



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ HASTALARINDA SAĞKALIM HESABI
YAPAN ARACIN TÜRKİYE POPÜLASYONUNDAKİ
PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. İLKNUR DELİKTAŞ ONUR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2020



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ HASTALARINDA SAĞKALIM HESABI
YAPAN ARACIN TÜRKİYE POPÜLASYONUNDAKİ
PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İLKNUR DELİKTAŞ ONUR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. FAYSAL DANE

İSTANBUL 2020

ÖNSÖZ

Dört yıllık Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince teşekkür etmem gereken bir sürü kıymetli insan biriktirdim. Marmara Dahiliyenin kurulmasında ve eğitim yuvası haline gelmesinde büyük emekleri olan sayın Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER hocama; bilimsel ufkumuza ve eğitimimize olan katkıları için saygıdeğer Prof. Dr. R. Haner DİRESKENELİ hocama; eğitimciliği ve çalışma disiplini ile hepimize örnek olan saygıdeğer Prof. Dr. Sait KARAKURT hocama; değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Volkan KORTEN, Prof. Dr. Dilek YAVUZ, Prof. Dr. Serhan TUĞLULAR, Prof. Dr. Lütüfiye DURMUŞOĞLU, Prof. Dr. Emel ERYÜKSEL, Prof. Dr. Zekaver ODABAŞI, Prof. Dr. İ. Hakkı ARIKAN hocalarımız nezdinde saygıdeğer tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Hekimlik sanatları ve yardımseverlikleriyle her daim örnek olan Doç. Dr. Aslı T. ÇİNÇİN, Yard. Doç. Dr. Derya KOCAKAYA ve Yard. Doç. Dr. Ozan KOCAKAYA, Yard. Doç. Dr. Buket ERTÜRK ŞENGEL ve Uzm. Dr. Fatma ARIKAN nezdinde tüm ustalarım; kusursuz hekimliği ile her daim örnek aldığım sevgili kıdemlim Uzm. Dr. Seçkin Akçay nezdinde tüm kıdemlilerime çok teşekkür ediyorum. Zor zamanlarımda her daim destekçim olan Dr. Yeşim AĞYOL, Dr. Hale JAFEROVA, Dr. Hülya KARADAĞ, Dr. Hülya ARSLAN, Dr. Ebru ENGİN, Dr. Ceren UZUNOĞLU, Dr. Lamia ŞEKER, Dr. Yasin YILDIZ nezdinde çalışma fırsatı bulduğum Marmara Dahiliyenin tüm kıymetli asistanlarına, tüm intörnlerine, tüm hemşirelerine ve tüm diğer emekçilerine çok teşekkür ediyorum.

Tez ve eğitim sürecimdeki değerli katkılarının yanında duruşu ile her daim örnek aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Faysal DANE 'ye, mesleki nezaketi ile bizlere örnek olan saygıdeğer Prof. Dr. P. Fulden YUMUK hocama, tez sürecinde ve öncesindeki asistanlık sürecinde desteklerini eksik etmeyen Uzm. Dr. Tuğba BAŞOĞLU TÜYLÜ ablam ve Uzm. Dr. Nazım DEMİRCAN abim nezdinde tüm Marmara Onkoloji ABD ailesine çok teşekkür ediyorum.

Marmara Onkoloji ailesinin fahri üyesi, çalışkanlığı ile her daim örnek aldığımız Doç. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK hocama tez sürecindeki katkılarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

Gerek eğitim hayatımda gerek sosyal hayatımda her zaman bana öncülük eden, desteklerinin ve fedakarlıklarının karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama çok teşekkür ederim. Bizi erdem dolu yetiştirdiği için, asistanlığım sürecinde malignite nedeniyle kaybettiğim babama herkesin huzurunda tekrar teşekkür etmek istiyorum. Marmara 'da yaşadığımız bir yıllık zorlu tedavi sürecinde bana destek olan tüm hocalarıma, tüm hekim arkadaşlarıma, tüm hemşirelerimize ve tüm sağlık personellerimize kucak dolusu teşekkürlerimi iletiyorum.

Ablalık duygusunu bana en güzel şekilde yaşatan kardeşlerime, hekimlik sürecinin yanı sıra hayatımın tüm mutluluklarını ve hüzünlerini benimle birlikteyaşadıkları için teşekkür ediyorum.

Asistanlığım süresince yürüdüğüm engebeli yolda her daim bana destek olan, bütün zorlukları elinden sımsıkı tutarak aşabildiğim sevgili eşim Ömer ONUR' a hayatımı güzelleştirdiği için teşekkür ediyorum.

Dr. İlknur DELİKTAŞ ONUR

2020

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı mide kanseri hastalarının cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım oranlarını öngörme amacıyla geliştirilen *MSKCC* sağkalım hesaplayıcısının etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2007 ile 2019 yılları arasında başvurmuş, primer küratif cerrahi uygulanmış, R0 rezeksiyon yapılmış, 18 yaş üstü olan mide kanseri hastaları dahil edildi. *MSKCC* sağkalım hesaplayıcısının hesabı için gerekli olan klinik ve patolojik değişkenlerin bilgisi geriye dönük elde edildi. *MSKCC* aracının tahmini 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım hesabı için gerekli olan veriler incelendi. Dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 489 hastanın 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım oranı Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Hastaların gerçek yaşam sağkalım oranları ile *MSKCC* aracılığıyla hesaplanan sağkalım oranları tüm hastalarda ve alt gruplarda karşılaştırıldı. Değişkenler ile sağkalım arasındaki ilişki Log-Rank testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalarda *MSKCC* aracının tahmini 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım oranları gözlenen oranlarla benzerdi (5 yıllık genel sağkalım için %51,7 ve % 48,5 p:0,31, 9 yıllık genel sağkalım için %41,4 ve %41 p:0,9). Beklenen ve gözlenen 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım arasındaki farkın en belirgin T4 tümör alt grubunda, N3 lenf nodu evresinde ve Lauren histolojisi diffüz tip olanlarda görüldü. Değişkenler ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında T evresi, N evresi ve lenf nodu oranının 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalım oranlarını etkilediği tespit edildi.

Sonuç: *MSKCC* aracının 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım tahmini hasta popülasyonumuzun gerçek sağkalım verileri ile örtüşmektedir. Çin ve Almanya çalışmalarında da AJCC sınıflandırmasının sağkalım öngörüsünden üstün olduğu tespit edilmiştir. Klinik pratikte *MSKCC* sağkalım hesaplayıcısının kullanımının yaygınlaşması için daha büyük çaplı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Prognostik ve prediktif önemi bilinen diğer klinik, patolojik ve moleküler faktörlerin de dahil edilerek modellerin geliştirilmesi ile daha güvenilir sağkalım tahminleri elde edilebilir.

ABSTRACT

Aim:The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the MSKCC survival calculator developed to predict 5-year and 9-year overall survival rates after surgical treatment of gastric cancer patients.

Methods: Gastric cancer patients who were presented to the Medical Oncology outpatient clinic of Marmara University Hospital between 2007 and 2019, underwent primary curative surgery with R0 resection, and over 18 years of age were included. The information of the clinical and pathological variables necessary for the MSKCC survival calculator was obtained retrospectively. The data required for the estimated 5-year and 9-year overall survival account of the MSKCC tool were examined. The 5-year and 9-year overall survival rate of 489 patients who met the inclusion and exclusion criteria was calculated using the Kaplan-Meier method. The real-life survival rates of patients and the survival rates calculated by the MSKCC tool were compared in all patients and subgroups. The relationship between variables and survival was evaluated with the Log-Rank test.

Results:The estimated 5-year and 9-year overall survival rates of the MSKCC survival calculator in all patients were similar to those observed (51.7% and 48.5% p: 0.31 for 5-year overall survival, 41.4% and 41% p: 0.9 for 9-year overall survival). The difference between the expected and observed 5-year and 9-year overall survival was prominent in T4 tumour subgroup, N3 lymph node stage, and in those with a diffuse type of Lauren histology. When the relationship between variables and survival was examined, it was found that T stage, N stage and lymph node ratio affected the 5-year and 9-year survival rates.

Conclusion:The 5-year and 9-year overall survival estimate of the MSKCC survival calculator matches the actual survival data of our patient population. In China and Germany studies, the overall survival prediction of the MSKCC Survival calculator was found to be superior to the AJCC classification survival prediction. Multicentre studies with larger number of patients are needed to expand the use of the MSKCC survival calculator in

clinical practice. More reliable survival predictions can be obtained by developing models by including other clinical, pathological and molecular factors with prognostic and predictive importance.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Midenin Anatomisi ve Histolojisi.....	2
2.2.Mide Kanseriİnsidans veEpidemiyoloji.....	3
2.3.Mide Kanserinde Risk Faktörleri.....	5
2.4.Mide Kanserinde Patoloji ve Tümör Patogenezi6	
2.5.Mide Kanserinde Yayılım.....	8
2.6.Mide Kanserinde Klinik ve Fizik Muayene Bulgular.....	8
2.7.Mide Kanserinde Tanı ve Tarama.....	9
2.8.Mide Kanserinde Evreleme.....	10
2.9.Mide Kanserinde Tedavi Yöntemleri.....	14
2.9.1.Lokalize Hastalıkta Cerrahi Tedavi.....	14
2.9.2.NeoadjuvanveAdjuvan KemoterapiKemoradyoterapi.....	15

2.9.3.Lokal İleri ve Metastatik Hastalıkta Kemoterapi.....	18
2.9.4.Hedefe Yönelik Tedaviler.....	20
2.10.Mide Kanserinde Prognostik Faktörler.....	21
2.11. Mide Kanserinde Tedavi Sonrası Takip.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Yöntem.....	23
3.2. Araç Seçimi.....	24
3.3. Hasta Seçimi ve Verilerin Düzenlenmesi.....	24
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	26
4.1.Gerçek Yaşam 5 Yıllık OS Sonuçları ile MSKCC Tahmini 5 YıllıkOS Sonuçlarının Karşılaştırılması...31	
4.2.Gerçek Yaşam 9 Yıllık OS Sonuçları ile MSKCC Tahmini 9 Yıllık OS Sonuçlarının Karşılaştırılması...33	
5. TARTIŞMA.....	36
5.1. Değişkenlerin Prognostik Önemi	36
5.2. Beklenen ve Gözlenen OS Sonuçlarının Yorumlanması.....	37
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKÇA.....	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Mide Kanseri Risk Faktörleri

Tablo 2. Mide Kanserinde Klinik Bulgular

Tablo 3. AJCC/UICC 2017 T evrelemesi

Tablo 4. AJCC/UICC 2017 N evrelemesi

Tablo 5. AJCC/UICC 2017 M evrelemesi

Tablo 6. AJCC/UICC 2017 cTNM evrelemesi

Tablo 7. AJCC/UICC 2017 pTNM evrelemesi

Tablo 8. Beklenen ve gözlenen 5 yıllık genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması ve sağkalımın değişkenlerle olan ilişkisi

Tablo 9. Beklenen ve gözlenen 9 yıllık genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması ve sağkalımın değişkenlerle olan ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi Algoritması

Şekil 2. MSKCC aracı ile genel sağkalım hesabı yapılacak hastaların dahil edilme ve çıkarılma kriterler

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Globacan 2018 Dünya’da Her İki Cinsiyette Kansere Dağılım Oranları

Grafik 2. Türkiye’de Mide Kanserinin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2011-2015 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011-2015) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Grafik 3-A Yaş İle OS İlişkisi

Grafik 3-B Tümör Lokalizasyonu İle OS İlişkisi

Grafik 4-A Lauren Histotipi İle OS İlişkisi

Grafik 4-B T Evresi İle OS İlişkisi

Grafik 5-A N Evresi İle OS İlişkisi

Grafik 5-B LNR İle OS İlişkisi

Grafik 6-A LI İle OS İlişkisi

Grafik 6-B VI İle OS İlişkisi

Grafik 6-C PNI İle OS İlişkisi

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC: America Joint Committee on Cancer

APC: Adenomatöz Polipozis Coli

BRCA-1: Breast Cancer Susceptibility-1

BRCA-2: Breast Cancer Susceptibility-2

CAPOX: Capesitabin+ Oksaliplatin

cTNM: Clinical Tümör, Nod, Metataz

DCF: Dosataksel+ Cisplatin+ Flurourasil

ECF: Epirubusin+ Cisplatin+ Flurourasil

ECX: Epirubusin+ Cisplatin+ Kapesitabin

EOX: Epirubusin+ Oksaliplatin+ Kapesitabin

ESMO: European Society for Medical Oncology

FLOT: Folinikası+Flurourasil+ Oxaliplatin+ Dosataksel

FOLFİRİ: Folinikası+Flurourasil+ İrinotekan

FOLFOX: Folinikası+Flurourasil+ Oxaliplatin

FU+LV: Flurourasil+ Leucovorin

FUSCC: Fudan Üniversitesi Shanghai Cancer Center

GEJ: Esophagogastric Junction

GLOBACAN: Global Cancer Observatory

iNOS: Nitrik Oksit Sentetaz

LNR: Lymph Node Ratio

MSI: Mikrosatellit Instabilite

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OS: Overall Survival

ÖBS: Ölüm Bildirim Sistemi

PD-L1: Programmeddeath-ligand 1

pTNM: Pathological Tümör, Nod, Metastaz

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TTF-1: Thyroid Transcription Factor-1

UICC: Union for International Cancer Control

WHO: World Health Organization

ANAHTAR SÖZCÜKLER

Mide kanseri

Prognoz hesabı yapan araçlar

Nomogram

Prognostik faktörler

Genel sağkalım

Adjuvan kemoterapi

MSKCC

KEY WORDS

Stomach cancer

Prognostication tools

Nomogram

Prognostic factors

Overall survival

Adjuvant chemotherapy

MSKCC

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri Dünya'daki en yaygın kanserlerden biridir.(1) WHO 2018 verilerine göre Dünya'da en çok tanı alan kanser sıralamasında beşinci iken, kanser ilişkili ölümlerde ise üçüncü sıradadır. Türkiye'de 2015 yılında erkeklerde beşinci en sık görülen kanser iken, kadınlarda yedinci en sık görülen kanserdir.Sık görülmesi ve yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle sağkalımı öngördürebilecek belirteçler geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Mide kanserinde en önemli prognostik faktör, tanı anında tümörün patolojik evresidir. Evrelemede en sık kullanılan TNM (AJCC-TNM 8th ed., 2017) sınıflandırmasında tümör infiltrasyon derecesi (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) baz alınmaktadır .(2) Hali hazırda TNM evreleme sistemi tüm evrelerdeki mide kanseri hastalarının prognozunu belirlemede en yaygın olarak kullanılan ve en güvenilir sistem olmasına rağmen, TNM risk sınıflama sistemi evreye spesifik prognozla ilgili bilgi veriyor olup, rekürrens ve sürviyi etkileyen hasta ve hastalığa özgü değişkenleri göz ardı etmektedir; örneğin yaş gibi demografik özellikleri, veya perinöralinvazyon gibi patolojik özellikleri içermemektedir.(3) AJCC/TNM kanser evreleme sistemi birçok modifikasyonla daha kompleks hale gelmesine rağmen, AJCC evrelerinin hala eksik kaldığı noktalar bulunmaktadır. Bunun önemli nedenlerinden biri sistemin multidisipliner ölçümlerden daha çok anatomi bağlı olmasıdır. Halbuki sağkalım oranları aynı evredeki hastalar arasında bile heterojenlik göstermektedir. Bu durum, bireyselleştirilmiş prognoz tahmin edici modellerin geliştirilmesinin tedavi stratejilerine ve takip protokollerine karar vermede klinisyenlere faydalı olacağı fikrini doğurmuştur. Bu fikir ışığında sağkalım ve nüks oranlarını tahmin etmede yardımcı olacak hesaplayıcılar oluşturulmuştur.

Çalışmamızın amacı; başvurudaki demografik, klinik, patolojik bilgilerine sahip olduğumuz, küratif cerrahi sonrası en az 5 yıllık klinik izlemi olan, evre I-II-III ve IVa mide kanseri hastalarımızda *MSKCC* sağkalım hesaplayıcının

tahmin ettiği 5 ve 9 yıllık sağkalım sonuçları ile hastaların gerçek yaşam sonuçlarını karşılaştırmaktır. Bu hesaplayıcıların hem seçilmemiş hastalar (tüm hastalar) hem de seçilmiş hasta alt grupları (cinsiyet, yaş, evre, tümör lokalizasyonu gibi) açısından yeterlilikleri rapor edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mide Anatomisi ve Histolojisi

Mide özofagus ve duodenum arasında bulunur. Mide girişinde ve çıkışında birer adet sfinkter bulunur. Bunlardan alt özofagus sfinkteri, mide içeriği ve en önemlisi de mide asitinin özofagusa geri kaçmasını engellerken, pilor sfinkteri parçalanmış gıdaların (kimus) mideden ince bağırsağa yavaş yavaş akmasını sağlar. Anatomik olarak beş bölümden oluşur; kardia, fundus, korpus, antrum ve pilor.

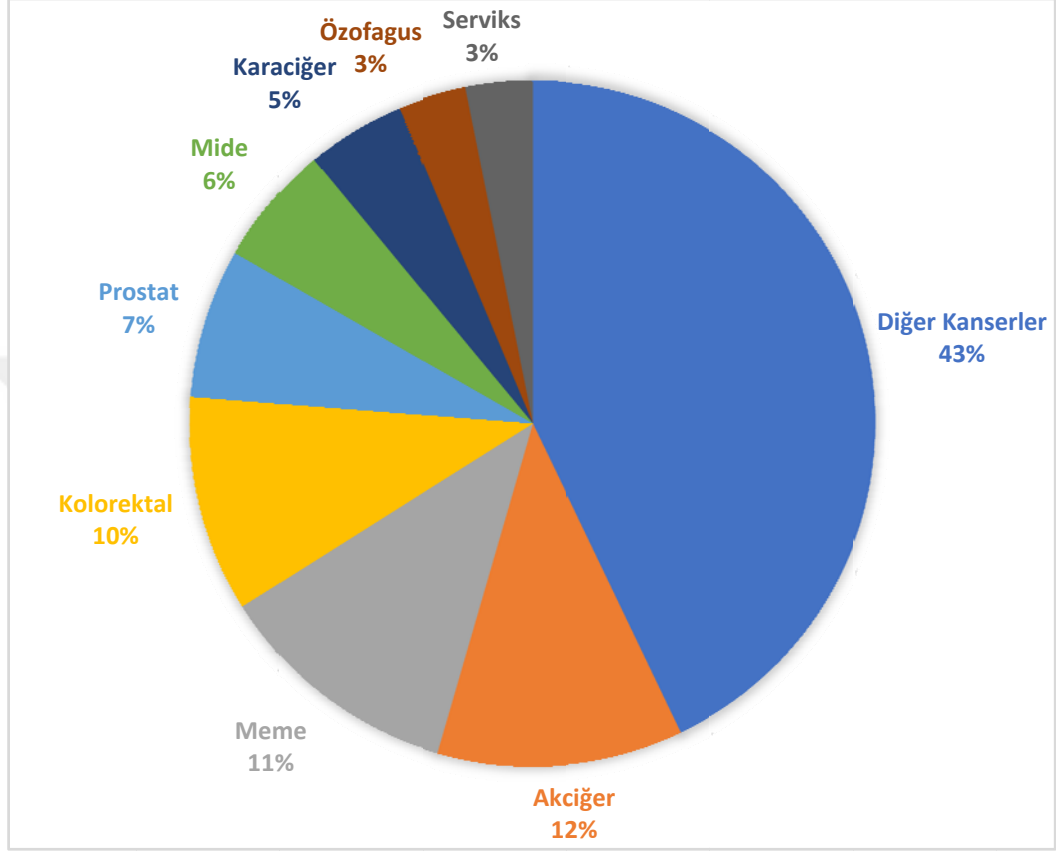
Mide histolojik olarak beş katmandan oluşmaktadır. Lümenin dışarıya doğru; mukoza, submukoza, muskularispropria, subseroza ve seroza şeklinde sıralanır.

2.2.Mide Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi

Mide kanseri Dünya’da yaygın görülen kanser türlerindendir. ABD’ de yıllık yaklaşık 22.220 hasta tanı alırken, 10.990 hastanın kaybedileceği öngörülmektedir. Globacan 2018 verilerine göre; Dünya’da her iki cinsiyette tanı alan kanser sıralamasında akciğer(%11.6), meme(%11.6), kolorektal(%10.2), prostat(%7.1) kanserinden sonra beşinci sıradadır(%5.7). Her iki cinsiyette kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise akciğer(%18.4), kolorektal(%9.2), mide(%8.2) olacak şekilde üçüncü sıradadır.(4)

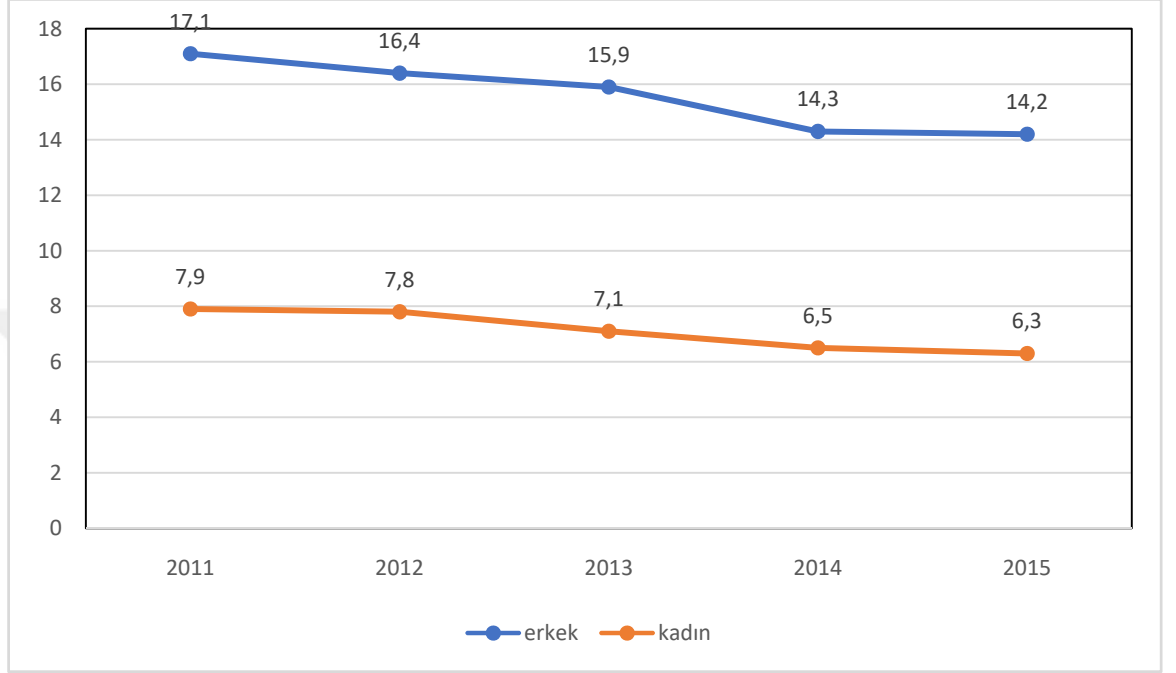
Mide kanseri Dünya’da heterojen dağılım göstermektedir. En sık Asya toplumlarında görülmekte(%74.5) olup, Asya’yı Avrupa(%12.9), Güney Amerika(%6.5), Afrika(%3) ve Kuzey Amerika(%2.8) takip etmektedir.(4)

Grafik1. Globacan 2018 Dünya’da Her İki Cinsiyette Kanser Dağılım Oranları



Ülkemizde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda en sık görülen yedinci kanserdir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu istatistiklerine göre 2013 yılında 8829 yeni vaka saptanmıştır. Bu hastaların 6117 si erkek, 2712 si kadındır. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 verilerinde 2015 yılı erkeklerde yaşa standardize mide kanseri hızı 14.2/100.000 kişi; kadınlarda tahmini yaşa standardize mide kanseri hızı 6.3/100.000 kişi olarak saptanmıştır.

Grafik 2. Türkiye’de Mide Kanserinin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2011-2015 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011-2015) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)



Dünya’da ve ülkemizde mide kanseri insidansında son birkaç dekatta belirgin düşüş yaşanmıştır. İnsidanstaki düşüşe *H.pylori*, diyet ve diğer çevresel risk faktörlerinin tanımlanmasının katkı sağladığı düşünülmektedir. Tuz bazlı korumayı azaltması, bakteriyel ve fungal kontaminasyonu azaltması nedeniyle buzdolabı kullanımının da insidanstaki düşüşte rol aldığı düşünülmektedir.(5)

2.3.Mide Kanserinde Risk Faktörleri

Mide kanseri genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Yeryüzündeki dağılımında etnik, coğrafik ve sosyoekonomik farklılıklar görülmektedir. Etiyopatagenezde rol oynayan risk faktörleri; konak ilişkili faktörler, çevresel faktörler, prekürsör lezyonlar ve etnik faktörler olmak üzere dört başlık altında toplanmaktadır.

Tablo 1. Mide Kanseri Risk Faktörleri

Konaklı ilişkili Faktörler	Ailesel mide kanserleri
	1.derece akrabada mide kanseri öyküsü
	A kan grubu
	Pernisiyöz anemi
	BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu
	Li-Fraumeni sendromu
	Hereditaranomatöz polipozis
Çevresel Faktörler	H.pylori enfeksiyonu
	Tuz ve tuzla konserve edilmiş ürünler
	Yüksek nitrit ve nitrat içerikli besinler
	Tütsülenmiş gıdalar
	Düşük folat içerikli besinler
	Sigara-Alkol
	EBV enfeksiyonu
	Mesleki maruziyet
Prekürsör Lezyonlar	Adenomatöz gastrik polipler
	Kronik atrofik gastrit
	İntestinal metaplazi- Displazi
Etnik Faktörler	Mide kanseri Amerikalılarda; Asya, Pasifik Adaları, İspanyollardan daha sık gözlenir.

Konak ilişkili faktörlerin başında ailesel gastrik kanserler, birinci derece akrabada mide kanseri öyküsü gelmektedir. A kan grubu, pernisiyöz anemi, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, Li-Fraumeni sendromu, Hereditär adenomatöz polipozis sendromları da mide kanserinde rol alan konak ilişkili risk faktörleridir. CDH1 gen mutasyonu sonucu E-cadherin kaybı ile oluşan Hereditär diffüz gastrik kanser; ailesel gastrik kanserler içinde en kötü prognozlu tiptir ve etkilenen bireyler ortalama üçüncü dekatta tanı almaktadır.(6)

Mide kanserinde rol aldığı çalışmalarda gösterilen temel çevresel faktörler; H.pylori enfeksiyonu, tuz ve tuzla konserve edilmiş ürünler, yüksek nitrit ve nitrat bileşikler, tükütülenmiş gıdalar, düşük folat içerikli besinler, sigara ve alkoldür. EBV enfeksiyonunun, mesleki maruziyetlerin, radyasyon maruziyetinin de etyolojide rol aldığı gösterilmiştir. Taze sebze, meyve ve lifli gıdalar tüketiminin koruyucu olduğu düşünölmektedir. Düşük sosyoekonomik statüdeki bireylerde distal mide kanserleri artmışken, yüksek sosyoekonomik statüdeki bireylerde de proksimal mide kanserlerinde artış gözlenmiştir.

Mide kanserinin prekürsör lezyonları; adenömatöz gastrik polipler, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazilerdir. Displazinin mide kanserine progresyonu hafif derecede %21, orta derecede %33 ve şiddetli derecede ise %57 oranındadır.(7)

2.4. Mide Kanserinde Patoloji ve Tümör Patogenezi

Mide neoplazmlarının %95 i adenokarsinomlardır. %5'ini ise nöroendokrin tümörler, skuamöz hücreli tümörler ve mide lenfomaları oluşturur. Mide adenokarsinomları histolojik ve makroskopik özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır.

Makroskopik özelliklerine göre 1926 yılında Borman tarafından 5 tipe ayrılmıştır:

Tip I: Ülserasyon olmayan, polipoid

Tip II: Fungiform, ülserovejetan

Tip III: Ülseroinfiltratif

Tip IV: Diffüz infiltratif (linitis plastica)

Tip V: Sınıflandırılmayan mide kanserleri

Histolojisine göre 1965 yılında Lauren tarafından intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki ana tipe ayrılmıştır. Bu iki alt tipe morfolojik görünümün yanında patogeneizde, epidemiyolojide ve genetik faktörlerde de farklılıklar bulunmaktadır. Morfolojik farklılık interselüler adezyon moleküllerinden kaynaklanmaktadır. İntestinal tipte adezyon molekölü korunmuştur ve

hücreler birbirine bağlanarak, ince bağırsak duvarına benzer şekilde tübüler veya glandüler yapılar oluşturur. Diffüz tipte ise adezyon molekülleri kaybolmuştur ve hücreler glandüler yapılar oluşturmada çoğalırlar. CDH1 gen mutasyonu sonucunda E-cadherin kaybına bağlı olarak adezyon moleküllerindeki kayıp oluşur.(7)

İntestinal tip kanserler yüksek riskli popülasyonlarda daha yaygındır ve genellikle sporadik olarak ortaya çıkar. Diyet, sigara, alkol gibi çevresel faktörler daha çok suçlanır. Genellikle H.pylori enfeksiyonu ilişkilidir. Genç yaşlarda latent periyotta iken, dördüncü dekad ve sonrasında prekanseröz lezyonlarla başlayan kaskad aktifleşir ve adenokarsinom gelişir. Bu kaskad sırasıyla; nonatrofik gastrit, atrofik gastrit, intestinalmetaplazi, displazi ve invaziv karsinom şeklinde ilerler.(8)

Mide adenokarsinomları WHO sınıflaması ile çeşitli alt tiplere ayrılmıştır. İntestinal tip kanserler papiller, tübüler ve mikst adenokarsinomlar olmak üzere 3 alt tipe ayrılırken; diffüz kanserler taşlı yüzük hücreli ve zayıf koheziv olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Laurene göre indetermine olarak sınıflandırılan alt tipler ise; WHO sınıflandırmasında, miksedkarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, koryokarsinom, karsinosarkom gibi alt tiplere ayrılmıştır. (9)

H.pylorinin mide kanseri oluşumunda uyardığı kaskadlarla ilgili birkaç hipotez ortaya konmuştur fakat mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Karsinogenez sürecinin başlamasında nitrik oksidaz (iNOS) tarafından oluşturulan oksidatif stresin rol aldığı düşünülmektedir. H.pylori ile enfeksiyona cevap olarak üretilen nitrik oksit mutajeniktir ve epitel hücrelerinin DNA'sında anormallikler oluşturur. (10) Mide kanserlerinde ve displastik hücrelerin sitoplazmalarında iNOS gösterilmiştir. (11)

Tümör kaskadında çeşitli protoonkogenler ve tümör süpressör genleri rol oynamaktadır. Protoonkogenler arasında K-ras ve APC mutasyonunun mide adenokarsinomu ile ilişkisi gösterilmiştir.(12) P53 gen kaybının intestinal metaplazi, displazi ve mide adenokarsinomu gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. (13) TTF-1 proteini mukoza epitelinden salgılanan bir

peptittir. TTF-1 ekspresyon kaybının intestinal metaplazilerde ve mide adenokarsinomlarında rol oynadığı gösterilmiştir.(14) DNA hipermetilasyonu, asetilasyonu gibi epigenetik faktörlerin de mide adenokarsinomunun moleküler patolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.(15)

2.5. Mide Kanserinde Yayılım

Mide kanserinde lokal, peritoneal, lenfatik ve hematojen olmak üzere dört çeşit yayılım şekli mevcuttur. Lokal yayılım gastrik serozadan tümör penetrasyonu ile; başlıca duodenum, dalak, pankreas, karaciğer, kolon, diafram ve omentum olmak üzere komşu organlara invazyon şeklinde gerçekleşir. Peritoneal yayılım da aynı şekilde gastrik serozadan penetrasyon yoluyla gerçekleşir ve ileri T evre tümörlerde daha yaygın olarak görülür. Diffüz tipde peritoneal ve lenfatik yayılımın arttığına dair kanıtlar mevcuttur.(16) Lenfatik yayılım submukozal yayılımın olduğu tümörlerde daha sık görülmekte olup, lenf nodu tutulumu prognozu belirlemede önemli bir faktördür. (17) Uzak metastazdan sorumlu olan hematojen yayılım en sık karaciğere olmaktadır. Akciğer, kemik ve adrenal bez şeklinde sıralama devam etmektedir.(18)

2.6. Mide Kanserinde Klinik Bulgular

Mide kanseri genellikle erken evrede asemptomatiktir. Semptomatik olduğu zaman da sıklıkla cerrahi olarak nonrezektabeldir. Kilo kaybı ve abdominal ağrı tanı anındaki en sık semptomlardır. Kilo kaybı genellikle artmış katabolizmadan ziyade azalmış kalori alımı ile ilişkilidir. Bulantı, kusma, erken doyma ve disfajikalori alımında azalmaya neden olmaktadır. Disfaji genelde gastroözofageal bileşke tümörlerinde ve kardial tümörlerinde sık görülmektedir. Erken doyma mide distansibilitesinin azaldığı linitisplasticada daha sık rastlanan bir bulgudur. Okkült gastrointestinal sistem kanamaları demir eksikliği anemisine sebep olabilirken, melena veya hematemez %20 den az görülmektedir.(19)

Hastalar uzak metastaz bulguları ile de başvurabilirler. Virchow nodülü, periumbilikal nodül, sol aksiller nodül uzak lenf nodu metastazının ilk bulgusu olabileceği gibi, yeni gelişen asit de peritoneal karsinomatozisin ilk bulgusu olabilir.(20) Palpabl karaciğer tümörü veya sarılık karaciğer metastazının belirtileri olarak karşımıza çıkabilir. (21)

Paraneoplastik bulgular tanı anında nadir de olsa görülebilirler. Seboreik keratoz(22) ve akantozis nigricans(23) dermatolojik bulguların başında gelmektedir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi(24), membranöz nefropati(25), hiperkoagulabilite sendromları(26) nadir görülen paraneoplastik sendromlar arasındadır.

Tablo 2. Mide Kanseriinde Klinik Bulgular

Semptom	Görölme Yüzdesi(%)
Kilo kaybı	62
Karın ağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erken doyma	18
Ülser tipi ağrı	17

2.7.Mide Kanseriinde Tanı ve Tarama

Mide kanserlerinin kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile konmaktadır. Tanıda kullanılan altın standart yöntem, eş zamanlı biyopsi alma şansı da olduğu için üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Ülser kenarından alınan tek biyopsinin sensitivitesi %70 iken, yedi biyopsi alındığında sensitivite %98 e çıkmaktadır. (27)

Baryumlu inceleme yöntemleri geçmişte sık kullanılsa da günümüzde endoskopik işlemlerin yaygınlaşmasıyla birlikte kullanım sıklığı azalmıştır. Baryumlu yöntemlerde %50 oranında yanlış negatiflikler görülebilmektedir(28), erken evre mide kanserlerinde sensitivitesi %14 lerdedir.(29)

Bilgisayarlı tomografi(BT), manyetik rezönans görüntüleme(MRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET-BT) gibi teknikler tanıdan ziyade evreleme amaçlı kullanılan yöntemlerdir. Mide kanseri şüphesi sonrası çekilen toraks, batin ve pelvis bölgesinin oral ve iv kontrastlı tomografisi hastalığın evresini belirlemede oldukça etkindir. Biyopsiyle tanı aldıktan sonra preoperatif evreleme amaçlı 790 hastaya trifazik BT çekilerek yapılan bir araştırmada; trifazik BT'nin T evresini belirlemede etkinliği %73.8, Nevresini belirlemedeki etkinliği %75.2 olarak gözlenmiştir. Lenf nodu için bilgisayarlı tomografinin sensitivitesi %86, spesifitesi %76, doğruluk oranları %82 olarak hesaplanmıştır. Bilgisayarlı tomografinin doğruluk oranı erken mide kanseri için %41, ileri evre mide kanseri için % 96 olarak hesaplanmıştır.(30)

Manyetik rezönans görüntüleme mide kanseri evrelemesinde rutin kullanılmamakla birlikte, BT ile görülen karaciğer lezyonlarının karakterini belirlemede başvurulacak bir yöntemdir.

PET-BT son yıllarda birçok kanser türünde hastalığın evresini belirlemede yaygın olarak kullanılmasına rağmen, mide kanserlerinde sık görülen müsinöz ve taşlı yüzük hücreli histolojik tiplerinde duyarlılık yüzdesi düşük, yanlış negatiflik oranları yüksek olduğu için güvenilirliği düşüktür.

Japonya gibi endemik bölgelerde tarama programları uygulanmaktadır. Güncel verilere göre tarama programları etkinlik ve maliyet gözönüne alındığında yüksek riskli popülasyonlarda tarama önerilmektedir.(31) Tarama programlarında genellikle H.pyloriserolojisi, baryumlu yöntemler ve gastroskopi kullanılmaktadır. Uzak doğu ve Japonya'da gastroskopinin tarama yöntemi olarak kullanılması nedeniyle mide kanseri vakalarının %35-50'si erken evrede tanı almaktadır. Batı ülkelerindeki hastalarda ise mide kanseri daha ileri evrelerde tanı almaktadır.(32)

2.8. Mide Kanserinde Evreleme

Mide kanseri tanısı alan hastalara; tedaviye rehberlik etmesi ve sonuçları daha güvenilir bir şekilde tahmin etmesi amaçlı evreleme yapılır. Evreleme; klinisyenin en uygun tedaviyi seçmesini, gereksiz cerrahiden kaçınılmasını ve hastanın tedaviden faydalanma olasılığının en üst düzeye çıkarılmasını sağlar. İki tip evreleme sistemi kullanılmaktadır. İlki Uzakdoğu'da sık kullanılan Japon evreleme sistemi iken, ikincisi tüm dünyada yaygın kullanılan Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından geliştirilen TNM evrelemesidir. TNM evrelemesi; tümörün penetrasyonderiği(T), tutulan nodal lenf nodu sayısı(N) ve uzak metastaz varlığı(M) değerlendirilerek yapılmaktadır. TNM evreleme sistemi 2017 yılında sekizincisi yayınlanarak güncellenmiştir. Son dekadda artan neoadjuvan tedavi yöntemleri nedeniyle, güncel TNM evrelemesinde patolojik ve klinik evrelemenin yanında post-neoadjuvan evreleme geliştirilmiştir. 2010 evreleme sistemi ile en büyük farklılıklarından biri de GEJ(gastroözofageal bileşke tümörleri) tümörlerinde gerçekleştirilmiştir. Tümörün merkezi midenin proksimal kısmından 2 cm uzakta ise, primerözofagus tümörü olarak sınıflandırılmıştır.

AJCC/UICCTNM sınıflandırılmasında bölgesel lenf nodları; sağ-sol parakardiyak, büyük kurvatur, büyük omentum, gastroduodenal, gastroepiploik, pre-pilorikantrum ve pankreatikoduodenal küçük kurvatur, küçük omentum, sol gastrik, kardiyoözofageal, commonhepatikler, çölyak, hepatoduodenal lenf nodlarıdır. Yine her iki tarafta olan pankreatik ve splenik lenf nodları (pankreatikolienal, peripankreatik, splenik) vardır. Diğer intraabdominal lenf nodları (hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mesenterik, ve paraaortik) uzak metastaz sayılır.(33)

Tablo 3. AJCC/UICC 2017 T evrelemesi

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör	
T1	Tümörün lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozainvazyonu	
	T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze
	T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propria'yi invaze etmiş	
T3	Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı	
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze	
	T4a	Tümör seroza (visseral periton) invaze
	T4b	Tümör komşu yapılara invaze

Tablo 4. AJCC/UICC 2017 N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz var	
N2	3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var	
N3	N3a	7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz var
	N3b	16 ve bölgesel lenf nodunda metastaz var

Tablo 5. AJCC/UICC 2017 M evrelemesi

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6. AJCC/UICC 2017 cTNMevrelemesi

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1,2,3	M0	IIA
T2	N1,2,3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1,2,3	M0	III
T4a	N1,2,3	M0	III
T4b	Herhangi bir N	M0	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVB

Tablo 7. AJCC/UICC 2017 pTNMevrelemesi

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
T4b	N3b	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

2.9. Mide Kanserinde Tedavi

2.9.1. Lokalize Hastalıkta Cerrahi Tedavi

Adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi ile kombine edildiğinde cerrahi rezeksiyon erken evre mide kanseri hastalarında en iyi tedavi şeklidir.(34) Temel problem hastaların tümörün rezeke edilebileceği evrede yakalanmamasıdır. ABD’ de hastaların 2/3 ü evre III ve IV te yakalanırken , sadece %10 u evde I de tanı almaktadır.(19)

Unrezekeabilite kriterleri; uzak organ metastazı, aorta gibi büyük damar invazyonu, hepatik arter, çölyak arter ve proksimal splenik arterin tümör ile oklüzyonudur. Distal splenik arter invazyonu ise unrezekeabilite kriteri değildir. Mide lenfatik açıdan zengin bir organ olduğu için, primer tümörden uzak bölgesel lenf nodu tutulumu (örneğin büyük kurvatur tümöründe çölyak lenf nodu tutulumu) unrezekeabilite kriteri olarak kabul edilmemektedir. Pankreas başına fikse olup whipple prosedürü gerektirecek lenf nodları, aortokaval bölgede ve porta hepatiste bulunan lenf nodları ise unrezekeabl olarak kabul edilen metastatik lenf nodlarıdır. Linitis plastikada çoğu zaman unrezekeabilite kriteri olarak değerlendirilir, çünkü oldukça kötü prognozludur ve eş zamalı metastatik hastalık riski oldukça yüksektir.(19) Fakat primer tümörün uzaklaştırılması ile birlikte eş zamanlı genişletilmiş (D2 veya D3) lenf nodu diseksiyonunun negatif cerrahi sınır sağlayıp sağkalımı arttırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur.(35)

Mide kanserinin cerrahi tedavisinde yaygın olarak total veya subtotal gastrektomi uygulanır. Anatomik olarak midenin proksimal 1/3 üne yerleşen tümörlerde proksimal subtotal gastrektomi uygulanırken, distal 2/3 yerleşimli tümörlerde distal subtotal gastrektomi uygulanır. Korpus yerleşimli tümörlerde veya linitis plastika gibi infiltratif tutulumlarda total gastrektomi tercih edilir. 2008 de yapılan bir çalışmada subtotal gastrektomi yapılan hastaların kısa dönem hayat kalitesinin, total gastrektomi yapılan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.(36) Distal subtotal gastrektomi yapılan hastalar ile total gastrektomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında; postoperatif komplikasyonlar ve beş yıllık sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (37)Proksimal subtotal gastrektomi ile total gastrektomi karşılaştırıldığında ise aynı şekilde beş yıllık sağkalımlar arasında anlamlı fark saptanmazken, proksimal subtotal gastrektomi yapılan hastalarda reflüözofajit ve anastomatik stenoz gibi komplikasyonlara daha sık rastlanmıştır. Bu nedenle proksimal yerleşimli tümörlerde total gastrektomi sıklıkla tercih edilmeye devam etmektedir. (38)

NCCN kılavuzunda mide kanserinin cerrahi tedavisinde D2 diseksiyon önerilir. D2 diseksiyonda; D1(perigastrik lenf nodları) diseksiyona ek olarak sol gastrik arter, common hepatik arter, çölyak arter, splenik arter

doğrultusundaki lenf nodları da disseke edilir. Yapılan çalışmalarda D3 diseksiyonun(periaortik lenf nodları) ,splenektomi ve pankreatektominin sağkalımı arttırmayıp, perioperatif komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir.(39)

2.9.2. Lokalize Hastalıkta Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapi/Kemoradyoterapi

Neoadjuvan kemoterapi;lokal ileri evre hastalara küratif rezeksiyon şansı sağlayabilmek amacıyla verilir. Unrezektabl olup uzak metastazı olmayan hastalara uygulanır. Neoadjuvan tedavi altında metastaz geliştiren hastaların da cerrahinin morbiditesinden korunmuş olmasını sağlar. Neoadjuvan tedaviyi, cerrahi ardından kemoterapi ile karşılaştıran en büyük çalışma İngiltere’de yapılan MAGIC çalışmasıdır. Çalışmaya 503 hasta alınıp, direk cerrahi ve perioperatif kemoterapi + cerrahi(cerrahi öncesi 3 kür ECF, sonrası 3 kür ECF) kollarına randomize edilmiştir. Çalışmaya ECOG 0 ve 1 olan, bütün yaş gruplarındaki T2 ve üstü evre mide ve distal özofagus adenokarsinomlu hastalar dahil edilmiştir. Uzak metastazlarının olmadığı ve cerrahi olarak unrezektabl oldukları bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi ile gösterilmiştir. Kemoterapi +cerrahi kolunda küratif cerrahi daha yüksek oranda saptanmıştır. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım anlamlı olarak yüksek saptanıp, 5 yıllık sağkalım %23’ten %36’ya artmıştır. Lokal nüks ve uzak metastaz direk cerrahi uygulanan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür. Kemoterapi genelde iyi tolere edilmiş olup, hastaların sadece %23 ünde nötropeni görülmüştür. Bunun da %12 si grade 3ve 4 nötropeniden oluşmaktadır.(39)

Faz II/III FLOT4/AIO çalışmasında FLOT rejimi ile ECF/ECX rejimi karşılaştırılmıştır. FLOT rejiminde daha iyi patolojik yanıt ve daha düşük oranlarda grade 3-4 bulantı, kusma ve halsizlik görülürken,grade 3-4 nötropeni riski daha yüksek oranda görülmüştür.(40)

Neoadjuvan kemoradyoterapi; genellikle özofagus ve bileşketümörlerinde kullanılmaktadır. Neoadjuvan kemoradyoterapinin nonkardiyak mide tümörlerinde faydasını gösteren randomize kontrollü

Çalışma bulunmamaktadır. Çok merkezli Alman alışmasında GEJ adenokarsinomlarında kemoradyoterapinin sağkalımda anlamlı fark sağladığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu alışma GEJ ile sınırlı olduğu için mide tümörlerinin tümünde kabul görmemiştir.(41) Potansiyel rezektabl nonkardiyak mide tümörlerinde, yapılan randomize çalışmalar ve metaanalizler sonucunda cerrahiye takiben adjuvan tedavinin sağkalımıbelirgin arttırdığı gösterilmiştir. Küratif cerrahi uygulanabilen lenf nodu tutulumlu (N1 ve üstü) ve T3-T4 tümörlerde adjuvan tedavi kabul edilmiştir. T2N0 tümörlerde ise; D2 diseksiyon yapıldıysa tedavisiz izlem önerilmektedir. Fakat yüksek risk faktörleri varlığında (kötü grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi) adjuvan tedavi bireyselleştirilmelidir.(42) Adjuvan kemoterapi tek başına mı verilmeli veya kemoradyoterapi şeklinde mi verilmeli durumu onkolojideki tartışmalı konulardan biridir.

ESMO önerilerinde; IB evrede kemoradyoterapi veya kemoterapi tercih edilebilir şeklinde ifade edilir.(43) NCCN kılavuzunda ise; T3 ve T4 tümörlerde, lenf nodu pozitif olup D2 diseksiyon yapılmayan hastalarda kemoradyoterapi önerilmektedir. R1 ve R2 rezeksiyon yapılan hastalarda kemoradyoterapi önerilmekte iken, D2 diseksiyon ve R0 rezeksiyon yapılan hastalarda sadece kemoterapi uygulanabileceği belirtilmektedir.(44)

Altı çalışmadan oluşan bir metaanalizde; adjuvan kemoradyoterapi ile kemoterapi karşılaştırılmıştır. Kemoradyoterapide daha yüksek beş yıllık hastalıksız sağkalım ve daha düşük lokal nüks saptanmıştır. Sağkalımda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan kemoradyoterapi yönünde eğilim saptanmıştır.(45)

Adjuvan tedavinin uygulanması kabul edilmiş olmasına rağmen, optimal adjuvan kemoterapi seçimi belirlenmemiştir. Adjuvan S-1 kemoterapinin 1 yıl süre ile kullanımı Japonya'da ve Avrupa'nın bazı kesimlerinde kabul görmüş tedavi anlayışı iken, çeşitli çalışmalar sonucu kombine kemoterapi rejimleri geliştirilmiştir. S-1 oral bir ajandır ve üç farklı ajan içermektedir; ftorafur (tegafur), gimeracil (5-chloro-2,4 dihydropyridine,

dihydropyrimidinedehydrogenase [DPD] inhibitörü), veoteracil (potassiumoxonate, intestinal Fufosforilasyonunu inhibe eder). MAGIC çalışmasında ECF (epirubusin, sisplatin, 5-flurourasil) kombinasyonu kullanılırken(46); CLASSIC çalışmasında CAPOX(kapesitabin, oksaliplatin) ve FOLFOX(5-flurourasil,leukoverin, oksaliplatin) kombinasyonları uygulanmıştır(47).Sadece kemoterapi alanlarda adjuvan tedavi altı aya tamamlanır. Adjuvan kemoradyoterapi alanlarda ise; bir kür FOLFOX/CAPOX/ECF sonrası kemoradyoterapi uygulanır. Radyoterapi süresince 200 mg/m2/gün 5-flurourasil veya 850 mg/m2 günde 2 kere kapesitabin uygulanır. Radyoterapi bitiminde ise iki kür daha FOLFOX/CAPOX/ECF uygulanıp tedavi sonlandırılır.

2.9.3 Lokal İleri ve Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Lokal ileri ve metastatik mide kanserinde kürabl tedavi şansı henüz bulunmamaktadır. Tedavinin temel amacı semptomların giderilmesi ve sağkalımın artırılmasıdır. Palyatif tedavi seçenekleri lokal veya sistemik olabilir. Sistemik tedavi metastatik hastalıkta en etkili tedavidir. Disfaji, ağrı, obstrüksiyon, perforasyon veya kanama gibi semptomların giderilmesinde ise endoskopik, cerrahi ve radyoterapötik multidisipliner yaklaşım gerekir. Yapılan çalışmalar sonucunda sistemik kemoterapinin palyatif bakıma göre sağkalımda belirgin artış sağladığı gösterilmiştir. (46)

Metastatik mide kanserinin tedavisinde birinci seri kemoterapide kullanılan standart bir kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Fluroprimidinler, platinler(oksaliplatin,sisplatin), taksanlar(paklitaksel,dosataksel) ve irinotekandan oluşan çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. Her-2 pozitif hastalarda transtuzumab kullanılırken, PD-L1 pozitif ve mikrosatellit instabilitesi yüksek hastalarda immün kontrol noktası inhibitörleri gündemde tedavilerdir.

Kemoterapi rejimleri ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kombinasyon terapilerinin tek ajanlara üstünlüğü saptanmıştır. Fakat sağkalımdaki artış birkaç hafta ile birkaç ay şeklindedir(48).

Sisplatin+S-1 kombinasyonu ile tek ajan sisplatinin etkinliği SPIRITS çalışmasında karşılaştırılmıştır. Kombinasyon kullanılan hastalarda daha iyi cevap oranları(%31'e karşın %54) ve daha yüksek sağkalım(13 aya karşın 16 ay) oranları saptanmıştır. Grad -dört nötropeni, anemi ve anoreksi daha yüksek oranlarda görülmüştür.(48)

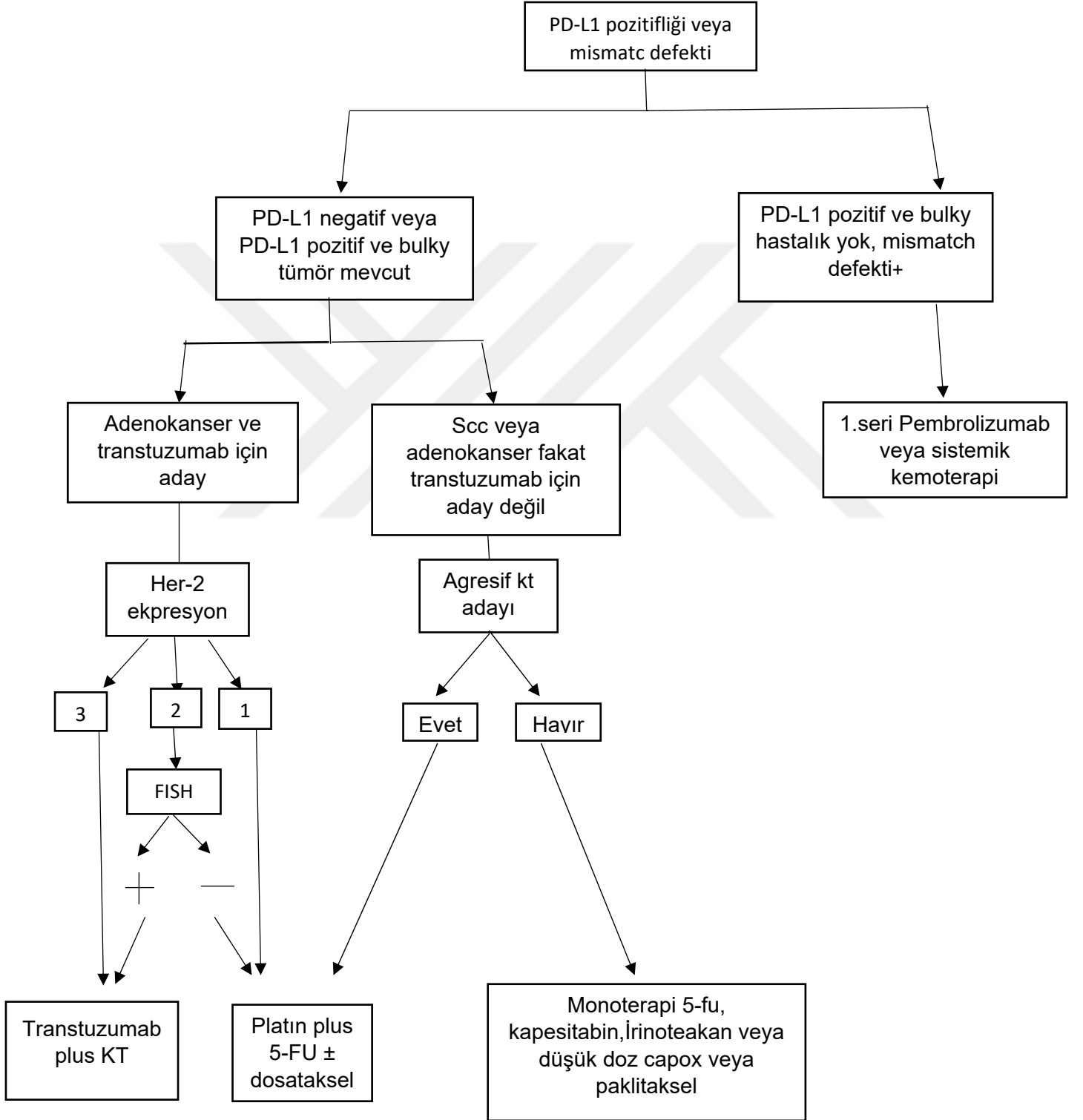
Faz III FLAGS çalışmasında 1053 hasta iki kola ayrılıp; bir kola sisplatin+5-fu diğerine sisplatin+S-1 verilip ortalama sağkalımları karşılaştırılmıştır. Ortalama sağkalımda anlamlı fark saptanmezken, sisplatin+5-fu kombinasyonunda nötropeni, stomatit ve hipokalemi gibi yan etkiler daha az görüldü. Bu nedenle S-1 kombinasyonu Asya lkelerinde yaygın kullanılırken, Amerika'da kullanılmamaktadır(49).

CALGB Alliance randomize Faz II alışmasında ECF, FOLFOX, Irinotekan-sisplatin kollarına setuksimab eklenmiş. FOLFOX 'da yanıt oranları ve ortalama sağkalım ECF ile benzer saptanmıştır(48).

REAL II çalışmasında 1002 hasta 4 kola randomize edilip ECF, ECX, EOF ve EOX karşılaştırılmış. Bu alışma sonucunda infüzyonel 5-fu ile kapesitabinin etkinliklerinin benzer olduğunu, aynı zamanda oksaliptatin bazlı kombinasyonun epirubusin kombinasyonları ile benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir.(48) REAL II alışması ile birlikte üç farklı Faz II çalışmayı baz alarak yapılan metaanalizde oksaliptatin kombinasyonlarının sisplatin kombinasyonlarından daha iyi sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Nötropeni, alopesi ve tromboembolik olaylar daha az görülürken, nörotoksisite ve diyare daha sık görülmüştür.(49)

Randomize kontrollü Fransız Faz II alışmasında FOLFIRI'nin sisplatin içeren veya içermeyen 5-fu+lökovorin kombinasyonları üzerindeki üstünlüğü gösterilmiştir. 5-fu+lökovorin ile tek başına veya sisplatin ile karşılaştırıldığında, FOLFIRI alan grupta anlamlı olarak daha yüksek yanıt oranları (%13>> 27) ve anlamlı olarak daha uzun sağkalım (6.9 ay>>3.2>>4.9) saptanmıştır.(50)

Şekil 1. Metastatik Mide Kanseri Tedavi Algoritması



Özet olarak; oksaliptatin veya irinotekan+5-fu kombinasyonları ile sisplatin+5-fu kombinasyonları karşılaştırıldığında ortalama sağkalımda daha fazla fayda sağladıkları gösterilmiştir. Antrasiklin kombinasyonları (ECF,EOX) ve dosetakseliçeren üçlü kombinasyonların (DCF) , ikili 5-fu kombinasyonlarına üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle birinci seri kemoterapide 5-fu+oksaliptatin, 5-fu+irinotekan veya 5-fu+taxan kombinasyonları tercih edilmektedir.

2.9.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

Pembrolizumab PD-L1 pozitif hastalarda ve mikrosatellit instabilitesi yüksek olan hastalarda ikinci ve üçüncü seri tedavide kullanılırken; KEYNOTE-181 çalışmasından sonra birinci seri tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmada 763 tedavi naif hasta sadece kemoterapi alan, sadece pembrolizumab alan ve kemoterapi ile eş zamanlı pembrolizumab alan üç kola ayrılmıştır. Pembrolizumabın tek ajan olarak kullanılmasının kemoterapi kombinasyonları ile benzer sağkalım oranları sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda daha düşük oranda toksisite gözlenmiştir. (51)

Transtuzumabın Her-2 pozitif mide adenokarsinomundaki etkinliği ToGA çalışmasında gösterilmiştir. Kemoterapiler transtuzumab içeren ve içermeyen kombinasyonlar şeklinde karşılaştırılmıştır. Tedavi yanıt oranlarında (%35>>47) anlamlı fark saptanmıştır. Ortalama sağkalımda(11.1 ay>> 13.8 ay) datranstuzumablı kombinasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Transtuzumab alan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik düşüş saptanmasına rağmen, sadece bir hastada grade 3-4 kardiyomiyopati saptanmıştır. (52)

2.10. Mide Kanseri Prognostik Faktörler

Mide kanseri Dünya'daki kanser ilişkili ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Özellikle batı toplumlarında prognozu oldukça kötüdür. Sağkalımın kötü olmasının en önemli sebeplerinden biri gecikmiş tanı ve lokal nükslerdir.

Adjuvan tedaviden faydalanması amacıyla yüksek riskli hasta grupları belirlenmiştir. Prognozun çeşitli faktörlere bağlı olduğu bulunmuştur. Rezektabl kanserde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon durumudur. Bundan sonraki en önemli faktörler tümörün anatomik yayılımı ve evresi sayılmaktadır .(53)

Mide kanserinde prognostik faktörler genel olarak üç grupta incelenir.

1. Hasta ilişkili faktörler:

Yaş: Yapılan çalışmalarda genç hastalarda prognozun daha kötü olduğu bulunmuştur. Bunun nedenlerine bakıldığında, genç hastada maligniteden şüphelenilmediği için ileri evrede tanı aldıkları görülmektedir.(54) Aynı zamanda genç hastada Lauren diffüz tipteki gibi yüksek biyolojik aktivite mevcuttur ve bu durum kötü prognoza işaretler. (55)

Cinsiyet: Mide kanseri erkek cinsiyette kadın cinsiyete oranla iki kat fazla görülmesine rağmen, prognozda her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(56)

Semptomların süresi: İlk semptomun başlaması ile tedavi başlanması arasındaki süre analiz edildiğinde, altı aydan daha kısa süre bulunan hastalarda prognozun daha kötü olduğu bulunmuştur.(57) Ancak bazı yazarlar hastanın uzun süreli araştırılmasının ve geç tanı almasının kötü prognoz olduğunu savunmaktadır. (58) Yapılan başka bir çalışmada semptomların süresinin tümör çapı ile kombine edildiğinde prognostik bir faktör olduğu savunulmuştur. Uzun süreli semptom varlığı ile birlikte tümör çapı küçük olan hastaların iyi prognoza sahip olacağı belirtilmiştir.(59)

Kilo kaybı:Kanser tanısı alan hastaların büyük bir kısmında kilo kaybı gerçekleşir. Üst gastrointestinal sistem kanserlerinde daha belirgin olarak görülmektedir. Hastalığın kendisi, tedaviyle ilgili yan etkilerle birlikte, iştah kaybına ve daha sonra malnütrisyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kilo kaybı belirgin olan bireylerin prognozlarının daha kötü olduğu saptanmıştır.(60)

2. Tümör ilişkili faktörler

Tümör lokalizasyonu: Proksimal mide tümörlerinde prognoz diğer bölgelerde yerleşimli tümörlere göre daha kötüdür. Yapılan çalışmalarda benzer lenf nodudiseksiyonu ve tümör rezeksiyonu uygulansa bile prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması, mediastinal ve periözofagiya lenfatik yayılım yapma eğilimleri ve tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır.(61)

Makroskopik-histolojik tip: Tümörün makroskopik ve histolojik tipi önemli prognostik faktörler arasındadır. Makroskopide kullanılan Bormann sınıflamasına göre tip IV diffüz infiltratif tipte prognoz daha kötüdür. Lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak periton metastazının tip IV 'de daha sık olduğu gösterilmiştir.(62) Histolojik sınıflama da ise diffüz tipin intestinal tipe göre daha kötü prognoza sahip olduğu kabul edilmektedir.(63)

Evre: Mide kanserinde en önemli prognostik göstergenin hastalığın evresi olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Erken evrede prognoz iyi iken, ileri evre hastalıkta prognoz oldukça kötüdür.(64)

3. Tedavi ilişkili faktörler

Yapılan çalışmalarda R0 rezeksiyonun iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(65) D2 diseksiyonun sağkalım üzerine olumlu sonuçları olduğu gösterilirken; D3 diseksiyongibi agresif cerrahi yaklaşımlarının sağkalıma belirgin fayda sağlamadığı ve postoperatif morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir.(39)

2.11. Mide Kanserinde Tedavi Sonrası Takip

NCCN kılavuzunun tedavi sonrası takip önerisi şu şekildedir;

Hikaye ve fizik muayene ile 3-6 ayda bir ilk 3 yıl, 5 yıla kadar 6 ayda bir takip.

Sonrasında klinik gereklilik halinde takip önerilirken; Laboratuvar yöntemlerinin ve görüntülemelerinin de klinisyenin endikasyonları dahilinde planlanması önerilmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Araştırma projesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (protokolno: 09.2019.1016) tarafından 06.12.2019 tarihinde onaylandı.

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik E.A.H Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2007 ile 2019 yılları arasında başvurmuş, primer küratif cerrahi uygulanmış, R0 rezeksiyon yapılmış, 18 yaş üstü olan mide kanseri hastaları dahil edildi. Tanı anında metastatik olup cerrahi uygulanmayan hastalar, intraoperatif metastatik kabul edilip küratif cerrahi uygulanamayan hastalar, metastatik olmadığı halde R1 ve R2 rezeksiyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Literatürde yer alan, AJCC kriterlerini karşılayan ve internetten erişimin mümkün olduğu MSKCC prognoz hesabı yapan araç çalışma için seçildikten sonra bu araçta sağkalım hesabı için gerekli olan değişken bilgileri hasta dosyalarından geriye dönük olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, nüks, metastaz ve sağkalım bilgileri ile tümör lokalizasyonu, tümör evresi, incelenen toplam lenf nodu sayısı, metastaz açısından pozitif ve negatif olan lenf nodu sayıları, hastalara kemoterapi verilip verilmediği, verildi ise kemoterapi tipi bilgileri, neoadjuvan tedavi alıp almadıkları kaydedildi. Hastanın takip süresi, son görülme tarihi ile nüks ve/veya metastaz varlığı ve tarihi not edildi. Hastaların son durumları (vefat, yaşıyor) dosyalarından kontrol edildi. TC kimlik numaralarına ulaşılamayan hastaların eğer telefon numaraları mevcutsa hasta ya da yakınlarına telefon ile ulaşılarak güncel durumlarına ait bilgiler sözel olarak alındı. Hastalık yinelemesi bilgilerine dosyalarından ve hastane sisteminden ulaşılamayan

hastalardan telefon numaraları olanlara telefonla ulaşıldı ve hastalık yinelemesi, ilerlemesi gibi bilgiler sözel olarak alındı.

3.2. Araç Seçimi

Çalışma için seçtiğimiz araç; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center tarafından geliştirilen, internet ortamında erişime açık olan, mide kanserinde 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım tahmini yapan MSKCC sağkalım hesaplama aracıdır. Genel sağkalım tahmini için oluşturulan model 1985 ile 2002 yılları arasında MSKCC(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) veri tabanındaki R0 rezeksiyon uygulanmış hastalara uygulanmıştır. Kullanılan değişkenler; yaş, cinsiyet, tümör invazyon derinliği, pozitif lenf nodlarının sayısı, negatif lenf nodu sayısı, Lauren histolojisi, tümörün yerleşim yeri(GEJ, 1/3 proksimal mide, 1/3 orta mide, 1/3 distal mide) ve tümörün boyutudur.(66)

MSKCC aracının modellemesinde primer küratif cerrahi uygulanmış ve R0 rezeksiyon yapılmış, metastatik hastalık kanıtı olmayan hastalar kullanılmıştır.(66) MSKCC aracı ile hastaların 5 yıllık ve 9 yıllık tahmini sağkalım oranları hesaplanmıştır.(66)

3.3. Hasta Seçimi ve Verilerin Düzenlenmesi

Hasta verileri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Tahmini sağkalım hesabı için gerekli olan değişkenler ve gerçek yaşam sağkalım bilgisi kaydedildi.

Genel sağkalım hesabı için 2007-2019 yılları arasında opere edilen ve AJCC evre I-II-III-IVa mide kanseri tanılı 683 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. 50 hastanın cerrahi rezeksiyon tipine kayıtlardan ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. R1 rezeksiyon yapılan 88 hasta ve R2 rezeksiyon yapılan 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. R0 rezeksiyon yapılan 541 hastanın MSKCC aracının tahmini 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım hesabı için gerekli olan verileri incelendi. 489 hastanın 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalımı hesaplanabildi. 58 hastanın MSKCC aracının sağkalım hesabı için gerekli verilerine ulaşılamadı.(42 hastanın lauren histotipine, 6 hastanın

invazyon derinliğine, 30 hastanın tümör çapına, 12 hastanın negatif lenf nodu sayısına ulaşamadı.)

Hastalar çalışmaya dahil edilirken tahmini sağkalım hesabı için gerekli olan değişkenlerin verisi dışında takip edildikleri süre boyunca mide kanserine bağlı veya başka nedenle vefat ve hayatta olma durumları da kaydedildi. Genel sağkalım hesabı yapıldığı için kanser ilişkili ve kanser dışı nedenlere bağlı ölüm sonlanım noktası olarak kabul edildi.

MSKCC sağkalım tahmini yapan araçta; gej, proksimal 1/3 mide, orta 1/3 mide, distal 1/3 mide şeklinde primer tümörün yerleşim yeri seçeneği mevcuttu. Patoloji raporunda kardial ve kardiyal korpus yerleşimli tümörler proksimal 1/3 yerleşimli kabul edilirken, korpus yerleşimli tümörler orta 1/3 yerleşimli ve antrum-pilor yerleşimli tümörler distal 1/3 yerleşimli olarak kabul edildi.

Şekil 2 . MSKCC aracı ile genel sağkalım hesabı yapılacak hastaların dahil edilme ve çıkarılma kriterleri



2007-2019 yılları arasında opere edilen AJCC evre I-II-III-IVa mide kanseri tanılı 683 hastanın dosyası incelendi.

N:541



Rezeksiyon bilgisine ulaşamayan 50 hasta, R1 ve R2 rezeksiyon uygulanmış 92 hasta çalışmadan çıkarıldı.

N:492



MSKCC 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalım hesabı için gerekli bilgileri eksik olan 55 hasta çalışma dışı bırakıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmamızda primer sonlanım noktası genel sağkalım (OS) olarak belirlendi. Hastaların gözlenen sağkalım oranları tüm hasta grubunda ve alt gruplarda Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Gözlenen sağkalım sürelerinin ortanca ve standart hata değerleri elde edildi. 60. ayda hayatta olan hasta yüzdesi 5 yıllık OS oranı, 108.ayda hayatta olan hasta yüzdesi 9 yıllık OS oranı olarak kaydedildi.

Her bir hasta için MSKCC aracı ile tahmini 5 yıllık OS ve 9 yıllık OS değerleri hesaplandı. Tüm hastalar ve hasta alt grupları için gözlenen sağkalım oranlarıyla, hesaplanan sağkalım oranları karşılaştırıldı (https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php) Karşılaştırma neticesinde elde edilen *p* değeri 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Değişkenler ve sağkalım oranları arasındaki ilişki tek değişkenli analizlerde incelendi. Alt gruplardaki sağkalım oranları Log-rank testi ile karşılaştırıldı. *p* değeri 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların % 29.5'u (n:145) kadın, % 70.5'u (n:347) erkekti. Ortalama tanı yaşı 59.2 idi. En küçük yaş 24, en büyük yaş 89 idi. Son 6 ayda kilo kaybı hastaların %36'sında (n:177) görülmezken, %41.5'unda (n:204) görülmüştü. Sigara kullanımı ortalama 10 paket/yıld (minimum:0 , maksimum:200 paket/yıl).

Tümör lokalizasyonu; antrum %37.6(n:185), kardial %18.1(n:89), korpus %34.1(n:168), fundus %2.2(n:11), geji %3(n:12), prepylorik %4.1(n:20), diğer %0.8(n:4) şeklinde dağılmıştı.

Lauren histolojisi; interstinal %56,7(n:279), diffüz %32,3(n:159), mikst %10.8(n:53) şeklindeydi.

Tümör çapı ortalama 5.65 cm iken, ortanca 5 cm (min:0, max:25) idi. Tümör evresi T0 oranı %0.4(n:2), T1 %7.6(n:37), T2 %15.6(n:76), T3 %40.9(n:199), T4a %32.9(n:160), T4b %2.5(n:12) şeklindeydi.

N evresi dağılımı; N0 %27.4(n:133), N1 %16.9(n:82), N2 %20.4(n:99), N3a %23.9(n:116), N3b %11.5(n:56) şeklindeydi.

Hastaların %50.2(n:247) sine total gastrektomi, %39.9(n:196) sine distal subtotal gastrektomi, %6.7(n:33) üne de proksimal subtotal gastrektomi uygulanmıştı. %1(n:5) hastaya D0 diseksiyon, %34.8(n:171) hastaya D1 diseksiyon, %60.4(n:297) hastaya D2 diseksiyon, %2.4(n:12) hastaya da D3 diseksiyon yöntemi uygulanmıştı.

3 hastaya neoadjuvan KRT, 20 hastaya da neoadjuvan KT şeklinde 23 hastaya neoadjuvan tedavi uygulanmıştı.

313 hastaya adjuvan KRT, 38 hastaya adjuvan sadece KT, 1 hastaya da adjuvansadece RT şeklinde olmak üzere toplamda 352 hastaya adjuvan tedavi uygulanmıştı. 101 hastaya adjuvan tedavi uygulanıp uygulanmadığı bilgisine ise ulaşılamadı.

Hastaların güncel son durumlarına baktığımızda ise; hastaların %47.6(n:234) sı hastalık ilişkili vefat etmişti. %0.8(n:4) i hastalık dışı vefat ederken, %51.6(n:254) sı yaşıyordu. Tüm hastalar için medyan takip süresi 66 ay iken, yaşayan hastalar için medyan takip süresi 55 ay idi.

Değişkenler ile genel sağkalım arasındaki ilişki ayrı ayrı incelendi. Yaş, tümör lokalizasyonu, Lauren histotipi, T evresi, N evresi, lenf nodu tutulum oranı, lenfatik invazyon varlığı, vasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, tümörün gradi, taşlı yüzük hücreli komponent varlığı ve müsinöz komponent varlığı ile gerçek yaşam verisinden elde edilen genel sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$). Yaş ile genel sağkalım arasında güçlü bir ilişki bulundu. 65 yaşın altında medyan OS 89.9 ay iken 65 yaş üstünde medyan OS 39.5 ay olarak saptandı($p:0,0001$). (Grafik 3-A).

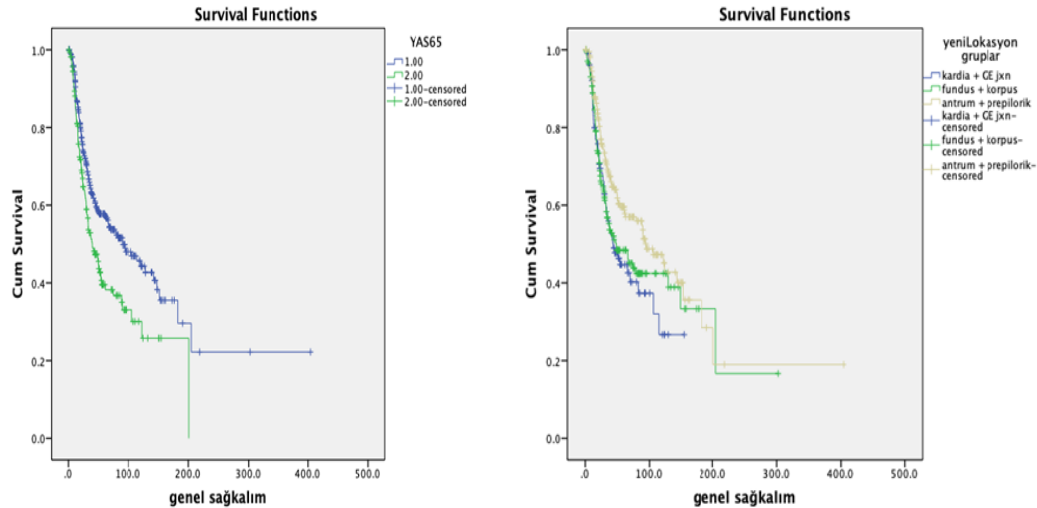
Tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerinde belirleyici olduğu saptandı. Gej+kardia tümörlerinde medyan OS 43.5 ay, fundus+korpus tümörlerinde medyan OS 48.4 ay, antrum+prepilorik yerleşimli tümörlerde ise medyan OS 94.4 ay olarak hesaplandı. Gej+kardia tümörleri fundus+korpus tümörleri ile karşılaştırıldığında medyan OS de anlamlı fark saptanmadı($p:0.56$). Antrum+prepilorik yerleşimli tümörler, fundus+korpus tümörleri($p:0.042$) ve

geç+kardia tümörleri($p:0.012$) ile karşılaştırıldığında ise antrum+prepilorik yerleşimli tümörlerde medyan OS nin belirgin daha uzun olduğu saptandı (Grafik 3-B).

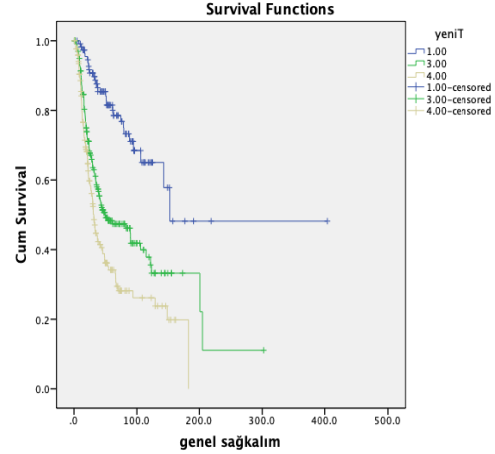
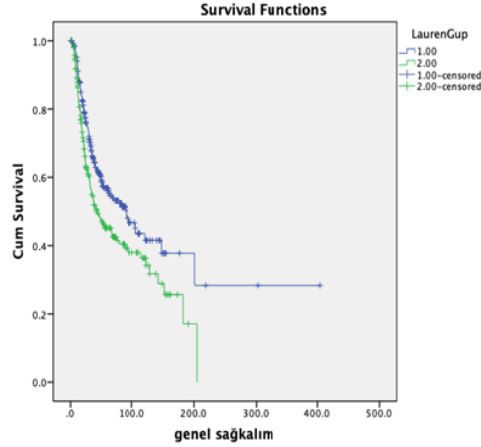
Lauren histotipi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı. İntestinal tip tümörlerde medyan OS 89.7 ay şeklinde hesaplanırken, diffüz+mikst tip tümörlerde medyan sağkalım 42 ay olarak hesaplandı. İntestinal tip tümörlerde sağkalımda anlamlı yükseklik saptandı($p:0.05$). (Grafik 4-A).

T evresinin de sağkalım üzerinde belirleyici olduğu görüldü. T0,T1,T2 tümörlerin olduğu grupta medyan OS 152 ay iken, T3 tümörü olan grupta medyan OS 49.4 ay, T4 tümörü olan grupta ise 31.5 ay hesaplandı.T0,T1,T2 grubunda sağkalımın T3($p:0,0001$) ve T4($p:0,0001$) grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. T3 ve T4 grupları karşılaştırıldığında ise T3 grubunda genel sağkalımda belirgin yükseklik saptandı($p:0,005$).). (Grafik 4-B).

Grafik 3-A Yaş ile OS ilişkisi Grafik 3-Tümör Lokalizasyon ile OS ilişkisi

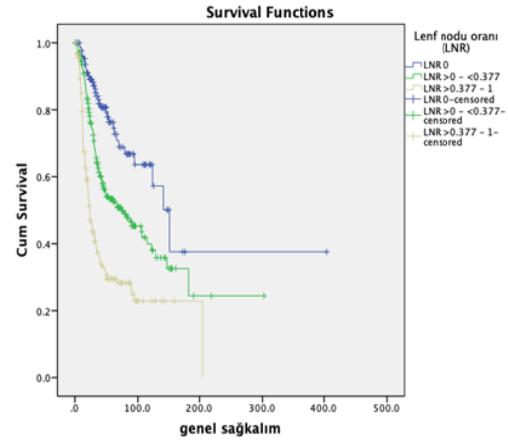
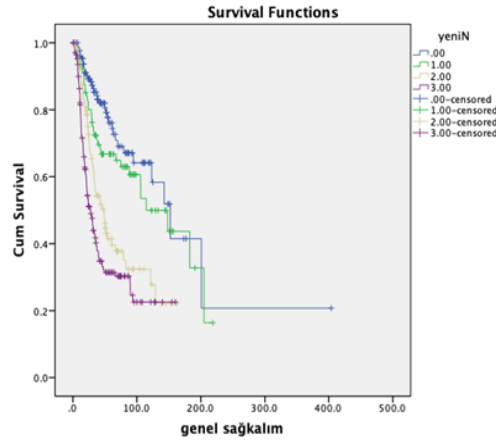


Grafik 4-A Lauren Tipi OS İlişkisi Grafik 4-B T Evresi ile OS İlişkisi



Nodal evre (N) de sağkalım üzerinde belirleyici olduğu görülen bir diğer değişken oldu. N0 tümörü olanlarda medyan OS oranı 152.3 ay iken, N1 tümörde medyan OS 114.7 ay, N2 tümörde 48.4 ay olarak ve N3 tümörlerde ise 27.5 ay olarak saptandı. N0 grubu N2 ($p:0,0001$) ve N3 ($p:0,001$) ile karşılaştırıldığında sağkalım anlamlı yüksek saptandı. N1 tümörler; N2 ($p:0,003$) ve N3 ($p:0,001$) ile karşılaştırıldığında sağkalım daha yüksek saptandı. N2 ve N3 tümörler karşılaştırıldığında ise aynı şekilde N2 tümörde sağkalım anlamlı yüksek saptandı ($p:0,02$) (Grafik 5-A). LNR ile sağkalım arasında da istatistiksel olarak ilişki bulundu. LNR arttıkça sağkalımın azaldığı görüldü (tüm alt grup karşılaştırmalarında $p:0,0001$). (Grafik 5-B)

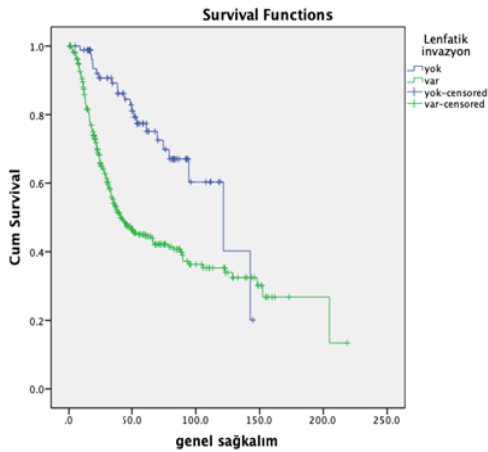
Grafik 5-A N Evresi ile OS İlişkisi Grafik 5-B LNR ile OS İlişkisi



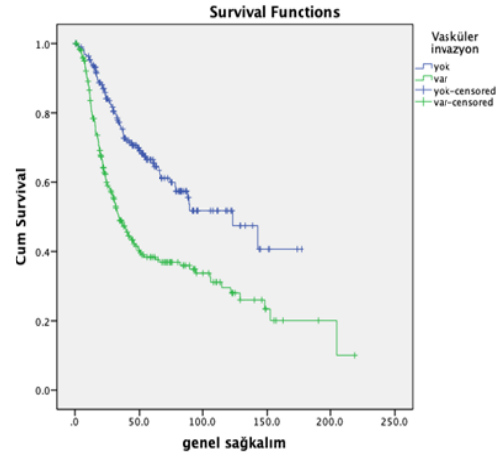
Lenfatik invazyon, vasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı medyan sağkalıma etki eden faktörler arasındaydı. İstatistiksel olarak her üç grupta anlamlı fark saptandı($p:0,0001$). (Grafik 6-A,6-B,6-C)

Tümör gradeleri ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde; grade 1-2 tümörlerde sağkalımın grade 3 ve indifferansiye tümörlere göre daha yüksek olduğu saptandı($p:0,0001$). Taşlı yüzük hücreli($p:0,033$) ve müsinöz($p:0,001$) komponent varlıklarının da aynı şekilde sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve sağkalımı azalttığı saptandı. Cinsiyet ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı($p:0,615$). Aynı şekilde lenf nodu diseksiyon tipi ile sağkalım arasında da anlamlı ilişki saptanmadı($p:0,73$)

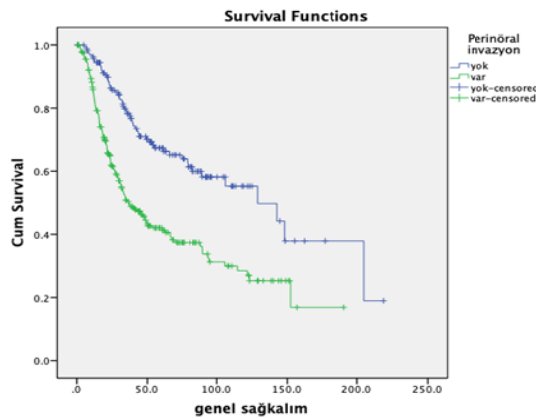
Grafik 6-A Lİ ile OS ilişkisi



Grafik 6-B Vİ ile OS ilişkisi



Grafik 6-CPNİ ile OS ilişkisi



Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler Cox-Regresyon modeli ile çok değişken analizde değerlendirildi. ≥ 65 yaşı sağkalımda etkili olduğu saptandı. (HR:1.72, %95 GA:1.2-2.47, p:0,003). T4 evrenin sağkalım üzerinde olumsuz etksi olduğu gözlemlendi(HR:2.33, %95 GA:1.16-4.66, p:0,017). Aynı şekilde N3 evrenin de sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu(HR:2.14, %95GA:1.16-3.94, p:0,014). Vasküler invazyon varlığının da sağkalım üzerinde istatistiksel olarak etkili olduğu saptandı(HR: 1.66, %95 GA:1.1-2.51, p:0,015).

4.1.Gerçek Yaşam 5 YıllıkOS Sonuçları ile MSKCC Tahmini 5 Yıllık Sonuçlarının Karşılaştırılması

5 yıllık ve 9 yıllık tahmini sağkalım bilgisi MSKCC hesaplayıcısı ile hesaplanan 492 mide kanseri hastasının klinik ve patolojik özellikleri ve bu değişkenlerin sağkalım ile olan ilişkisi, beklenen ve gözlenen sağkalım oranlarının tüm hastalarda ve alt gruplarda karşılaştırılması sırayla Tablo 8 ve Tablo 9'da özetlendi.

Tüm hastalarda gözlenen 5 yıllık genel sağkalımı%51.7 iken, MSKCC aracı tarafından hesaplanan 5 yıllık genel sağkalımı%48.5 idi. Beklenen ve gözlenen sağkalım oranları arasındaki fark %3.2 olarak hesaplandı. Oranlar benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:0,31) (Tablo 8).

Beklenen ve gözlenen 5 yıllık genelsağkalım oranları değişkenlerin alt grupları açısından da karşılaştırıldı. Cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör gradı, vasküler invazyon ve münöz komponent alt gruplarında gözlenen ve beklenen 5 yıllık genelsağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0,05) (Tablo 8). Bu alt gruplarda MSKCC aracı 5 yıllık OS oranını gözlenen orana benzer hesapladı. <64 yaş olan grupta gözlenen 5 yıllık sağkalım oranı %57.8 iken MSKCC aracı ile beklenen sağkalım oranı %45 idi. MSKCC aracı 5 yıllık genel sağkalımı <64 yaş olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %12.8 daha az hesapladı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,0011). ≥ 65 yaş hastalarda gözlenen 5 yıllık sağkalım oranı % 39.5 iken, beklenen oran % 51 idi. MSKCC aracı 5 yıllık genelsağkalımı ≥ 65 yaş olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına

göre %11.5 daha fazla hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,0361).

Lauren histotipi intestinal olan grupta gözlenen ve beklenen 5 yıllık genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0,6). Diffüz ve miksthistotipten oluşan grupta gözlenen 5 yıllık sağkalım oranı %45.2 iken MSKCC aracı ile beklenen sağkalım oranı %32 idi. MSKCC aracı 5 yıllık genelsağkalımı diffüz-mikst histotipte olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %13.2 daha az hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,005).

Tümör evresi değişkenine göre T4 tümörü olan hastalarda gözlenen 5 yıllık OS oranı %34.2 iken beklenen oran % 20 oldu. MSKCC aracı 5 yıllık genel sağkalımı oranını T4 tümörü olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %14.2 daha az hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,003).

Nodal evre değişkenine göre N3 tümörü olan hastalarda gözlenen 5 yıllık sağkalım oranı % 31.4 iken beklenen oran % 15.5 olarak bulundu. MSKCC aracı 5 yıllık genel sağkalım oranını N3 tümörü olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %15.9 daha az hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,005) (Tablo 8).

Lenf nodu diseksiyon tipi değişkeninde D0-D1 uygulanan hastalarda gözlenen ve beklenen 5 yıllık genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p > 0,05). D2-D3 uygulanan hastalarda ise gözlenen sağkalım oranı %52.1 iken, beklenen oran %43 olarak bulundu. MSKCC aracı 5 yıllık genel sağkalım oranını D2-D3 uygulanan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %9.1 daha az hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,02).

Lenfatik invazyon değişkenine göre pozitif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranı %45 iken, beklenen oran %36 olarak bulundu. MSKCC aracı 5 yıllık genel sağkalım oranını lenfatik invazyon pozitif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %9 daha az hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,016) (Tablo 8).

Perinoral invazyon değişkenine göre pozitif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranı %42.1 iken, beklenen oran %32 olarak bulundu. MSKCC

aracı 5 yıllık genel sağkalım oranını lenfatik invazyon pozitif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %10.1 daha az hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p:0,015$)(Tablo8).



Tablo 8:Beklenen ve gözlenen 5 yıllık genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması ve sağkalımın değişkenlerle olan ilişkisi

	5 yıl izlenen		5 yıl tahmin edilen		5 yılda fark (%)	%95 GA	p
	N	5.yıldaki sağkalım yüzdesi	N	5.yıldaki sağkalım yüzdesi			
Yaş							
<= 64	324	57,8	327	45	-12,8	5,12-20,26	0,0011
>= 65	165	39,5	165	51	11,5	0,76-21,86	0,0361
Cinsiyet							
kadın	144	53,1	145	57	3,9	-7,48- 15,14	0,5
erkek	345	51	347	45	6,0	-1,43- 13,34	0,11
Tümör lokasyonu							
1	104	44,7	104	36	8,7	-4,47-21,55	0,2
2	176	48,4	179	45	3,4	-6,91-13,61	0,5
3	205	59,6	205	57	2,6	-6,89-12,02	0,6
Lauren tipi							
intestinal	278	56,8	279	59	2,2	-5,96-10,32	0,6
diffüz +	210	45,2	212	32	13,2	3,91-22,17	0,005
T evresi							
0-1-2	116	81,5	116	87	5,5	-3,97-14,93	0,25
3	200	48,3	202	47,5	0,8	-8,88-10,46	0,8
4	173	34,2	174	20	14,2	4,85-23,23	0,003
N evresi							
0	132	76,1	133	83	6,9	-2,84-16,52	0,16
1	82	66,7	83	64	2,7	-11,64-	0,7
2	101	41,5	101	40	1,5	-11,85-	0,8
3	173	31,4	174	15,5	15,9	7,01-24,5	0,005
LN diseksiyon tipi							
D 0-1	174	51	176	54	3	-7,39-13,3	0,57
D 2-3	308	52,1	309	43	9,1	1,22-16,62	0,02
Lenfatik invazyon							
yok	85	77,4	85	85	7,6	-4,24-19,26	0,2
var	343	45	344	36	9	1,65-16,2	0,016
Vasküler invazyon							
yok	193	66,5	193	68	1,5	-7,81-10,77	0,75
var	247	38,4	248	33	5,4	-3,02-13,72	0,21
Perinöral invazyon							
yok	165	67,4	165	73	5,6	-4,25-16,3	0,26
var	270	42,1	272	32	10,1	1,96-18,04	0,016
Grade							
1+2	165	64,1	166	63,5	0,6	-9,6-10,84	0,9
3+indiff	233	44,1	234	36	8,1	-0,76-16,6	0,07
Müsin							
yok	322	54,4	324	52	2,4	-5,26-10,02	0,54
var	80	42,2	81	33	9,2	-5,67-23,53	0,22
Tüm hastalar	489	51,7	492	48,5	3,2	-3,04-9,41	0,31

4.2.Gerçek Yaşam 9 Yıllık OS Sonuçları ile MSKCC Tahmini 9 Yıllık OS Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tüm hastalarda gözlenen 9 yıllık medyan genel sağkalım %41.4 iken, MSKCC aracı tarafından hesaplanan 9 yıllık medyan genel sağkalım %41 idi. Beklenen ve gözlenen sağkalım oranları arasındaki fark %0.4 olarak hesaplandı. Oranlar benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p:0,9$)(Tablo 9).

Beklenen ve gözlenen 9 yıllık genelsağkalım oranları değişkenlerin alt grupları açısından da karşılaştırıldı. Cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör gradı ve müsinöz kompenent alt gruplarında gözlenen ve beklenen 9 yıllık genelsağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9). Bu alt gruplarda 9 yıllık OS oranını gözlenen orana benzer hesaplandı. <64 yaş olan grupta gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı %46.9 iken MSKCC aracı ile beklenen sağkalım oranı %38 idi. 9 yıllık genel sağkalımı <64 yaş olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %8.9 daha az hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,02$). ≥ 65 yaş hastalarda gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı % 30.1 iken beklenen oran %44 idi.9yıllık genel sağkalım ≥ 65 yaş olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %13.9 daha fazla hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,009$).

Lauren histotipi intestinal olan grupta gözlenen beklenen 9 yıllık genel sağkalım oran %43.5 iken, beklenen oran %52 idi.9 yıllık sağkalım intestinal grup hastalarda %8.5 daha fazla hesaplandı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,044$). Diffüz ve miksthistotipten oluşan grupta gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı %38 iken MSKCC aracı ile beklenen sağkalım oranı %24 idi.9yıllık genel sağkalım diffüz-mikst histotipte olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %14 daha az hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,0019$).

Tümör evresi değişkenine göre T0,1,2 tümörü olan hastalarda gözlenen 9 yıllık OS oranı %65 iken, beklenen oran %84 idi. 9 yıllık genel sağkalım oranını T0,1,2 tümörü olan hastalarda gözlenen sağkalıma göre %19 fazla hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p: 0,0009$).T4 tümörü olan

hastalarda gözlenen 9 yıllık OS oranı %26.2 iken beklenen oran % 14 oldu. 9 yıllık genel sağkalım oranını T4 tümörü olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %12.2 daha az hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,0046).

Nodal evre değişkenine göre N0 tümörü olan hastalarda gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı %64.2 iken beklenen oran %79 olarak bulundu. 9 yıllık genel sağkalım oranı N0 tümörü olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %14.8 daha fazla hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,0077). N3 tümörü olan hastalarda gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı %22.6 iken beklenen oran %12.6 olarak bulundu. 9 yıllık genel sağkalım oranı N3 tümörü olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %10 daha az hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,0015) (Tablo 9).

Lenf nodu diseksiyon tipi değişkeninde D0-D1 uygulanan hastalarda gözlenen ve beklenen 9 yıllık genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p > 0,05). D2-D3 uygulanan hastalarda ise gözlenen sağkalım oranı %42.6 iken, beklenen oran %34 olarak bulundu. 9 yıllık genel sağkalım oranı D2-D3 uygulanan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %8.6 daha az hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,02).

Lenfatik invazyon değişkenine göre negatif olan hastalarda gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı %60.3 iken, beklenen oran %82 olarak bulundu. MSKCC aracı 9 yıllık genel sağkalım oranını lenfatik invazyon negatif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %21.7 daha fazla hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,02) (Tablo 9).

Vasküler invazyon değişkenine göre negatif olan hastalarda gözlenen 9 yıllık sağkalım oranı %51.8 iken, beklenen oran %62 olarak bulundu. MSKCC aracı 9 yıllık genel sağkalım oranını vasküler invazyon negatif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %10.2 daha fazla hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,04) (Tablo 9).

Tablo 9: Beklenen ve gözlenen 9 yıllık genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması ve sağkalımın değişkenlerle olan ilişkisi

	9 yıl izlenen		9 yıl tahmin edilen MSKCC		9 yılda fark	p
	N	9.yıldaki sağkalım yüzdesi	N	9.yıldaki sağkalım yüzdesi		
Yas						
<= 64	324	46,9	327	38	8,9	0,02
>= 65	165	30,1	165	44	13,9	0,009
Cinsiyet						
kadın	144	50,5	145	50	0,5	0,9
erkek	345	37,5	347	37	0,5	0,9
Tümör lokasyonu						
1	104	32	104	29	3	0,63
2	176	42,4	179	37	5,4	0,29
3	205	47,3	205	50	2,7	0,58
Lauren tipi						
intestinal	278	43,5	279	52	8,5	0,044
diffüz + mikst	210	38	212	24	14	0,0019
T evresi						
0-1-2	116	65	116	84	19	0,0009
3	200	39,9	202	39,5	0,4	0,9
4	173	26,2	174	14	12,2	0,0046
N evresi						
0	132	64,2	133	79	14,8	0,0077
1	82	53,5	83	58	4,5	0,5
2	101	32,4	101	32	0,4	0,9
3	173	22,6	174	10	12,6	0,0016
LN diseksiyon						
D 0-1	174	39,7	176	47	7,3	0,17
D 2-3	308	42,6	309	34	8,6	0,02
Lenfatik invazyon						
yok	85	60,3	85	82	21,7	0,002
var	343	35,3	344	28,5	6,8	0,056
Vasküler invazyon						
yok	193	51,8	193	62	10,2	0,04
var	247	31,1	248	26	5,1	0,2
Perinöral invazyon						
yok	165	55,3	165	68	12,7	0,018
var	270	30	272	24	6	0,1
Grade						
1+2	165	51,9	166	56,5	4,6	0,4
3+indiff	233	33,8	234	28	5,8	0,17
Müsin						
yok	322	46	324	44,5	1,5	0,7
var	80	18,1	81	26	7,9	0,22
Tüm hastalar	489	41,4	492	41	0,4	0,9

Perinoral invazyon değişkenine göre negatif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranı %55.3 iken, beklenen oran %68 olarak bulundu. MSKCC aracı 9 yıllık genel sağkalım oranını lenfatik invazyon negatif olan hastalarda gözlenen sağkalım oranına göre %12.7 daha fazla hesapladı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,018) (Tablo 9).

5.TARTIŞMA

5.1. Değişkenlerin Prognostik Öneminin Yorumlanması

Değişkenlerin sağkalım üzerindeki prognostik etkisi incelendiğinde; yaş, T, evresi, N evresi ve vasküler invazyonun OS ile ilişkili olduğu bulundu. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi. Bu faktörlerin prognostik etkisini kanıtlayan birçok veri mevcuttur. Maruyama ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mide kanserinde en önemli prognostik faktörün uzak metastaz olduğu, uzak metastazın olmadığı hastalarda ise N evresi ve tümör invazyon derinliğinin prognozda en önemli faktörler olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada bizim tek değişkenli analizde saptadığımız gibi, Lauren histotipinin, yaşın, tümör lokasyonunun da sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(67)

Jin-Pok Kim ve arkadaşları tarafından 3926 opere mide kanseri hastasında yapılan çalışmada lenf nodu metastazının ve invazyon derinliğinin sağkalımda etkili en önemli iki faktör olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada tümör lokasyonunun ve histolojik tipin de sağkalım üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.(68)

2019 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada 2012 yılında primer küratif cerrahi uygulanan 249 hasta değerlendirilmiş ve TNM sınıflamasının, tümör invazyon derinliğinin ve lenf nodu metastazının sağkalımda ve prognozda etkili bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve histolojik tipin ise sağkalımda anlamlı etkiye sahip olmadığı görülmüştür.(69)

Bizim çalışmamızda 65 yaş üstü grupta genel sağkalım belirgin olarak düşük saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (HR:1.72 p:0,003). Yaşın prognoz üzerinde etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada primer cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar 70 yaş üstü ve 70 yaş altı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki

grup birbiri ile karşılaştırıldığında tümörün evresi, lenf nodu tutulumu, primer tümörün yerleşim yeri arasında anlamlı fark saptanmazken, 5 yıllık sağkalımda da belirgin fark saptanmamıştır.(70) 2006 yılında küratif cerrahi uygulanmış 1473 hastada yapılan bir çalışmada ise 70 yaş üstü grupta genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. 70 yaş üstü hastalarda radikal cerrahi yöntemlerinin (D2 diseksiyon) sıklıkla uygulanmamasının ve hastaların adjuvan tedavi almamasının sağkalım üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği savunulmuştur.(71) 2013 yılında yayınlanan çalışmada ise 70 yaş üstündeki hastalar ile 70 yaş altı hastalar karşılaştırılmış ve 5 yıllık genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada cerrahi sınır durumunun, T4 tümörün, lenf nodu metastazının ve uzak metastazın 70 yaş üstü hastalarda bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur.(72)

5.2. Beklenen ve Gözlenen OS Sonuçlarının Yorumlanması

Kattan ve arkadaşları 1985-2002 yılları arasında tek merkezden 1136 adet R0 rezeksiyon yapılan mide kanser hastasını çalışmaya alarak, AJCC evrelemesinin sağkalımı öngörmedeki gücü ile kendi geliştirdikleri MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücünü karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışmada özellikle de Evre II ve Evre III hastalarda MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücünün daha iyi olduğu saptanmıştır. Yazarlar, postoperatif sağkalım süresini öngören hesaplayıcılarının geliştirilmesinin hastaların tedavi programlarının belirlenmesinde önemli olduğunu vurgulayıp, bu alanda çeşitli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu dile getirmektedirler.

Alexander R. Novotny ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı çalışmada MSKCC sağkalım hesaplayıcısının Avrupa popülasyonunda sağkalımı öngörme üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 1985-2003 yılları arasında Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich de R0 rezeksiyon yapılan 991 hasta alınmış, bu hastalarının 862 tanesinin MSKCC 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalım oranları hesaplanabilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücünün AJCC evrelemesinin sağkalımı öngörü gücünden üstün olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışma sonucunda MSKCC sağkalım hesaplayıcısının Avrupa popülasyonundaki hastaların sağkalımını öngörmeye, postoperatif tedavi planlarını belirlemede kullanılabileceği savunulmuş olup, çok merkezli geniş hacimli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.(73)

2013 yılında yayınlanan, Donglai Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise; 1998-2007 yılları arasında Pekin Üniversitesi'nde R0 rezeksiyon yapılan 979 mide kanseri hastasının MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücü ile AJCC evrelemesinin sağkalımı öngörü gücü karşılaştırılmıştır ve Çin popülasyonunda MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücünün üstün olduğu saptanmıştır. Yazarlar tarafından Çin popülasyonunda mide kanseri hastalarının postoperatif izlem ve tedavi şemasında bu sağkalım aracının kullanılabileceği savunulmuştur.(74)

MSKCC sağkalım hesaplayıcısının Asya'daki mide kanseri hastalarında sağkalımı öngörmedeki gücünü test eden başka bir çalışma da Meng-long Zhou ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya ;2006-2015 yılları arasında Fudan Üniversitesi Shanghai Cancer Center (FUSCC) 'de opere edilip R0 rezeksiyon uygulanan, R0 rezeksiyon sonrası kemoradyoterapi alan 150 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücünün AJCC evrelemesinin sağkalımı öngörü gücünden üstün olduğu saptanmıştır.(75)

Ülkemizde Ankara Numune Hastanesi'nde 2000-2002 yıllarında R0 rezeksiyon yapılan 65 hasta ile yapılan bir çalışmada MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngörü gücünün hasta popülasyonunun gerçek sağkalım verileri ile örtüşmediği ve Türk popülasyonunda bu hesaplayıcının etkin olmadığı öne sürülmüştür. (76)

Bizim çalışmamızda MSKCC sağkalım hesaplayıcısının öngördüğü 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalım oranları ile, hastaların gerçek sağkalım oranları karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür. MSKCC sağkalım hesaplayıcısının hasta popülasyonumuzun gerçek sağkalım verileri ile örtüşen öngörülerde bulunduğu saptanmıştır. Ankara Numune Hastanesinde yapılan çalışmanın 65 hasta ile yapıldığından, örnekleme küçüklüğü nedeniyle öngörülen sağkalım

değerleri ile gerçek sağkalım değerlerinin örtüşmediği düşünülmüştür. Türk popülasyonunda MSKCC sağkalım hesaplayıcısının klinisyenler tarafından kullanılabileceği düşünülmektedir.

MSKCC sağkalım hesaplayıcısı; bütün hastalar bazında değerlendirildiğinde öngördüğü 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalım oranları gerçek yaşam verileri ile örtüşmektedir. Fakat hastalar altgruplar şeklinde değerlendirildiğinde çeşitli farklılıklar gözlenmektedir. Hesaplayıcının öngördüğü 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalım oranları değerlendirildiğinde; Lauren histolojisine göre diffüz ve mikst tiplerde sağkalımı daha düşük öngörmüştür. Aynı şekilde T4 tümörde ve N3 hastalıkta 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalımı daha düşük öngörürken, T0-1-2 evrelerde ve N0 hastalıkta 9 yıllık sağkalımı daha yüksek öngörmüştür. Lenf nodu invazyon ve perinöral invazyonun görüldüğü altgruplarda da 5 yıllık sağkalımı daha düşük öngörmüştür. Alt gruplar arasında bu öngörü farkının , Kattan ve arkadaşlarının MSKCC hesaplayıcısının etkinliğini gösterirken yaptığı çalışmaya aldıkları hastaların postoperatif ve preoperatif tedavi almayan hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamıza alınan hastalar ise; 3'ü neoadjuvan KRT, 20'si neoadjuvan KT şeklinde 23 hasta neoadjuvan tedavi, 313'ü adjuvan KRT, 38'i adjuvan sadece KT, 1'i de adjuvan sadece RT şeklinde olmak üzere toplam 352 hasta adjuvan tedavi almıştı. Tedavi alan grubun Evre II-III ve IVa hastalar olduğu düşünüldüğünde, farklılığın neoadjuvan/adjuvan tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

MSKCC sağkalım hesaplayıcısı 64 yaş altında 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalımı daha düşük öngörürken, 65 yaş üstünde ise daha yüksek oranlarda öngörmüştür. MSKCC sağkalım hesaplayıcısının postoperatif ve preoperatif tedavi almayan hastalar değerlendirilerek etkinliğinin gösterildiği gözönüne alınırsa, bu anlamlı farklılık 65 yaş üstü popülasyonda postoperatif veya preoperatif tedavinin sağkalımı azaltıyor olabileceği fikrini düşündürmektedir. 65 yaş üstü popülasyon tedavi açısından değerlendirilirken, kar zarar dengesinin hasta bazında klinisyen tarafından kararlaştırılmasının uygun olduğunu göstermektedir.

5.3. Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yanları

Çalışmamızın güçlü yanları; yeterli hasta verisine ulaşabildik. Literatür ile karşılaştırıldığımızda prognoz hesaplayıcılarının performansını değerlendirmek için yapılan çalışmalar benzer hasta sayıları ile yapılmıştı.

Çalışmamızın zayıf yanı ise, yeterli verilerine ulaştığımız hastalar ağırlıklı olarak poliklinik takibine devam eden hastalar idi. Kısa takip süresi sonrası vefat eden hastaların bir kısmının verilerine ulaşamadık. Bu nedenle medyan sağkalım sürelerinin, 5 yıllık ve 9 yıllık sağkalım oranlarının gerçek yaşam verilerinden yüksek olacak şekilde hesaplandığını düşünüyoruz.

6.SONUÇ

Mide kanseri Dünya’da en çok tanı alan kanser sıralamasında beşinci, kanser ilişkili ölümlerde ise üçüncü sıradadır.Tedavi seçeneklerindeki gelişmelere ve tedaviye ulaşımın artmasına rağmen kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önemli bir yüzdesini oluşturmaya devam etmektedir. Mide kanseri sağkalım ve tedavi yanıtı açısından farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde sınıflandırmanın yapılması ve tedavi şemasının sınıflandırmalara göre belirlenmesi gerekmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflandırma yöntemi AJCC evreleme sistemidir.Fakat aynı evrede bile tedaviye cevap, sağkalım ve nüks oranları açısından farklı sonuçlar gözlemlenebilmektedir. Bu farklılıkların hastaya özgü faktörlerden, hastalığın patogenezindeki genetik ve moleküler değişkenlerden, Lauren histolojisindeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu değişkenlerin tedavi yanıtını ve hastalık seyrini belirlemedeki prognostik ve prediktif etkisi araştırılmaya devam edilmektedir. Tedavi şemasının belirlenmesinde, hastaların tedavi seçenekleri ve etkinliği hakkında bilgilendirilmesinde ve takip sürecinde klinisyene yardımcı olması amacıyla prognostik ve preditif etkisine dair bilgi sahibi olduğumuz değişkenlerle oluşturulan prognoz hesaplayıcı araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Araçlarda yer alan değişkenlerden prognostik önemi iyi bilinen tümör evresi (T), lenfnodu metastaz durumu (N), lenfovasküler invazyon, tümör gradi gibi patolojik faktörler dışında özellikle genel sağkalımdaki etkisi kaçınılmaz olan yaş,

komorbid hastalık varlığı gibi klinik faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak, MSKCC sağkalım hesaplayıcısının 5 yıllık ve 9 yıllık genel sağkalımı öngörmedeki etkinliği Çin ve Almanya çalışmalarında da gösterildiği gibi AJCC sınıflandırmasının sağkalım öngörüsünden üstündür. Bizim çalışmamızda ise tüm hasta grubunda genel sağkalım öngörüsü gerçek yaşam verileri ile örtüşürken, kötü prognoza sahip hasta gruplarında gerçek yaşam verisine göre daha düşük öngöründe bulunmuştur. Klinik pratikte MSKCC sağkalım hesaplayıcısının kullanımının yaygınlaşması için daha büyük çaplı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7.KAYNAKÇA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
2. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. *AJCC cancer staging manual*: Springer New York; 2010.
3. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *The lancet oncology*. 2015;16(4):e173-e80.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
5. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(15):1178-82.
6. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of medical genetics*. 2015;52(6):361-74.
7. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1288-96.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research*. 1992;52(24):6735-40.
9. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(19):5679.
10. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang X-J, Ruiz B, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in

Helicobacter pylori gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer research*. 1996;56(14):3238-43.

11. Asim M, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Singh K, Kuofie I, Cauble SM, et al. 542 *Helicobacter pylori* Strains from a Region of High Gastric Cancer Risk Exhibit Increased Ability to Activate Inducible Nitric Oxide Synthase and Spermine Oxidase. *Gastroenterology*. 2008;134(4):A-78.

12. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer*. 2001;4(3):113-21.

13. Ashktorab H, Ahmed A, Littleton G, Wang XW, Allen CR, Tackey R, et al. p53 and p14 increase sensitivity of gastric cells to *H. pylori*-induced apoptosis. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(7):1284-91.

14. Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert M, et al. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2002;197(5):582-8.

15. Leal MF, Lima EM, Silva PNO, Assumpção PP, Calcagno DQ, Payão SLM, et al. Promoter hypermethylation of CDH1, FHIT, MTAP and PLAGL1 in gastric adenocarcinoma in individuals from Northern Brazil. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(18):2568.

16. Soga K, Ichikawa D, Yasukawa S, Kubota T, Kikuchi S, Fujiwara H, et al. Prognostic impact of the width of subserosal invasion in gastric cancer invading the subserosal layer. *Surgery*. 2010;147(2):197-203.

17. Yoo C, Noh SH, Shin D, Choi S, Min J. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2000;87(2):236-42.

18. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, Yamada K, Seki M, Ohta K-i, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery*. 2003;133(5):507-11.

19. Wanebo HJ, Kennedy B, Chmiel J, Steele Jr G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of surgery*. 1993;218(5):583.
20. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *The American Journal of Surgery*. 1979;138(5):703.
21. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(1):32-41.
22. Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Archives of dermatology*. 1973;108(5):700-1.
23. BROWN J, Winkelmann R. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine*. 1968;47(1):33-52.
24. ANTMAN KH, SKARIN AT, MAYER RJ, HARGREAVES HK, CANELLOS GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine*. 1979;58(5):377-84.
25. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, Ueda S, Mori Y, Tsuchida H, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology*. 1980;78(4):749-56.
26. Sack JG, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977;56(1):1-37.
27. 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.
28. DOOLEY CP, LARSON AW, STACE NH, RENNER IG, VALENZUELA JE, ELIASOPH J, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study. *Annals of internal medicine*. 1984;101(4):538-45.
29. Longo W, Zucker K, Zdon M, Modlin I. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *The American Surgeon*. 1989;55(2):100-4.

30. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: A large-scale Chinese study. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(3):205-14.
31. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *The Lancet*. 1996;348(9021):150-4.
32. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
33. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: springer; 2017.
34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(10):725-30.
35. Blackham AU, Swords DS, Levine EA, Fino NF, Squires MH, Poultsides G, et al. Is linitis plastica a contraindication for surgical resection: a multi-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(4):1203-11.
36. Wu CW, Chiou JM, Ko FS, Lo SS, Chen JH, Lui WY, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *British journal of cancer*. 2008;98(1):54-9.
37. Gouzi J, Huguier M, Fagniez P, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Annals of surgery*. 1989;209(2):162.
38. Pu Y-W, Gong W, Wu Y-Y, Chen Q, He T-F, Xing C-G. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Saudi Med J*. 2013;34(12):1223-8.
39. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? A comparison of patient survival among three institutions. *Cancer*:

Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;89(11):2237-46.

40. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.

41. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): long-term results of a controlled randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2017;81:183-90.

42. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl_6):vi57-vi63.

43. Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2016;27(suppl_5):v38-v49.

44. Series C, Care V-B. Use of Clinical Decision Support and Peer Review to Increase NCCN Guideline Adherence. *J Clin Pathways*. 2020;6(1):54-6.

45. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, Wei Kk, Gan LL, Deng CH, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of surgical oncology*. 2015;111(3):277-84.

46. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11-20.

47. Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy

(CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(12):1389-96.

48. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):858-9.

49. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2011;14(1):50-5.

50. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(21):4319-28.

51. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs CS, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.

52. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9742):687-97.

53. Sánchez-Bueno F, Garcia-Marcilla J, Perez-Flores D, Pérez-Abad J, Vicente R, Aranda F, et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *British journal of surgery*. 1998;85(2):255-60.

54. Matley PJ, Dent DM, Madden MV, Price SK. Gastric carcinoma in young adults. *Annals of surgery*. 1988;208(5):593.

55. Mitsudomi T, Matsusaka T, Wakasugi K, Takenaka M, Kume K, Fujinaga Y, et al. A clinicopathological study of gastric cancer with special reference to age of the patients: an analysis of 1,630 cases. *World journal of surgery*. 1989;13(2):225-30.
56. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, Emi Y, Moriguchi S, Anai H, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *British journal of cancer*. 1992;65(3):417-20.
57. Msika S, Chastang C, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. *World journal of surgery*. 1989;13(1):118-23.
58. Meyers WC, Damiano Jr RJ, Rotolo FS, Postlethwait RW. Adenocarcinoma of the stomach. Changing patterns over the last 4 decades. *Annals of surgery*. 1987;205(1):1.
59. Harrison J, Fielding J. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World journal of surgery*. 1995;19(4):496-500.
60. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American journal of medicine*. 1980;69(4):491-7.
61. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(5):2015-21.
62. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Sakakura C, Okamoto K, Takahashi T. Regional lymph node metastasis as a predictor of peritoneal carcinomatosis in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(2):434-7.
63. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;89(7):1418-24.

64. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery*. 1998;228(4):449.
65. Allgayer H, Heiss M, Schildberg F. Prognostic factors in gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 1997;84(12):1651-64.
66. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(19):3647-50.
67. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1987;22(sup133):63-8.
68. Kim J-P, Kim Y-W, Yang H-K, Noh D-Y. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World journal of surgery*. 1994;18(6):872-7.
69. Shao J, Fu Q, Wang M. Multivariate and Univariate Prognostic Analysis of Postoperative Patients with Gastric Cancer. *The American Surgeon*. 2019;85(4):E201-E3.
70. Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS. Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome? 1. *Journal of Surgical Research*. 2004;118(1):15-20.
71. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Tatebe S, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(6):458-61.
72. Liang Y-X, Deng J-Y, Guo H-H, Ding X-W, Wang X-N, Wang B-G, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged ≥ 70 years. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(39):6568.
73. Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: validation of a US-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Annals of surgery*. 2006;243(1):74.
74. Chen D, Jiang B, Xing J, Liu M, Cui M, Liu Y, et al. Validation of the memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram to predict disease-

specific survival after R0 resection in a Chinese gastric cancer population. PloS one. 2013;8(10).

75. Zhou M-l, Wang L, Wang J-z, Yang W, Hu R, Li G-c, et al. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram to predict disease-specific survival in a Chinese gastric cancer population receiving postoperative chemoradiotherapy after an R0 resection. Oncotarget. 2016;7(40):64757.

76. Koc M, Dizen H, Ozalp N, Keskek M, Karakose N, Tez M. External validation of a US-derived nomogram that predicts individual survival after gastric cancer resection. Langenbeck's archives of surgery. 2009;394(4):755-6.