süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (87).

2.7.1. İleri evre (Evre IV) Mide Kanserinde Tedavi

2.7.1.1. İyi Destekleyici Bakım Tedavisi

Kemoterapide verilen ajanların önemli toksisitelerinin olması, etkinlikleriyle alakalı önyargılar mevcut ajanların palyatif kullanıma değer olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Diğer bir tartışma konusu da iyi destekleyici bakıma karşılık sistemik tedaviye erken başlanmanın avantajlı olup olmadığıdır.

Wagner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 184 hastada sistemik kemoterapi ve destekleyici bakım birlikte veya destekleyici bakım tek başına başlanarak medyan ve genel sağ kalım değerlendirilmiştir (Tablo 5) (1).

Tablo 5. İleri Evre Mide Kanserinde İyi Destek Tedavisi İle Sitotoksik Kemoterapinin Karşılaştırılması (2)

Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı	Ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık yaşam oranları (%)	2 yıllık yaşam oranları (%)
FAMtx	30	10	40	6
En iyi destek tedavisi	10	3	10	0
EtopLF	10	10	—	—
En iyi destek tedavisi	8	4	—	—
ELF	52	10.2	34.6	9.6
En iyi destek tedavisi	51	5	7.8	0
Irinotecan	21	4.1	—	—
En iyi destek tedavisi	19	2.3	—	—

A : Doxorubicin (Adriamycin)
E : Epirubicin
Etop : Etoposide
F : Fluorouracil
L : Leucovorin
Mtx: Methotrexate

Bu meta analiz ile tedavilerinin bir parçası olarak kemoterapi alan hastaların genel sağkalımlarının ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinin sadece destekleyici bakım alanlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Glimelius ve arkadaşlarının İsveç Uppsala Üniversitesi'nde yaptıkları çalışma ile kemoterapi ile destekleyici bakımın beraber uygulandığı hasta grubu ile sadece destekleyici bakım verilen hastalar karşılaştırıldığında hem yaşam kalitesinde hem de sağkalımda ilk koldaki hasta grubu daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (88).

Tablo 6. İleri Evre Mide Kanserlerinde Etki Gösteren Tek Ajan İlaçlar

İlaç grubu	İlaç	Cevap oranı (%)
Fluoroprimidin analogları	5-fluorouracil	21
	UFT	28
	S-1	49
	Kapesitabine	26
Antibiyotikler	Doxorubicin	17
	Epirubicin	19
Ağır metaller	Cisplatin	19
Taksanlar	Paclitaxel	17
	Docetaxel	19
Kamptotekanlar	Irinotecan	23

UFT: Tegafur and uracil S-1: Tegafur ve iki modülatörleri, 5-kloro-2 ,4-dihydroxypyridine ve potasyum oxonate.

2.7.1.2. Birinci Basamak Tek Ajan Kemoterapisi

Mide kanserinde en çok çalışılan tek ajan bir antimetabolit olan fluorourasil'dir. Değişik doz ve şemalarda kullanılmıştır. Bu yöntemlerin başında 5 ardışık gün boyunca haftalık bazda ya da günlük hızlı intravenöz enjeksiyon kullanımı şeklinde kullanımı gelir. Mide kanserinde, sürekli infüzyon şeklinde fluorourasil yakın zamanda daha sık kullanımdadır. Mide kanserinde 5-FU kullanımının yan etki olarak mukozit, diyare, hafif miyelosupresyon gibi önemli toksisiteleri bildirilmiştir (89,90).

Mide kanserinde çalışılan oral fluorouropirimidin analogları; S-1 (Tegafur ve iki modülatörleri, 5-kloro-2,4-dihydroxypyridine ve potasyum oxonate) UFT (Tegafur ve urasil) ve kapesitabine'dir. Tek ajan S-1 için yanıt oranı Japon hastalarda %44 - 54 olarak bildirilmiş olmasına rağmen, Avrupalı hastalar arasında yanıt oranı oldukça düşüktür. Bu sebeple S-1, cisplatin gibi diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. UFT, tegafur ve urasilin kombine halidir. Japon hastalarda, UFT yanıt oranının %27,7 olduğu görülmüştür (84).

Mide kanseri tedavisinde kullanılan bir diğer önemli grup platin bileşikleridir. Ana platin bileşiği cisplatin ile daha önce tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda yaklaşık %15 yanıt farkı bildirilmiştir. Cisplatin için bildirilen önemli toksisiteler; bulantı, kusma, ototoksisite, nefrotoksisite ve periferik nöropatidir. Güçlü antiemetik ajanlar sayesinde belirgin bulantı ve kusma kontrolü sağlanabilmektedir. Mide kanseri tedavisinde daha az aktiviteye sahip olan carboplatin, mide kanserinde daha az çalışılmıştır. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan oksaliplatin, mide kanseri için kemoterapi kombinasyonlarına dahil edilmiştir (91).

Mide kanseri tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlardan diğer bir sınıf ise taksanlardır. Gastroözofageal kanserlerde hem docetaxel hem de paclitaxel tek ajan olarak incelenmiştir. Taksan grubu ajanların önemli toksisiteleri nötropeni, alopesi ve ödemdir. Docetaxel – cisplatin - fluorourasil (DCF) ile cisplatin + fluorourasil'i karşılaştıran büyük bir randomize çalışmanın sonuçları neticesinde docetaxel ileri evre mide kanseri tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Mide kanseri

tedavisinde paclitaxel için nispeten daha az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte benzer sonuçlar gözlenmiştir (92,93).

Dördüncü sınıf olarak tanımlanan ajan irinotecandır. İrinotecan hem tek ajan olarak hem de kombinasyon halinde çalışılmıştır. İrinotecan'ın en önemli toksisitesi miyelosupresyon ve diyaredir (94, 95).

2.7.1.3. Birinci Basamak Kombine Kemoterapiler

Diğer malignitelerde olduğu gibi, mide kanserinde de çok ilaçlı rejimler yaygın olarak kullanılmaktadır. Wagner ve arkadaşları tarafından yapılan derleme ile kombine kemoterapinin tek ajana karşı daha avantajlı olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmada tek ajan kemoterapisine göre kombinasyon kemoterapisinde anlamlı sağ kalım avantajı saptanmıştır (1).

Cisplatin – Fluorourasil : Üst gastrointestinal sistem malignitelerinde, mide kanseri de dahil olmak üzere, en yaygın olarak kullanılan kombine kemoterapi rejimlerinden biri cisplatin ve fluorourasil (CF) ikili ilaç kombinasyonudur (95, 96).

Dosetaksel, Cisplatin ve Fluorourasil kombinasyon (DCF) : Van Cutsem E. ve arkadaşları tarafından DCF kombinasyonunun, tek başına CF kontrol kolu ile karşılaştırıldığı geniş ölçekli randomize TAX325 çalışması neticesinde FDA mide kanseri tedavisinde CF ile verildiğinde docetaxele onay vermiştir (93).

Standart DCF ile modifiye DCF rejimlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki rejimin etkinlikleri benzer iken modifiye DCF rejiminde toksisitenin daha az olduğu gösterilmiştir (97).

XELOX: Park ve arkadaşlarının 54 hasta üzerinde yaptıkları faz 2 çalışmada; hastaların ortalama takip süresi 13 ay olup hastaların 3'ünde tam yanıt, 31'inde kısmi yanıt gözlenmekle birlikte progresyonsuz sağkalım 5.8 ay, genel sağkalım ise 11.9 ay olarak saptanmıştır. Çalışmada en sık hematolojik toksisite anemi olup dört hastada grade 3-4 nötropeni, bir hastada nötropenik ateş gözlenmiştir (98).

İrinotecan + Fluorourasil + Lökovorin Kombinasyonu: İrinotecan + fluorourasil + lökovorin (FOLFIRI) oluşan üç ilaç kombinasyonu metastatik kolorektal kanserli hastalarda incelenmiştir. İrinotecan + fluorourasil + lökovorin ile cisplatin + irinotecanı karşılaştıran random faz 2 bir çalışmada, FOLFIRI tipi rejim için potansiyel bir avantaj belirlenmiştir.(95, 99).

Cisplatin + İrinotecan: İrinotecan + Cisplatin (IC) ile irinotecan + fluorourasil (IF) in karşılaştırıldığı bir randomize faz 2 çalışmasında GSK süresi IF’de daha yüksek saptanmıştır (100).

Fluorourasil-Lökovorin-Oksaliplatin (FOLFOX) : FOLFOX rejimi ile mide kanseri tedavisinde görülen toksisite spektrumu kolorektal kanser hastalarında gözlenen ile aynıdır. Fluorourasil rejimleri için tipik myelosupresyon, mukozit ve ishal kaydedilirken oksaliplatin ile periferik nöropati görülmüştür. Nardi ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi birkaç FOLFOX faz 2 çalışmasında genel yanıt oranı yaklaşık % 50, ortalama progresyona kadar geçen süre 5 ila 6 ay, ortalama genel sağ kalım 10 ila 12 ay olarak bildirilmiştir (101).

Epirubicin, Cisplatin ve Fluorourasil (ECF) kombinasyonu: İki fazlı bir randomize faz 3 çalışmasında non-cisplatin kombinasyon (FAMtx) ile ECF karşılaştırılmıştır. İlk çalışmada, ECF, FAMtx rejimine göre hem tedaviye yanıt hem de ortalama sağ kalım (8.7 vs 6.1 ay) açısından daha etkili olup iki yıllık sağ kalımda ECF kombinasyonu (% 5’e karşın % 14) daha üstün bulunmuştur (102).

REAL-2 ÇALIŞMASI: Bu çalışma cisplatinli kombinasyonlar ile oksaliplatin tabanlı bir rejimi karşılaştıran faz 3 çalışmadır (103). Kontrol kolunun ECF olduğu ve üç araştırma kolunun daha olduğu toplam 1,002 hastanın alındığı bu çalışmanın merkezi sorusu kapesitabine’nin fluorourasil yerine ve/veya oksaliplatin’in cisplatin yerine kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Tablo 7. REAL-2 Çalışmasının Kolları ve İlaç Uygulanım Şekilleri (103)

Kemoterapi rejimi	İlaç	Doz (mg/m²)	Gün	Siklus süresi
ECF	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Cisplatin	60 mg/m ² IV	1	
	5-FU	200 mg/m ² /d	1	
EOF	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Oksaliplatin	130 mg/m ² IV	1	
	5-FU	200 mg/m ² /d	1	
ECX	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Cisplatin	60 mg/m ² IV	1	
	Kapesitabine	625 mg/m ² BID	1	
EOX	Epirubicin	50 mg/m ² IV	1	Her 3 haftada bir.
	Oksaliplatin	130 mg/m ² IV	1	
	Kapesitabine	625 mg/m ² BID	1	

Kollar arasında ortalama genel sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır (ECF 9,9 ay, EOF 9,3 ay, ECX 9,9 ay ve EOX 11,2 ay). Kollar arasında 1 yıllık genel sağ kalımında benzer olduğu gözlenmiştir. En iyi sonuç EOX ve en düşük sonuç ECF alan kontrol grubunda görülmüştür. Araştırmacılar oksaliplatinin cisplatin yerine ve kapesitabine'nin fluorourasil yerine palyatif tedavide kullanılabileceği sonucuna varmıştır (103-105).

2.7.1.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi; kanser hücrelerini diğer hücrelerden ayıran mutasyonların tespiti, bu mutant yollar üzerinde bir hedef belirleme ve bu hedefe yönelik geliştirilen ilaçlarla mutasyonu bulandıran hücrelerin büyüme/çoğalmasının engellenmesi ve tümörün regresyona uğratılması esasına dayanır. Farklı disregüle yolları hedefleyen trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, ramucirumab, lapatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib gibi yeni ajanlar mide kanserinde çalışılmaktadır (107-112).

2.7.1.5. İleri Evre Mide Kanserinde İkinci Basamak Tedavi

Batı toplumlarında birinci basamak tedaviye rağmen progresyon gösteren ileri evre mide kanserli hastaların bir kısmına, çok sayıda kemoterapi seçeneklerine rağmen sitotoksik tedavi uygulanmayabilmektedir. Birçok seride hastaların sadece % 20-50'sinin ikinci basamak tedavi aldığı gözlenmiştir (113, 114).

Kore'den bir çalışmada 201 hastada birinci basamak fluorourasil + cisplatin tedavisine rağmen progresyon gelişmesi üzerine, bu hastalar verilen ikinci basamak kemoterapi sonrası değerlendirilmiştir. Bu araştırmada ortalama sağkalımın tek başına iyi destekleyici bakım ile 3,8 ay iken kemoterapi eklenmesiyle 5,1 ay olarak raporlanmıştır (109). Performans durumu korunmuş metastatik mide kanserli hastalarda ikinci basamak terapinin de standart olarak düşünülmesi gerektiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (115).

2.7.1.6. Metastatik Mide Kanseri Tedavisinde Cerrahi

Mide kanseri için sistemik tedavide son ilerlemeler göz önüne alındığında, mide kanserinden kaynaklı sınırlı karaciğer metastazlarının rezeksiyonunun sağ kalım üzerine etkisi olup olamayacağı belirsizdir. Bu soruya bir cevap bulma adına prospektif randomize kontrollü bir çalışma olarak başlatılan başta GYMSSA çalışması olmak üzere çok sayıda çalışma mevcut olmak ile birlikte daha kapsamlı hasta gruplarıyla, daha uzun süreli çalışmalara olan ihtiyaç süregelmektedir (116-119).

Ayrıca bazı yayınlarda; peritonektomi, intraoperatif ve postoperatif erken hipertermik intraperitoneal kemoterapinin mide kanserli hastalarda peritoneal karsinomatoza karşı güçlü bir terapi olabileceği belirtilmiştir (120, 121).

İleri Evre Mide Kanserinde Palyatif Cerrahi: İleri evre mide kanserli hastalarda sağkalım süreleri düşük olduğundan önerilen herhangi bir işlemin semptomatik rahatlama sağlaması yanında morbidite ve hastanede uzun süreli yatış ihtiyacını en aza indirmesi beklenmektedir.

Bozzetti ve arkadaşlarının sadece laparotomi, gastrointestinal bypass veya palyatif rezeksiyon yapılan ileri evre mide kanserli 246 hastanın sonuçlarını inceledikleri çalışmada; benzer hastalık tip ve derecesi olan hastaların sağkalımı karşılaştırıldı. Lokal yayılımı olup palyatif rezeksiyon yapılan hastaların ortalama sağ kalım süresi 4.4 aya karşın 8 ay ve uzak yayılım olup palyatif rezeksiyon yapılan

hastaların ortalama sağ kalım süresi 3 aya karşın 8 ay olarak tespit edilmiştir (122, 123).

Öte yandan, semptomatik ileri evre mide kanserli hastalarda, primer tümörün rezeksiyonunun, makroskopik olarak rezidüel hastalık varlığında bile kabul edilebilir düzeyde morbidite ve mortalite iyileştirmesi ile semptomatik rahatlama sağlayabileceği birçok farklı çalışmada vurgulanmıştır (124-127).

2.8. Prognostik Faktörler

Mide kanserinde prognostik faktörler genel olarak 3 grupta incelenebilir.

1. Hasta ile ilişkili faktörler
2. Tümör ile ilişkili faktörler
3. Tedavi ile ilişkili faktörler

2.8.1. Hasta ile ilişkili faktörler

Cinsiyet: Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2-4 kat daha fazla görölmektedir (6). Fakat cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır (128).

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (129, 130).

Obezite: Yüksek kalorili ve yüksek glisemik indeksli gıdalarla beslenmenin, artmış vücut kitle indeksinin distal özofagus ve mide kardia adenokarsinomu ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (24, 131). Mide kanserinde obezitenin etkisi artmış gastroözefageal reflü hastalığı ve diğer risk faktörleri ile

ilişkili olabilir (132). Lagergren ve arkadaşlarının popülasyon bazlı vaka kontrol çalışmalarında; semptomatik reflü ile asemptomatik reflü karşılaştırıldığında semptomatik reflüsü olan grupta özellikle distal özofagus ve mide kardia tümörlerini arttığı gözlenmiştir (133).

Performans Durumu: Birçok malignitede olduğu gibi mide kanserli hastalarda Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 0-1 olan hastaların prognozlarının performans durumu 2 veya daha yukarı olan hastalara göre daha iyi olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (134-139).

Kan grubu: 0 grubuna göre A kan grubu bireylerde mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Öte yandan, 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla % 9'a karşı % 19 olarak A kan grubuna sahip olgularda 0 grubuna göre daha iyidir (34).

Laboratuvar parametreleri: Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (140).

2.8.2. Tümör İle İlişkili Faktörler

Tümörün Büyüklüğü: Çeşitli çalışmalarda tümör çapının büyüklüğü ile lenfatik invazyon ve vasküler invazyon görülme sıklığının artışı kötü prognozla ilişkilendirilmiş ancak tek başına bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (141, 142).

Tümör Lokalizasyonu: Proksimal mide kanserlerinin distal mide kanserlerine göre ekseriyetle ileri yaşlarda görüldüğü, daha geç evrede tespit edildiği ve daha geniş cerrahi rezeksiyon ihtiyacı göstermesinden ötürü daha kötü bir prognoza sahip olduğu saptanmıştır (143, 144).

Histolojik tip ve differansiyasyon derecesi: Tümörün histolojik tipi önemli prognostik faktörler arasındadır. İntestinal tip, öncelikle karaciğere hematogen

metastaz yaparken, zayıf koheziv karsinomlar ise daha çok peritoneal yüzeylere yayılır. Her iki tipin metastatik paternini de birlikte gösteren mikst tipler de mevcuttur ve en kötü davranışlı olanlardır. Hücresel diferansiyasyon derecesine göre Broder sınıflandırması yapılmış ve iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyi olduğu gözlenmiştir (40, 45, 52).

Perinöral ve vasküler invazyon: Perinöral invazyon varlığının, küratif rezeksiyon yapılan hastalarda artmış klinik evre ve hızlı ilerleyen hastalık ile birlikte olduğu ve küratif rezeksiyon yapılan hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (145).

Tümörün evresi: Prognostik faktörler içinde en önemlisi tümörün evresidir. Metastatik lenf nodu varlığı mide kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metastatik lenf nodu oranının sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (146, 147).

C-erbB 2 durumu: İngiltere’de yapılan bir çalışmada p53 geninin oluşumunu overeksprese eden mide karsinomlarında, sağkalımda azalma tespit edilmiştir (148).

2.8.3. Tedavi İle İlgili Faktörler

Rezeksiyon tipi: Küratif cerrahide amaç, geride makroskopik ya da mikroskopik hiç tümör bırakılmadan yapılan rezeksiyondur (R0 rezeksiyon). Rezeksiyon sonrasında geride kanser hücrelerinin kalmış olması (R1 rezeksiyon) ya da tümör dokusunun kalmış olması (R2 rezeksiyon) hastalığın nüks etmesinde son derece önemlidir. Geride mikroskopik ya da makroskopik tümör dokusunun bırakılmadığı rezeksiyon (R0 rezeksiyon) etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (115).

Neoadjuvan Tedaviler: Neoadjuvan kemoterapinin komplet tümör rezeksiyon oranını arttırdığı, sistemik metastazların kontrolüne olan müsbet etkisi ile sağ kalım süresini uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (72).

Adjuvan Tedaviler: Yine bazı çalışmalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan postoperatif adjuvan kemoradyoterapi ile sağ kalım avantajı gösterilmektedir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.06.2019 tarihli ve 5 no.lu oturumun 19 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Bu çalışmada; Atatürk Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 01.01.2016-10.01.2020 yılları arasında takip edilen, hali hazırda mide kanseri tanısı mevcut olan, senkron tümörü olmayan, 18 yaşından büyük 252 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Mide lenfoması, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastalar hasta grubumuza dahil edilmedi. Hastalarda tanı anındaki yaş, tanı aldığı tarih, cinsiyet, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, tanı sonrası yaşam süreleri, sigara kullanım öyküsü, başvuru şikayeti, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, tümörün histopatolojik alt türü, tanı anındaki evresi, uygulanan kemoterapi protokolleri ve siklüs sayıları, kemoterapi rejimlerine bağlı gelişen febril nötropeni komplikasyonları, kemoterapi sonrası kontrol PET-BT raporları, radyoterapi öyküsü, tümör boyutu, gastrektomi öyküsü, operasyon tipi, metastatik lenf nodlarının yüzdesi, tümörün makroskobik görüntüsü ve anatomik lokalizasyonu gibi faktörler değerlendirildi. Hastaların eksitus tarihlerine ise Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden kimlik numarası ile MERNİS üzerinden sorgulanarak veya telefonla hasta yakınlarından öğrenilerek veya il sağlık müdürlüğü ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından yararlanılarak ulaşıldı.

Kemoterapiye yanıt değerlendirilirken RECİST yanıt kriterleri dikkate alındı. RECIST version 1.1 e göre: Tam cevap, tüm hedef lezyonların kaybolması ve patolojik lenf nodlarının hepsinin kısa aksının <10 mm olması; kısmi cevap, bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30 ve daha fazla gerileme olması; ilerleyici hastalık (progresyon) ise bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %20 artış olması (takip esnasındaki en küçük çap alınacak) ve toplam çap en az 5 mm net artış göstermeli veya yeni lezyonların ortaya çıkması;

stabil hastalık, lezyon boyutlarında % 30'den daha az gerileme olması veya %20 den daha az büyüme olması olarak değerlendirilir.

Hastaların ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumları hasta dosyalarından kaydedildi (Tablo 8).

Tablo 8. ECOG Performans Skalası

0	Normal aktivite
1	Semptom var fakat hasta ayaktadır ve hafif iş yapabilir
2	Vaktinin <%50 yatakta/oturarak geçer, yardım gerekir
3	Vaktinin >%50 yatakta/oturarak geçer, tıbbi destek gerekir
4	Yatağa bağımlı, tıbbi tedavi ile yaşar
5	Exitus

Hastalarda gelişen kemoterapiye bağlı febril nütropeni komplikasyonları NCI/NIH (National Cancer Institute / National Institutes of Health) ortak toksisite kriterlerine göre belirlendi.

Tanı tarihinden eksitus durumundaki hastaların ölüm tarihine; sağ durumundaki hastaların ise son poliklinik başvurularına kadar olan süre genel sağkalım (GSK) süresi olarak hesaplandı.

3.1. İstatiksel Analizler

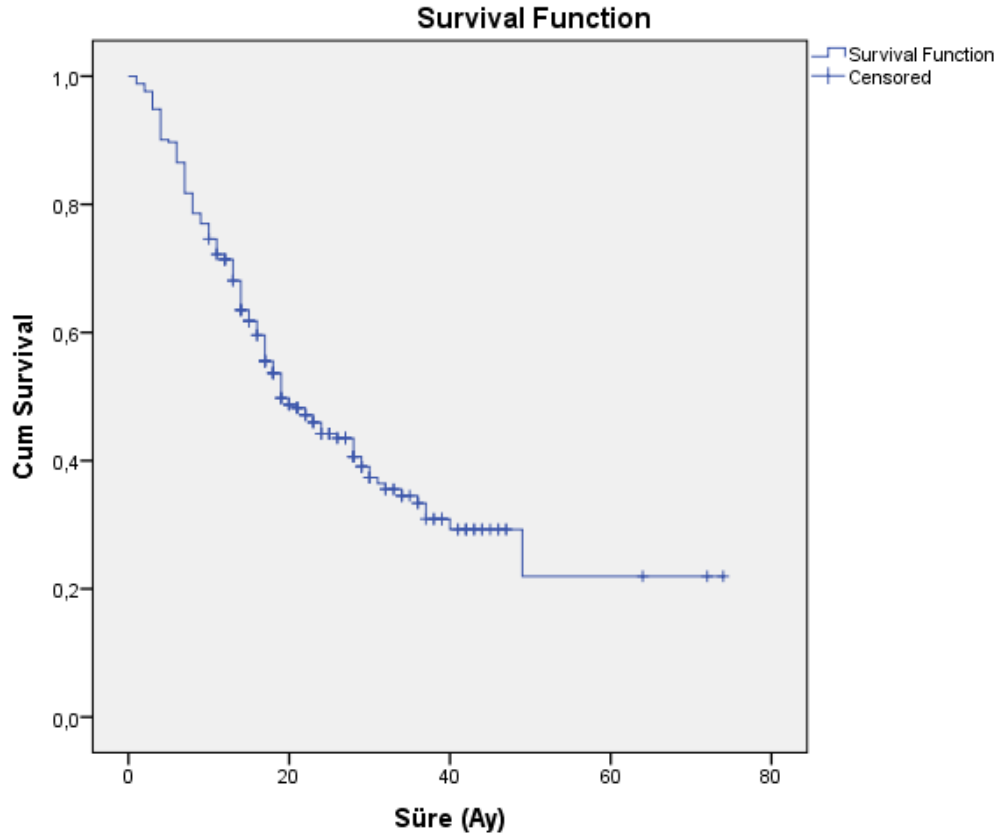
Elde edilen tüm veriler *Excell 2010 for Microsoft* programına kaydedildi. İstatiksel değerlendirme ve analiz için *SPSS (Statistical Package for Social Sciences)* 22.0 istatistik programından yararlanıldı.

Sağkalım analizi için *Kaplan-Meier testi* kullanıldı ve karşılaştırmalar için *Log-Rank analizi* yapıldı. Sağ kalım analizi için, sağ durumdaki hastalarda son poliklinik başvuru tarihi, eksitus gerçekleşmiş olanlarda ise eksitus tarihi alındı. İki grup ortalamasını karşılaştırmak amacıyla grup sayısı 30 ve üzerinde olduğunda *t* testi, 30'un altında olduğunda *Mann Whitney U testi* kullanıldı. Gruplar arasındaki istatiksel analizler için *ki kare testi* kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde (%) kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. GS üzerine etkisi anlamlı olduğu belirlenen bağımsız değişkenler çok değişkenli Cox- Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. İstatiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 den küçük olması kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 252 hasta değerlendirmeye alınmış olup tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı. Hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri Tablo 9’da, hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 10’da toplu halde gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 166’sı (%66) erkek, 86’sı (% 34) kadın idi. Medyan yaş 61.6 (min. 28 – max. 97) idi. Hastaların 160’ı (%63.5) 65 yaş ve altında, 92’si (%36.5) ise 65 yaş üzerinde idi. 252 kişilik hasta grubunun ortalama GSK süresi 31.2 ± 2.4 ay (min. 18 gün – max. 72 ay) idi (Şekil 1). Çalışmaya alınan popülasyonun 148’i (%58.7) exitus ve 104’ü (%41.3) sağ durumdaydı.

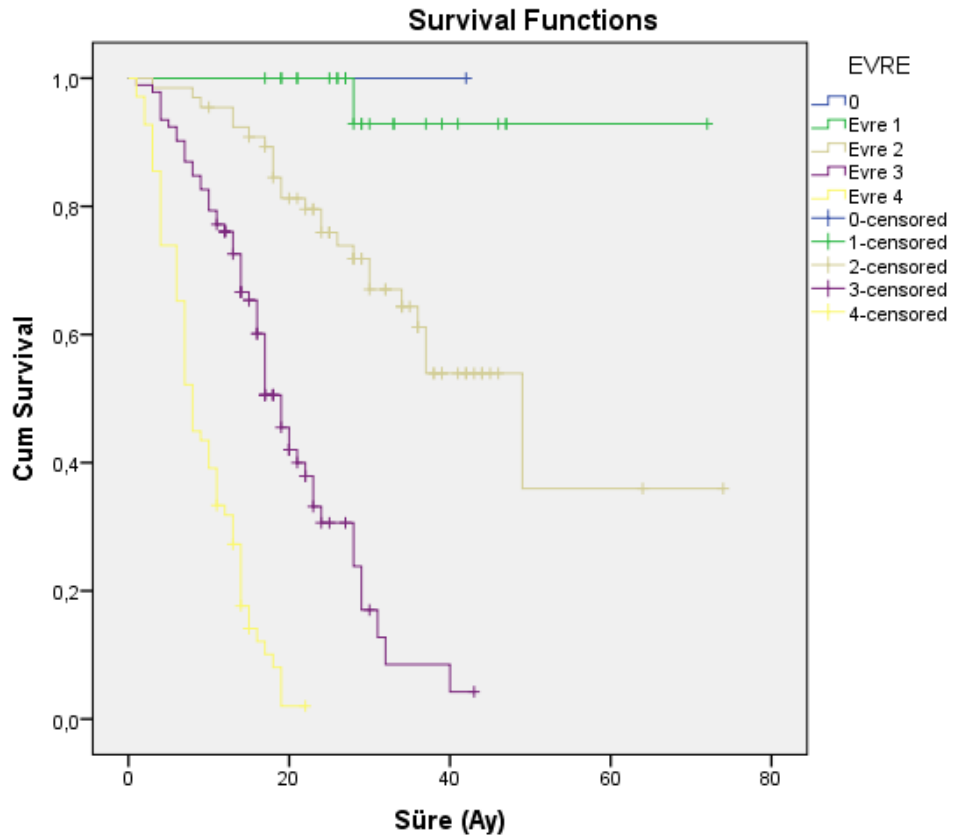


Şekil 1. Hastaların Ortalama Genel Sağkalımı

Çalışmaya alınan erkek hastaların ortalama GSK süresi 32 ± 3.1 ay, kadın hastaların ortalama GSK süreleri 29.1 ± 3.4 ay idi. Yaptığımız çalışmada cinsiyet ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.398$).

Çalışma grubumuzda genel medyan yaş 61.6 (min. 28 – max. 97) idi. Hastaların 160'ı (%63.5) 65 yaş ve altında, 92'si (%36.5) ise 65 yaş üzerinde idi. ≤ 65 hastaların ortalama GSK süresi 30.2 ± 3.4 ay, > 65 yaş hastaların ortalama GSK süresi 30.8 ± 3.3 ay olarak hesaplandı. Çalışmamızda yaş ile ortalama GSK süresi arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.743$)

Tanı anında hastaların 92'si (%36.5) 3. evrede, 69'u (%27.4) ise 4. evredeydi. Evre 1 olan hastaların GSK süresi 68.8 ± 3 ay, evre 2 olan hastaların GSK süresi 46.6 ± 4.8 ay, evre 3 olan hastaların GSK süresi 19.9 ± 1.2 ay iken; 4. Evredeki hastaların GSK süresi ise 9.2 ± 0.6 ay olarak hesaplandı. Hastalık evresi ile sağkalım arasında önemli derecede anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.001$) (Şekil 2).

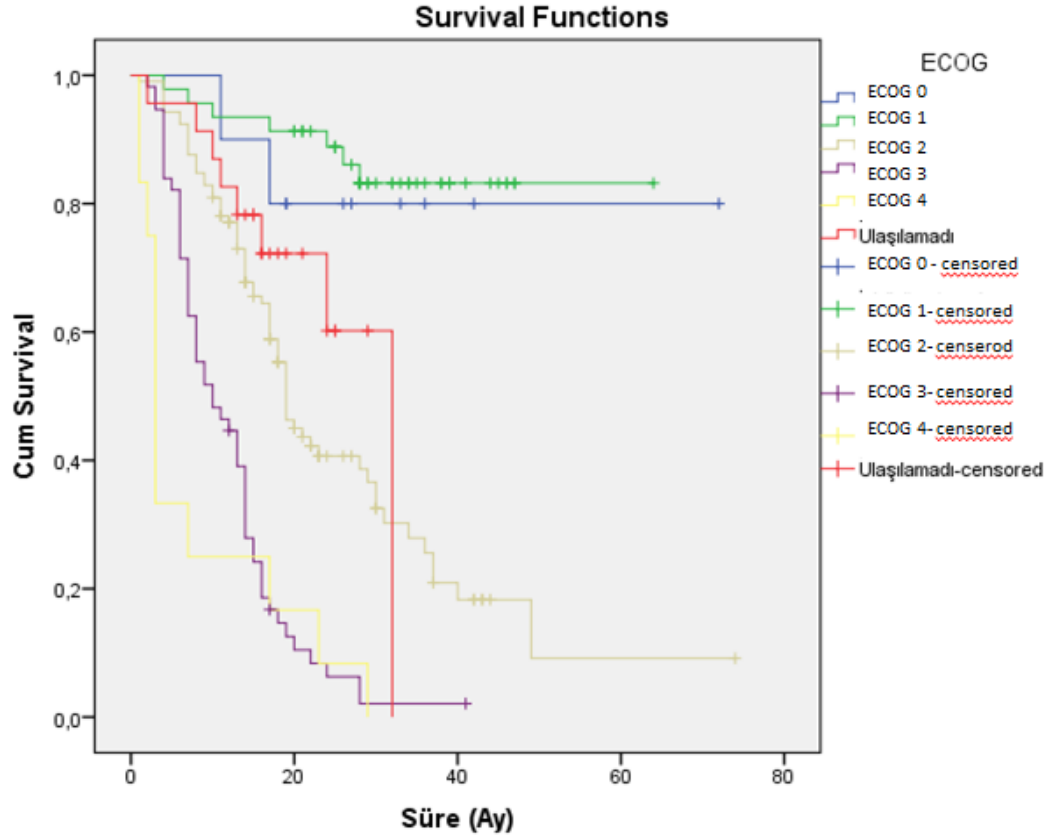


Şekil 2. Hastalık Evresinin Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Tanı anında hastalardan 161'inin (%63.8) ECOG skoru 0, 1 ya da 2; 68'inin (%26.9) ECOG skoru 3 ya da 4 idi. 23 hastanın (%9.1) ilk değerlendirmedeki ECOG

skoruna ulaşılamadı. Çalışmamızda başlangıçtaki ECOG skoru ile ortalama GSK süreleri arasında önemli derecede anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.001$).

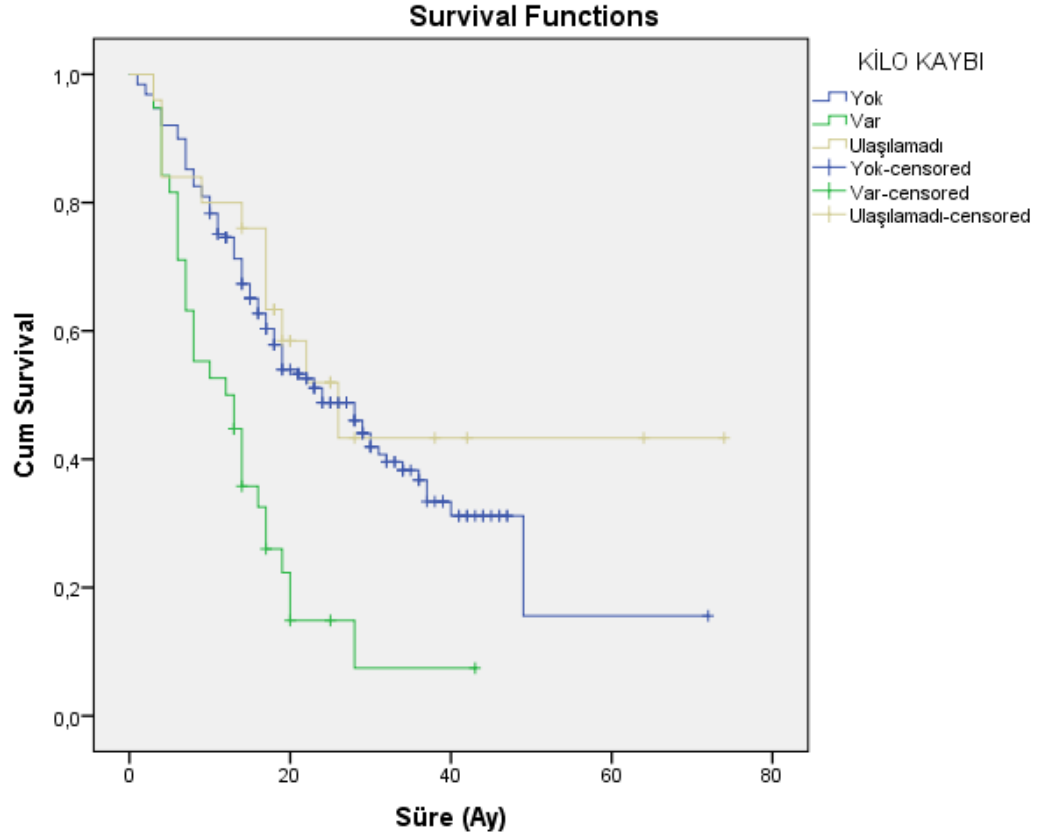
Örneğin; başlangıçtaki ECOG skoru 1 ya da 2 olan 151 hastanın ortalama GSK süresi 41.4 ± 2.7 ay iken, başlangıçtaki ECOG skoru 3 ya da 4 olan 68 hastanın ortalama GSK süresi 9.8 ± 1.9 ay olarak hesaplandı (Şekil 3).



Şekil 3. ECOG Skorunun Genel Sağkalımla İlişkisi

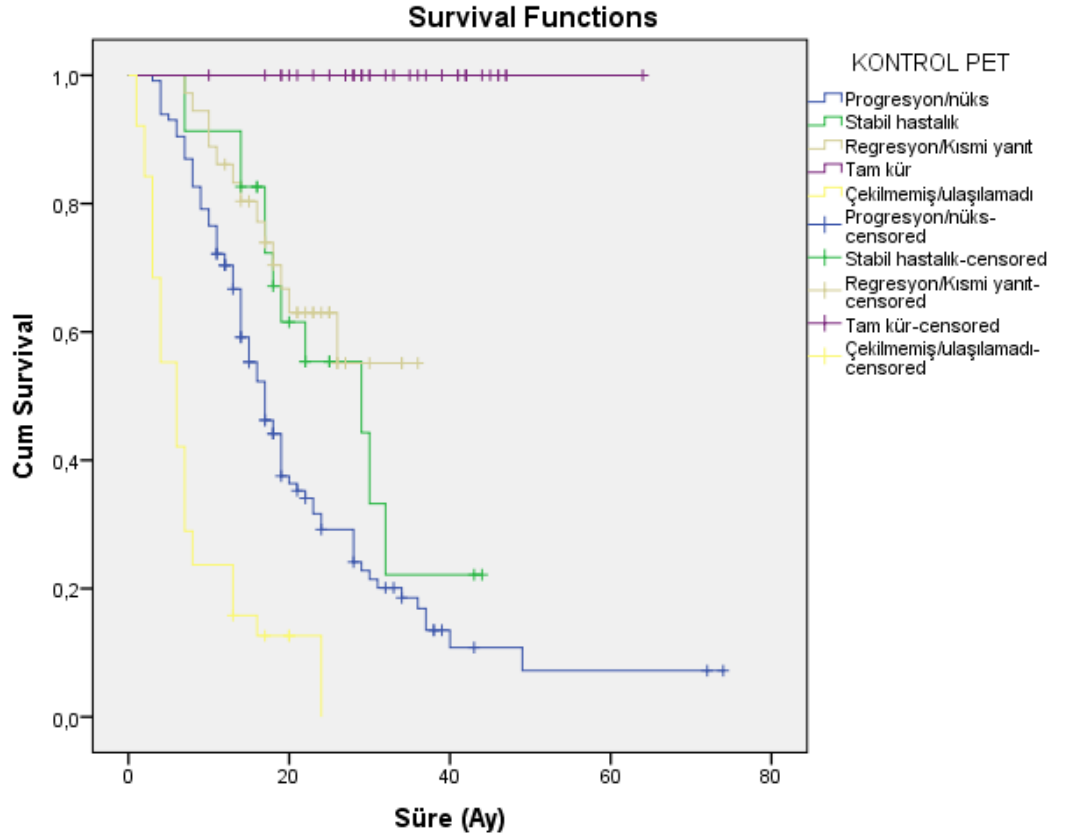
Hastaların başvuru anındaki yakınmaları incelendi. Hastalardan 114'ünün (%45.2) başvuru yakınması halsizlik, 57'sinin (%22.6) karın ağrısı, 38'inin (%15) kilo kaybı, 35'inin (%13.8) midede yanma ve şişkinlik, 15'inin (%6) yutma güçlüğü, 11'inin (%4.3) GİS kanama, 6'sının (%2.3) sırt ağrısı idi. 29 (%11.5) hastanın başvuru semptomu kayıtlarda mevcut değildi. Hastaların başvuru semptomları ile ortalama GSK süreleri incelendi ve yalnızca son 6 ayda %10'dan daha fazla kilo kaybı yakınması olan hastaların ortalama GSK sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Kilo kaybı olmayan hastaların ortalama GSK süreleri 30.9 ± 3.1 ay, kilo kaybı olan hastaların ise ortalama GSK süreleri 14.1 ± 1.9 ay idi

($p < 0.001$) (Şekil 4). Diğer başvuru şikayetleri ile GSK süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 4. Kilo Kaybının Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Hastalardan 40'ının (%15.8) kontrol PET raporuna ulaşamadı. Geri kalan hastalardan 115'inin (%45.6) kontrol PET raporunda progresyon/nüks, 23'ünde (%9.1) stabil hastalık, 36'sında (%14.2) regresyon/kısmi yanıt, 36'sında (%14.2) tam kür raporlanmıştı. PET raporunda progresyon/nüks raporlanmış olan hastaların ortalama GSK süresi 22.4 ± 2.1 ay iken, tam kür raporlanmış olan hastaların ise GSK süresi 62.6 ± 1.3 ay olarak saptandı. Kontrol PET raporundaki progresyon/regresyon durumlarının ortalama GSK süresi ile güçlü derece anlamlı ilişkisi olduğu gösterildi ($p < 0.001$) (Şekil 5).



Şekil 5. PET Sonucunun Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Hastaların ikametgah özellikleri incelendi. Hastaların 137'sinin (%54.3) şehir merkezinde, 92'sinin (%36.5) ise kırsal kesimde yaşadığı görüldü. 23 hastanın (%9.2) ise ikametgah bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların ikametgah özellikleri ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.534$).

Sigara alışkanlığı yönüyle incelendiğinde, hastaların 111'inin (%44) sigara bağımlılığı olmadığı, 114'ünün (%45.2) ise sigara alışkanlığı olduğu görüldü. 27 (%10.8) hastanın dosyalarında sigara içimi ile ilgili bilgi bulunamadı. Sigara içmeyen hastaların ortalama GSK süresi 30.03 ± 2.9 ay, sigara içen hastaların ise 31.5 ± 3.3 ay olarak tespit edilmiştir. Sigara içimi ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.057$).

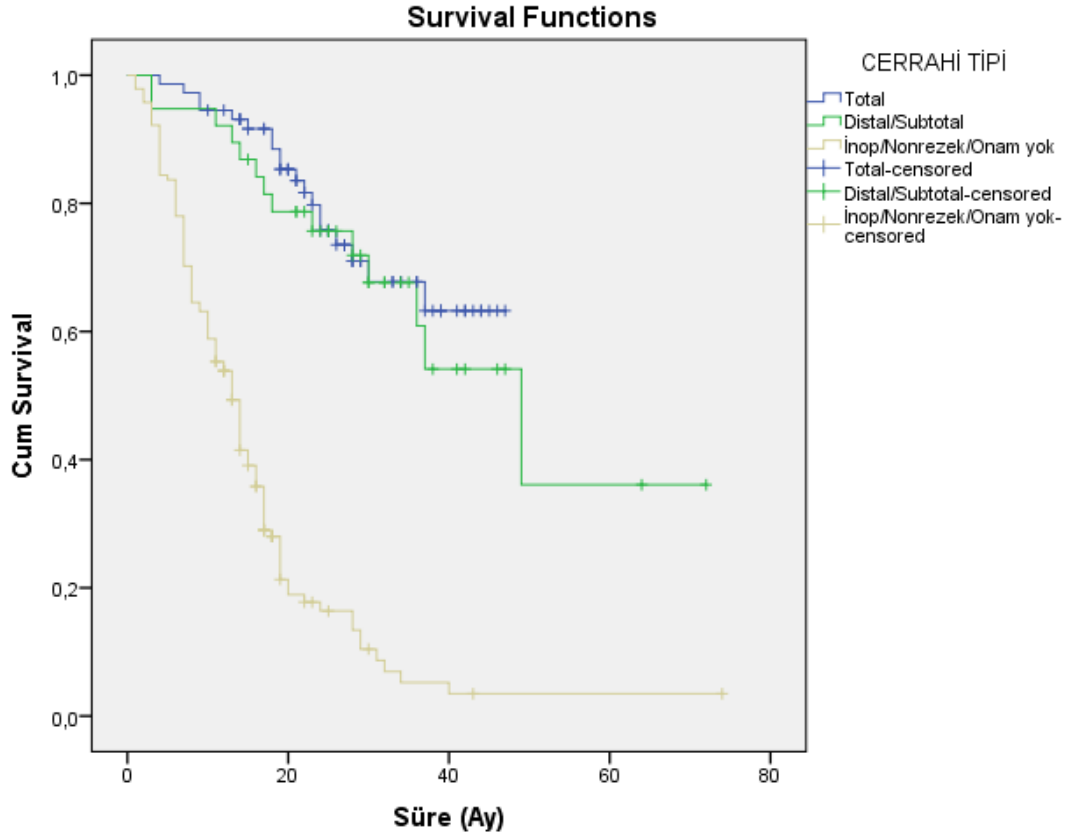
Tümörün makroskopik görünümü, Borrmann Sınıflaması'na göre analiz edildiğinde; 13 (%5.1) hastada tip 1 polipoid, 136 (%53.9) hastada tip 2

ülserovegetan, 53 (%21) hastada tip 3 ülser ve 13 (%5.1) hastada tip 4 diffüz infiltratif görünümde idi. En kısa GSK süresi tip 4 diffüz infiltratif görünümdeki tümörlere ait olup 16.2 ± 2.6 ay olmakla birlikte, tümörün makroskopik görünümü ile GSK süresi arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.143$).

Tümörün histopatolojik tipine göre hastaların 242'sinde (%96) adenokanser, 10'unda (%4) skuamöz hücreli kanser tespit edildi. 242 mide adenokanserli hastanın 49'unda (%19.4) taşlı yüzük hücreleri komponenti, 15'inde (%5.9) müsinöz komponent baskındı. Histopatolojik tip ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.270$).

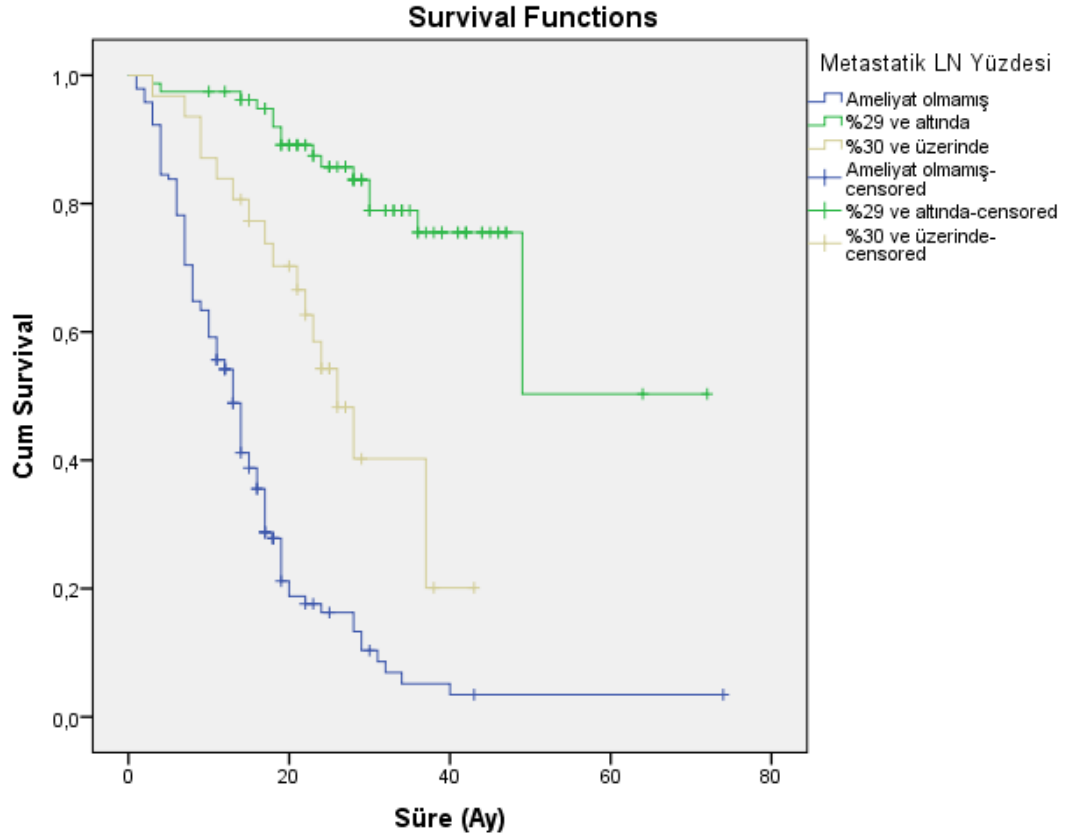
Tümör, lokalizasyon olarak olguların 103'ünde (%40.8) kardiyada ya da özofagogastrik bileşkede, 36'sında (%14.2) korpusta, 75'inde (%29.7) antrumda, 14'ünde (%5.5) pilorda iken olguların 24'ünde (%9.5) ise tümör lokalizasyonu bilgisine ulaşılamamış ya da net lokalizasyon raporlanamamıştı. Lokalizasyona göre en uzun GSK süresi korpus yerleşimli tümörlerde saptandı ve 36.9 ± 5.1 ay idi. Lokalizasyona göre en kısa GSK süresi kardial yerleşimli tümörlerde saptandı ve 25.3 ± 1.7 ay idi. Tümör lokalizasyonu ile ortalama GSK arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.166$).

Hastaların 111'inin (%44.1) operasyon öyküsü mevcuttu. Opere edilmiş olan hastaların 73'ü (%29) total gastrektomili, 38'i (%15.1) ise distal/subtotal gastrektomiliydi. Gastrektomi yapılamayan 141 hastanın ortalama GSK süresi 15.8 ± 1.4 ay, total gastrektomi yapılmış olan 73 hastanın ortalama GSK süresi 37.8 ± 1.7 ay ve subtotal/distal gastrektomili 38 hastanın ise ortalama GSK süresi 45.3 ± 5.3 ay idi. Cerrahi yapılan ve yapılamayan hastaların arasında ortalama GSK süresi yönüyle yüksek derecede anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.001$) (Şekil 6).



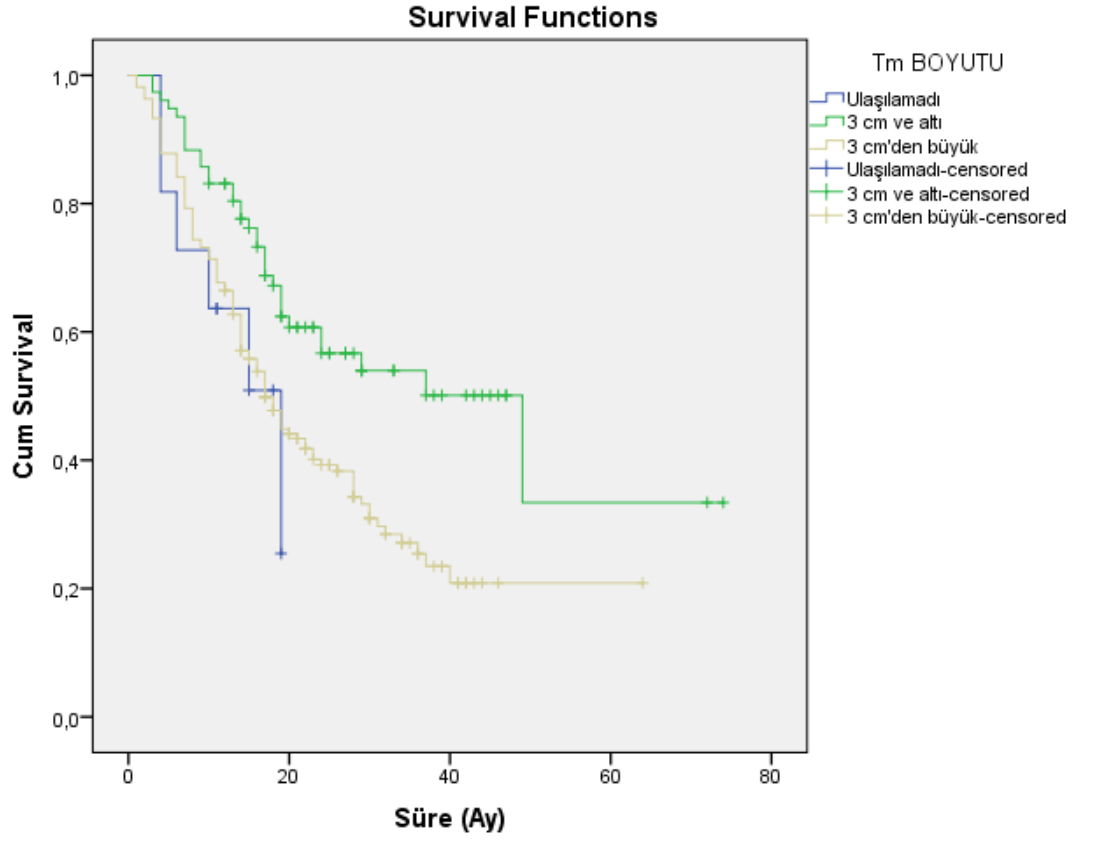
Şekil 6. Cerrahi Öyküsünün Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Opere olan 111 hastadan 96'sında (%86.4) anlamlı sayılabilecek miktarda (≥ 15 adet) lenf nodu rezeksiyonu yapılabildiği. Opere hastaların 31'inde (%28) metastatik lenf nodu yüzdesi %30 ve üzerindedir. Metastatik lenf nodu yüzdesi %30'un altında olan hastaların ortalama GSK süresi 54.1 ± 5.3 ay iken, metastatik lenf nodu yüzdesi %30 ve üzerinde olan hastaların ortalama GSK süresi 26.9 ± 2.4 aydır. Çalışmamızda metastatik lenf nodu yüzdesi ile GSK süresi arasında güçlü derecede anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 7).



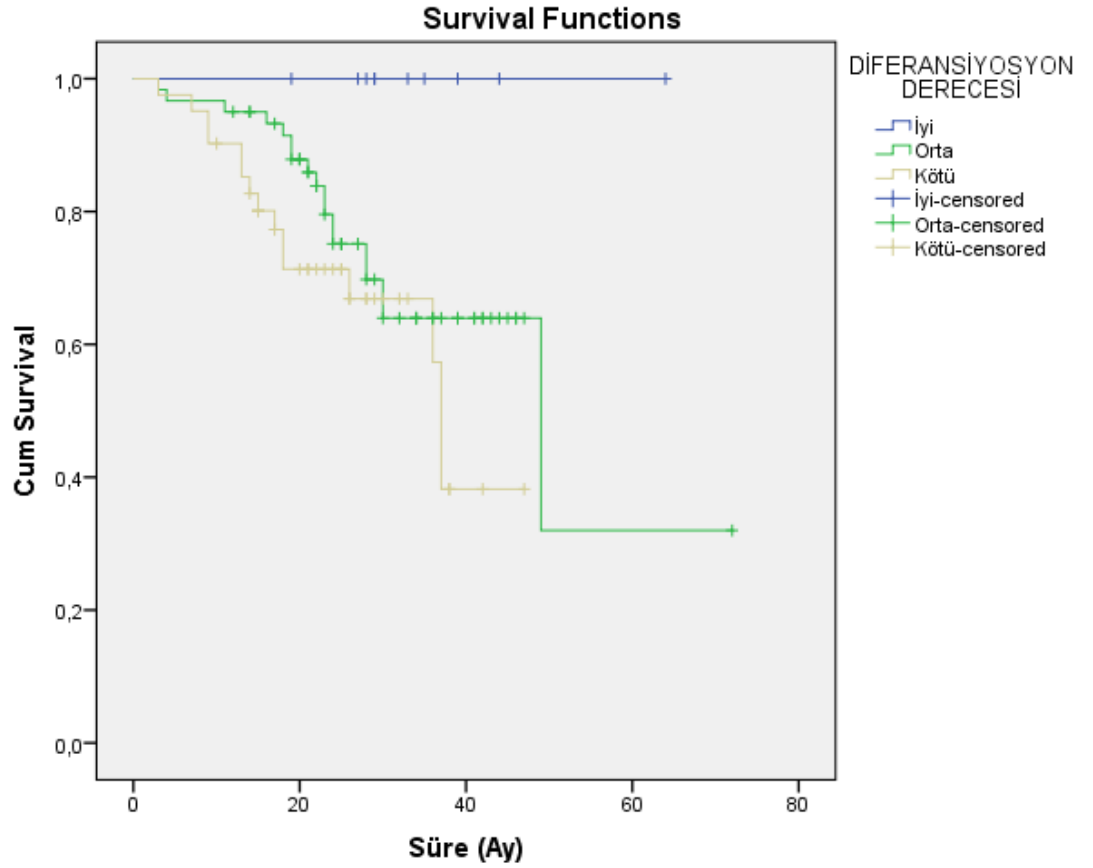
Şekil 7. Metastatik Lenf Nodu Yüzdesinin Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Hastaların 11'inin (%4.3) maksimum tümör çapı verisine ulaşamadı. 77 hastanın (%30.5) maksimum tümör çapı ≤ 3 cm, 164 hastanın (%65.2) ise maksimum tümör çapı >3 cm idi (min. 0.6 cm, Max. 15 cm). Maksimum tümör çapı ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0.02$). Maksimum tümör çapı ≤ 3 cm olan hastaların ortalama GSK süresi 40.9 ± 4.7 ay iken, >3 cm. olan grupta GSK süresi 26.1 ± 1.9 ay idi (Şekil 8).



Şekil 8. Tümör Çapının Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Opere olan hastalarda tümörün diferansiyasyon derecesine göre veriler analiz edildiğinde; 10 vakada (%9) G1, 60 vakada (%54) G2, 41 vakada (%37) G3 diferansiyasyon derecesi olduğu tespit edildi. Diferansiyasyon derecesi ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0.024$). Opere olan ve diferansiyasyon derecesi G1 olarak raporlanmış olan hastalarda ortalama GSK süresi 59.5 ± 4.2 ay iken, G3 olan hastalarda ise 33.2 ± 2.6 ay idi (Şekil 9).



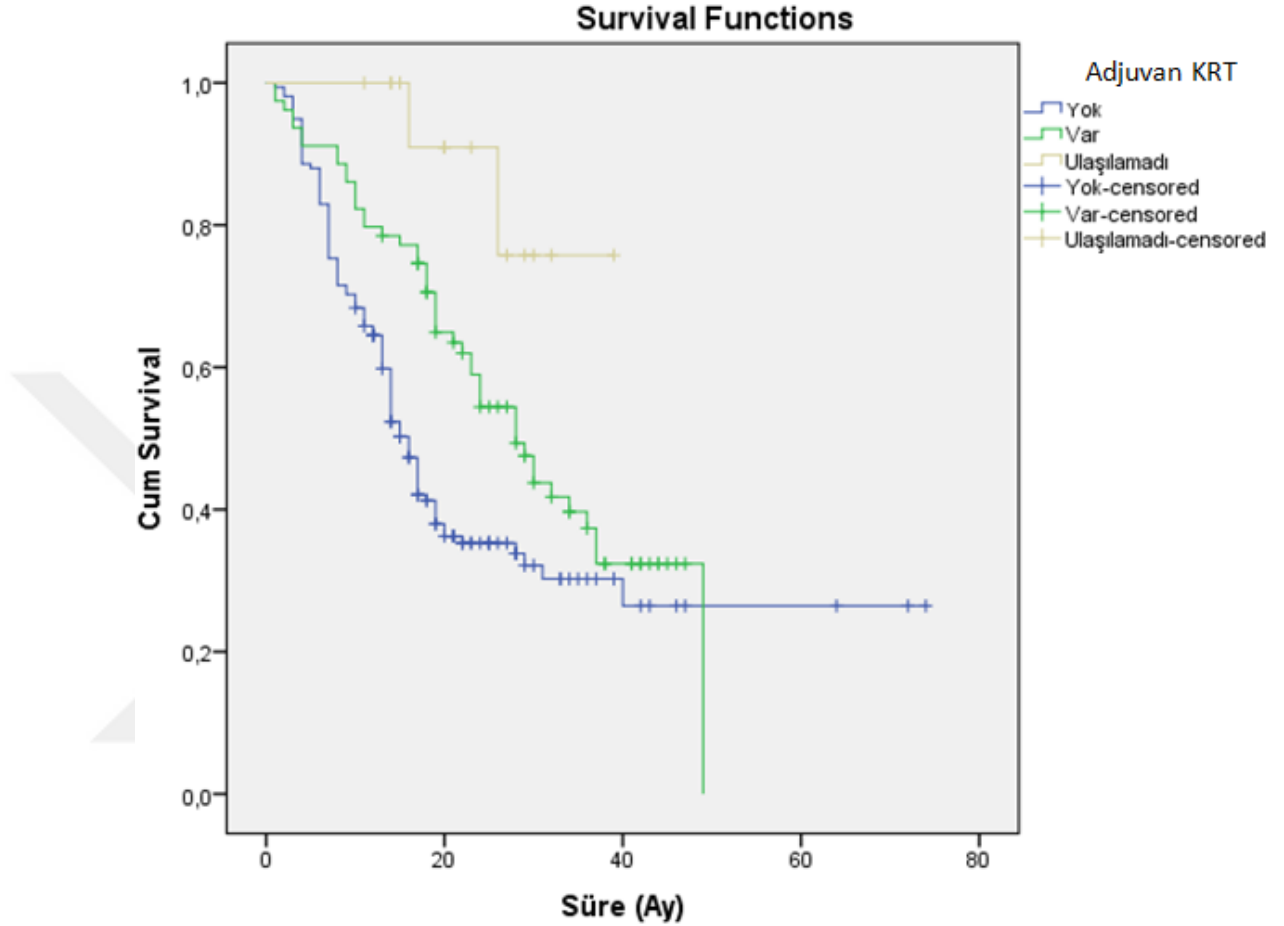
Şekil 9. Diferansiyasyon Derecesinin Genel Sağkalımla İlişkisi

Hastaların 59'unda (%23.4) febril nütropeni gelişmişti. En sık febril nütropeni gelişen üç kemoterapi rejimi sırasıyla FLOT, FOLFOX ve FOLFIRI idi ancak febril nütropeni gelişen ve gelişmeyen hastalarda GSK süresi yönüyle anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.982$).

Çalışmaya dahil edilen 252 hastaya verilen tedavi yöntemleri incelendi. 22 (%8.7) hastanın cerrahi, radyoterapi, kemoterapi alamadığını ve yalnızca medikal destek tedavisi uygulanabildiği görüldü. 220 (%87.3) hastaya KT verildiği, 111 (%44) hastaya gastrektomi uygulandığı, 73 (%28.9) hastaya RT verildiği görüldü. 99 (%39.2) hastaya cerrahi ve KT, 69 (%27.3) hastaya KT ve RT, 47 (%18.6) hastaya cerrahi, KT ve RT tedavilerinin birlikte uygulandığı tespit edildi.

Adjuvan kemoradyoterapi uygulanan 69 hastanın ortalama GSK süresi 33.4 ± 1.9 ay iken, kemoradyoterapi almayan hastaların ortalama GSK süresi ise

17.7±2.2 ay olarak hesaplandı. Adjuvan kemoradyoterapi alan hastaların GSK süreleri istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı şekilde daha uzundu (p<0.001) (Şekil 9).

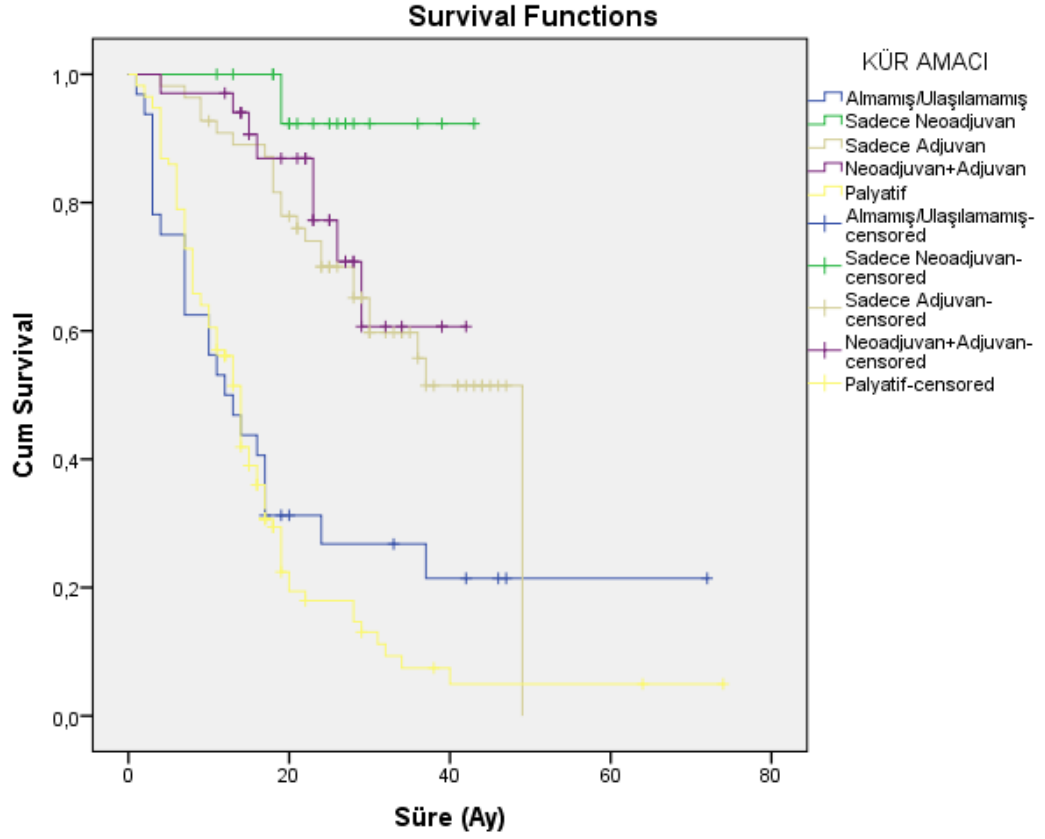


Şekil 10. Adjuvan Kemoradyoterapinin Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Hastalar KT veriliş amacı açısından incelendiğinde 31 (%12.3) hastaya KT verilmediği görüldü. 17 (%6.7) hastaya neoadjuvan amaçla KT başlanmış olduğu ancak süreç içerisinde exitus, progresyon ya da hasta onam reddi gibi nedenlerle adjuvan tedavi uygulanamadığı görüldü. 55 (%21.8) hastaya adjuvan KT verildiği, 34 (%13.5) hastaya neoadjuvan+adjuvan KT verildiği ve 114 (%45.2) hastaya ise palyatif KT uygulandığı görüldü.

Kemoterapinin veriliş amacı ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir ilişki mevcuttu (p<0.001). Adjuvan KT alan grupta GSK

süresi 36 ± 2.1 ay iken; palyatif amaçlı KT alan grupta ise GSK süresi 16.9 ± 1.7 ay idi (Şekil 11).

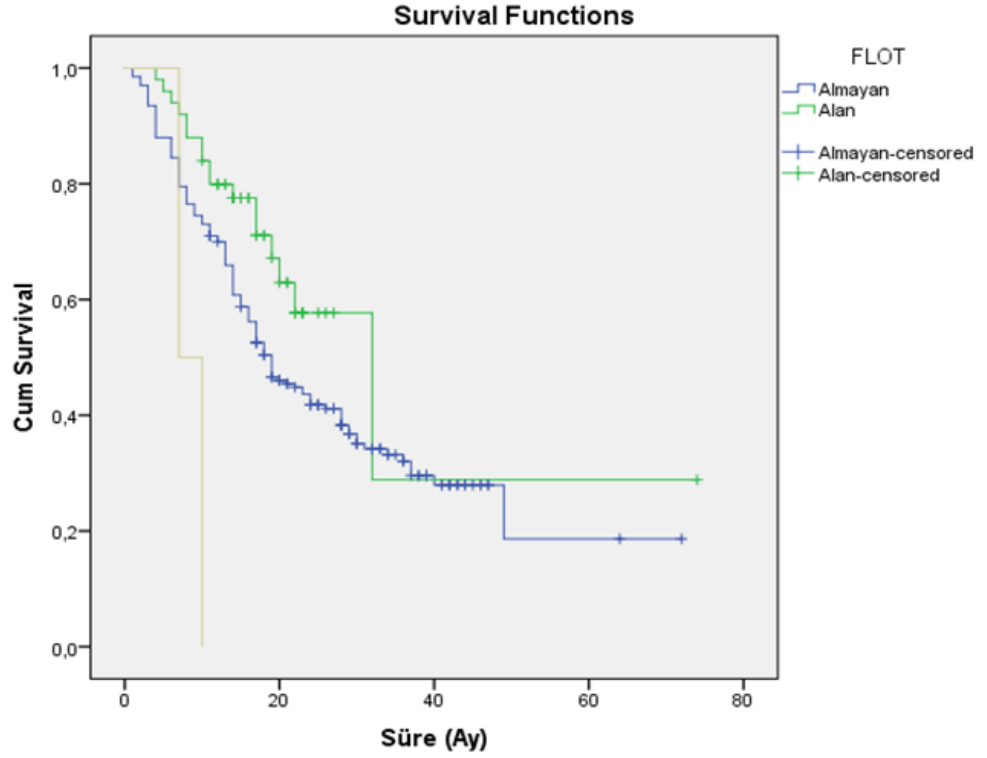


Şekil 11. KT Veriliş Amacının Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

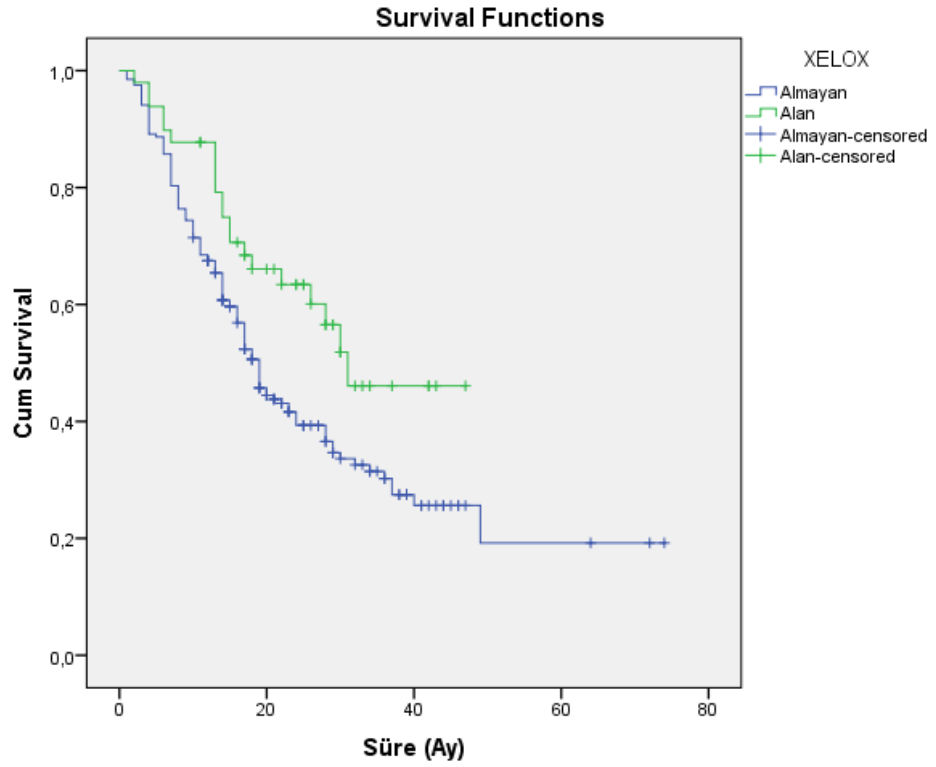
KT alan hastalar incelendiğinde; 52 (%20.6) hastanın FLOT, 49 (%19.4) hastanın XELOX, 47 (%18.6) hastanın EOX, 24 (%9.5) hastanın Kapesitabin, 22 (%8.7) hastanın KARBOTAKSEL, 18 (%7.1) hastanın FOLFIRI, 15 (%5.9) hastanın DCF, 14 (%5.5) hastanın FOLFOX, 11 (%4.3) hastanın FUFU, 9 (%3.5) hastanın DOF, 9 (%3.5) hastanın KAPEIRI, 6 (%2.3) hastanın TRASTUZUMAB, 6 (%2.3) hastanın CTX, 5 (%1.9) hastanın TF, 4 (%1.4) hastanın ECF, 2 (%0.7) hastanın CE, 2 (%0.7) hastanın PAKLİTAKSEL, 2 (%0.07) hastanın XP, 2 (%0.7) hastanın Bevasizumab ve 1 (%0.35) hastaya ise FOLFIRINOX verildiği görüldü.

KT kombinasyonlarından ve tümör evresinden bağımsız olarak irdelendiğinde; GSK süresinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanan ajanlar

FLOT ($p=0.01$) (Şekil 12) ve XELOX ($p=0.014$) (Şekil 13) idi. Tedavisinde FLOT rejimi kullanılmış olan 52 hastanın ortalama GSK süresi 36.3 ± 9.2 ay ($p=0.01$) iken, XELOX rejimi kullanılmış olan 49 hastanın ortalama GSK süresi ise $31,04 \pm 2.5$ ay ($p=0.014$) idi. Diğer KT rejimlerinin genel sağkalım analizleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

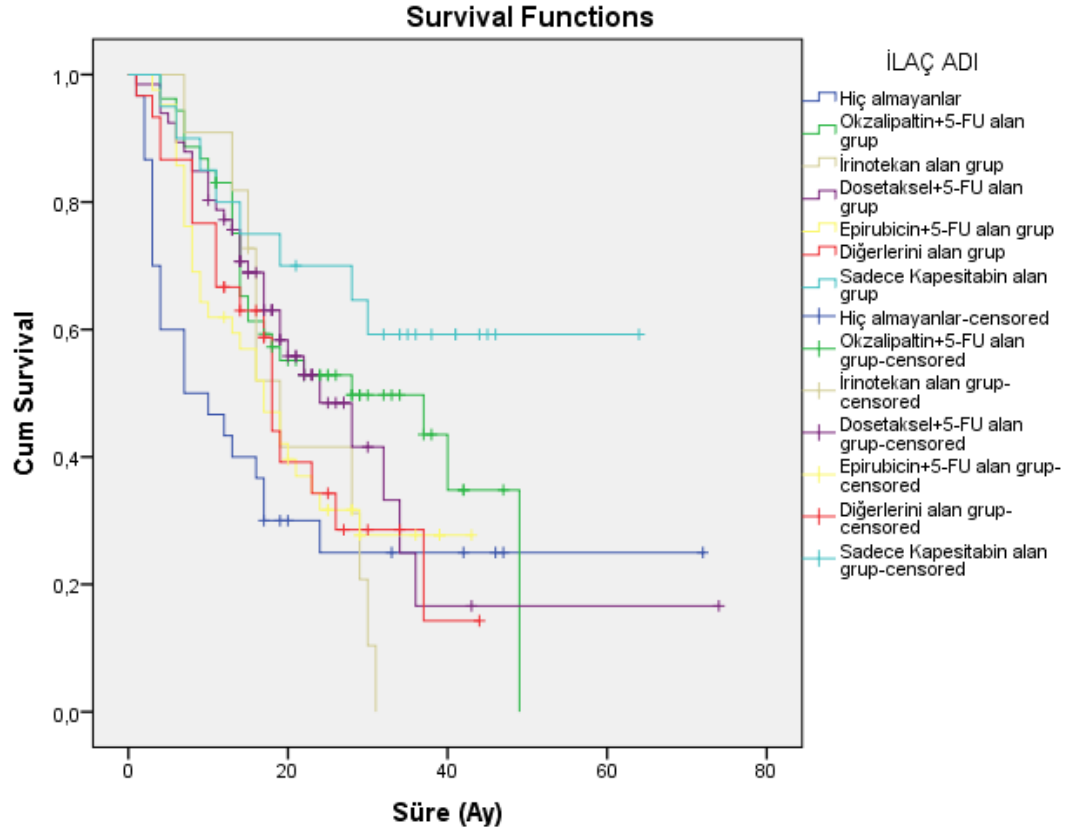


Şekil 12. FLOT Kürünün Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi



Şekil 13. XELOX Kürünün Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

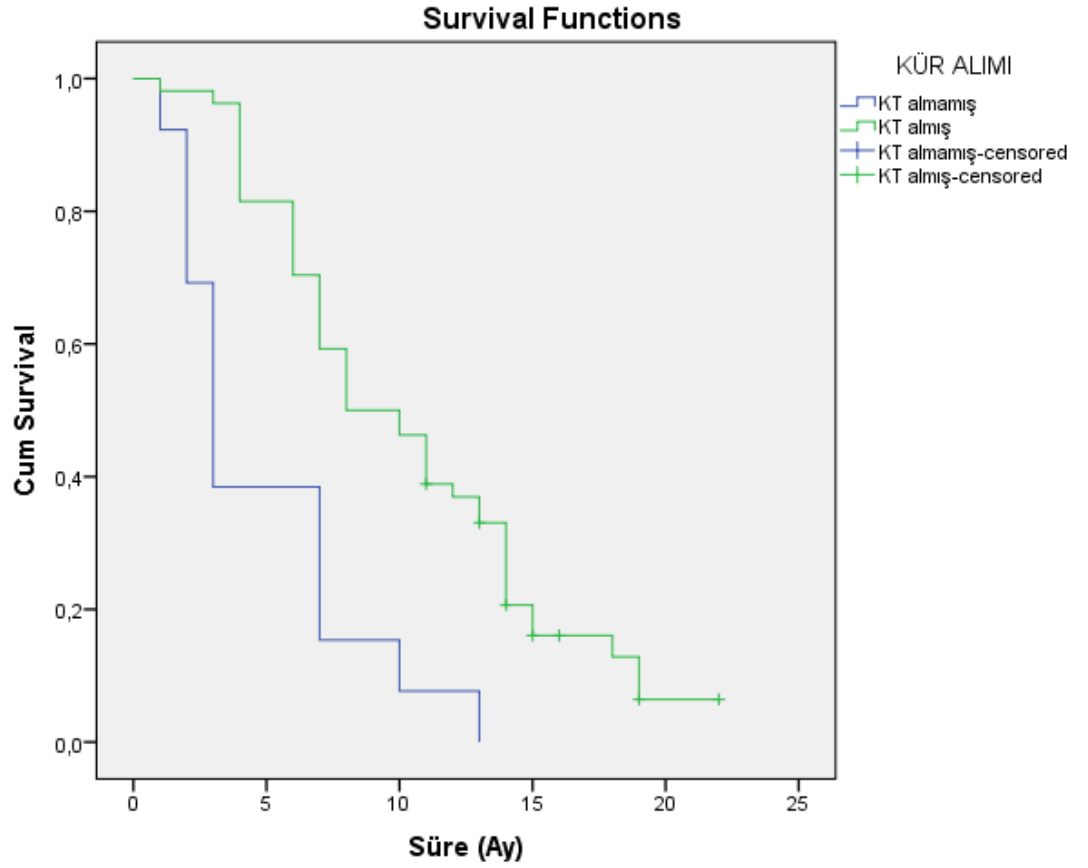
Çalışmamızda; tümör evresinden bağımsız olarak uygulanmış olan toplam 20 farklı KT rejimlerinin tümü, kendi içinde 6 ana gruba ayrılmak suretiyle GSK süresi açısından değerlendirildi. Bu 6 ana grup; Okzalipaltin + 5-FU alan grup, Irinotekan alan grup, Doseetaksel + 5-FU alan grup, Epirubicin + 5-FU alan grup, sadece Kapesitabin alan grup ve diğer KT rejimleri başlıklarından teşekkül etmektedir. Bu KT rejim grupları arasında ortalama GSK süreleri yönüyle istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.006$). En kısa GSK süresi Irinotekan alan grupta saptandı ve 20.7 ± 2.6 ay idi. En uzun GSK süresi ise sadece Kapesitabin alan grupta tespit edildi ve 44.1 ± 5.5 ay idi (Şekil 14).



Şekil 14. KT rejim gruplarının Ortalama Genel Sağkalımla İlişkisi

Evre 4 hastaların kemoterapi özellikleri analiz edildi. Toplam 69 hasta tanı anında Evre 4 olarak tespit edilmekle birlikte, bu hastalardan 13 (%18.8) kişi kemoterapi almak istememiş ya da performans düşüklüğü nedeniyle alamamıştır. 2 (%2.9) hastanın ise kemoterapi bilgilerine ulaşılamamıştır. Kalan 54 (%78.2) hasta ise Evre 4 olup farklı kemoterapiler almıştır. 10 (%14.4) hasta XELOX rejimi, 10 (%14.4) hasta EOX rejimi, 10 (%14.4) hasta FLOT rejimi, 10 (%14.4) hasta KARBOTAKSEL rejimi, 7 (%10.1) hasta FOLFIRI rejimi, 4 (%5.8) hasta DCF rejimi ve 2 (%2.9) hasta ise FOLFOX rejimi almıştır.

Evre 4 hastalar kemoterapi alan ve almayan olarak 2 ayrı gruba ayrılarak değerlendirildi. Kemoterapi almayan 13 (%18.8) hastanın ortalama genel sağkalım süresi 4.8 ± 1.01 ay iken, kemoterapi alan 54 (%78.2) hastanın ortalama GSK süresi 10.4 ± 0.7 ay olarak tespit edildi. Evre 4 hastaların GSK süresi ile kemoterapi varlığı arasında istatistiki olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0.001$).



Şekil 15. Evre 4 Hastalarda Kemoterapi Varlığının Genel Sağkalımla İlişkisi

Evre 4 hastaların arasında kemoterapi almış olanların sağkalım analizleri KT rejimleri gruplandırılarak analiz edildi. Hastalar; XELOX alanlar, EOX alanlar, FLOT alanlar, KARBOTAKSEL alanlar ve diğerleri olarak gruplandırıldı. Evre 4 hastalarda, KT rejimleri ile ortalama genel sağkalım süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.874$)

Tablo 9. Hastalara Verilen Tüm Kemoterapi Rejimleri

	Hasta sayısı (n=252)	%
FLOT	52	20.6
XELOX	49	19.4
EOX	47	18.6
Capesitabine	24	9.5
KARBOTAKSEL	22	8.7
FOLFIRI	18	7.1
DCF	15	5.9
FOLFOX	14	5.5
FUFA	11	4.3
DOF	9	3.5
KAPEIRI	9	3.5
Trastuzumab	6	2.3
CTX	6	2.3
TF	5	1.9
ECF	4	1.4
CE	2	0.7
PAKLİTAKSEL	2	0.7
XP	2	0.7
Bevazisumab	2	0.7
FOLFIRINOX	1	0.39

Tablo 10. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Parametreler		Hasta Sayısı (n=252)	Ortalama Genel Sağkalım (Ay)	P değeri
Hastalık evresi	Evre 0	1	42.0±0	p<0.001
	Evre 1	24	68.8±3	
	Evre 2	66	46.6±4.8	
	Evre 3	92	19.9±1.2	
	Evre 4	69	9.2±0.6	
KT Amacı	Almayan	31	24.3±4.8	p<0.001
	Neoadjuvan	17	41.1±1.7	
	Adjuvan	55	36±2.1	
	Neoadjuvan+ Adjuvan	34	33.9±2.3	
	Palyatif	114	16.9±1.7	
Cerrahi	Olmayan	141	15.8±1.4	p<0.001
	Total	73	37.8±1.7	
	Subtotal/Distal	38	45.3±5.3	
RT	Almayan	179	17.7±2.2	p<0.001
	Alan	73	33.4±1.9	
ECOG	0, 1, 2	161	41.4±2.7	p<0.001
	3, 4	68	9.8±1.9	
Kilo kaybı	Olan	38	14.1±1.9	p<0.001
	Olmayan	214	30.9±3.1	
Yaş	≤65	160	30.2±3.4	p=0.743
	>65	92	30.8±3.3	
Primer Yerleşim yeri	Kardia/Özofagogastrik	103	25.3±1.7	p=0.166
	Korpus	36	36.9±5.1	
	Antrum	75	31.9±3.6	
	Pilor	14	25.6±4.6	
Evre Bağımsız Verilen Tüm KT Grupları	Almayanlar	31	23.8±5.3	p=0.006
	Okzaliptatin+5-FU	53	29.5±2.5	
	İrinotekan	11	20.7±2.6	
	Dosetaksel+5-FU	66	29.5±4.6	
	Epirubicin+5-FU	42	21.5±2.3	
	Diğer Rejimler	30	21.2±2.7	
Sadece Kapesitabin	20	44.1±5.5		
Cinsiyet	Kadın	86	29.1±3.4	p=0.398
	Erkek	166	32±3.1	
Sigara	İçen	114	31.5±3.3	p=0.057
	İçmeyen	111	30±2.9	

Tablo 10. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Kontrol PET	Progresyon/Nüks	115	22.4±2	p<0.001
	Stabil Hastalık	23	26±2.8	
	Regresyon	36	26.8±1.9	
	Tam Kür	36	62.6±1.3	
İkametgah	Kırsal	92	23.7±1.8	p=0.534
	Şehir Merkezi	137	32.2±2.9	
Histopatolojik Tip	Skuamöz Hücreli	10	16.1±2.5	p=0.270
	Sadece Adenokanser	178	30.9±2.6	
	Taşlı Yüzük Baskın	49	23.3±2.2	
	Müsinöz Baskın	15	31.8±3.3	
Metastatik LN Yüzdesi	< %30	79	54.1±5.3	p<0.001
	≥ %30	31	26.9±2.4	
Tümör çapı	≤ 3 cm	77	40.9±4.7	p=0.02
	> 3cm	164	26.1±1.9	
Febril nötropeni	Olan	59	27.9±3.6	p=0.982
	Olmayan	169	33±2.4	
Kür sayısı	Hiç Almayan	31	24±4.8	p=0.03
	1-6 siklus	127	29±2.3	
	>6 siklus	94	32±3.4	
Tümör diferansiyasyonu	G1	10	59.5±4.2	p=0.024
	G2	60	46.4±5.9	
	G3	41	33.2±3.4	
Evre 4 Hastalarda KT Varlığı	Alan	54	10.4±0.7	p<0.01
	Almayan	13	4.8±1.01	
Evre 4 Hastalarda KT Grupları	XELOX	10	9.3±1.2	p=0.874
	EOX	10	10.4±1.8	
	FLOT	10	11.7±1.7	
	KARBOTAKSEL	10	9.7±1.7	
	Diğerleri	14	10±1.5	

5. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin ikinci sıklıktaki sebebidir. Tüm tedavi olanaklarına rağmen sağkalımın düşük olduğu, oldukça mortal seyreden bir malignitedir. Hastalığın etyolojisine yönelik birçok faktör ortaya konulmakla beraber karsinogeneze gidişini öngörecektir faktörler üzerinde net bir konsensüs sağlanmış değildir. Mide kanserinin etkin tanısı ve tedavisi için yeni tedavi yaklaşımları ile yeni tedavi ajanlarına olan ihtiyaç devam etmektedir. Erken evrede cerrahi girişim kütatif olabilmektedir. Fakat hastaların üçte ikisinden fazlası tanı aldıklarında lokal ileri ve metastatik evrededir. Lokal ileri ve metastatik hastalıkta ise cerrahi girişimin ve radyoterapinin kullanımı sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda kemoterapinin en iyi destek tedavisine üstünlüğü belirlenmiştir. Metastatik mide kanserinin tedavisinde, palyatif kemoterapinin sağkalımı uzattığı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (1).

Palyatif kemoterapi olarak tek ajan, kombine rejimler ve c-erb B2 pozitif olgularda hedefe yönelik olarak trastuzumablı kombinasyonlar tercih edilmektedir. Palyatif kemoterapi ile yaşam süresi bir yıla yaklaşmış iken hedefe yönelik tedavilerin son yıllarda kullanıma girmesi ile uygun hastalarda bu tedavilerin sağkalım üzerine üstünlüğü gösterilmiştir (1).

Erken ve ilerlemiş mide karsinomlarında tümörün yayılımı diğer organ karsinomları ile benzerdir. Tümör doğrudan invazyon ile mideden çevreye ve mide duvarı katlarında derinlemesine yayılırken bir yandan da komşu organları infiltre eder. Midede mukoza ve submukozada lenf damarları oldukça bol olduğu için hem erken mide karsinomlarında hem de ilerlemiş mide karsinomlarında lenf damarları yolu ile lenf düğümü metastazı sık görülmektedir. Uzak lenf düğümü metastazlarından sol supraklavikular lenf düğümü (Virchow düğümü), sol aksiller (Irish nodülü) ve umbilikal lenf düğümleri (Sister Mary-Joseph nodülü) görülebilir (9, 37).

Venöz yolla olan hematojen yayılım erken mide karsinomlarında nadirken, ilerlemiş mide karsinomlarında hematojen yayılım daha sık olup en sık karaciğer

metastazı ile karşılaşmaktadır. Ayrıca akciğer, sürrenal bezler, kemik ve beyne hematojen yayılımlar görülebilir İlerlemiş mide karsinomlarında periton tutulumu sık görülmektedir, bu direkt invazyon, lenfatik veya hematojen yolla olabilmektedir. Mide karsinomları overler (Krukenberg tümörü) ve Douglas boşluğuna (Blummer's Shelf) metastaz yapabilmektedir, bunun peritoneal boşluk aracılığı ile implantasyon şeklinde olduğuna inanılmaktadır (9, 10, 37).

Mide kanserinin prognostik özellikleri başlıca dört grup halinde incelenebilir:

1) Hasta ilişkili faktörler: yaş, cinsiyet, obezite, performans durumu, sigara ve alkol kullanımıdır (24, 131-133).

2) Tümör ilişkili prognostik faktörler: Tümörün makroskopisi, büyüklüğü, lokalizasyonu, histolojisi, perinöral ve vasküler invazyondur (141-144).

3) Tedavi ilişkili faktörler: yapılan cerrahi, lenf nodu örneklemesinin yeterliliği, uygun adjuvan tedavinin uygulanmış olmasıdır (147-153).

4) Tümörün genetik ve biyolojik parametreler ile ilişkisidir.

Çalışmamızda; Atatürk Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 01.01.2016-10.01.2020 yılları arasında takip edilen, hali hazırda mide kanseri tanısı mevcut olan 252 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Mide lenfoması, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastalar hasta grubumuza dahil edilmedi. Hastalarda tanı anındaki yaş, tanı aldığı tarih, cinsiyet, kırsalda ya da şehirde ikamet özellikleri, tanı sonrası yaşam süreleri, başvuru şikayeti, sigara kullanım öyküsü, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, tanı anındaki evresi, histopatolojik alt türü, operasyon öyküsü, operasyon tipi, kemoterapi protokolleri, kemoterapi ilişkili febril nötropeni gibi komplikasyonlar, kemoterapi sonrası kontrol PET-BT raporları, kemoradyoterapi öyküsü, tümör boyutu, metastatik lenf nodlarının yüzdesi, tümör differansiyasyonu, tümörün makroskobik görüntüsü ve anatomik lokalizasyonu gibi faktörler değerlendirildi.

Mide kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir. Mide kanseri erkeklerdeki kanser sıklığında ikinci sıradayken, kadınlarda dördüncü sıradadır (6). Ülkemizde erkeklerde mide kanseri insidansı 9,6/100.000; kadınlarda ise 5,7/100.000 olarak saptanmıştır (7). Tuncer ve arkadaşları tarafından 1994-2000 yılları arasında Van gölü havzasında yapılan çalışmada ise erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak tespit edilmiştir (154). Çalışmamıza alınan hastaların erkek/kadın oranı 1.9/1 idi.

Mide kanseri sağkalım çalışmaları incelendiğinde; bazı çalışmalarda sağkalımda cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmamışken (128), bazı çalışmalarda ise kadınlarda daha iyi prognoz olduğu gösterilmiştir (155, 156). Çalışmamıza alınan hastaların 166'sı (%66) erkek, 86'sı (% 34) kadın idi. Erkek hastaların ortalama GSK süresi 32±3.1 ay, kadın hastaların ortalama GSK süreleri 29.1±3.4 ay idi. Yaptığımız çalışmada cinsiyet ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Mide kanserli olguların Türkiye'de ortalama tanı yaşı 56'dır (7). Çalışmamızda hastalarımızı yaşlarına göre 65 yaş ve altı ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayırdık. Hastalarımızın medyan yaşı 61.6 (28-97) idi. Zhou ve arkadaşlarıncı yapılan meta analizde ileri yaş kötü prognozla ilintili bulunmuş olup yaşlı ve genç hastalardaki sağkalım farkı, eşlik eden komorbidite prevalansının daha yüksek olması ve yaşlı populasyon için daha kısıtlı sağkalım beklentisiyle açıklanabilir (157). Saito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sınırlı cerrahi yapılabilmesi ve kemoterapiyi daha az tolere edebilmeleri nedeni ile yaşlı hastalarda, genç hastalara göre prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir (158).

Bazı çalışmalarda ise, genç yaşın kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiş olup bu duruma sebep olarak; genç hastaların ileri evrelerde başvurması, diffüz tip oranının fazla olması ve tümörün daha agresif olması gibi faktörler gösterilmiştir (156-160). Mide kanserli hastalarda yaş faktörünün prognoz üzerine etkisi hala tartışmalıdır. Moriguchi ve arkadaşları Medina-Franco ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ise yaş ile hastalık prognozu arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (129, 130). Bizim çalışmamızda yaş faktörünün sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Mide kanserli hastalarda, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 0-1 olan hastaların prognozlarının performans durumu 2 veya daha yukarı olan hastalara göre daha iyi olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (134-139). Tedavi planı yapılırken hastaların performans durumları prognozu etkilediğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda, ECOG performans skoru 0-1 olan hastaların oranı %20.2 idi. Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde ECOG performans skorunun artmasıyla ortalama genel sağkalım süresinin anlamlı şekilde kısaldığı görüldü.

Prognostik faktörler içinde en önemlisi tümörün evresidir. Yapılan birçok çalışma ile evrenin sağkalım üzerine bariz etkisi gösterilmiştir (146, 147, 161-165). Çalışmamızda; Evre 1 olan hastaların GSK süresi 68.8 ± 3 ay, evre 2 olan hastaların GSK süresi 46.6 ± 4.8 ay, evre 3 olan hastaların GSK süresi 19.9 ± 1.2 ay iken; 4. Evredeki hastaların GSK süresi ise 9.2 ± 0.6 ay olarak hesaplandı. Literatürle paralellik gösterir şekilde, çalışmamızda da hastalık evresi ile sağkalım arasında ilerli derecede anlamlı bir ilişki saptandı.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada, proksimal yerleşimli tümörlerin daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (165). Buna karşın; bazı çalışmalarda ise lokalizasyon ile prognoz arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (166, 167). Bizim çalışmamızda ise, lokalizasyona göre en uzun GSK süresi korpus yerleşimli tümörlerde saptandı ve 36.9 ± 5.1 ay idi. Lokalizasyona göre en kısa GSK süresi kardiyal yerleşimli tümörlerde saptandı ve 25.3 ± 1.7 ay olmakla birlikte tümör lokalizasyonu ile ortalama GSK arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Hastalık evresinden bağımsız olarak; hastalarımıza uygulanmış olan 20 farklı KT rejimi, içeriklerindeki ortak ana 6 ajan temelinde gruplandırıldı. Bu gruplar; Okzaliptatin bazlı rejimler, Irinotekan bazlı rejimler, Doksetaksel bazlı rejimler, Epirubicin bazlı rejimler, sadece Kapesitabin alanlar ve diğerleri şeklinde teşekkül etmektedir. Veriler analiz edildiğinde, en uzun GSK süresinin yalnızca Kapesitabin (44.1 ± 5.5 ay) tercih edilen grupta olduğu saptanmıştır. Bu verilerin ışığında, üç farklı analizde göze çarpan ortak ajanlar ise Okzaliptatin ve Kapesitabin/5-FU'dur.

Bu açıdan; literatürde tespitlerimizi destekler nitelikte çalışmalar bulmak mümkündür (98, 168-170).

Ilson tarafından 2019 yılında yapılan bir derlemede, erken ve lokal ileri mide kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi olarak 6 ay boyunca kapesitabin+okzaliptatin içeren ajanların tercih edilmesinin genel sağkalım süresinde üstünlüğü gösterilmiştir (168, 169).

Park ve arkadaşları (98) ile Kim ve arkadaşlarının (168) benzer minvalde farklı zaman ve popülasyonlarda yaptıkları çalışmalarda, XELOX rejiminin adjuvan kemoterapide genel sağkalım süresi yönüyle üstünlüğüne ve yan etki profili açısından güvenilirliğine değinilmiştir.

Al-Batran ve arkadaşlarının, 2017 yılında yılında 716 hastalık bir seride yaptıkları çalışmada perioperatif FLOT rejiminin genel sağkalım süresi ve rezektabilite yönüyle antrasiklin bazlı üçlü kemoterapi rejimlerine üstünlüğü ortaya konulmuştur (170).

Mide kanserinin kliniğinde, genellikle nonspesifik belirtiler olduğundan birçok hasta ileri evrede tanı alır ve %4-17 hasta da asemptomatiktir (171). Kilo kaybı sık görülen bir belirtidir ve klinik önemi büyüktür. Ock CY ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tanı anında ve palyatif KT' nin ilk ayında mevcut olan kilo kaybının, ileri evre mide kanseri tanı hastalarda prognozu olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir (172). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda; başvuru şikayetleri sağkalım ilişkileri yönüyle incelendiğinde, başvuruda kilo kaybı şikayeti varlığı ile düşük GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Bu yönüyle, çalışmamız literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastalar sigara içimi açısından incelendiğinde, hastaların 111'inin (%44) sigara bağımlılığı olmadığı, 114'ünün (%45.2) ise sigara alışkanlığı olduğu görüldü. 27 (%10.8) hastanın dosyalarında sigara içimi ile ilgili bilgi bulunamadı. Sigara alışkanlığı ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Padmavathy ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmada sigara içiminin gastrik kanser gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak

sigara içimi ile gastrik kanser gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (173). Çalışmamızda saptanmış olan veriler, bu yönüyle literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda; adjuvan KT alan grupta GSK süresi 36 ± 2.1 ay iken, palyatif amaçlı KT alan grupta ise GSK süresi 16.9 ± 1.7 ay idi. Smalley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada adjuvan kemoterapinin hem hastaliksız sağkalım hem de GSK avantajının istikrarlı bir şekilde sürdüğü ifade edilmiştir (174). Çalışmamız, bu yönüyle literatürü destekler niteliktedir.

Adjuvan kemoradyoterapinin sağkalıma etkisi analiz edildiğinde; adjuvan kemoradyoterapi uygulanan 69 hastanın ortalama GSK süresi 33.4 ± 1.9 ay iken, kemoradyoterapi almayan hastaların ortalama GSK süresi ise 17.7 ± 2.2 ay olarak hesaplandı. Adjuvan kemoradyoterapi alan hastaların GSK süreleri, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu. Literatürde; Smalley SR ve arkadaşlarının randomize faz 3 çalışmasında adjuvan kemoradyoterapi alan grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (174). Bu veriler ışığında, çalışmamız literatürle benzeşmektedir.

Çalışmamız; PET raporları yönüyle analiz edildiğinde, kontrol PET raporundaki progresyon/regresyon durumlarının ortalama GSK süresi ile güçlü derece anlamlı ilişkisi olduğu gösterildi. PET raporunda progresyon/nüks raporlanmış olan hastaların ortalama GSK süresi 22.4 ± 2.1 ay iken, tam kür raporlanmış olan hastaların ise GSK süresi 62.6 ± 1.3 ay olarak saptandı. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumluluk göstermektedir (175).

Hastaların şehir merkezinde ya da kırsal kesimde ikamet etme özellikleri analiz edildiğinde, çalışmamızda ikametgah ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Literatürde mide kanseri için endemik bölgeler, kırmızı et tüketimi, tuz tüketimi, baharat tüketimi ve batı tipi beslenme ile ilişkili çalışmalar ile içme suyundaki kalsiyum düzeyinin irdelendiği çalışmalar mevcuttur (176). Bazı ülkelerde kırsal alanlarda mide kanseri riskinin yüksek olduğu ve kentleşme ile bu riskin azaldığı bildirilmiştir (180). Çalışmamız çok merkezli vasıfta olmadığından, literatürle değerlendirme açısından yeterlilik göstermemektedir.

Tümörün histopatolojik tipine göre hastaların 242'sinde (%96) adenokanser, 10'unda (%4) skuamöz hücreli kanser tespit edildi. 242 mide adenokanserli hastanın 49'unda (%19.4) taşlı yüzük hücreleri komponenti, 15'inde (%5.9) müsinöz komponent baskındı. Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak (177) nadir görülen yassı epitel hücreli mide kanserlerinde GSK süresi adenokanserli vakalara göre daha kısa saptanmasına rağmen veriler histopatolojik tip ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadığını ortaya koydu. Bunun sebebi olarak, yassı epitel hücreli kanser sayısının yeterli olmaması ve adenokanserler içerisinde mikst komponentlerin yoğunluğu düşünülmüştür.

Opere hastaların (111) 31'inde (%28) metastatik lenf nodu yüzdesi %30 ve üzerindeydi. Metastatik lenf nodu yüzdesi %30'un altında olan hastaların ortalama GSK süresi 54.1 ± 5.3 ay iken, metastatik lenf nodu yüzdesi %30 ve üzerinde olan hastaların ortalama GSK süresi 26.9 ± 2.4 aydı. Çalışmamızda literatür ile benzerlik gösterecek şekilde metastatik lenf nodu yüzdesi ile GSK süresi arasında güçlü derecede anlamlı bir ilişki tespit edildi (178).

Çalışmamızda tümörün makroskopik görünümü Borrmann Sınıflaması'na göre değerlendirildiğinde en kısa GSK süresi tip 4 diffüz infiltratif sınıfta saptanmasına rağmen ortalama GSK sürelerinin tümörün makroskopik görünümü ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığını gösterildi. Literatürde çok sayıda yayında Borrmann Tip 4 Diffüz infiltratif makroskopik görünümün ileri evre mide kanseri, kötü diferansiyasyon ve kötü prognoz ile ilişki olduğu ortaya konmuştur (179). Bizim çalışmamız bu noktada literatür ile benzerlik göstermemektedir. Bunun sebebi olarak, diffüz infiltratif tipteki hasta sayısının yetersiz olması kanısına varılmıştır.

Birçok çalışmada cerrahi şansı olan ve R0 rezeksiyon yapılmış hastalarda uzun sağkalım sürelerinden bahsedilmiştir (122-127). Hasta grubumuzda, gastrektomi yapılamayan 141 hastanın ortalama GSK süresi 15.8 ± 1.4 ay, total gastrektomi yapılmış olan 73 hastanın ortalama GSK süresi 37.8 ± 1.7 ay ve subtotal/distal gastrektomili 38 hastanın ise ortalama GSK süresi 45.3 ± 5.3 ay idi. Bizim çalışmamızda da; literatürle uyumlu şekilde, cerrahi yapılan ve yapılamayan

hastaların arasında ortalama GSK süresi yönüyle yüksek derecede anlamlı ilişki mevcuttu.

Çalışmamızda, opere olan hastaların patoloji raporlarındaki tümör differansiyasyon derecesinin GSK süresi ile istatistiki olarak anlamlı ilişkisi tespit edildi. Opere olan ve diferansiyasyon derecesi G1 olarak raporlanmış olan hastalarda ortalama GSK süresi 59.5 ± 4.2 ay iken, G3 olan hastalarda ise 33.2 ± 2.6 ay idi. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumludur (129).

Hastaların tümör çapları incelendiğinde; maksimum tümör çapı ≤ 3 cm olan hastaların ortalama GSK süresi 40.9 ± 4.7 ay iken, >3 cm. olan grupta GSK süresi 26.1 ± 1.9 ay idi. Maksimum tümör çapı ile GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. Literatürde de, mide kanserinde tümör çapının bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (142).

Çalışmaya dâhil edilen 252 hastaya verilen tedavi yöntemleri incelendi. 22 (%8.7) hastanın cerrahi, radyoterapi, kemoterapi alamadığını ve yalnızca medikal destek tedavisi uygulanabildiği görüldü. 220 (%87.3) hastaya KT verildiği, 111 (%44) hastaya gastrektomi uygulandığı, 73 (%28.9) hastaya RT verildiği görüldü. 99 (%39.2) hastaya cerrahi ve KT, 69 (%27.3) hastaya KT ve RT, 47 (%18.6) hastaya cerrahi, KT ve RT tedavilerinin birlikte uygulandığı tespit edildi.

Çalışmamızda; 59 hastada febril nütropeni gelişmiş olup febril nütropenili toplam hasta sayısı ve rejim içindeki tüm popülasyona yüzdesi yönüyle en yüksek orana sahip üç kemoterapi rejimi sırasıyla FLOT, FOLFOX ve FOLFIRI idi ancak febril nütropeni gelişen ve gelişmeyen hastalarda GSK süresi yönüyle anlamlı istatistiksel fark yoktu. Nardi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada grade 3-4 hemtolojik toksisite ile en çok ilişkilendirilen rejimler olarak DCF ve FLOT rejimleri işaret edilmiştir (101). Verilerimizin bu açıdan literatürle benzerlik göstermemesinin sebebi, kliniklerimizde DCF rejimi sonrası profilaktik G-CSF uygulanmasına binaen DCF kolunda febril nütropeni görülme sıklığının nispeten düşük saptanmış olmasıdır.

Çalışmamızda; uygulanan 20 farklı kemoterapi rejimi, hastalık evresinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde en uzun GSK sürelerinin FLOT (36.3±9.2 ay) ve XELOX (31.04±2,5 ay) alan grupta görüldü. Bu verinin hastalık evresinden bağımsız elde edilmesi nedeniyle, literatürle kıyaslanabilirlik yönünden zayıflık arz etmektedir.

Çalışmamızda Evre 4 olan hastaların kemoterapi verileri analiz edildiğinde, terminal dönem mide kanseri olan hastalarda kemoterapi alanların almayanlara göre istatistiki olarak daha uzun genel sağkalım sürelerine sahip olduğu görüldü. Evre 4 hastalarda kemoterapi almayanlar 4.8±1.01 aylık ortalama GSK süresine sahip iken; terminal dönemde herhangi bir kemoterapi rejimi almış olanların ortalama GSK süresi 10.4±0.7 ay idi.

Evre 4 hastaların almış oldukları kemoterapi verileri analiz edildiğinde; XELOX, EOX, FLOT, KARBOTAKSEL ve diğerleri şeklinde teşekkül eden ana gruplar arasında ortalama genel sağkalım süreleri yönüyle anlamlı bir fark yoktu.

Literatürde terminal dönemdeki mide kanserli hastaların palyatif kemoterapiyle ortalama genel sağkalım sürelerinin uzadığı gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Wagner ve arkadaşlarının çalışmasında, terminal dönem mide kanserli hastalardan kemoterapi alanların genel sağkalımlarının ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinin sadece destekleyici bakım alanlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (1).

Glimelius ve arkadaşlarının İsveç Uppsala Üniversitesi'nde yaptıkları çalışma ile, terminal dönem mide kanserli hastalardan kemoterapi ile destekleyici bakımın beraber uygulandığı hasta grubu ile sadece destekleyici bakım verilen hastalar karşılaştırılmış ve hem yaşam kalitesinde hem de sağkalımda ilk koldaki hasta grubu daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (88).

Catalano ve arkadaşlarının, 625 hastadan oluşan seride yaptıkları çalışmada metastatik mide kanserli hastalarda palyatif amaçlı verilen ikinci seri kemoterapinin ortalama sağkalıma olumlu etkisi olduğu gösterildiği halde kemoterapi rejimleri

arasında ortalama sağkalım yönüyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (181).

Wagner ve arkadaşlarının, çok sayıdaki meta analiz çalışmalarından teşekkül eden derlemesinde, metastatik mide kanserli hastalarda ikinci basamak sistemik kemoterapi seçiminde hastanın performans durumunun ve hedefe yönelik tedavi imkanlarının sağkalımda belirleyici unsurlar olduğu ve ideal bir ikinci ya da üçüncü basamak tedavinin henüz ortaya konmamış olduğu belirtilmiştir (182). Bizim çalışmamız da; metastatik hastalardaki kemoterapi varlığının ve kemoterapi rejimlerinin sağkalıma etkisi yönüyle, literatürle uyum göstermektedir (1, 88, 181, 182)

Sonuç olarak; son yıllardaki kayda değer çalışmalarda ve bunların meta analizlerde terminal dönemdeki mide kanserli hastalara birinci ve ikinci seri kemoterapi uygulamalarının desteklendiği ve genel sağkalım avantajı sundukları gösterilmiş olsa da, mevcut ajanlar içerisinde tek ajan ya da kombinasyon tedavisi yönünden oluşmuş bir konsensus mevcut değildir. Burada, hastaların genel performans skorlarının ve ajanların yan etki profillerinin tedavi sürekliliğini baltaması önemli etkenlerdendir. Moleküler genetik teknolojisi neticesinde son yıllarda uygun hastalarda kombinasyonlara eklenmesi planlanan tedavi şemalarının üzerindeki çalışmalar ise ümit vaat etmektedir (2, 89-98, 107-112, 115).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mide kanseri tüm tedavi olanaklarına rağmen sağkalımın düşük olduğu, oldukça mortal seyreden bir malignitedir. Hastalığın etyolojisine yönelik birçok faktör ortaya konulmakla beraber karsinogeneze gidişi öngörecektir. Mide kanserinin etkin tanısı ve tedavisi için net bir konsensüs sağlanmış değildir. Mide kanserinin etkin tanısı ve tedavisi için yeni tedavi yaklaşımları ile yeni tedavi ajanlarına olan ihtiyaç devam etmektedir. Erken evrede yakalanan mide kanseri olgularında sağkalım avantajı bulunduğu unutulmamalı ve başvuran hastalarda mide kanserinden kuşkulandıracak herhangi bir durumda mutlaka ileri tetkik yapılmalıdır.

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniklerinde ve/veya kliniklerinde 01.01.2016-10.01.2020 yılları arasında takip edilen ve hali hazırda mide kanseri tanısı mevcut olan 252 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımız analiz edildiğinde; mide kanserinde ortalama genel sağkalım süresi ile istatistiksel olarak ilişki olan parametrelerin hastalık evresi, ECOG skoru, kilo kaybı öyküsü, PET raporunun progresyon lehine olması, tümörün differansiyasyon derecesi, gastrektomi yapılmış olması, metastatik lenf nodunun >%30 olması, tümör çapının >3 cm. olması, kemoterapi alan hastalarda tüm evredekiler dahil edildiğinde uygulanan kemoterapi protokolü, adjuvan kemoradyoterapi öyküsü, palyatif amaçlı da olsa kemoterapi varlığı olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın geriye dönük olması, hastaların farklı merkezlerden başvurması nedeniyle cerrahinin standardının aynı olmaması, coğrafi bölgenin getirdiği olumsuz iklim şartları ve sosyoekonomik yetersizlikler nedeniyle takiplerdeki eksikliklerin çalışmamızın sonuçlarını olumsuz olarak etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulursa; daha fazla sayıda hasta ile daha kapsamlı çalışmalara duyulan ihtiyaç sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3(3).
2. Avital I, Pisters PWT, Kelsen DP, Willett CG. Cancer of the Stomach. In: DeVilbitt VT, Lawrence TS, Rosenberg SA editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Wolters Kluwer Health; 2011. p946.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
4. Jakszyn P, Bingham S, Pera G et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006;27(7):1497-501.
5. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2010;7.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J et al. Global cancer statistics. *CA: Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
7. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey—a bridge between west and east. *GCR* 2009;3(1):29.
8. Karaoguz H, Icli F. Cancer problem in Türkiye. *J Ankara Med School* 1993;15:547-58.
9. Akdogan RA, Aslan M, Özden A ve ark. Mide Tümörleri. *Türk Gastroenteroloji Vakfı* 2002:107-12.
10. Göksel S, Topuz E, Aykan NF. Mide kanserinde etyoloji, patogenez ve patoloji. *İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları* 1998:181-6.

11. You WC, Zhang L, Yang CS et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* ASPO 1996;5(1):47-52.
12. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes & Control* 1996;7(1):41-55.
13. Zhu H, Yang X, Zhang C et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS one* 2013;8(8):e70955.
14. Buiatti E, Palli D, Decarli A et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Intl J Cancer* 1989;44(4):611-6.
15. MA M, Pera G, Agudo A et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: The EPIC-EURGAST study. *Intl J Cancer* 2007;121(7):1618-23.
16. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer* 2007;10(2):75-83.
17. Joossens JV, Hill M, Elliott P et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Intl J Cancer* 1996;25(3):494-504.
18. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Intl J Cancer* 2006;119(1):196-201.
19. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *BMJ* 2011;104(1):198-207.
20. Park B, Shin A, Park SK et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes & Control* 2011;22(11):1497-1502.

21. Barker D, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *BMJ* 1990;61(4):575.
22. Powell J, McConkey C. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *BMJ* 1990;62(3):440.
23. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control* 2008;19(7):689-701.
24. Yang P, Zhou Y, Chen B et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2867-73.
25. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2011:mdr135.
26. Raj A, Mayberry J, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 2003;79(931):252-8.
27. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Canc Res* 1994;85(5):474-8.
28. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer research* 1999;59(19):4823-8.
29. Lee S-A, Kang D, Shim K et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003;13(3):162-8.
30. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004;7(1):46-53.
31. Shin WS, Kang MW, Kang JH et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996;105(2):174-81.

32. Takada K. Epstein-Barr virus gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 2000;53(5):255.
33. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M et al. EBV-associated gastric carcinoma in high-and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *BMJ* 2009;101(3):530.
34. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010:299.
35. Kubba A, MacIntyre I. Gastric cancer distal to the cardia—prevention or cure? *Sur Onc* 1997;6(2):111-24.
36. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56(1):1-9.
37. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
38. Hermans J, Bonenkamp J, Boon M et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1441-7.
39. Lauwers G. Epithelial neoplasms of the stomach. In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical Pathology of the GI tract, liver, Biliary Tract and Pancreas*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p707-721.
40. Carneiro F, Lauwers GY. Epithelial tumours of the stomach. In: Strayer DS, Rubin E, Saffitz JE, Schiller AL, editors. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 5th ed. West-Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. p180-222.
41. Noffsinger AN. The Neoplastic Stomach. In: Fenoglio-Preiser CM, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG, editors. *Fenoglio-Preiser's*

Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p233-273.

42. Park JY, Fenton HH, Lewin MR, Dilworth HP. Epithelial Neoplasms of the Stomach. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E, editors. Gastrointestinal and Liver Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012. p244-251.
43. Turner JR. Gastrointestinal tract, Stomach. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Elsevier Health Sciences; 2014. p774-790.
44. Riddell R, Jain D. Stomach and proximal duodenum: inflammatory and miscellaneous disorders. In: Bernstein C, Guha S, editors. Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p723-732.
45. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
46. Reis CA, David L, Correa P et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res.* 1999;59(5):1003-7
47. Harvey R, Davidson C, Bradshaw M, Wilkinson S, Davies P. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *The Lancet* 1985;325(8435):951-4.
48. Lee HS, Lee HK, Kim HS et al. MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expressions in gastric carcinomas. *Cancer* 2001;92(6):1427-34.
49. Pinto-de-Sousa J, Reis C, David L et al. MUC5B expression in gastric carcinoma: relationship with clinico-pathological parameters and with expression of mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6. *Virchows Archiv.* 2004;444(3):224-30.

50. Park J, Fenton H, Lewin M, Dilworth H. Epithelial neoplasms of the stomach. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, editors. Foundations in diagnostic pathology: Gastrointestinal and liver pathology. 2nd. ed. Churchill Livingstone. Elsevier, Philadelphia; 2011. p218-230.
51. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AN, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. The Neoplastic Stomach in Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p194-199.
52. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345(11):784-9.
53. Aster JC. Helicobacter pylori infection. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Elsevier Health Sciences; 2014. p608-14.
54. Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO. Pathology and genetics of tumours of the digestive system:. IARC press Lyon; 2000 p38-44.
55. Sökücü N, Topuz E, Acunas B, Aykan NF. Mide Kanserinin Tanısı ve Cerrahi Tedavisi. Sindirim sistemi kanserleri İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998:217-29.
56. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 1993;218(5):583-92.
57. Ajani JA, Baker J, Pisters PW et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Cancer 2002;94(3):641-6.
58. Teixeira CR, Haruma K, Teshima H et al. Endoscopic therapy for gastric cancer in patients more than 80 years old. Am J Gastroenterol 1991;86(6).

59. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82(2):228-31.
60. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997;225(3):262-7.
61. Kim SJ, Kim H-H, Kim YH et al. Peritoneal Metastasis: Detection with 16–or 64–Detector Row CT in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer. *Radiology* 2009;253(2):407-15.
62. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):347-53.
63. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10(1):29-34.
64. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001;92(3):634-41.
65. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991;115(8):623-38.
66. Gouzi J, Huguier M, Fagniez P et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209(2):162.
67. Japanese classification of gastric carcinoma-Association JGC. *Gastric cancer* 1998;1(1):10-24.
68. Catalano V, Labianca R, Beretta GD et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(2):127-64.

69. Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1994;20(3):217-40.
70. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232(3):353-61.
71. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
72. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
73. Allum W, Hallissey M, Ward et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *BMJ* 1989;60(5):739.
74. Drognitz O, Henne K, Weissenberger C et al. Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):715-21
75. Krämling H, Wilkowski R, Dühmke E et al. Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. *Langenbecks Archiv für Chirurgie Supplement Kongressband Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Kongress;* 1995.
76. Shridhar R, Dombi GW, Weber J et al. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis. *Am J Clin Oncol* 2012;35(3):216-21.

77. Cascinu S, Labianca R, Barone C et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epirubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(8):601-7.
78. Van de Velde CJ, Peeters KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2234-6.
79. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: ASCO Annual Meeting Proceedings; 2007.
80. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5210-8.
81. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5.
82. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD008415.
83. Oba K, Paoletti X, Alberts S et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013:270.
84. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387-93.

85. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy: a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;379(9813):315-21.
86. Yu C, Yu R, Zhu W et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(2):255-9.
87. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-6.
88. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8(2):163-8.
89. Okines A, Norman A, McCloud P, Kang Y-K. Meta-analysis 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.
90. Cunningham D, Rao S, Starling N, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: The REAL 2 trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2006.
91. Haskell CM, Selch MT, Ramming KP. Stomach. In: Haskell CM, editors. *Cancer treatment*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990. p.217-29.
92. Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N et al. Docetaxel in advanced gastric cancer review of the main clinical trials. *Acta oncologica* 2003;42(7):693-700.
93. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. 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.

94. Yoshida M, Boku N, Ohtsu A et al. Combination chemotherapy of irinotecan plus cisplatin for advanced gastric cancer: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer* 2001;4(3):144-9.
95. Pozzo C, Barone C, Szanto J et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15(12):1773-81.
96. Kelsen DP. Cancer of the Stomach. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Wolters Kluwer Health; 2011. p948.
97. Shah M, Shibata S, Stoller R et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2010.
98. Park YH, Lee J-L, Ryoo B-Y et al. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(4):623-9.
99. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450-7.
100. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5201-6.

101. Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007;19(1):85-9.
102. Ross P, Nicolson M, Cunningham D et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996-2004.
103. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.
104. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S et al. 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.
105. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-73.
106. Bang Y, Chung H, Xu J et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2009.
107. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:15.
108. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2010.

109. Lordick F, Lubberink B, Lorenzen S et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the AIO. *Br J Cancer* 2010;102(3):500-5.
110. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2014;383(9911):31-9.
111. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2014.
112. Yoon HH, Bendell JC, Braithwaite FS et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014;32: 4004.
113. Catalano V, Graziano F, Santini D et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *BMJ* 2008;99(9):1402-7.
114. Lee J, Lim T, Uhm J et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007;18(5):886-91.
115. Öztürk A. Erken evre ve lokal ileri mide kanserinde PTEN, mTOR ekspresyonunun prognostik önemi. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yandal Uzmanlık Tezi, 2013, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Osman Gökhan Demir).

116. Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials* 2009;10:121.
117. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB (Oxford)* 2010;12(9):589-96.
118. Urabe M, Sakakibara T, Daibo M, et al. Two cases of recurrent pulmonary metastasis resected after operation for gastric cancer. *Nihon Geka Hokan* 1996;65(1):22-29.
119. Kemp CD, Kitano M, Kerkar S et al. Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(11):1796-805.
120. Glehen O, Schreiber V, Cotte E et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *JAMA Surg* 2004;139(1):20-6.
121. Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98(4):220-3.
122. Bozzetti F, Doci R, Bignami P et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 1987;205:264–70.
123. Bozzetti F, Bonfanti G, Audisio RA, et al. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(2):151-4.
124. Boddie A, McMurtrey M, Giacco G, McBride C. Palliative total gastrectomy and esophagogastrectomy a reevaluation. *Cancer* 1983;51(7):1195-200.
125. Ekbohm G, Gleysteen J. Gastric malignancy: resection for palliation. *Surgery* 1980;88(4):476-81.
126. Meijer S, de Bakker O, Hoitsma H. Palliative resection in gastric cancer. *J Surg Oncol* 1983;23(2):77-80.

127. Butler JA, Dubrow TJ, Trezona T et al. Total gastrectomy in the treatment of advanced gastric cancer. *Am J Surg* 1989;158(6):602-5.
128. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228(4):449.
129. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7(7):515-9.
130. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D et al. Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1993;52(2):119-23.
131. Bertuccio P, Praud D, Chatenoud L et al. Dietary glyceic load and gastric cancer risk in Italy. *Br J Cancer* 2009;100(3):558-61.
132. Ye W, Chow WH, Lagergren J et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121(6):1286-93.
133. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825-31.
134. Yücel B, Kılıçkap S, Lehimcioğlu Y ve ark. Prognostic factors that affect the survival of gastric cancer. *Cumhuriyet Medical Journal* 2012;34(2):173-82.
135. Altınbaş M, Hepşen S, İmamoğlu İ ve ark. Kanseri Hastalarının Ölüm Nedenleri ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler. *Sakarya Tıp Dergisi* 2015;5(1):5-9.
136. Psaltopoulou T, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis I-G et al. Physical Activity and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Sport Med* 2016;26(6):445-464.

137. Kaçan T, Babacan NA, Kılıçkap S ve ark. Non-metastatik mide kanserli olgularda prognostik faktörler. Cumhuriyet Medical Journal 2013;35(3):326-31.
138. Kaya V. Adjuvan Kemoradyoterapi Uygulanan Mide Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörler. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2015;6(1):21-4
139. Kanagavel D, Pokataev I, Fedyanin M et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. Ann Oncol 2010;21(9):1779-85.
140. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study. Cancer 1993;72(7):2089-97.
141. Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? Anticancer Res 2001;22(6):3673-7.
142. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4(2):137-40.
143. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. J Clin Oncol 1997;15(5):2015-21.
144. Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. Am surg 2001;67(7):697.
145. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BBO ve ark. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. Ann Surg Oncol 2010;17(8):2037-44.
146. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9(8):775-84.

147. Sun Z, Zhu G-L, Lu C et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol* 2009;20(5):897-905.
148. Gabbert HE, Muller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:720.
149. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline. *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
150. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach In: DeVita, Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p1092-126.
151. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA oncology* 2015;1(8):1051-9.
152. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. *Cancer* 2000;88(4):921-32.
153. Xu D-z, Geng Q-r, Long Z-j et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):319-26.
154. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M ve ark. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. *Van Tıp Dergisi* 2001;8(1):10.

155. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *BMJ* 1992;65(3):417.
156. Ries L, Eisner M, Kosary C et al. *Seer Cancer Statistics Review*, National Cancer Institute. Bethesda; 1998.
157. Zhou Y, Yu F, Wu L et al. Survival after Gastrectomy in Node-Negative Gastric Cancer: A Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *Med Sci Monit* 2015;21:1911.
158. Saito H, Osaki T, Murakami D et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ journal of surgery* 2006;76(6):458-61.
159. Persiani R, D'Ugo D, Rausei S et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005;89(4):227-36.
160. Galizia G, Lieto E, Orditura M et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg* 2007;31(7):1458-68.
161. Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H et al. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. *J Surg Oncol* 1997;64(1):42-7.
162. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *BMJ* 1995;82(3):346-51.
163. Harrison J, Fielding J. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 1995;19(4):496-500.

164. Ding Y-B, Chen G-Y, Xia J-G et al. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10(2):182-5.
165. Zhang X-F, Huang C-M, Lu H-S et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. *World J Gastroenterol* 2004;10(23):3405-8.
166. Yokota T, Kunii Y, Teshima S et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *International surg* 1999;85(4):286-90.
167. Kim T-H, Han S-U, Cho Y-K, Kim M-W. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. *Hepato-gastroenterology* 1999;47(35):1475-8.
168. Kim C, Lee J-L, Ryu M-H et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest new drugs* 2011;29(2):366-73.
169. Ilson, David H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35(6):551-554.
170. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15):4004.
171. Kong SH, Park DJ, Lee HJ et al. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(1):1.
172. Ock CY, Oh DY, Lee J et al. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015:8.

173. Jayalekshmi PA, Hassani S, Nandakumar A. Gastric cancer risk in relation to tobacco use and alcohol drinking in Kerala, India-Karunagappally cohort study. *World J Gastroenterol* 2015; 21(44): 12676-85.
174. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012 ;30(19):2327-33.
175. Sun L, Su XH, Guan YS et al. Clinical role of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in post-operative follow up of gastric cancer: initial results. *World J Gastroenterol* 2008;14(29), 4627–32.
176. Nakaji S, Fukuda S, Sakamoto J et al. Relationship between mineral and trace element concentrations in drinking water and gastric cancer mortality in Japan. *Nutr Cancer* 2001;40(2):99-102.
177. Zhang S, Lu M, Li Y et al. A lower haemoglobin level predicts a worse survival of patients with advanced gastric cancer. *Clin Oncol* 2014;26:239–40.
178. Nelen SD, Steenbergen LNV, Dassen AE et al. The lymph node ratio as a prognostic factor for gastric cancer. *Acta Oncologica* 2013;52:1751-59.
179. Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S. Treatment strategy for the type IV gastric cancer—from the standpoint of the surgery. *Jpn J Cancer Chemother* 2007;34:983–7.
180. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of stomach in Colombian migrants. *J National Cancer Inst* 1970; 44:297-306.
181. Catalano V, Graziano F, Santini D et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer* 2008;99(9):1402-1407.

182. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2903-2909.

