



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARINDA  
GENEL YAŞAM SÜRESİNİ VE PROGRESYONSUZ  
YAŞAM SÜRESİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET AVCI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Esin OKTAY

AYDIN-2022

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK MİDE KANSERİ  
HASTALARINDA GENEL YAŞAM SÜRESİNİ  
VE PROGRESYONSUZ YAŞAM SÜRESİNİ  
ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. AHMET AVCI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Esin OKTAY

**AYDIN-2022**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Esin OKTAY'a,

Tezime büyük katkıları olan Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ali AYTAÇ'a, Uzmanlık eğitimim boyunca engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. M. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Prof. Dr. H. Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. Adil COŞKUN, Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Doç. Dr. Songül ÇILDAĞ, Doç. Dr. Hakan AKDAM, Doç. Dr. Altay KANDEMİR, Doç. Dr. Özlem YERSAL, Doç. Dr. Gökhan SARGIN, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Merve TURAN, Dr. Öğr. Üyesi İsmail TAŞKIRAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Atakan TURGUTKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hep hissettiğim eş kidemlilerim Dr. Emine Esra GÜNER YILDIRIM, Dr. Merve BIYIKLI ALEMDAR, Dr. HÜSEYİN BOZCA, Dr. Aykut YAMAN'a,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim, varlıklarından gurur duyduğum canım aileme,

Her alanında desteğini ve sevgisini hep hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Kadriye CAN AVCI'ya, hayatıma varlıklarıyla anlam katan canım oğlum Ahmet Utku ve kızım Nil İpek'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet AVCI

Aydın 2022

# İÇİNDEKİLER

|  |    |
|--|----|
| TEŞEKKÜR .....   | i  |
| TABLO DİZİNİ.....  | iv |
| ŞEKİL DİZİNİ.....  | v  |
| SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....  | vi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....   | 4  |
| 2.1. Epidemiyoloji .....   | 4  |
| 2.1.1. İnsidans ve Mortalite .....   | 4  |
| 2.1.2. Coğrafi Varyasyon.....  | 5  |
| 2.1.3. Patolojik Varyasyon .....   | 5  |
| 2.1.4. Tümör Yerleşimi .....   | 6  |
| 2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri .....   | 7  |
| 2.2.1. H.Pilori Enfeksiyonu .....  | 7  |
| 2.2.2. Diyet .....   | 8  |
| 2.2.3. Sigara Kullanımı.....   | 8  |
| 2.2.4. Aile Öyküsü.....  | 9  |
| 2.2.5. Yaş ve Cinsiyet.....  | 9  |
| 2.2.6. Obezite.....  | 10 |
| 2.2.7. Kan Grubu .....   | 10 |
| 2.2.8. Anemi, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit ve Monosit Lenfosit Oranları | 10 |
| 2.3. Histopatoloji .....   | 11 |
| 2.3.1. Midenin Prekanseroz Lezyonları:.....  | 11 |
| 2.3.1.1. Kronik atrofik gastrit .....  | 11 |
| 2.3.1.2. İntestinal metaplazi.....   | 11 |
| 2.3.1.3. Gastrik displazi.....   | 11 |
| 2.3.1.4. Pernisiyöz anemi .....  | 12 |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.1.5. Hipertrofik gastrit .....              | 12 |
| 2.3.1.6. Mide polipleri .....                   | 12 |
| 2.3.1.7. Postgastrektomi .....                  | 12 |
| 2.3.2. Mide Kanserleri Sınıflaması .....        | 13 |
| 2.3.2.1. Lauren sınıflaması .....               | 14 |
| 2.3.3. Erken ve İleri Mide Kanseri .....        | 14 |
| 2.4. Diferansiyasyon .....                      | 16 |
| 2.5. Belirti, Bulgu ve Tanı .....               | 17 |
| 2.6. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri ..... | 18 |
| 2.7. Evreleme .....                             | 18 |
| 2.8. Tedavi .....                               | 21 |
| 2.8.1. Cerrahi .....                            | 21 |
| 2.8.2. Kemoterapi .....                         | 23 |
| 2.8.2.1. Neoadjuvan kemoterapi .....            | 23 |
| 2.8.2.2. Adjuvan kemoterapi .....               | 25 |
| 2.8.3. Radyoterapi .....                        | 25 |
| 2.8.4 Hedefe Yönelik Tedaviler .....            | 26 |
| 3. GEREÇ YÖNTEM .....                           | 28 |
| 3.1. Çalışma Düzeni .....                       | 28 |
| 3.2. İstatiksel Analiz .....                    | 28 |
| 4. BULGULAR .....                               | 29 |
| 5. TARTIŞMA .....                               | 51 |
| 6. SONUÇ .....                                  | 58 |
| ÖZET .....                                      | 61 |
| ABSTRACT .....                                  | 63 |
| KAYNAKLAR .....                                 | 65 |

## TABLolar DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo I. Olguların Genel Özelliklerine Göre Dağılımı.....  | 32 |
| Tablo II. Olguların Laboratuvar Değerlerinin Ortalama Değerleri .....  | 34 |
| Tablo III. Olguların Yerleşim Yerine Göre Dağılımı.....  | 35 |
| Tablo IV. Olguların Yerleşim Yerine (Aydın İçi) Göre Dağılımı.....   | 35 |
| Tablo V. Prognostik Faktörlerin Ortalama Sağkalım ile İlişkisi .....   | 36 |
| Tablo VI. Olguların Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp<br>Almamasına Göre Progresyonsuz Sağkalım Dağılımı ..... | 41 |
| Tablo VII. Olguların İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapisi ile Diğer Prognostik Faktörlerin<br>Karşılaştırılması .....                         | 47 |
| Tablo VIII. Olguların HER 2 Fish Negatif/Pozitif Durumu ile Diğer Prognostik Faktörlerin<br>Karşılaştırılması .....                          | 48 |
| Tablo IX. Olguların NLR Ortanca Değerinin Altında/Üstünde Olması ile Diğer Prognostik<br>Faktörlerin Karşılaştırılması .....                 | 49 |
| Tablo X. Olguların Helikobakter Piloni Negatif/Pozitif Durumları ile Diğer Prognostik<br>Faktörlerin Karşılaştırılması .....                 | 50 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> Erken mide kanserlerinin endoskopik görünümüne göre sınıflandırılması(Bu tümörlerin hepsi T1 N0 M0'dır.) (80).....             | 15 |
| <b>Şekil 2.</b> Olguların Ortalama Yaşam Süresine Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi .  | 37 |
| <b>Şekil 3.</b> Olguların Yaş Durumuna Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi.....  | 37 |
| <b>Şekil 4.</b> Olguların Tümör Lokalizasyon Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği .   | 38 |
| <b>Şekil 5.</b> Olguların Kan Grupları Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği .....   | 39 |
| <b>Şekil 6.</b> Adjuvan Tedavi Almış Olan Hastaların Ortalama Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi .   | 40 |
| <b>Şekil 7.</b> Olguların Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp Almamasına Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği .....  | 41 |
| <b>Şekil 8.</b> Olguların Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp Almamasına Göre Progresyonsuz Sağkalım Grafiği ..... | 42 |
| <b>Şekil 9.</b> Helikobakter Piloni Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği .....   | 43 |
| <b>Şekil 10.</b> Olguların HER 2 FISH Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği.....  | 44 |
| <b>Şekil 11.</b> Olguların HER 2 Ekspresyon Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği   | 45 |
| <b>Şekil 12.</b> Olguların NLR Ortalama Değerine( 3,61) Göre Dağılımı Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği .....                                     | 46 |

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>5-FU</b>       | : 5-Fluorourasil  |
| <b>ABD</b>        | : Amerika Birleşik Devletleri                                       |
| <b>CEA</b>        | : Karsinoembriyjenik Antijen  |
| <b>AFP</b>        | : Alfa Fetoprotein  |
| <b>EMK</b>        | : Erken Mide Kanseri  |
| <b>EMR</b>        | : Endoskopik Mukozal Rezeksiyon                                     |
| <b>H.pilori</b>   | : Helikobakter Piloni   |
| <b>KRT</b>        | : Kemoradyoterapi   |
| <b>KT</b>         | : Kemoterapi  |
| <b>LN</b>         | : Lenf Nodu   |
| <b>MALT</b>       | : Mucosa associated lymphoid tissue                                 |
| <b>NCCN</b>       | : National Comprehensive Cancer Network                             |
| <b>RT</b>         | : Radyoterapi   |
| <b>EGFR/HER-2</b> | : Tip 2 Epidermal Büyüme Faktörü                                    |
| <b>VEGFR-2</b>    | : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptör 2                     |
| <b>WHO</b>        | : Dünya Sağlık Örgütü   |
| <b>GSK</b>        | : Genel Sağlık  |
| <b>PSK</b>        | : Progresyonsuz Sağlık  |
| <b>NLR</b>        | : Nötrofil/Lenfosit Oranı   |
| <b>ECF</b>        | : Epirubisin, Sisplatin, 5-Fluorourasil Kemoterapi Kombinasyonu     |
| <b>DCF</b>        | : Doksetaksel, Sisplatin, 5-Fluorourasil Kemoterapi Kombinasyonu    |
| <b>ECX</b>        | : Epirubisin, Sisplatin, Kapesitabin Kemoterapi Kombinasyonu        |
| <b>FOLFOX</b>     | : 5-Fluorourasil, Oksaliplatin Kemoterapi Kombinasyonu              |
| <b>KAPOX</b>      | : Kapesitabin, Oksaliplatin Kemoterapi Kombinasyonu                 |
| <b>FLOT</b>       | : 5-Fluorourasil, Doksetaksel, Oksaliplatin Kemoterapi Kombinasyonu |
| <b>FOLFİRİ</b>    | : 5-Fluorourasil, İrinotekan Kemoterapi Kombinasyonu                |

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya genelinde yılda yaklaşık 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile kanserlerin yaklaşık % 8' ini oluşturan en sık kanserlerden biridir(1). Dünya genelinde mide kanseri akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra en sık beşinci kanserdir. Mortalite açısından ise akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık üçüncü kanserdir(2). Tüm dünyada akciğer kanseri liderliği alana kadar 1980'lerin ortalarına dek kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni mide kanseriydi(3, 4). Türkiye'de ise erkeklerde en sık beşinci kanser türü iken kadınlarda altıncı kanser türüdür(5). Mide kanseri GLOBOCAN 2018 Türkiye verilerine göre erkeklerde 5. en sık kanser türüdür. Türkiye'de, kanserlerden ölümlerde, akciğer kanserinden sonra %8,6 ile 2. sıradadır. Tüm kanserler içinde ise yeni kanser vakalarının %5,7'sini oluşturmakta olup en yüksek 5. insidansa sahiptir(2).

Son birkaç dekatta dünya genelinde mide kanseri insidansı ve tanı yöntemlerinde gelişmeler, cerrahi tekniklerde ve tıbbi onkoloji tedavi modalitelerindeki gelişmelere paralel olarak dünyadaki mide kanserine bağlı ölüm oranlarında azalma gözlenmiştir. Mortalite hızı 1990 yılında her 100000 kişide 8,86 iken 2005 yılında 5,24'e gerilemiştir(6). Her yüz bin kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında 78/100000 ile ilk sırayı Japonya almaktadır. ABD'de 13/100000, İngiltere'de 22/100000, Türkiye de ise bu oran 11,9/100000 dur(1). Mide kanseri global insidansı bölgesel farklılıklar gösterebilmekte olup, olgularının çoğu Doğu Asya'dan (%58,1), Avrupa'dan (%14,7) ve Latin Amerika'dan (% 7,8) köken almaktadır(7). Son zamanlarda rezektabilite oranlarında artmasına (%60-80) ve postoperatif mortalite oranı %6-14'e düşmesine rağmen 5 yıllık sağkalım oranları %8 ile %26 arasında değişmektedir. Kötü prognoz genellikle lokal ve bölgesel rekürrenslere ve tanının gecikmesine bağlıdır. Birçok retrospektif çalışmada sağkalım ile ilişkili olarak, patolojik, klinik ve tedavi ile ilgili pek çok değişken gösterilmiştir(8). Mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları çoğunlukla düşüktür. 5 yıllık sağkalım oranları Avrupa ve ABD de dahil olmak üzere batı toplumlarında % 25-30'u geçmemektedir(9, 10).

Tüm dünyada son yıllarda mide kanseri insidansında hızlı bir düşüş izlenmektedir. İnsidansdaki düşüşün bazı nedenleri arasında H.pilori, diyet ve çevresel risk faktörlerinin bilincine varılması sayılabilir. ABD gibi insidansı düşük ülkelerde insidansdaki azalma ilk gözlenirken, yüksek insidansa sahip Japonya gibi ülkelerde düşüş daha yavaştır(11). İnsidansda azalma olmasına rağmen dünya nüfusunda yaşlanmaya bağlı olarak her yıl yeni

vaka sayısı artmaktadır. İnsidansdaki düşüş trendi son yıllarda sonlanmış ve genç hastalarda artmaya başlamıştır. Bu sebeple, yakın gelecekte mide kanseri kansere bağlı önemli bir ölüm nedeni olmaya devam edecektir. Mide kanseri insidansı bölgelere göre farklı coğrafi değişiklik göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerikada insidans yüksek iken, Kuzey Amerika, Afrika bölgelerinde daha düşüktür. Mide kanseri yaklaşık %70 oranında gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir(1). Türkiye’de bölgeler arasındaki görülme sıklığı açısından değişiklik mevcut olup, Doğuda, Batı’ya göre daha fazla sayıda mide kanseri vakası görülmektedir(12).

Mide kanserlerinde prognoz üzerine etkili olduğu düşünülen birçok faktör araştırılmıştır. Cinsiyet, yaş, kan grubu, vücut kitle indeksi, tümör lokalizasyonu ve çapı, makroskopik tipi, histolojik farklılaşma derecesi, tümörün evresi, metastatik lenf nodu sayısı, tümör belirteçleri (CEA, Ca 19-9), preop hemoglobin ve albümin düzeyi, uygulanan ameliyat tipi, lenf diseksiyonu, kemoterapi modaliteleri, radyoterapi, mide kanseri hastalarında prognostik faktörler olarak birçok farklı çalışmada araştırılmıştır(13). Tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı ve uzak metastaz varlığına göre belirlenerek evrelemede kullanılan TNM sistemi hastaların prognozunu da öngörür. Ancak, aynı evredeki hastaların bile değişken klinik sonuçlar sergilemesi nedeniyle uzun vadeli sonuçları etkileyen ek faktörler olduğunu göstermektedir(14). Tanı anında evreleme yapılabilen olguların, %41,8’i lokal ileri evrede, %42,4’ü metastatik evrede saptanmıştır. Kadınlara göre erkekler daha geç evrede tanı aldığı görülmüştür. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2016 Türkiye kanser istatistiklerinde, mide kanseri hastalarının %40,7’si bölgesel, % 30,3’ü metastatik evrede tanı almıştır(15).

Mide kanseri tedavisinde, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden biri ya da birkaçı beraber kullanılabilir. Cerrahi mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Hastalık evresi tedavi yaklaşımında en önemli parametredir. Evre I’de tek basına cerrahi tedavi küratif olabilmekle birlikte, evre II ve III’de sadece cerrahi tedavi yeterli olmamaktadır(16). Evre II ve III’de cerrahiden bir süre sonra lokorejyonel nüksler ya da uzak organ metastazları ortaya çıktığı için bu hasta grupları cerrahiye ilave olarak kemoradyoterapi açısından değerlendirilmelidir. Lokorejyonel rezeke edilemeyen tümörler ve uzak organ metastazı bulunan evre IV olgularda, öncelikli tedavi seçeneği kemoterapidir. Bazı hastalarda kemoterapiye, radyoterapi ve gerekirse palyatif cerrahi girişimler eklenebilir(17).

Bu retrospektif çalışmada Mart 2012-Mart 2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma hastanesi Onkoloji polikliniğinde değerlendirilerek metastatik mide kanseri tanısı alan 216 hastanın cinsiyet, yaş ,vücut kitle indeksi,

komorbidite durumları , uygulanan ameliyat tarihi, tanı anındaki evreleri , sigara kullanımı, göç alıp almadığı , aile öyküsü , patolojik özellikleri , helicobakter pylori pozitifliği, mutasyon durumları , her-2 fish pozitifliği, kan grubu, tümör marker düzeyleri, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, ferritin, crp, sedimantasyon, fibrinojen, albumin düzeyleri, aldığı neoadjuvan ve adjuvan tedavileri, aldığı palyatif kemoterapi rejimlerinin genel sağ kalım(GSK) ve progresyonsuz sağ kalım(PSK) süresine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

#### 2.1.1. İnsidans ve Mortalite

Mide kanseri dünya genelinde yılda yaklaşık 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile kanserlerin yaklaşık % 8' ini oluşturan en sık kanserlerden biridir(1). Dünya genelinde mide kanseri akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra en sık beşinci kanserdir. Mortalite açısından ise akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık üçüncü kanserdir(2). Tüm dünyada akciğer kanseri liderliği alana kadar 1980'lerin ortalarına dek kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni mide kanseriydi(3, 4). Türkiye'de ise erkeklerde en sık beşinci kanser türü iken kadınlarda altıncı kanser türüdür(5). Mide kanseri GLOBOCAN 2018 Türkiye verilerine göre erkeklerde 5. en sık kanser türüdür. Türkiye'de, kanserlerden ölümlerde, akciğer kanserinden sonra %8,6 ile 2. sıradadır. Tüm kanserler içinde ise yeni kanser vakalarının %5,7'sini oluşturmakta olup en yüksek 5. insidansa sahiptir(2).

Mortalite hızı 1990 yılında her 100000 kişide 8,86 iken 2005 yılında 5,24'e gerilemiştir(6). Her yüz bin kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında 78/100000 ile ilk sırayı Japonya almaktadır. ABD'de 13/100000, İngiltere'de 22/100000, Türkiye de ise bu oran 11,9/ 100000 dur(1). Mide kanseri global insidansı bölgesel farklılıklar gösterebilmekte olup, olgularının çoğu Doğu Asya'dan (%58,1), Avrupa'dan (%14,7) ve Latin Amerika'dan (% 7,8) köken almaktadır(7). Mide kanseri mortalitesinde sürekli düşüş mevcuttur. Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde yapılan bir mide kanseri mortalite çalışmasında 1980–2005 yılları arasında, gelişmiş Avrupa ülkelerinde, mide kanseri mortalitesinin yıllık değişim oranı -%3-4 olarak gösterilmiştir. Bu değişim, ABD (-%3,6) , Kore (-%4,3), Japonya (%3,5),ve Avusturalya (-%3,7) gibi ülkelerde de benzerdir(18).

Son zamanlarda rezektabilite oranlarında artmasına (%60-80) ve postoperatif mortalite oranı % 6-14'e düşmesine rağmen 5 yıllık sağkalım oranları %8 ile %26 arasında değişmektedir(8). Mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları çoğunlukla düşüktür. 5 yıllık sağkalım oranları Avrupa ve ABD de dahil olmak üzere batı toplumlarında % 25-30'u geçmemektedir(9, 10).

### 2.1.2. Coğrafi Varyasyon

Mide kanseri insidansı bölgelere göre farklı coğrafi değişiklik göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerikada insidans yüksek iken, Kuzey Amerika, Afrika bölgelerinde daha düşüktür. Mide kanseri yaklaşık %70 oranında gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir(1). Türkiye’de bölgeler arasındaki görülme sıklığı açısından değişiklik mevcut olup, Doğuda, Batı’ya göre daha fazla sayıda mide kanseri vakası görülmektedir(12). Mide kanseri Türkiye’de iç anadolu, kuzeydoğu ve doğu bölgelerinde daha sık görülmektedir. Birçok çalışmada bunun nedeni diyet olarak belirtilmektedir. Buralarda tuzlama ve salamura yapma gibi geleneksel yöntemle yemekler pişirilmesi ve servis edilmesi, pişirirken yakıt olarak tezek, odun kömürü ve odun kullanılması nedeniyle yemeklerdeki nitrat ve nitrit düzeyleri ve içme suyundaki nitrit düzeyi anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular nitrat ve nitritten zengin geleneksel yiyeceklerin endemik üst gastrointestinal kanserlerin gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. 16 merkezde 1990-2000 yılları arasındaki 4065 vakadan elde edilen çalışmalar Türkiye’nin doğusu ve batısındaki mide kanserli hastalar arasında cinsiyet, yaş, anemi, tümör yerleşimi ve atrofik gastrit sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. H.pilori doğudaki distal mide tümörlerinde (%65,7) batıya göre (%38,7) daha fazla saptanmıştır(19). Yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgeye göç eden kişilerde, riskin bariz bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. ABD’ye göç eden Japonlarda, göç eden jenerasyonla, ABD doğumlu Japonlar arasında risk açısından belirgin bir düşüş vardır. Bu verilere bakıldığında riskin belirlenmesinde çocukluk ortamının önemli olduğunu göstermektedir(20).

### 2.1.3. Patolojik Varyasyon

Gastrik kanserlerin sınıflamasında en çok Lauren tarafından bulunan histolojik sınıflama kullanılmaktadır. Lauren sınıflamasına göre epidemiyolojisi, etyolojisi ve patogenezi farklı olan iki histolojik alt tip bulunmaktadır(21). Her iki cinsiyette diffüz veya infiltratif tipler eşit sıklıkta görülür. Diffüz tip gençlerde daha sık görülmektedir. Prognozu intestinal tipe göre daha kötüdür. Dünya genelinde mide kanseri sıklığında azalmaya paralel olarak, intestinal tip mide kanserinde de azalma söz konusudur. Diffüz tipin sıklığındaki azalma çok daha yavaş olmuştur. Bazı serilerde diffüz tip mide kanserlerinin sıklığı % 30’u oluşturmaktadır(22).

Diffüz mide kanseri; daha fazla metastatik özelliğe sahip olup, hızlı progrese olur ve kötü prognoza sahiptir. Bazen distal özofagus ve duodenuma da invaze olur, bazen de mide duvarını daha fazla invaze eder ve linitis plastikaya neden olur. CDH1 gendeki somatik mutasyonlar, %40-83 arasında sporadik diffüz mide kanserinde bulunmaktadır.

İntestinal tip mide kanseri; yüksek riskli toplumlarda daha sık, düşük riskli toplumlarda daha az oranda görülür. Çoğunlukla, sporadik olup, heredite, sigara alışkanlığı, diyet, alkol kullanımı gibi çevresel faktörler ile ilgilidir. Son dekatlarda sıklığı azalmaktadır. İntestinal tip mide kanseri, genelde helicobakter pylori ile ilişkilidir ve prognozu, diffüz tip mide kanserine göre daha iyidir. Kronik aktif non-atrofik gastrit → multifokal atrofik gastrit →intestinal metaplazi (genelde komplet) → displazi ve invaziv kansere gidiş olur. İntestinal tip kanserler çoğunlukla, ülseratif kitle halinde, incisura angularis ve buraya komşuluğu bulunan antrum veya korpusda lokalizedir(23).

#### **2.1.4. Tümör Yerleşimi**

Mide kanseri distal ve proksimal bölgelerinden gelişebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, siyahi ırkta ve düşük sosyo-ekonomik düzeyli ülkelerde distal kanserler daha çok görülmektedir. Distal tümörlerin gelişmesinde helicobakter pilori infeksiyonu ve diyet faktörleri majör risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde, beyaz ırkta ve yüksek sosyo-ekonomik düzeyli gruplarda proksimal kanserler daha sık görülmektedir. Proksimal tümörlerin oluşmasındaki risk faktörleri ise gastroözefagial reflü ve obezitedir(24).

İstanbul'da SEER tabanlı mide kanseri verilerinin retrospektif değerlendirildiği 866 olguluk bir diğer çalışmada en sık tümör yerleşim yeri; sırasıyla %31,2 olguda mide korpusu, %26,7'sında mide antrumu ve %25,1'inde kardiadır. Distal mide kanseri proksimal mide kanserine göre yaklaşık 2,5 kat daha fazla bulunmuştur. Tam aksine gelişmiş ülkelerde bu oran proksimal mide tümörleri lehine kaymıştır(25). Tümör yerleşimi konusunda ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada distal/proksimal mide kanseri oranı Türkiye'nin batı bölgesine 2:1, doğu bölgesinde 3:8 oranında bulunurken (26), tam aksine İstanbul'da kardial lokalizasyonlu proksimal mide adenokarsinomlarının distale oranla artışta olduğu, 1999-2002 yılları arasında %7,2 iken, 2007-2010 yılları arasında %22,5'e yükseldiği bildirilmiştir(27). Ülkemizde batı ve doğu bölgelerindeki distal/proksimal mide kanseri oranlarındaki bu farkın, distal bölge tümörlerde rol oynayan

Helikobakter pilori sıklığının batıda, doğu bölgelerine oranla daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(26).

## **2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri**

### **2.2.1. H.Pilori Enfeksiyonu**

Mide kanserinde sağ kalımın iyileşmesi ve mortalitenin azalması için tarama ve erken evrede tanı konması büyük önem arz etmektedir. Kanser gelişimini önlemek için primer yaklaşım olan Helikobakter pilori eradikasyonu önemlidir. Ancak Helikobakter pilori ile enfekte ve premalign lezyonu olan her hastada mide kanseri gelişmediği için tarama programları iyi planlanmalıdır. Ülkelere göre ne zaman ve nasıl tarama programlarının başlayacağı ve yapılacağı farklılık göstermektedir. Sekonder önleyici yaklaşım premalign mide lezyonlarının endoskopi ile taranmasıdır. Endoskopik tarama mide kanseri tanısında altın standarttır. Endoskopik tarama ile erken evre mide kanseri teşhisi sağlanmakta ve mortalite azalmaktadır(28).

Mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde H.pilori enfeksiyonun prevalansı da yüksektir ve gelişmiş ülkelerde H.pilori enfeksiyonundaki azalma mide kanseri insidansında azalmayla sonuçlanmaktadır(29, 30). H.pilori enfeksiyonu mide kardiya kanserinde risk artışına yol açmazken enfeksiyon kardiya dışı kanser riski altı kat artmaktadır(31). Mide kanseri gelişmesinde mevcut metaanalizlerde riskin iki kat arttığı rapor edilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda diyet, sigara ve tuz tüketimi gibi diğer etkenler dikkate alınmamıştır(32).

H.Pilori, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmekte ve amonyakda mide de hücre çoğalmasını uyarıp mutajen etkiyi arttırmaktadır. H.pilori oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerden salgılanan serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler(33).

H. Pilori enfeksiyonu kronik gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT lenfomanın etiyojisinden klinik olarak sorumlu olduğu bilinmektedir(34, 35). H. pilori mide-bağırsak traktında en sık karşılaşılan enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak yarıya yakın kısmının bu bakteri ile enfekte olduğu düşünülmektedir ve enfeksiyonun görülme sıklığı yaş artıkça artmaktadır. H. pilori çocuklarda % 5-27, 50 yaş üstünde ise % 70, ayrıca gelişmekte olan toplumlarda %80- 90'lara kadar ulaşan oranlarda

görülmektedir(34, 36). Helikobakter pilorinin bulaşma yolu net olmamakla beraber bulaşın, genel olarak doğrudan kişiden kişiye temas, oral-oral ve/veya fekal-oral yol ile olduğunu düşündürmektedir. Helikobakter pilori ile enfekte olan kişilerde peptik ülser olma riski %15, mide kanseri olma riski %0.1-1, mide lenfoması olma riski %0.01-0.1 olup, yaklaşık olarak her yıl bir milyon insan H.pilori ile ilişkili hastalıklardan hayatını kaybetmektedir(37). H.pilori enfeksiyonu indirek yolla uzun dönemde neden olduğu hastalıkların ciddi morbidite ve iş gücü kaybı yaratması, malign hastalıklara zemin hazırlaması nedeni ile bu enfeksiyonun tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir(38).

### **2.2.2. Diyet**

Mide kanserinin oluşmasında ve önlenmesinde gıda ve beslenme önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda, Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF) ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (AICR) , uygun diyet ve ilişkili faktörlerle mide kanserinin çoğunlukla önlenebileceği sonucuna varmışlardır. Meyvelerin yanı sıra nişasta içermeyen sebzelerin mide kanserine karşı koruyucu olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Tuz ve konserve gıdaların, mide kanserine yol açtığına dair güçlü kanıt vardır. Yine, biber, işlenmiş et, tütülenmiş gıdalar, ızgara ve mangal etlerinin mide kanserine neden olduğunu ileri süren sınırlı kanıtlar vardır. Biber, işlenmiş et, tütülenmiş gıdalar, ızgara ve mangal etlerinin mide kanserine neden olduğunu ileri süren sınırlı kanıtlar vardır. Soya ve soya ürünlerinin dahil olduğu baklagiller ve selenyum içeren gıdaların, mide kanserine karşı koruyucu olduğunu ileri süren sınırlı kanıtlar vardır. Kanser vakalarının çoğunun, uygun diyet ve ilişkili faktörlerle önlenebileceği tahmin edilmektedir(39). Mide kanseri oranının yüksek olduğu dünyanın birçok alanında tütülenmiş yiyeceklerde bulunan aromatik hidrokarbonlardan örneğin benzo(a)piren suçlanmaktadır(40). Türkiye’de yapılmış olan bir vaka-kontrol çalışmasında turşu ve peynir gibi tuzlu yiyecekler, soslar ve yüksek ısıda pişmiş yemeklerin fazla tüketilmesinin mide kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir(41).

### **2.2.3. Sigara Kullanımı**

Mide kanseri ile sigara arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kanser ve beslenme ile ilgili sigara kullanımı ile mide kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(42). Sigaranın gastrit, ülser ve intestinal metaplazi gibi prekürsör mide lezyonlarının gelişimini indüklediği rapor edilmiştir. Sigara içenlerde H.pilori enfeksiyonu ve gastroduodenal inflamasyon daha yüksek insidanda görülebilmektedir(43). Sigara kullanımının süresi ve

yoğunluğu ile rölatif risk artmaktadır. Fazla miktarda sigara ile birlikte alkol tüketenlerde kardiya dışı mide kanseri riskinin kullanmayanlara göre yaklaşık beş kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda mide kanserinin yaklaşık %18'inin sigara kullanımı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir(44).

#### **2.2.4. Aile Öyküsü**

Mide kanseri vakalarının yaklaşık %10-15'i ailede mide kanseri öyküsü olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Hastaların birinci derece akrabalarında mide kanseri riski yaklaşık 2-3 kat artmaktadır(45). İskandinav ülkelerinde yapılmış olan çalışmasında mide kanseri olan bireyin ikizinde mide kanseri gelişme riskinin 9,9 kat arttığı belirtilmiştir(46). Çalışmalarda birinci derece akrabalar, ikinci ve üçüncü derece akrabalara göre mide kanseri açısından daha yüksek risk taşımaktadır(47). Mide kanserinden ölüm oranı siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazla bulunmuştur(29).

#### **2.2.5. Yaş ve Cinsiyet**

Mide kanseri çoğunlukla ileri yaş grubunda görülmektedir, genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır(48). Gelişmiş ülkelerde tarama yöntemlerinin ve hasta bilincinin artmasına paralel olarak mide kanserinin görülme sıklığı azalırken, genç hastalarda ise görülme sıklığı artmaktadır. Holburt ve ark. Yaptıkları bir çalışmada Los Angeles'da 1970 yılından önce gençlerde mide kanseri sıklığı tüm mide kanserinin %1,8'i iken, 1970 yılından sonra bu oran %4,2 'ye çıkmıştır(49). Mide kanseri hastalarının %2-8'i 40 yaşın altındadır ve bu hastaların çoğu 35-40 yaşları arasındadır(50). Otuz beş yaşın altında ise bu oran % 2-6 civarındadır(50, 51). Mide kanseri yaşlılarda ve erkeklerde daha sık görülmesine rağmen genç hastalarda erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta görülmektedir. 30 yaşın altında ise kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Kadınlarda sık görülmesinin bir nedeni de hastaların bir kısmında tanı öncesi yakın dönemde hamile oldukları saptanması nedeniyle hamileliliğe bağlanmıştır(52). Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir(53). Mide kanseri insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir fakat yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza etkisi nadir olarak saptanmıştır(54).

### **2.2.6. Obezite**

Obez olan kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması net değildir. Aşırı vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir. Ping Yang ve arkadaşlarının mide kanseri ve obezite ilişkisini değerlendirdikleri subgruplara ait verilere göre; obezite ve non kardial mide kanserli hastaların etnik köken araştırmaları yapılmış fakat bir ilişki saptanamamıştır. Buna karşın obezitenin kardial mide kanseri ihtimalini arttırdığı ve Asya kıtası dışındaki kişilerde mide kanseri ihtimalinin yüksek olduğu saptanmıştır(55). Yapılan bir meta analize 9492 mide kanseri hastası incelenmiş ve vücut kitle indeksinin 25' ten büyük olması ile tanımlanan artmış vücut ağırlığının mide kanseri riskinde artmayla ilişkili olduğu ve artan vücut kitle indeksi değeri ile beraber olması durumunda daha da kuvvetlendiği belirtilmiştir(55).

### **2.2.7. Kan Grubu**

Yapılan çalışmalarda mide kanseri gelişme riski A kan grubu olan kişilerde diğer kan gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur(56). Kan gruplarına göre bakıldığında 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak 0 kan grubuna sahip olgularda A grubuna göre daha kötüdür.(57)

### **2.2.8. Anemi, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit ve Monosit Lenfosit Oranları**

Kanserli hastalarda anemi, hastaların prognozunu olumsuz etkileyip yaşam kalitesini düşürmektedir. Anemi ile prognoz ve yaşam kalitesi ters orantılıdır. Bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen aneminin mide kanseri hastalarındaki prognostik önemi konusunda net bir sonuca varılamamıştır(58). Yapılmış olan çeşitli klinik çalışmalar, nötrofil-lenfosit oranı(NLR) ve trombosit-lenfosit ve monosit lenfosit oranlarının mide kanserinin prognozu ile ters orantılı olduğunu bildirmektedir(58). Çalışmalarda NLR değeri yüksek olan malignitelerde tedavinin sonuçlarının daha kötü olduğu, yaşam sürelerinin de daha kısa olduğu tespit edilmiştir. NLR'nin çok sayıda klinik durumda sağ kalım öngörüsünde faydalı olduğunu gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır(59). NLR değeri akciğer, böbrek, over, mesane ve hepatoma gibi kanser hastalarında araştırılmış olup maligniteye özgü yaşam süresi ve genel yaşam süresiyle orantılı olduğu belirlenmiştir(60).

## **2.3. Histopatoloji**

### **2.3.1. Midenin Prekanseröz Lezyonları:**

#### **2.3.1.1. Kronik atrofik gastrit**

Prekanseröz kaskadın ilk basamağı olarak kabul edilen kronik atrofik gastrit normal bez yapısının kaybolması uzamış iltihabi yanıtın sonucudur. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu mononükleer hücre infiltrasyonu, bezlerin bir bir hasarlanması ve bunun yerine bağ dokusunun gelmesi ile atrofi gelişmektedir(61). Kronik atrofik gastritte değişen derecede inflamasyon ve çoğunlukla intestinal metaplazi atrofiye eşlik eder. Birçok retrospektif çalışmalarda mide kanseri ile atrofik gastrit arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. 20 yıl içinde kronik atrofik gastritli hastaların %10'ununda mide kanseri olduğu görülmüştür. Kronik atrofik gastrit; kronik gastrit, pernisiyöz anemi ve mide polibinde de prekürsör lezyondur. Özellikle intestinal tip karsinomlar da kronik atrofik gastrit prekanseröz durum olarak birinci sırada yer almaktadır(62, 63).

#### **2.3.1.2. İntestinal metaplazi**

Mide epitel hücrelerinin yerine intestinal fenotipe glandların görüldüğü mide mukoza alanları içeren multifokal atrofi alanlarına intestinal metaplazi adı verilir. Bu glandlar ilk olarak, özellikle antrum ve korpusun kesişim noktası olan incisura angularis bölgesine denk gelen bölgede görülmeye başlar. Metaplazi odakları boyut ve sayı olarak artarak antrumdan korpus mukozasına kadar yayılım gösterir. Tutulan bölgenin artması kanser riskini daha da artırır. Atrofik ve metaplastik glandlarda normal sekresyon miktarı giderek azaldıkça hipokloridiye ve pepsinojen ve gastrin seviyelerinin azalmasına sebep olur(64). İntestinal metaplazi sıklığı mide kanseri sıklığı gibi yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip karsinomlarda, diffuz tip karsinoma göre intestinal metaplazi sıklığı artmıştır(62, 63).

#### **2.3.1.3. Gastrik displazi**

Noninvazif neoplazi veya intraepitelyal neoplazi olarak da adlandırılan gastrik displazi hücre morfolojisi ve şekil yapısıyla neoplazik fenotiple karakterizedir. Mitotik bölünme sıklığıdır(61). Erken mide kanserlerinde ağır displazi % 40-% 100, ilerlemiş mide kanserlerinde %5-%80, peptik ülserli kişilerde %1 oranında görülmüştür. Yapılan prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin %60-70 oranında gerilediği; orta derecede

displazisi olanlarda %20-40, ağır derecede displazisi olanlarda ise %20-80 oranında kanser geliştiği saptanmıştır(65).

#### **2.3.1.4. Pernisiyöz anemi**

Pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri gelişme oranı normal popülasyona göre 3-4 kat yüksek bulunmuştur. Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit, mide kanseri için ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pernisiyöz anemi hastalarında mide kanseri prevalansı % 1-3'tür. Yapılmış olan çalışmalarda mide kanserli olguların % 2'sinde pernisiyöz anemi olduğu saptanmıştır(66).

#### **2.3.1.5. Hipertrofik gastrit**

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) nadir olup , bu hastalığı olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmekte olup bu hastalarda hem intestinal tip hem de diffüz tipte mide kanseri gelişebilmektedir. (67)

#### **2.3.1.6. Mide polipleri**

Gastrointestinal sistemde mukozadan lümeneye doğru çıkıntı oluşturmuş olan yapılar polipoid lezyon olarak adlandırılır. Endoskopide midede % 2-3 olarak saptanırlar ve çoğunluğu rutin endoskopi sırasında rastlantısal olarak saptanırlar(68). Non-neoplastik polipler neoplastik poliplere göre daha sıktır ve hiperplastik ve fundik gland polip gibi birçok çeşitleri mevcuttur. Familial adenomatöz polipozis, juvenil polipozis veya Peutz-Jeghers sendromu gibi sendromlarla gastrik polipler birliktelik gösterir(69). Adenomatöz polipler neoplastik gastrik poliplerin %10'unu oluştururlar. Histolojik özelliklerine göre tübüler, villöz (papiller), tübulo-villöz (tübulo-papiller) ve pilorik gland adenomu olmak üzere dört ana alt tipe ayrılırlar ve adenokarsinoma ilerleme riski adenomun boyutu ve yapısıyla ilişkilidir. 2 cm'den büyük adenomatöz poliplerin %40'ında adenokarsinom gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada villöz ve tübulo-villöz adenomlarda bu risk %33'lerde iken, tübüler adenomlarda malignite gelişme riski %5 olarak bildirilmektedir(68).

#### **2.3.1.7. Postgastrektomi**

Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri görülme sıklığı artmaktadır. İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin mide kanseri oluşumunda önemli olduğu vurgulanmıştır. Özellikle postoperatif 20 yıldan sonra

risk belirgin olarak artmaktadır(66). Yapılan bir çalışmada tümör içeren opere ve non opere mide mukozalarını değerlendirmiş ve gastrik güdüklerde diğerlerine göre daha yoğun bcl-2 ekspresyonu olduğunu saptamıştır. Bu verilere dayanarak postgastrektomili midelerin diğerlerine göre daha yüksek kanser riski taşıdığı sonucuna varılmıştır(70). Diğer bir çalışmada ise güdükten ve sağlam mideden gelişen karsinomlardaki p53 genindeki değişiklikler incelenmiş ve her iki grupta da birbirine çok yakın değişiklikler saptanmıştır(71).

### **2.3.2. Mide Kanseri Sınıflaması**

Tüm malign mide kanserlerinin %95'ini adenokarsinom oluşturur ve genellikle mide kanseri terimi adenokarsinomu düşündürür. Diğer kısmını lenfoma, karsinoid tümör, leiomyosarkom, adenoskuamoz ve skuamoz hücreli kanserler oluşturmaktadır(72). Mide kanserleri morfolojileri ve histopatolojik özelliklerine göre yıllar içerisinde farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflamalar:

#### **1- Makroskopik görünümüne göre( Borrmann sınıflaması):**

Tip I (polipoid), Tip II (fungiform), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif)

#### **2-Histolojik özelliklerine göre (Lauren sınıflaması):**

İntestinal tip, Diffüz tip

#### **3-Büyüme paternine göre (Ming sınıflaması ):**

Ekspansif tip, İnfiltratif tip

#### **4-İnvazyon derinliğine göre:**

Erken mide kanseri, İlerlemiş mide kanseri

#### **5-Nakamura, Kato ve Hirota sınıflaması**

Diferansiye tip, İndiferansiye tip

#### **6-Tümör lokalizasyonuna göre**

Proksimal tip, Distal tip

## **7-Dünya Sağlık Örgütü (WHO-2010) sınıflamasına göre:**

Papiller Adenokarsinom, Tübüler Adenokarsinom, Müsinöz Adenokarsinom, Taşlı Yüzük Hücreli ve diğerleri (Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom, Hepatoid adenokarsinom, lenfoid stroma ile birlikte olan karsinom, koryokarsinoma, karsinosarkom, Parietal hücreli karsinom, Malign rabdoid tümör, Mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom, Undiferansiye karsinom, Miks adenonöroendokrin karsinom, Endodermal sinus tümör, Embriyonal karsinom, Pür mide yolk sak tümör, Onkositik adenokarsinom) şeklindedir(73).

### **2.3.2.1. Lauren sınıflaması**

Lauren sınıflaması mide kanserini intestinal ve diffüz olarak iki başlık altında sınıflamaktadır, nadir varyantı ise indeterminant (miks) tiptir. Hastaların %54'ünde intestinal tip, %32'sinde diffüz tip, %14'ü ise sınıflandırılmayan tiplerdir(73). İntestinal tip adenokarsinomlar çoğunlukla atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve Helikobakter pilori ile ilişkilidir ve sıklıkla ülserle görünümündedir(74). Diffüz tip adenokarsinomlarda prognoz daha kötüdür ve infiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma (linitis plastika-şişe-matara görünümü) ile karakterizedir. Diffüz tip mide adenokarsinomlarının intestinal tipe oranla daha kısa bir seyir ve daha kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir(75). Son yıllarda, dünya genelinde intestinal ve diffüz tip mide kanseri insidansı azalmıştır, ancak diffüz tipteki düşüş daha kademelidir(76). İntestinal tip yüksek riskli bölgelerde erkeklerde ve yaşlılarda daha sıktır iken diffüz tip ise genç ve bayanlarda daha sık görülmekte A kan grubu ve genetikle ilişkili olduğu düşünülmektedir(43). Diffüz tipte ana sebep E-cadherin ekspresyonunun kaybıdır. Diffüz tip daha fazla metastatik özelliğe sahip kanserler olup, hızlı progresyon gösterir. Mide duvarını intestinal tipe göre daha fazla invaze eder, bazen de distal özofagus ve duodenuma da invaze olur(23).

### **2.3.3. Erken ve İleri Mide Kanseri**

Erken mide kanseri (EMK), 1963 yılında, Japon Mide Kanserini Araştırma Cemiyeti tarafından regional lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza veya submukozaya sınırlı mide adenokarsinomu (T1Nx) şeklinde tanımlanmıştır(77). Bugün ise, cerrahi tedavi sonrası, iyi bir prognozu olan ve batılı araştırmacılar ve Japon cerrahlar tarafından 5 yıllık sağ kalım oranının %90'dan fazla olduğu bildirilen kavram olarak bilinmektedir(78). Erken mide kanserlerinin çoğu küçüktür (2-5 cm) ve genellikle angularis

etrafında küçük kurvaturda yerleşimlidir. Bazen multifokaldır bu da kötü prognoz göstergesidir. Histolojik olarak EMK'lerin çoğu iyi diferansiye olup tübüler veya papiller yapıya sahiptir(73). EMK için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen makroskopik sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır ve bu sınıflamaya göre EMK 3 ana gruba ayrılmakta ayrılmaktadır:

•Tip I polipoid: Tümör mukozal yüzeyin 0,5 cm üzerinde düzgün sınırlı polipoid tümörler

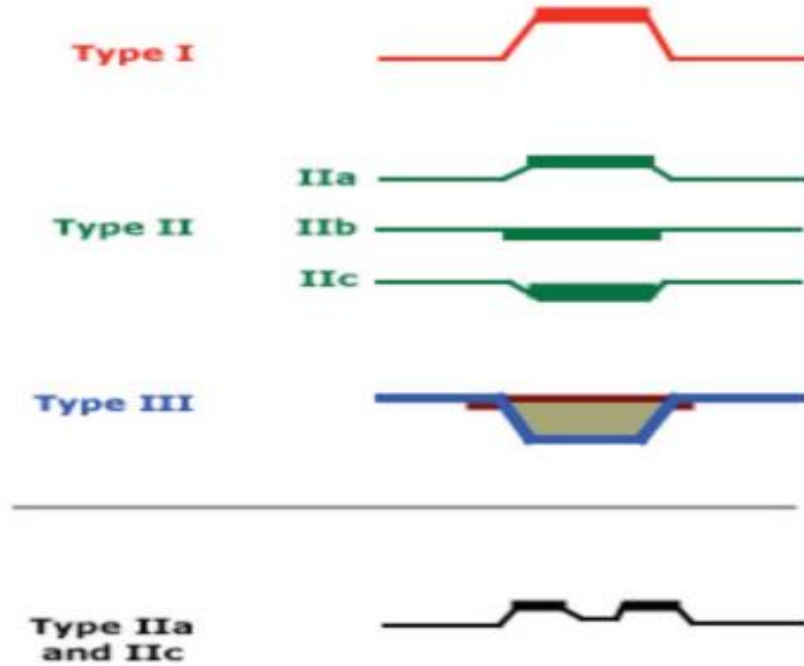
•Tip II süperfisyal:

Ila elevated: Mukozayı kalınlaştıran 0,5 cm den az düz bir elevasyon

Ilb flat: Mukoza yüksekliğinde minimal bir değişiklik var ya da hiç değişiklik yok

Ilc depressed: Yüzeysel ve çok az deprese erozyon

•Tip III ülseratif: Ülser benzer yapı ile karakterize belirgin depresyon(79).



**Şekil 1.** Erken mide kanserlerinin endoskopik görünümüne göre sınıflandırılması(Bu tümörlerin hepsi T1 N0 M0'dır.) (80).

Erken mide kanserlerinin büyük bir kısmının cerrahi tedaviden fayda görmesi ve ileri mide kanserlerinden yaşam sürelerinin dramatik olarak farklı oluşu nedeniyle ayrımı önem taşımaktadır. Erken mide kanserinde tanı ile hastalığın progresyonu arasındaki

beklenen ortalama süre yaklaşık 37 ay olup ileri evre hastalığa progresyonu için 8 yıl gibi bir süre gerekli olabilir(81, 82). Tarama programı uygulanan Japonya’da erken evre mide kanserinin saptanma oranı (%30–50), tarama programı uygulanmayan batı ülkelerinden daha yüksektir. Cerrahi sonrası bu hastaların prognozları çok iyi olduğundan erken evre mide kanserinin doğru bir şekilde tanımlanması oldukça önemlidir(83). Erken evre mide kanseri tüm mide kanserlerinin %4-16’sını oluşturmaktadır. Erken evre mide kanserinde en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumu pozitifliğidir ve lenf nodu pozitiflik oranı %5-20’dir(84, 85).

Japon makroskopik sınıflandırması, özellikle ileri mide kanserinde, temel olarak Borrmann’ın tümörün kaba morfolojik özelliklerine göre yaptığı mide kanseri sınıflandırmasına göre dört ayrı tipe sınıflandırır:

- Tip I: Ülserasyon olmaksızın nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyon
- Tip II: Bir malign ülser veya tepesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümör (ülserovejetan)
- Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsera tümör
- Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşması. (72).

İleri mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı %20’ler civarındadır(43).

#### **2.4. Diferansiyasyon**

Adenokarsinomlar bez yapıların farklılaşma oranına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Grade x: Saptanamayan
- Grade 1: İyi diferansiye (tümörün %95’ini gland dokusu oluşturmaktadır)
- Grade 2: Orta diferansiye (tümörün %50-95’ini gland dokusu oluşturmaktadır)
- Grade 3: Kötü diferansiye (tümörün %49’undan azını gland dokusu oluşturmaktadır)
- Grade 4: İndiferansiye

Tubüler karsinomlar çoğunlukla iyi diferansiye olarak kabul edilirler ve diferansiyasyon açısından derecelendirilmezler. Küçük hücreli karsinomlar ve indiferansiye tümörler grade 4 olarak değerlendirilirler iken taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar diferansiyasyon açısından derecelendirilseler bile genellikle kötü diferansiye olarak derecelendirilirler(72).

## 2.5. Belirti, Bulgu ve Tanı

Erken evre mide kanserlerinin prognozu oldukça iyidir ancak genellikle asemptomatik olduğundan tanıda gecikmeler olmakta ve hastaların yaklaşık %65'i tanı sırasında lokal ileri ya da metastatik evrede saptanmaktadır. Mide kanserinde en sık görülen semptomlar; dispeptik şikayetler, epigastriyumda yanma, iştahta azalma ve erken doymadır. Bu semptomlar çok yaygın görülen gastrit ve peptik ülserde de gözlenebildiğinden, hastalar semptomatik olsa bile geç tanı almaktadır. Kilo kaybı ve laboratuvar tetkikleri sonucu ile saptanan anemi şüpheyi arttırmakta ve invaziv girişime yönlendirerek tanının konmasına yardımcı olmaktadır(24). Proksimal veya gastroözefajial bileşke tümörlerinde yutma güçlüğü görülebilmektedir. Gizli veya nadiren masif gastrointestinal kanama olabilir. 40 yaşın üstünde olmak, yutma güçlüğü, ağrılı yutma, erken doyma, kusma, kilo kaybı, anemi gibi semptomlar alarm semptomlarıdır. Fizik muayenede abdominal hassasiyet, hepatomegali, asit, sarılık, ele gelen lenf nodları örneğin Virchow nodülü (sol supraklavikular alanda görülen lenfadenopati), blumer rafi (rektal tuşede douglasda tümör dokusunun saptanması) ve krukenberg tümörü (kadınlarda overde tümör görülmesi) mide kanseri hastalarında görülebilir. Bütün bu bulgular hastalığın ileri evrede olduğuna işarettir(72, 86).

Aile hikayesi bulunması, kronik peptik ülser ve herhangi bir hastalık sonucunda mide rezeksiyonu yaptırmış olan kişiler mide kanseri açısından risk altında olan gruptadır. Bu kişiler mide kanseri açısından yakından takip edilmelidir. Mide kanserinin yerleşim yerine göre şikayetler değişkenlik gösteriyor olup kardial yerleşimli tümörler yutarken takılma hissi şikayeti oluştururken, prepilorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı ve kusma şikayeti oluşturur. Dispeptik şikayetlerle başvuran hastalar tetkik edildiğinde başka hiçbir bulgu ve kritere bakılmaksızın ortalama % 2 civarında mide kanseri tespit edildiği bilinmektedir(87).

Elektrolit değerlerinde, serum albümin düzeyinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebilmektedir. Tümör belirteçlerinden CEA, CA 19-9, AFP ve CA 125'in mide kanseri tanısında kullanılmasındaki faydalar ile ilgili sonuçlar tutarsız olup yapılan bir çalışmada bu dört belirteçin mide kanserinde tanısındaki duyarlılığı % 69,1 olarak bulunmuştur(88).

Mide kanseri tanısında günümüzde endoskopi altın standart olarak kabul edilmektedir. Midede malign lezyon mevcut ve erken evre mide kanseri düşünülüyorsa Japon Endoskopi Cemiyeti'nin 1962 yılında bildirdiği gruplandırmaya göre, ilerlemiş mide kanseri düşünülüyorsa Borrmann sınıflandırmasındaki lezyonun tipine göre tanı konulmaktadır(89). Endoskopi sırasında, izlenen şüpheli mide ülserlerindende biyopsi alınmalıdır. Mide kanseri tanısında tek bir biyopsinin duyarlılığı % 70 iken, mide kenarı ve tabanından alınan 7 biyopsi ile duyarlılık % 98'in üzerine çıkmaktadır(90). Baryumlu incelemelerle malign mide ülserleri ve infiltratif lezyonlar saptanabilmekte ayrıca erken mide kanserleri görülebilmektedir. Fakat yalancı negatiflik vakaların % 50 kadarında görülebilmektedir(91). Özellikle, baryumlu grafi duyarlılığının % 14 kadar düşük olduğu erken mide kanserinde sorun oluşturmaktadır(92). National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'un önerisi iyi bir hikaye ve fizik muayeneden sonra tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, tüm batın ve göğüs tomografisi gerekirse pelvik tomografi yapılmasıdır. Endoskopi tümörün görüntülenmesi ve biyopsi alınması için gereklidir. Uzak organ metastazı gösterilmemiş ise pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) veya endoskopik ultrasonografi(EUS) de önerilmektedir(93).

## **2.6. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri**

Mide kanseri lokal invazyon ile komşu yapılar ve peritona metastaz yaparken, hematojen yayılım sonucunda uzak organlara metastaz yaparlar. Mide kanserinde hematojen yolla metastaz ilk olarak çoğunlukla karaciğere olur ancak nadiren de olsa karaciğer metastazı olmaksızın uzak metastazlar gelişebilmektedir. Mide kanserinin uzak metastazlarının en sık görüldüğü yerler karaciğer (%49), akciğer (%33), over (%14), kemik (%11) ile servikal ve supraklaviküler (Virchow nodülü) (%8) nodüllerdir(94).

## **2.7. Evreleme**

Günümüzde mide kanseri hastalarının evrelemesinde iki önemli sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Özellikle lenf nodu istasyonlarının tam anatomik lokalizasyonu esasına

dayanan Japon sınıflandırma sistemi, en ayrıntılı olanıdır.(95) Diğeri daha yaygın kullanılan American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi 2002 yılından beri uygulanmaktadır. Bu evreleme sistemi 2010 yılında revize edilmiştir. Bu evrelemeye göre: T tümör invazyon derinliğini, N lenf nodu tutulumunu, M ise metastazı gösterir. TNM sınıflaması aşağıdaki gibidir(96):

**Primer Tümör (T)** T evre tümör invazyonunu gösterir.

Tx: Primer tümör saptanamadı

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: Karsinoma insitu; lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invazedir.

T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invazedir.

T1b: Tümör submukozaya invazedir.

T2: Tümör muskularis propriaya invazedir.<sup>1</sup>

T3: Tümör viseral periton ya da komşu yapılara invaze olmadan subserozal bağ dokuya penetre olmuştur.<sup>2,3</sup>

T4: Tümör seroza (viseral periton) ya da çevre yapılara invazedir.<sup>2,3</sup>

T4a: Tümör serozaya (viseral periton ) invazedir.

T4b: Tümör çevre yapılara invazedir.

<sup>1</sup>: Tümör, muskularis propriayı penetre ederek gastrokolik veya gastrohepatik ligamenti ya da büyük veya küçük omentuma uzanmış ancak visseral peritonu perfor etmemişse T3 olarak sınıflandırılır. Visseral peritonu perfor etmişse T4 olarak sınıflandırılır.

<sup>2</sup>: Midenin komşu yapıları dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak ve retroperitonu içermektedir.

<sup>3</sup>: Duodenum veya özefagusa intramural yayılım midedeki gibi invazyon derinliğine göre sınıflandırılır.

**Bölgesel Lenf Nodları (N)**Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları (hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mezenterik ve paraaortik) uzak metastaz olarak kabul edilmektedir.

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok<sup>1</sup>

N1: 1–2 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N2: 3–6 arası lenf nodunda bölgesel lenf nodu metastazı vardır.

N3: 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N3a: 7–15 arası bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N3b: 16 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

<sup>1</sup>Çıkarılan ve incelenen toplam lenf nodu sayısından bağımsız olarak, bütün incelenen lenf nodları negatif ise N0 olarak tanımlanmalıdır.

#### **Uzak Metastaz (M)**

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pozitif peritoneal sitoloji M1 olarak kabul edilmektedir.

## **Evre Grupları**

|           |   |
|-----------|---|
| Evre 0    | Tis N0 M0                               |
| Evre IA   | T1 N0 M0                                |
| Evre IB   | T2 N0 M0, T1 N1 M0                      |
| Evre IIA  | T3 N0 M0, T2 N1 M0, T1 N2 M0            |
| Evre IIB  | T4a N0 M0, T3 N1M0, T2 N2 M0, T1 N3 M0  |
| Evre IIIA | T4a N1 M0, T3 N2 M0, T2 N3 M0           |
| Evre IIIB | T4b N0 M0, T4b N1 M0, T4a N2 M0, T3N3M0 |
| Evre IIIC | T4b N2 M0, T4b N3 M0, T4a N3 M0         |
| Evre IV   | Herhangi bir T Herhangi bir N M1        |

## **2.8. Tedavi**

### **2.8.1. Cerrahi**

Mide kanserinde primer tümör ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması için primer küratif tedavidir. Küratif rezeksiyon peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf nodlarının tamamının mide dokusu ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır(97). Tümörün komplet rezeksiyonu önerilmekte olup hangi operasyon tipinin (geniş lenfadenektomi ile birlikte subtotal veya total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün hepsinin çıkarılmasıdır. Ancak sadece % 50 hastada hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu yapılabilmektedir(98). Non-küratif rezeksiyonlarda yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılmış olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biridir(99). Japanese Gastric Cancer Association kılavuzuna göre T1a mide kanseri ise, tümör iyi diferansiye ise, eleve tipte <20 mm ise, deprese tipte <10 mm ise, peptik ülserle ilişkisi yok ise ve invazyon mukozaya sınırlıysa endoskopik mukozal rezeksiyon(EMR)

yapılabilir. Mide kanserinde peritoneal yayılım, uzak metastaz, lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) olması durumunda anrezektabl olarak kabul edilir. Metastatik hastalarda kanama olması durumunda, kanamanın semptomatik palyasyonu amacıyla cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Palyatif gastrik rezeksiyon hasta semptomatik olması durumunda yapılmalıdır. Palyatif rezeksiyon esnasında lenf nodu diseksiyonuna gerek yoktur(100).

Proksimal ve 1/3 orta yerleşimli olan mide tümörlerine total gastrektomi yapılması önerilmektedir. Özellikle distal tümörlerle ilgili tartışmalar bulunmaktadır ve bazı cerrahlar distal tümörlere total gastrektomi yapılmasını önermektedir. Ancak tüm mide kanserlerine total gastrektomi yapılmasının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği fakat 5 yıllık sağkalımı etkilemediğini belirten randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Midenin 1/3 distal tümörlerinde mümkünse subtotal gastrektomi önerilmektedir(72, 101). Kılavuzlar, T1b-T3 mide kanserlerinde distal, subtotal veya total gastrektomi önermekte olup T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi ise mümkünse rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır(102).

Mide kanserinin tedavisi konusunda en tartışmalı konusu lenfadenektominin tipi olup Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer -JRS GC)'ne göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına göre lenf bezi diseksiyonları da D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. D0 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir. D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon ise N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir(103). 1995 ve 1996 yıllarında Hollanda Gastrik Kanseri Araştırması ve Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) Araştırmasının yayınladığı D1 ve D2 lenf nodu diseksiyon (LND) 'dan sonraki erken sonuçlara bakıldığında iki çalışmada da D2 diseksiyonundan sonra morbidite ve mortalite oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Özellikle MRC çalışmasında yüksek morbidite, çok büyük oranda orta ve üst tümörler için D2 diseksiyonunun bir parçası olarak yapılmış olan pankreas rezeksiyonları ve splenektomilere bağlıydı. 1999'da, bu iki prospektif randomize çalışmanın uzun dönem sonuçlarına bakıldığında ise D2 LND'den sonra uzun dönem sağkalım avantajının olmadığı bulunmuştur. Genel ve hastaliksız sağkalım veya rekürrens riski açısından uzun vadeli

sonuçlarda bir değişiklik bulunmamıştır. Daha sonraları Hollanda'daki bu araştırmanın 15 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında ise; D2 lenfadenektominin D1 lenfadenektomiden daha düşük lokal bölgesel rekürrens ile (%22'ye karşı %12) ve mide kanseriyle ilişkili ölüm oranlarına (%37'ye karşı %48) bağlı olduğunu göstermiştir. 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla D2 LND'da %29 ve D1 LND'dan sonra %21 olup pankreatosplenektomi uygulanmayan hastalar arasında D2 LND'den sonra sağkalım oranı D1 LND'den sonra olanlara göre anlamlı derecede yüksek (%35'e karşı %22) bulunmuştur(104). Günümüzde mide kanserinin tedavisinde diseksiyon tipi olarak D1, D1+ ve D2 lenf nodu diseksiyonlarının yapılması önerilmektedir. Dutch çalışmasında D2 diseksiyon, splenektomi, pankreatektomi yapılması ve ileri yaş (70 yaş üstü) artmış morbidite ve mortalite ile bağlantılı bulunmuştur(105).

## **2.8.2. Kemoterapi**

Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahi rezeksiyon olmasına karşı çoğu hastada sadece cerrahi yeterli olmamakta ve adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır(93). İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikrometastazları yok etmek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Mide kanseri tedavisinde tanımlanmış bir standart kemoterapi rejimi bulunmamakta olup kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılan ajan 5-fluorourasil (5FU)'dir(106). İleri evre mide kanserinde kullanılan ana ilaç 5-FU dahil pek çok KT ajanının farmakolojisinin daha iyi anlaşılması sayesinde kombinasyon rejimlerinin geliştirilmiştir. Kombinasyon tedavilerinin, ileri evre mide kanserli hastalarda yanıt oranını iyileştirdiği gösterilmiş olup (%30-60) günümüzde ülkemizde en sık kullanılan kombinasyon rejimlerini 5-Fluorourasil-Sisplatin, ECF(Epirubisin, Sisplatin, 5-Fluorourasil)ve DCF(Dosetaksel, Sisplatin, 5-Fluorourasil)oluşturmaktadır(107, 108).

### **2.8.2.1. Neoadjuvan kemoterapi**

Neoadjuvan sistemik KT uygulamasının tümör hacminin azalması sağlanarak rezektabilite oranının artırılması, mikrometastazların yok edilmesi, cerrahi sırasında tümör hücrelerinin abdominal kaviteye kontamine olmasının azaltılması gibi avantajları bulunmakla beraber neoadjuvan tedavinin lokal kontrolü geciktirme, rezeksiyon sınırlarının saptanmasının zorlaşması ve kemoterapiye dirençli klon oluşumuna yol açması gibi olumsuz

etkileri vardır(109). Özellikle uzak metastaza progrese olma olasılığı yüksek olanlar için (yani, T3 / T4 tümörler, preoperatif görüntüleme çalışmalarıyla görünür perigastrik lenf nodları veya linitis plastica olanlar için), ilk ameliyat yerine neoadjuvan tedavi ve ardından adjuvan tedavi önerilmektedir(110).

Yapılmış bir çalışmada cerrahi öncesi 4 kür 5 fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve metotreksat (FAMTX) verilmiş grupla sadece cerrahi yapılmış grup karşılaştırılmış olup ortalama sağkalım neoadjuvan KT almış olan grupta 18 ay iken sadece cerrahi yapılmış olan grupta 30 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmayla neoadjuvan FAMTX verilmesinin yararı gösterilememiştir(111). Başka bir çalışma olan FNLCC ACCORD07-FFCD çalışmasında preoperatif 5-FU/sisplatin KT'sinin progreyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalımı (GSK) arttırdığı bulunmuştur(112). MAGIC çalışmasında ise perioperatif KT olarak epirubisin, sisplatin ve 5-FUf (ECF) tedavisi alan ve cerrahi yapılan grupla sadece cerrahi yapılan grup karşılaştırılmış perioperatif olarak ECF alan grupta tümör boyutu ve evresi azalmış olup progresyonsuz sağkalım (PSK) ve GSK arttırdığı saptanmıştır. 5 yıllık sağkalıma bakıldığında perioperatif KT alan hastalarda % 36 iken sadece cerrahi yapılan hastalarda % 23 olarak saptanmıştır(113). Lowy ve Guo ve ark. yaptığı çalışmalar da neoadjuvan kemoterapi alan hastaların genel yaşam sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır(114, 115). Oysa Valenti ve Biffi ve ark. yaptığı çalışmalar da ise neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi yapılan grup ile standart cerrahi tedavi yapılan grubun genel sağkalım sürelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır(116).

Performans durumu iyi olan ve ağır komorbiditeleri olmayan ve yoğun kemoterapiyi tolere edebilen çoğu hasta için, epirubisin içeren bir rejim (epirubisin, sisplatin ve infüzyonel FU [ECF] veya epirubisin, sisplatin ve kapesitabin [ECX]) gibi yerine FLOT (dosetaksel, oksaliplatin, lökovorin [LV] ve kısa süreli infüzyonel FU) rejimi önerilmektedir. FLOT4-AIO çalışmasında ECF ile karşılaştırıldığında FLOT rejiminin GSK ve PSK da daha iyi sonuçlar vermiştir(110). Düşük performans durumu olan veya iki ve daha fazla komorbiditesi bulunan hastalarda, oksaliplatin, infüzyonel FU ve LV (FOLFOX) ve kapesitabin, oksaliplatin (KAPOX) uygun alternatif rejimlerdir. Performans durumu daha iyi olan ve sınırlı komorbiditesi olan hastalar için, özellikle ilerlemiş hastalığı (T4 veya nod pozitif) olanlar varsa, 28 günlük bir FOLFOX rejimi (tablo 9) veya 21 günlük bir ECF rejimi (tablo 10) önerilmektedir(117).

### 2.8.2.2. Adjuvan kemoterapi

Neoadjuvan tedavi almaksızın küratif mide rezeksiyonu geçirmiş hastalarda, pozitif lenf nodu (patolojik T1N1 hastalığı içeren) tüm hastalar ve patolojik T3-4, N0 hastalığı olanlar için tek başına cerrahi yerine adjuvan tedavi önerilmektedir. Patolojik T2N0 olan hastalarda takip veya riskli hastalarda( Kötü differansiasyon, D2 diseksiyon yapılmayan hastalar, 50 yaş altı hastalar, perinöral invazyon, yüksek grade, lenfovasküler invazon) adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında kemoradyoterapiye ek olarak kemoterapi ve tek başına kemoterapi bulunur. D2 LND yapılmamış hastalarda tek başına kemoterapi yerine kemoradyoterapi artı kemoterapi önerilmektedir. Yeterli lenfadenektomi yapılmış olan hastalar için radyoterapi (RT) yapılmayabilir, ancak kemoradyoterapi artı kemoterapi, özellikle nod pozitif hastalığı olanlar için hala bir seçenektir(118). Küratif cerrahi tedaviye rağmen hastaların yaklaşık % 60'ında bölgesel ve uzak nüks olmaktadır(119). Mide kanserinde postoperatif yaklaşımda standart tedavi olarak 5-Florourasil (FU) bazlı kemoterapi ve eş zamanlı 45 Gy radyoterapi (RT) dir(120, 121).

MAGIC alışması, mide kanseri adjuvan kemoterapi tedavisinde perioperatif kemoterapinin sağ kalım farkının gösterildiği ilk Faz III alışmasıdır. Bu alışmada Evre II ve daha ileri evre (metastatik olmayan) rezektabl mide kanseri hastalarında preoperatif 3 k r ve postoperatif 3 k r olmak üzere kemoterapi ile yalnızca cerrahi tedavi kolları karşılaştırılmıştır. KT kolunda ECF rejimi kullanılmış, 5 yıllık sağ kalım KT kolunda % 42,5'e karşılık % 23 oranında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir(122). CLASSIC çalışmasında evre II ve IIIb mide kanseri olan, küratif cerrahi rezeksiyon ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan 1035 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar cerrahi sonrası gözlem ve KT koluna randomize edilmiştir. Kemoterapi kolunda 21 günde bir Okzaliptatin 130 mg/m<sup>2</sup> ve Kapesitabin 2000 mg/m<sup>2</sup>/gün 1-14/21 gün şeklinde 6 aylık KAPOX protokolü uygulanmış ve üç yıllık hastalısız sağ kalım adjuvan tedavi ile anlamlı şekilde artmış olduğu bulunmuş olup, kemoterapi kolunda %74, gözlem kolunda %59 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada beş yıllık sağkalım da %78'e %69 olarak daha anlamlı bulunmuştur(123).

### 2.8.3. Radyoterapi

Radyoterapi mide kanserinde, cerrahi gibi, lokal kontrolü sağlamak amacıyla verilmektedir. Radyoterapi tedavisi sıklıkla cerrahi sonrası adjuvan uygulama şeklindeyken,

sınırdaki rezektabl hastalarda neoadjuvan tedavi veya operasyona uygun olmayan hastalarda definitif veya palyatif amaçlı da verilebilmektedir(124). Coburn ve arkadaşları Mayıs 2000-Aralık 2003 arasında tanı alan mide kanserli hastaları tespit etmiş ve adjuvan radyoterapi ile evre III ve evre IV, M0 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı sağlandığını bulmuştur(125). Faz 3 ARTIST çalışmasında ise D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif kemoradyoterapinin etkinliğini araştırılmış olup D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar postoperatif kemoradyoterapi ve postoperatif kemoterapi kollarına randomize edilmişler. Rekürrens oranı açısından bakıldığında iki kol arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmanın subgrup analizine bakıldığında lenf nodu tutulumu olan hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım postoperatif kemoterapi ile karşılaştırıldığında kemoradyoterapi (KRT) kolunda daha uzun saptanmıştır. Ancak faz 3 ARTIST-2 çalışmasında D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif kemoradyoterapinin, postoperatif kemoterapiye göre 3 yıllık hastalıksız sağ kalımda bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Bu sebeple, D2 lenf nodu diseksiyonundan daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif kemoradyoterapi (KRT) önerilirken, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sadece postoperatif kemoterapi (KT) önerilmektedir(126).

#### **2.8.4 Hedefe Yönelik Tedaviler**

Mide kanserinde % 7-22 oranında tip 2 epidermal growth faktör (EGFR/HER-2) ekspresyonu bulunmaktadır. Metastatik mide kanserli hastalarda HER-2 ekspresyonu ya da gen amplifikasyonu çalışılmalı ve pozitif olanlar anti HER-2 monoklonal antikoru olan trastuzumab tedavisi alması açısından değerlendirilmelidir(127). HER-2 monoklonal antikoru trastuzumab diğer kemoterapötik rejimlerle (kapesitabin+sisplatin veya CF) verildiği ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) çalışmasında 584 hasta değerlendirilmeye alınmış olup HER-2 ve KT birlikte alanlarda ortalama GSK 13,8 ay sadece KT alanlarda ortalama GSK 11,1 ay olarak bulunmuş ve grade 3-4 yan etki görülme oranları benzer saptanmıştır. HER-2 overekspresyonu olan metastatik ya da ileri mide adenokanserli hastalara trastuzumabın diğer kemoterapötik rejimlerle birlikte verilmesi önerilmektedir(128). ToGA çalışmasında HER-2, ekspresyon oranı proksimal tümörlerde %34, distal yerleşimli tümörlerde %20 olarak, intestinal tip tümörlerde %32,2, diffüz tip tümörlerde %6,1, mikst tümörlerde %20,1 oranında saptanmıştır.(128) Sağkalım avantajı elde edilen ToGA çalışması dışında, lapatinibin 2.basamakta paklitaksele eklendiği randomize faz III TyTAN

çalışması ve birinci basamakta kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonuna eklendiği faz III TRIO-013/LOGIC çalışmaları negatif sonlanmıştır(129, 130). Başka bir monoklonal antikor olan pertuzumabın faz III JACOB çalışmasında metastatik gastrik ve gastroözofagial kanserli hastalarda birinci basamakta kemoterapi ve transtuzumab kombinasyonuna eklenmesi ile anlamlı sağkalım avantajı sağlanmamıştır(131). Bir antikor-ilaç konjugatı olan Transtuzumab emtansin(TDM-1), HER2 pozitif metastatik gastrik veya gastroözofagial bileşke adenokarsinomlu hastalarda ikinci basamakta taksan ile karşılaştırıldığı GATSBY çalışmasında taksana üstünlük gösterememiştir(132). Literatürde birbirinin tersini savunan farklı sonuçlar bulunmakla birlikte, çalışmalarda çoğunlukla HER-2 pozitif tümörlerin Lauren sınıflamasına göre intestinal tip morfoloji sergilediği, iyi-orta derece diferansiye olduğu, proksimal yerleşim gösterdiği, lenf nodu metastazı ve ileri pT evresi ile ilişkili olduğu göze çarpmaktadır(133-135).

VEGFR-2, mide kanseri patogenezinde ve progresyonunda önemli bir rol oynar. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptör 2'ye karşı geliştirilen monoklonal insan antikorunu olan ramucirumab metastatik hastalıkta 2. basamakta paklitakसेle eklendiği RAINBOW çalışmasında istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı elde edilmiştir(136). Bunun dışında birinci basamakta kapesitabin, sisplatin kombinasyonuna bir anti-EGFR monoklonal antikor olan setuksimabın eklendiği faz III EXPAND çalışmasında ve birinci basamakta EOX(epirubisin, oksaliplatin, kapesitabine) rejimine panitumumabın eklendiği REAL-3 çalışmasında sağkalım avantajı elde edilememiştir(137, 138).

## 3. GEREÇ YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Düzeni

Çalışma grubunu 2012-2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran, hastanemizde veya başka bir merkezde metastatik mide kanseri tanısı almış olan 216 hasta oluşturdu. Hastalar ile ilgili bilgilere hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastalara ait hastane dosyaları ve onkoloji birimindeki hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. Metastatik mide kanseri hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, komorbidite durumu, mide kanseri tanı tarihi ve metastatik hastalık tarihi tanı, operasyon tarihleri, operasyonun tipi, diseksiyon tipi, histopatolojik özellikleri, tanı evresi, tümör lokalizasyonları, göç alıp almadığı, sigara kullanımı olup olmadığı, varsa kaç paket/yıl kullandığı, ailede kanser öyküsü ve mide kanseri öyküsü, ailede mide kanserinden ex bulunup bulunmadığı, kan grupları, cea, ca 19-9, ca 15-3, ca 125, afp, ferritin, crp, albumin, fibrinojen, sedimantasyon, hemoglobulin, lökosit, nötrofil, lëndosit, trombosit değerleri, hastalara uygulanmış olan tedavi şekilleri ve kemoterapi protokolleri, lokal nüks ve/veya metastaz tarihi, karaciğer metastaz durumları, metastaz saptanmış olan hastaların aldıkları tedavi şekilleri, polikliniğimize son başvuru tarihleri, güncelleştirilmiş olan son durumları, ölmüş olan hastaların ölüm tarihi ve yaş, cinsiyet, kan grubu, tümör lokalizasyonu, perioperatif ve postoperatif kemoterapi, postoperatif radyoterapi, palyatif kemoterapi alma durumunun genel sağkalıma ve progresyonsuz sağ kalım süresine etkileri araştırıldı. Genel izlem süresi; metastatik hastalık tanı tarihinden hastanın son başvurduğu tarihe kadar geçen süre, genel sağkalım süresi; metastatik hastalık tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre olarak ifade edildi.

### 3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmanın analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki ölçüm değişkenlerine ait temel istatistikler, ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle; nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için  $X^2$  testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla *Mann-Whitney U* ve *Wilcoxon* testleri ve normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için *Student-t* testleri kullanıldı. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve *Cox regresyon* testleri kullanıldı. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi kullanıldı. Çalışma için p değeri 0,05'in altında olan karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### Olguların genel özellikleri:

Çalışmaya tanı anında veya sonrasında metastatik mide kanseri tanısı konan ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takipli 216 olgu alındı. Tablo 1 de de gösterildiği gibi 154'ü (%71,3) erkek, 62'si (%28,7) kadın hasta idi. Erkek kadın oranı 2,48/1'dir. Olguların tanı anındaki ortalama yaşı 65 (18-88) yıl idi. Olguların 65 yaş üstü olan 99 (%45,8), 65 yaş ve altı ise 117 (%54,2) olgu mevcut idi. Olguların tanı anındaki evrelerine bakıldığında; Evre 1 de 2 (%0,9), Evre 2 de 4 (%1,9), Evre 3 de 54 (%25) ve Evre 4 de 156 (%72,2) olgu tanı almıştı. Olguların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 216 olgunun 52'si (%24,0) kardiyada ya da özofagogastrik bileşkede, 29'u (%13,4) korpusta, 87'si (%40,2) antrumda, 7'si (%0,32) pilorda, 7'si (%0,32) linitis plastika, 5'i (%0,23) benign nedenlerle opere olmuş olgularda anastamoz hattında, olguların 29'unda (%13,4) ise tümör lokalizasyonu bilgisine ulaşılamamış ya da net lokalizasyon raporlanamamıştı. Olguların sigara içiciliğine bakıldığında 72'i (%33,3) hiç sigara içmemiş, 20'si (%9,3) hayatının bir döneminde sigara içip sonrasında bırakmış, 82'si (%38,0) aktif sigara içicisi, 42'sinin (%19,4) ise sigara içicilik durumu bilinmiyor idi. Aktif sigara içicilerin içilen sigara/paket yıla baktığımızda 18,55 (5-80) paket/yıl olarak bulundu. Kan grubu bilinen 173 olgunun 84'ü (%38,8) A kan grubu, 54'ü (%25,0) 0 kan grubu, 21'i (%9,7) B kan grubu, 14'ü (%6,4) ise AB kan grubu idi. Tümörün histopatolojik alt türüne göre sınıflandırıldığında olguların; 92'sinde (%42,6) adenokarsinom(alt tipi bilinmeyen), 65'inde (%30,1) diffüz infiltratif tip adenokarsinom, 49'unda (%22,7) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, 4'ünde (%1,9) müsinöz adenokarsinom, 2'sinde (%0,9) nöroendokrin karsinom, 2'sinde (%0,9) adenoskuamöz karsinom, 1'inde (%0,5) skuamöz hücreli karsinom, 1'inde (%0,5) ise mikst adenokarsinom saptandı.

Olgulara neoadjuvan tedavi alma açısından bakıldığında; 10'u (%4,6) neoadjuvan tedavi almış iken, 206'sı (%95,4) neoadjuvan tedavi almamıştı. Neoadjuvan tedavi almış olan olguların aldıkları kemoterapi rejimlerine bakıldığında; 4'ü (%40) DCF (Sisplatin + 5-Fluorourasil + Doseksel), 3'ü (%30) EOX (Epirubisin + Oksaliplatin + Kapesitabin), 2'si (%20) FLOT (5-Fluorourasil + Oksaliplatin + Doseksel), 1'i (%10) ise KAPOX (Kapesitabin + Oksaliplatin) + Trastuzumab almış idi.

Olguların adjuvan tedavi alanlara bakıldığında; erken evre olup veya lokal ileri olan olguların tamamı (43'ü ( %19,9)) adjuvan tedavi almış iken, 173'ü ise ( %80,1 ) metastatik olarak tanı almış olup adjuvan tedavi almamış idi. Adjuvan tedavi almış olan olguların aldıkları kemoterapi rejimlerine bakıldığında; 8'i (%3,7) Sisplatin + Kapesitabin, 6'sı (%2,8) KAPOX ( Kapesitabin + Oksaliplatin) , 5'i (%2,3) FLOT (5-Fluorourasil + Oksaliplatin + Dosetaksel), 4'ü (%1,85) ise Sisplatin + Kapesitabin + Dosetaksel, 3'ü (%1,4) DCF (Sisplatin + 5-Fluorourasil + Dosetaksel), 3'ü (%1,4) FOLFOX (5-fluorourasil + Oksaliplatin), 3'ü (%1,4) ECF (Epirubisin + Sisplatin + 5-Fluorourasil) , 3'ü (%1,4) Kapesitabin oral, 2'si (%0,9) Sisplatin + 5-Fluorourasil, 1'i ( %0,5) KAPOX ( Kapesitabin + Oksaliplatin) + Trastuzumab, 1'i ( %0,5) Sisplatin + 5-Fluorourasil + Transtuzumab, 1 'i (%0,5) Sisplatin + Oksaliplatin + Epirubisin, 1'i (%0,5) FOLFİRİ (5-Fluorourasil + İrinotekan), 1'i (%0,5) sadece 5-Fluorourasil almış iken , 1 (%0,5) olgunun ise aldığı adjuvan kemoterapi rejimi bilinmemekte idi.

Olguların adjuvan radyoterapi alanlara bakıldığında; 23'ü (%10,6) adjuvan radyoterapi almış iken, 193'ü ise (%89,4 ) adjuvan tedavi almamış idi. Opere olmuş olguların diseksiyon tipine baktığımızda; 72'si ( %33,3) D1 diseksiyon, 15'i ( %6,9) D2 diseksiyon, 2'si ( %0,09) D3 diseksiyon, 2'sinin ( %0,09) ise diseksiyon tipi bilinmiyor idi. Olgulardan Evre 4 iken tanı alıp palyatif gastrektomi yapılan 31 (%14,3) iken palyatif gastrektomi yapılmayan 124 (%57,4) olgu mevcut idi.

Olguların birinci basamakda aldıkları palyatif ikili veya üçlü kombinasyon kemoterapi rejimlerine göre bakıldığında 74'ü (%34,2) ikili kombinasyon kemoterapi rejimi almış iken, 60'ı ( %27,7) üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi almış idi. Metastatik mide kanseri tanısı alıp alınan palyatif birinci sıra kemoterapi protokollerine baktığımızda; 31'i ( %17,0) FOLFOX, 31'i ( %17,0) DCF, 24'ü ( %13,2) EOX, 22'si ( %12,1) KAPOX, 17'si (%9,3) Sisplatin + Kapesitabin, 8'i ( %4,4) FOLFOX + Transtuzumab, 6'sı ( %3,3) FLOT, 6'sı ( %3,3) Oral Kapesitabin, 5'i ( %2,7) Karboplatin + Paklitaksel, 5'i ( %2,7) haftalık Paklitaksel, 3'ü ( %1,6) Sisplatin + 5-Fluorourasil, 3'ü ( %1,6) KAPOX + Trabstuzumab, 3'ü ( %1,6) sadece 5-Fluorourasil, 3'ü ( %1,6) Sisplatin + 5-Fluorourasil + Dosetaksel + Transtuzumab, 2'si ( %1,1) Sisplatin + Kapesitabin + Dosetaksel, 2'si ( %1,1) Sisplatin + Kapesitabin + Transtuzumab, 2'si ( %1,1) Karboplatin + 5-Fluorourasil + Dosetaksel, 2'si ( %1,1) Sisplatin + Etoposid, 1'i ( %0,5) Sisplatin + 5-Fluorourasil + Transtuzumab, 1'i (%0,5) FOLFİRİ, 1'i ( %0,5) Karboplatin + Etoposid, 1'i ( %0,5) Sisplatin + Dosetaksel +

Kapesitabin + Transtuzumab, 1'i ( %0,5) ECF, 1'i ( %0,5) Sisplatin + Gemsitabin, 1'i (%0,5) ise Karboplatin + 5-Fluorourasil + Transtuzumab almış idi.

Olguların HER 2 FISH durumuna bakıldığında 216 olgunun 144'ü HER 2 FISH açısından analiz edilebilmiş olup bu olguların 99'u ( %45,8) HER 2 FISH negatif iken 45'i (%20,8) ise HER 2 FISH pozitif olarak saptanmış idi. HER 2 FISH pozitif olan 45 olgunun HER 2 pozitiflik derecesine bakıldığında 12'si ( %5,5) HER 2 2+ pozitif, 33'ü ( %15,2) HER 2 3+ pozitif olarak saptanmış idi. Olguların Helikobakter pilori durumuna bakıldığında 216 olgunun 106'sı helikobakter pilori açısından analiz edilebilmiş olup bu olguların 75'i ( %34,7) helikobakter pylori negatif iken, 31'i ( %14,3) ise helikobakter pilori pozitif olarak saptanmış idi. Olgular mikrosatellit instabilite(MSI) açısından değerlendirildiğinde 7'si (%3,2) mikrosatellit stabil(MSI-L) iken, 209'u (% 96,8) mikrosatellit instabilite açısından bilinmiyor idi.

Olguların Nötrofil/Lenfosit (NLR) oranına bakıldığında 216 olgunun 212 sinin değerine ulaşılmış olup 212 olgunun NLR ortanca değeri 3,61 olarak saptanmıştır. NLR değeri minimum 0,53 maksimum 26,63 olarak saptanmıştır. 212 olgunun 105'i ( %48,6) NLR değeri ortanca değeri altında saptanmış iken, 107'sinin ( %49,5) ise NLR değeri ortanca değerinin üstünde saptanmıştır. Olguların genel özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo I.** Olguların Genel Özelliklerine Göre Dağılımı

|                        |                              | N(%)          |
|------------------------|------------------------------|---------------|
| Yaş                    | 65yaş>                       | 99 (%45,8)    |
|                        | 65yaş≤                       | 117 (% 54,2)  |
| Cinsiyet               | Erkek                        | 154 (%71,3)   |
|                        | Kadın                        | 62 (% 28,7)   |
| Sigara                 | Aktif İçici                  | 82 (% 42,0)   |
|                        | Eski İçici                   | 20 (% 9,3)    |
|                        | İçmemiş                      | 72 (% 33,3)   |
|                        | Bilinmeyen                   | 42 (% 19,4)   |
| Neoadjuvan KT          | Almış                        | 10 (% 4,6)    |
|                        | Almamış                      | 206 (% 95,4 ) |
| Palyatif Gastrektomi   | Olmuş                        | 31 (% 14,3)   |
|                        | Olmamış                      | 124 (% 57,4)  |
| Diseksiyon Tipi        | D1                           | 72 (% 33,3)   |
|                        | D2                           | 15 (% 6,9)    |
|                        | D3                           | 2 (% 0,09)    |
| Adjuvan KT             | Almış                        | 43 (% 19,9)   |
|                        | Almamış                      | 173 (% 80,1 ) |
| Adjuvan RT             | Almış                        | 23 (% 10,6)   |
|                        | Almamış                      | 193 (% 89,4 ) |
| HER 2 Fish             | Negatif                      | 99 (% 45,8)   |
|                        | Pozitif                      | 45 (% 20,8)   |
|                        | Bilinmeyen                   | 72 (% 33,3)   |
| Her2 Ekspresyon durumu | Her2+2                       | 12 (% 5,5)    |
|                        | Her2+3                       | 33 (% 15,2)   |
| Helikobakter Piloni    | Pozitif                      | 31 (% 14,3)   |
|                        | Negatif                      | 75 (% 34,7)   |
|                        | Bilinmiyor                   | 110 (% 51,0)  |
| KT rejimi              | 2'li KT rejim                | 74 (% 34,2)   |
|                        | 3'lü KT rejim                | 60 (% 27,7)   |
| NLR                    | Ortalama(3,61) e Göre Düşük  | 105 (% 48,6)  |
|                        | Ortalama(3,61) e Göre Yüksek | 107 (% 49,5)  |
|                        | Bilinmiyor                   | 4 (% 1,9)     |
| Tanı Anındaki Evre     | Evre 1                       | 2 (% 0,9)     |
|                        | Evre 2                       | 4 (% 1,9)     |
|                        | Evre 3                       | 54 (%25,0)    |
|                        | Evre 4                       | 156 (%72,2)   |

|                                |   |              |
|--------------------------------|---|--------------|
| Kan Grubu                      | 0 Kan Grubu   | 54 (% 25,0)  |
|                                | A Kan Grubu   | 84 (% 38,8)  |
|                                | B Kan Grubu   | 21 (% 9,7)   |
|                                | AB Kan Grubu  | 14 (% 6,4)   |
|                                | Bilinmeyen  | 43 (% 20,1)  |
| Tümör Lokalizasyonu            | Kardia/GEJ  | 52 (% 24,0)  |
|                                | Korpus  | 29 (% 13,4)  |
|                                | Antrum  | 87 (% 40,2)  |
|                                | Pilor   | 7 (% 0,32)   |
|                                | Benign Nedenlerle Opere Olmuş Hastalarda Anastamoz Hattında | 5 (% 0,23)   |
|                                | Linitis Plastica  | 7 (% 0,32)   |
|                                | Bilinmeyen  | 29 (% 13,4)  |
| Tümör Histolojisi              | Adenokarsinom(Alt Tipi Bilinmeyen)                          | 92 (% 42,6)  |
|                                | Diffüz İnfiltratif Tip Adenokarsinom                        | 65 (% 30,1)  |
|                                | Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom                           | 49 (% 22,7)  |
|                                | Müsinöz Adenokarsinom                                       | 4 (% 1,9)    |
|                                | Nöroendokrin Karsinom                                       | 2 (% 0,9)    |
|                                | Adenoskuamöz Karsinom                                       | 2 (% 0,9)    |
|                                | Skuamöz Hücreli Karsinom                                    | 1 (% 0,5)    |
|                                | Miskit Adenokarsinom  | 1 (% 0,5)    |
| Mikrosatellit İnstabilite(MSI) | Mikrosatellit Stabil(MSI-L)                                 | 7 (% 3,2)    |
|                                | Bilinmeyen  | 209 (% 96,8) |

Olguların labaratuvar değerlerine bakıldığında 216 olgunun hepsinin tüm kan değerlerine çeşitli sebeplerle ulaşamamış olup ortalama değerlerine bakıldığında; 197 olgunun CEA değeri 4,88 (0,91-3282,27) , 199 olgunun CA-19.9 değeri 17,9 (2,0-67459,0), 181 olgunun CA-125 değeri 34,3 (2,0-729,3), 167 olgunun CA-15.3 değeri 16,1 (3,03-1035,4), 165 olgunun AFP değeri 2,77 (1,0-69564,71), 181 olgunun C-reaktif protein(CRP) değeri 24,2 (1,0-829,0), 216 olgunun hemoglobin değeri 11,3 (6,4-16,9), 211 olgunun lökosit değeri 7800 (1280-161101), 211 olgunun nötrofil değeri 5200 (1000-27920), 212 olgunun lenfosit değeri 1590 (330-10000), 212 olgunun trombosit değeri 284000 (76000-833000), 216 olgunun albumin değeri 3,5 (1,8-5,3), 105 olgunun fibrinojen değeri 364,90 (79,5-930,0), 138 olgunun sedimantasyon değeri 39,5 (3,0-131,0), 133 olgunun ferritin değeri ise 70,95 (1,0-24133,1) idi(Tablo 2).

**Tablo II.** Olguların Laboratuvar Değerlerinin Ortalama Değerleri

|                   | HASTA SAYISI | ORTALAMA DEĞER | MİNİMUM | MAKSİMUM |
|-------------------|--------------|----------------|---------|----------|
| CEA               | 197          | 4,48           | 0,91    | 3282,27  |
| CA-19.9           | 199          | 17,9           | 2,0     | 67459,0  |
| CA-125            | 181          | 34,3           | 2,0     | 729,3    |
| CA-15.3           | 167          | 16,1           | 3,03    | 1035,4   |
| AFP               | 165          | 2,77           | 1,0     | 69564,71 |
| C-REAKTİF PROTEİN | 181          | 24,2           | 1,0     | 829,0    |
| HEMOGLOBİN        | 216          | 11,3           | 6,4     | 16,9     |
| LÖKOSİT           | 211          | 7800           | 1280    | 161101   |
| NÖTROFİL          | 211          | 5200           | 1000    | 27920    |
| LENFOSİT          | 212          | 1590           | 330     | 10000    |
| TROMBOSİT         | 212          | 284000         | 76000   | 833000   |
| ALBUMİN           | 216          | 3,5            | 1,8     | 5,3      |
| FİBRİNOJEN        | 105          | 364,90         | 79,5    | 930,0    |
| SEDİMENTASYON     | 138          | 39,5           | 3,0     | 131,0    |
| FERRİTİN          | 133          | 70,95          | 1,0     | 24133,1  |

Olguların yaşadığı yerlere bakıldığında bunların 189(%87,5)'u Aydın , 27(%12,5)'si Aydın dışında idi(Tablo 3). Aydın'ın ilçelerine göre dağılıma baktığımızda ise olgularına 6 (% 3,17)'sı Bozdoğan, 15'i (% 7,90) Çine, 10'u ( % 5,20) Didim, 61'i (% 32,2) Efeler, 4'ü (% 2,11) Germencik, 7'si (% 3,70 ) İncirliova, 1'i (% 0,52) Karacasu, 2'si (% 1,05) Karpuzlu, 9'u (% 4,76 ) Koçarlı, 4'ü (% 2,11 ) Köşk, 14'ü (% 7,40) Kuşadası, 17'si (% 8,99) Nazilli, 34'ü (% 17,98) Söke, 5'i (% 2,64) Sultanhisar idi(Tablo 4). En sık grülen iki ilçe olan Efeler ve Söke'nin sağkalım açısından karşılaştırılmasına bakıldığında Efeler 11,7 ay, Söke 12,2 ay olarak saptandı. Efeler ve Söke arasında sağkalım süresi(12,2 aya 11,7 ay) olarak fark olsada istatistiksel açıdan sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,967).

**Tablo III.** Olguların Yerleşim Yerine Göre Dağılımı

|                   | <b>SAYI</b> | <b>YÜZDE</b> |
|-------------------|-------------|--------------|
| <b>AYDIN</b>      | 189         | 87,5         |
| <b>AYDIN DIŞI</b> | 27          | 12,5         |
| <b>TOPLAM</b>     | 216         | 100,0        |

**Tablo IV.** Olguların Yerleşim Yerine (Aydın İçi) Göre Dağılımı

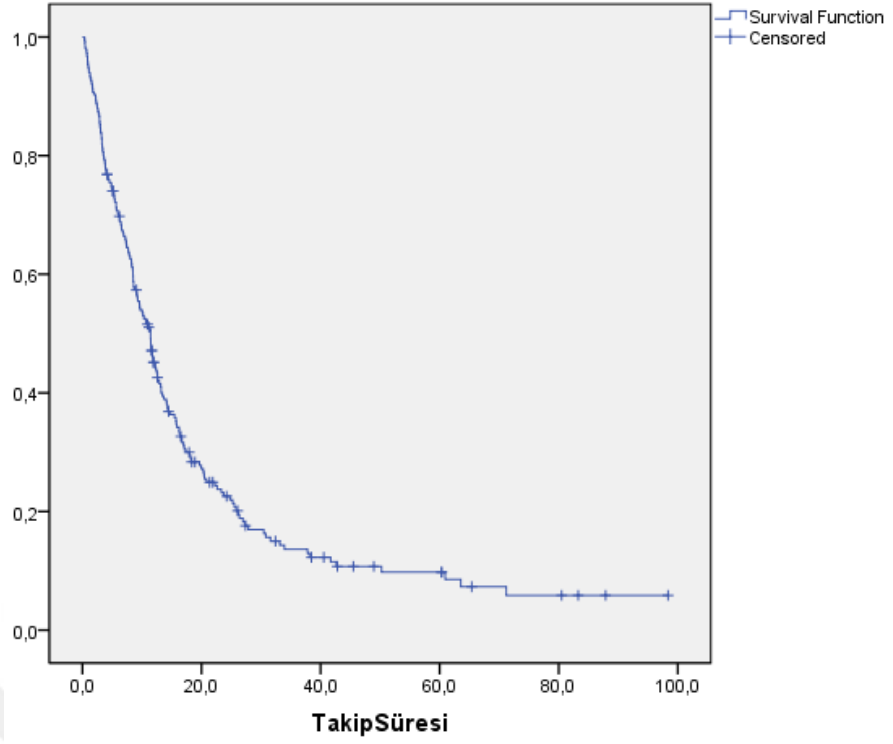
|                    | <b>SAYI</b> | <b>YÜZDE</b> |
|--------------------|-------------|--------------|
| <b>BOZDOĞAN</b>    | 6           | 3,17         |
| <b>ÇİNE</b>        | 15          | 7,90         |
| <b>DİDİM</b>       | 10          | 5,20         |
| <b>EFELER</b>      | 61          | 32,2         |
| <b>GERMENCİK</b>   | 4           | 2,11         |
| <b>İNCİRLİOVA</b>  | 7           | 3,70         |
| <b>KARACASU</b>    | 2           | 1,05         |
| <b>KARPUZLU</b>    | 2           | 1,05         |
| <b>KOÇARLI</b>     | 9           | 4,76         |
| <b>KÖŞK</b>        | 4           | 2,11         |
| <b>KUŞADASI</b>    | 14          | 7,40         |
| <b>NAZİLLİ</b>     | 17          | 8,99         |
| <b>SÖKE</b>        | 34          | 17,98        |
| <b>SULTANHİSAR</b> | 5           | 2,64         |
| <b>TOPLAM</b>      | 189         | 100,0        |

**Ortalama Yaşam Süresi Analizi:**

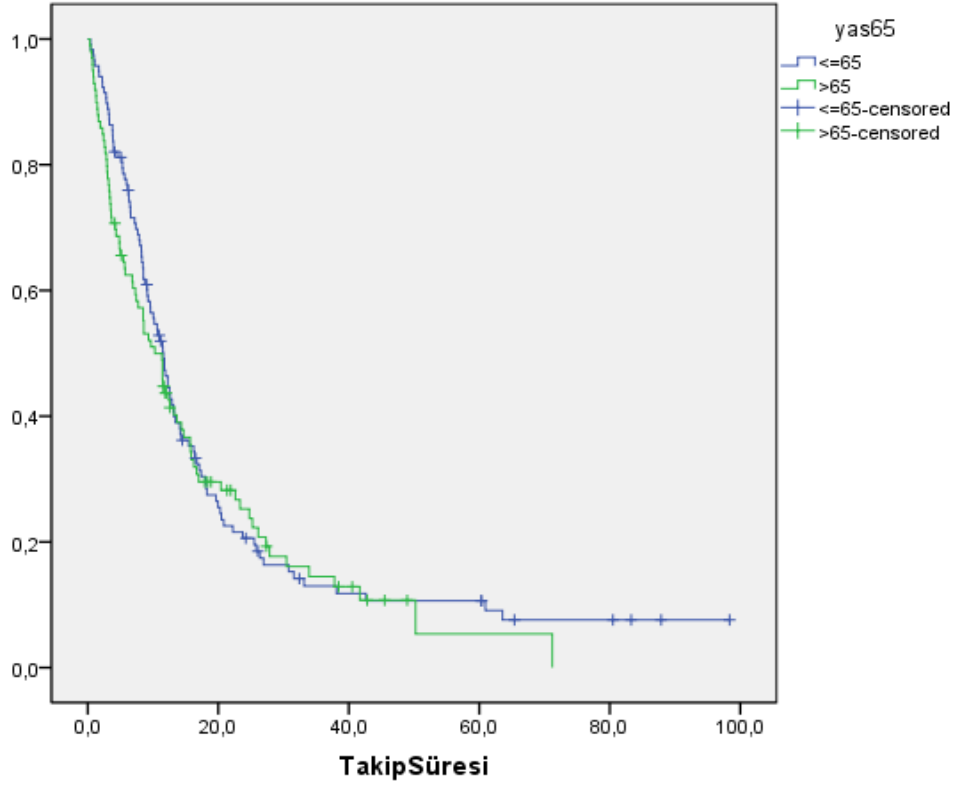
Olguların prognostik faktörlere göre ortalama sağkalım süreleri Tablo 5 de özetlenmiştir. 216 olgunun ortalama takip süresi 10,6 (0,3-98,4) ay ve ortalama yaşam süresi 11,4 (9,6-13,2) ay olarak saptanmıştır(Şekil 2). Olguların 65 yaş üstü ve altında göre sağkalımına bakıldığında 65 yaş üstünde ortalama sağkalım süresi 10,3 (7,4-13,1) ay, 65 yaş ve altında ise 11,6 (9,7-13,4) ay olarak saptandı. 65 yaş ve altında olan olguların 65 yaş üstünde olan olgulara göre 11,6 aya 10,3 ay olarak genel sağkalım daha uzun olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p=0,554$ )(Şekil 3).

**Tablo V.** Prognostik Faktörlerin Ortalama Sağkalım ile İlişkisi

| Parametreler   |   | Genel Ortalama Sağkalım (Ay) | Minimum-Maksimum (Ay) | P değeri |
|--|---|------------------------------|-----------------------|----------|
| Yaş  | 65 Yaş Üstü   | 10,3                         | 7,4-13,1              | P=0,554  |
|  | 65 Yaş ve Altı  | 11,6                         | 9,7-13,4              |          |
| HER2 FISH  | Negatif   | 11,0                         | 9,0-12,9              | P=0,042  |
|  | Pozitif   | 15,7                         | 11,4-19,9             |          |
| HER 2 Ekspresyon Derecesi  | HER 2 2+  | 13,2                         | 11,2-15,2             | P=0,387  |
|  | HER 2 3+  | 16,2                         | 11,8-20,6             |          |
| Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp Almaması | İkili Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alan                  | 10,6                         | 8,6-12,6              | P=0,390  |
|  | Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alan                   | 12,5                         | 10,7-14,3             |          |
| Helikobakter Piloni  | Negatif   | 12,6                         | 10,3-14,9             | P=0,746  |
|  | Pozitif   | 8,4                          | 5,5-11,3              |          |
| Kan Grubu  | 0 Kan Grubu   | 16,4                         | 8,2-24,5              | P=0,001  |
|  | A Kan Grubu   | 11,4                         | 7,8-14,9              |          |
|  | B Kan Grubu   | 9,1                          | 6,7-11,4              |          |
|  | AB Kan Grubu  | 9,6                          | 1,4-17,9              |          |
| Tümör lokalizasyonu  | Kardia /GEJ   | 11,3                         | 7,7-15,0              | p=0,644  |
|  | Korpus  | 11,9                         | 8,8-14,9              |          |
|  | Antrum  | 11,6                         | 8,9-14,3              |          |
|  | Pilon   | 4,5                          | 0-11,2                |          |
|  | Benign Nedenlerle Opere Olmuş Hastalarda Anastamoz Hattında | 13,2                         | 0-28,1                |          |
|  | Linitis Plastica  | 4,3                          | 1,0-7,5               |          |
| NLR Ortanca Değerine( 3,61) Göre   | NLR Değeri Ortalama(3,61)'in Altında Olanlar                | 12,9                         | 10,6-15,1             | P=0,009  |
|  | NLR Değeri Ortalama(3,61)'in Üstünde Olanlar                | 8,5                          | 5,9-11,0              |          |
| Ortalama Sağkalım  | Tüm Olgular   | 10,6                         | 0,3-98,4              |          |
| Adjuvan Tedavi   | Almış   | 22,9                         | 11,1-34,8             |          |

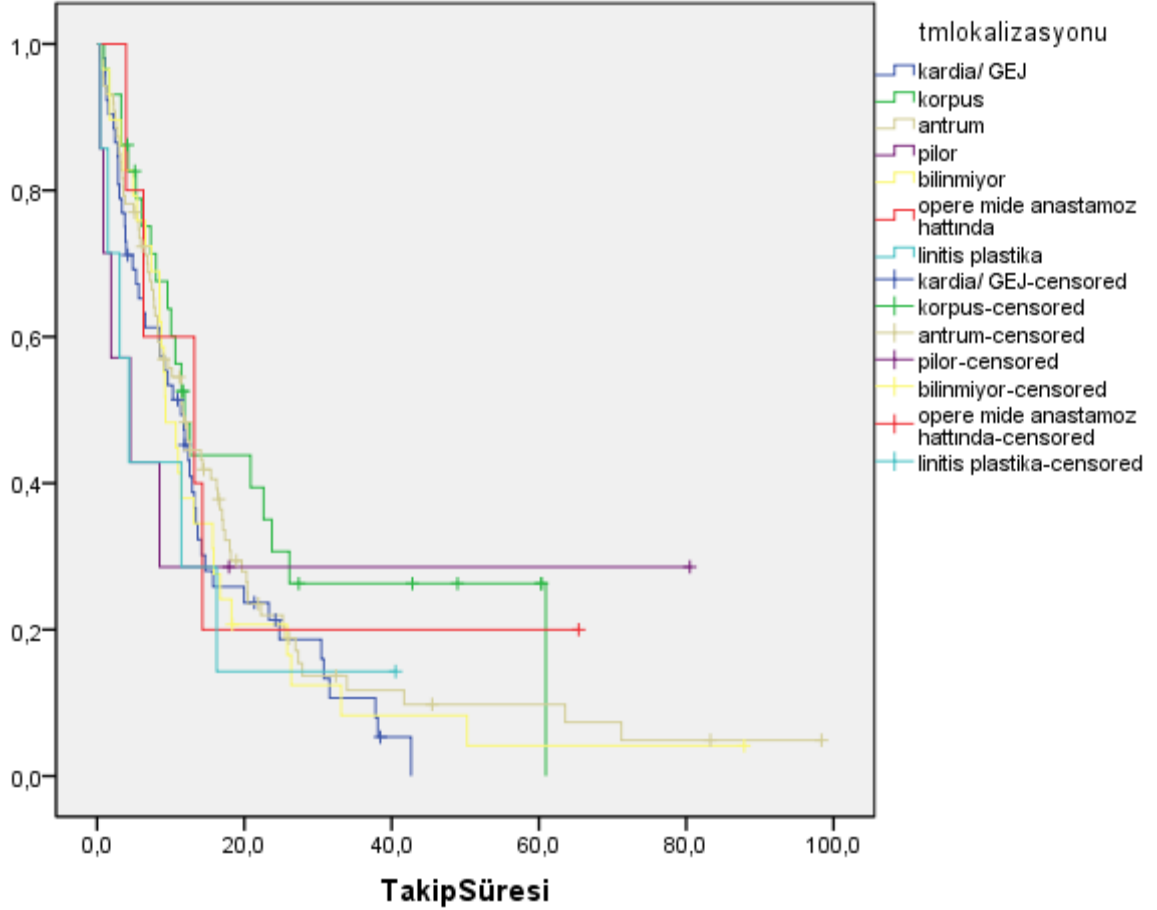


Şekil 2. Olguların Ortalama Yaşam Süresine Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 3. Olguların Yaş Durumuna Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi

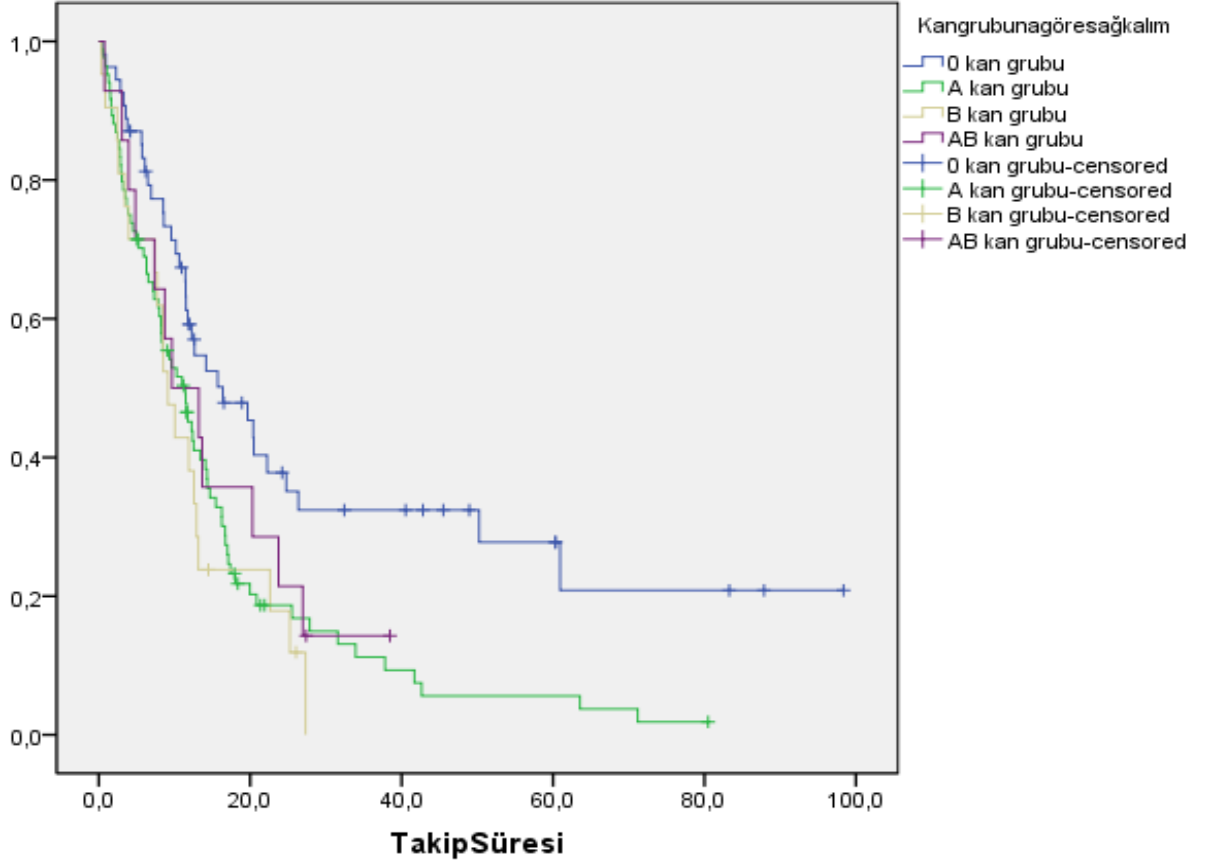
Lokalizasyona göre ortalama sağkalım sürelerine bakıldığında kardial/özofagogastrik bileşkede 11,3 (7,7-15,0) ay, korpusta 11,9 (8,8-14,9) ay, antrumda 11,6 (8,9-14,3) ay, pilor da 4,5 (0-11,2) ay, benign nedenlerle opere olup anastamoz hattında tümör gelişenlerde 13,2 (0-28,1) ay, linitis plastika da ise 4,3 (1,0-7,5) ay olarak saptandı. Tümör lokalizasyonu ile ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu( $p=0,644$ )(Şekil 4).



Şekil 4. Olguların Tümör Lokalizasyon Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği

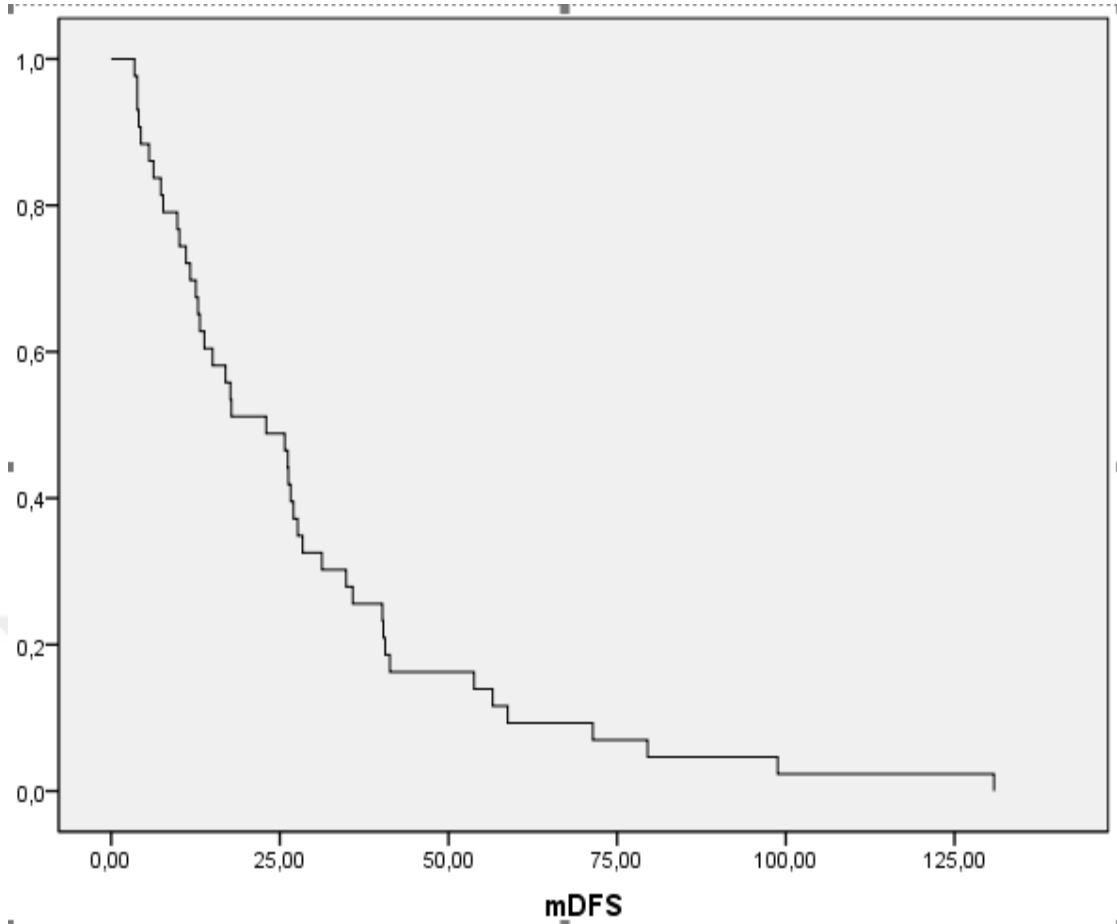
Kan gruplarına göre ortalama sağ kalıma bakıldığında A kan grubuna sahip olgularda 11,4 ( 7,8-14,9) ay, 0 kan grubuna sahip olgularda 16,4 (8,2-24,5) ay, B kan grubuna sahip olgularda 9,1 (6,7-11,4) ay, AB kan grubuna sahip hastalarda ise 9,6 (1,4-17,9) ay olarak saptandı. Kan gruplarına göre ortalama sağkalıma bakıldığında 0 kan grubuna sahip bireylerin A kan grubuna göre sayısal olarak 16,4 aya 11,4 ay daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı olarak ortalama sağ kalım daha uzun

bulunmuştur( $p=0,001$ ). 0 kan grubuna sahip bireylerin B kan grubuna göre sayısal olarak 16,4 aya 9,1 ay olarak daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı olarak ortalama sağ kalım daha uzun bulunmuştur( $p=0,011$ ). Diğer kan grubu karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır( Şekil 5).



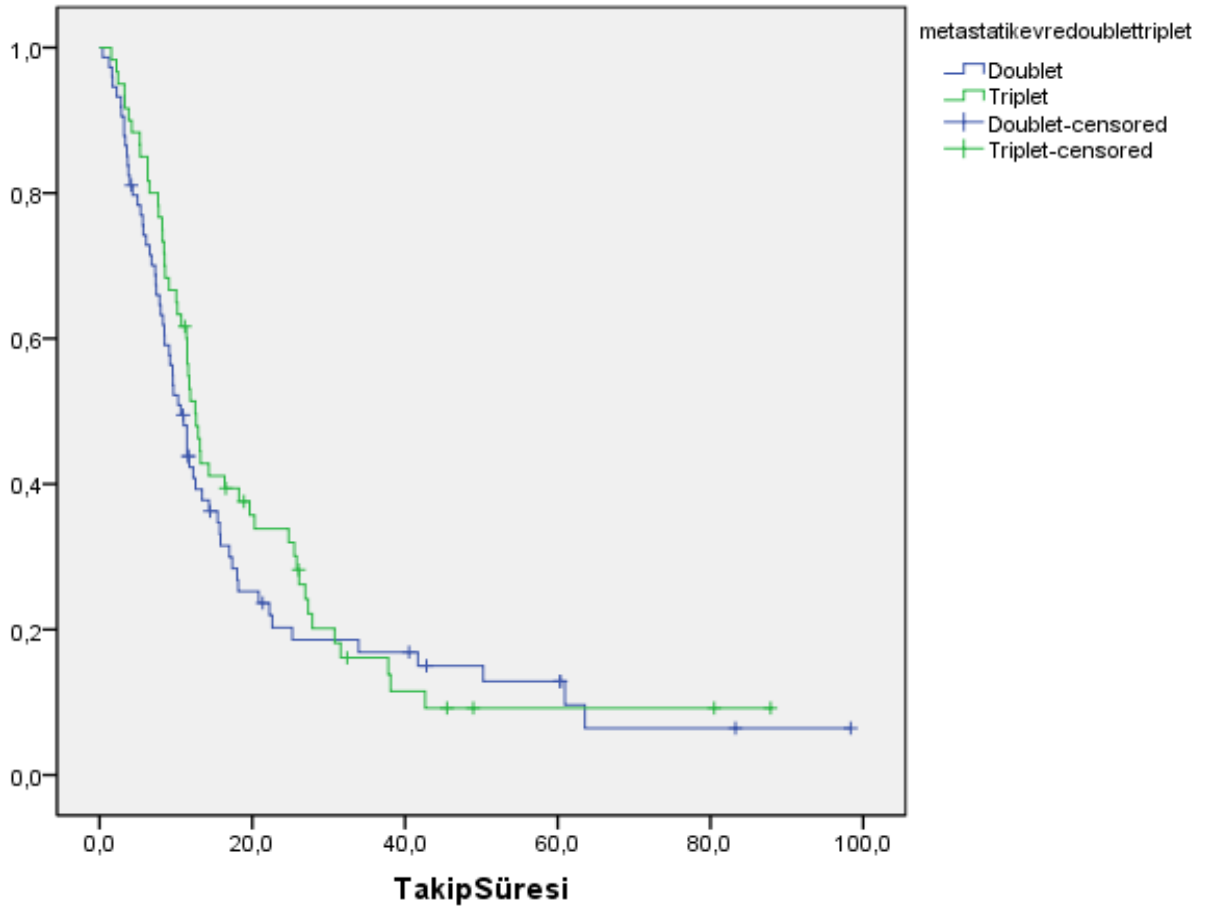
Şekil 5. Olguların Kan Grupları Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği

216 olgudan 43'ü erken evrede veya lokal ileri evrede tanı almış olup 43 olgunun tamamı adjuvan kemoterapi almış olup bu olguların ortalama sağ kalımına bakıldığında 22,9 ay olarak bulunmuştur(Şekil 6).



**Şekil 6.** Adjuvan Tedavi Almış Olan Hastaların Ortalama Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

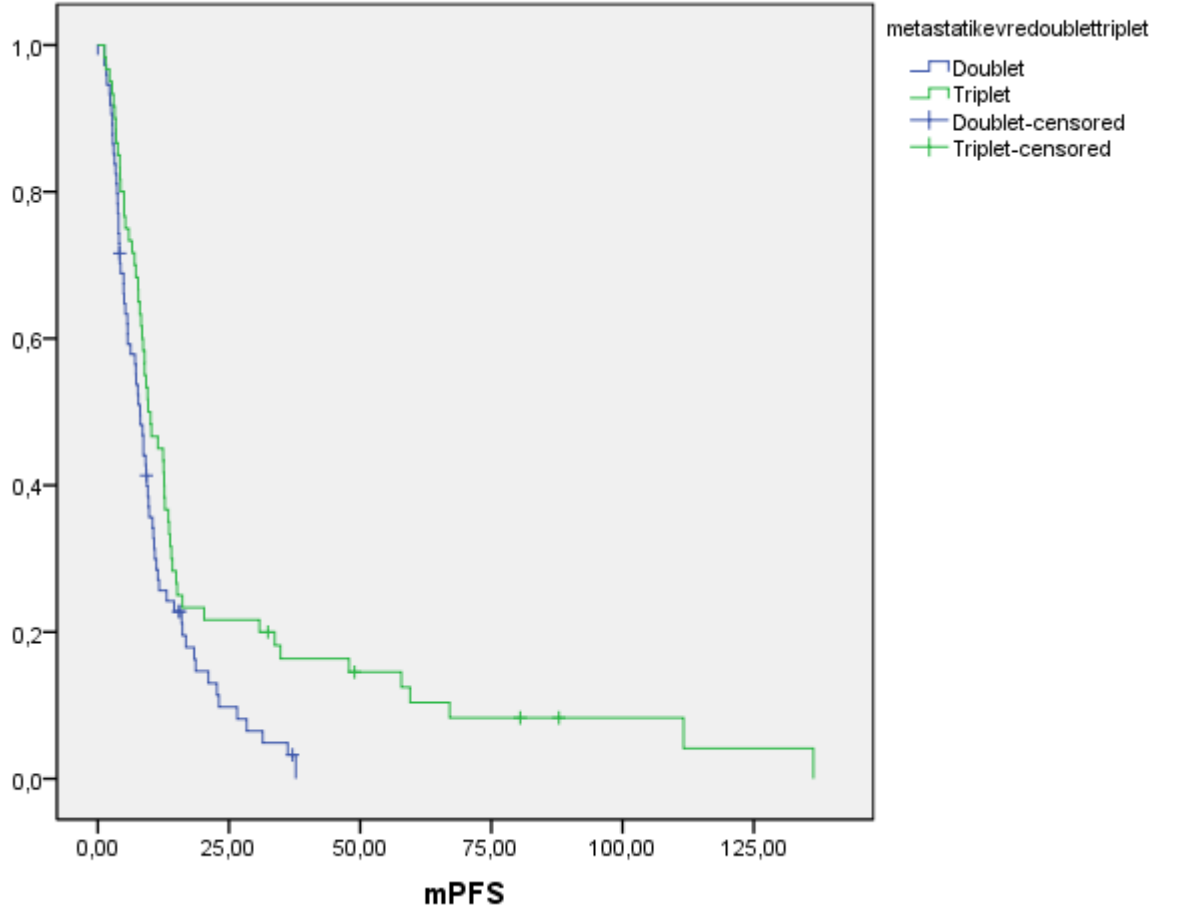
Olguların birinci basamakda aldıkları palyatif ikili ve üçlü kombinasyon kemoterapi rejimlerine göre bakıldığında 74'ü ( %34,2) ikili kombinasyon kemoterapi rejimi almış iken, 60'ı ( %27,7) üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi almış idi. İkili kombinasyon kemoterapi rejimi alan hastaların ortalama sağkalımına bakıldığında 10,6 (8,6-12,6) ay, üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi alanlarda 12,5 (10,7-14,3) ay olarak saptandı. Üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi alanlar ikili kombinasyon kemoterapi rejimi alanlara göre 12,5 aya 10,6 ay olarak göre sağkalım farkı olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p=0,390$ )(Şekil 7). İkili kombinasyon kemoterapi rejimi alan hastaların progresyonsuz sağkalımına bakıldığında 8,0 (6,6-9,5) ay, üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi alanlarda 9,5 (6,3-12,7) ay olarak saptandı. Üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi alanlar ikili kombinasyon kemoterapi rejimi alanlara göre 9,5 aya 8,0 ay olarak göre progresyonsuz sağkalım farkı mevcut olmakla birlikte istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı( $p=0,016$ ) (Tablo 6) (Şekil 8).



Şekil 7. Olguların Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp Almamasına Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği

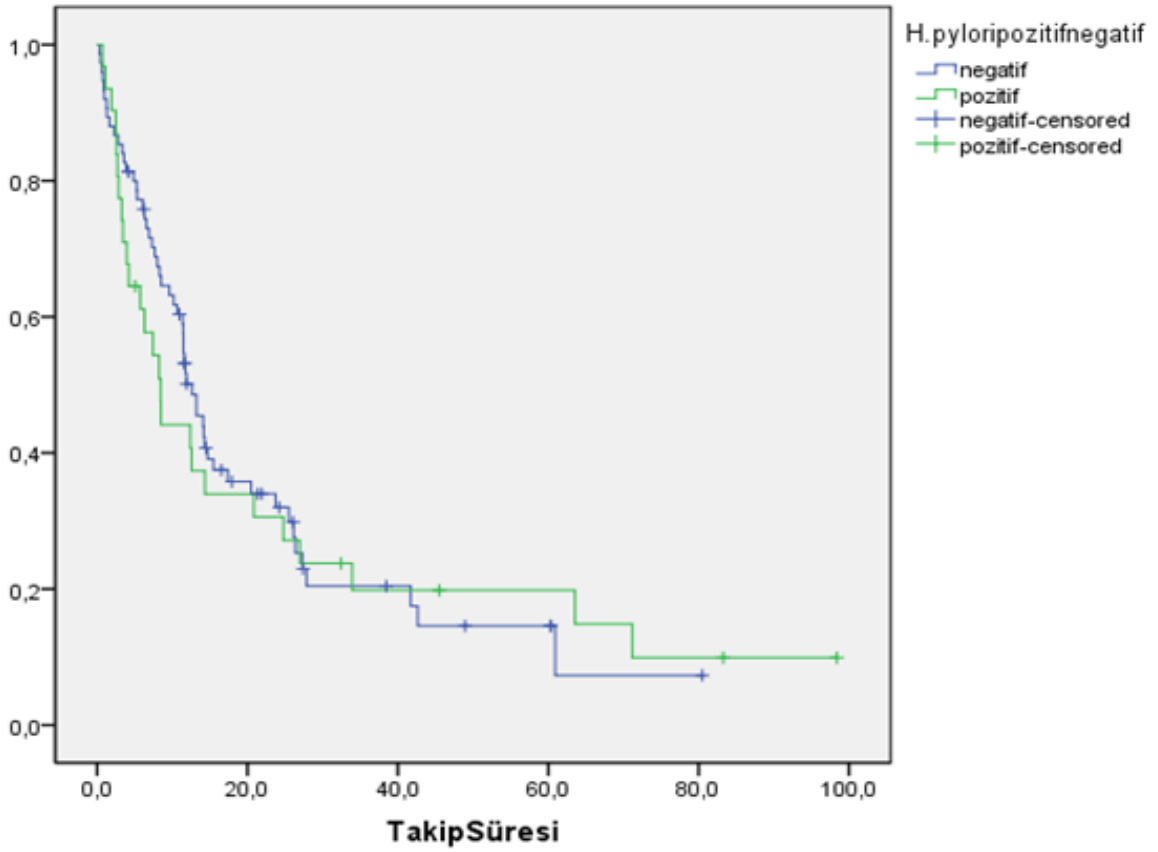
Tablo VI. Olguların Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp Almamasına Göre Progresyonsuz Sağkalım Dağılımı

|                             | MEDİAN(AY) | MİN-MAX (AY) | p     |
|-----------------------------|------------|--------------|-------|
| İKİLİ KT KOMBİNASYON REJİMİ | 8,0        | 6,6-9,5      |       |
| ÜÇLÜ KT KOMBİNASYON REJİMİ  | 9,5        | 6,3-12,7     | 0,016 |



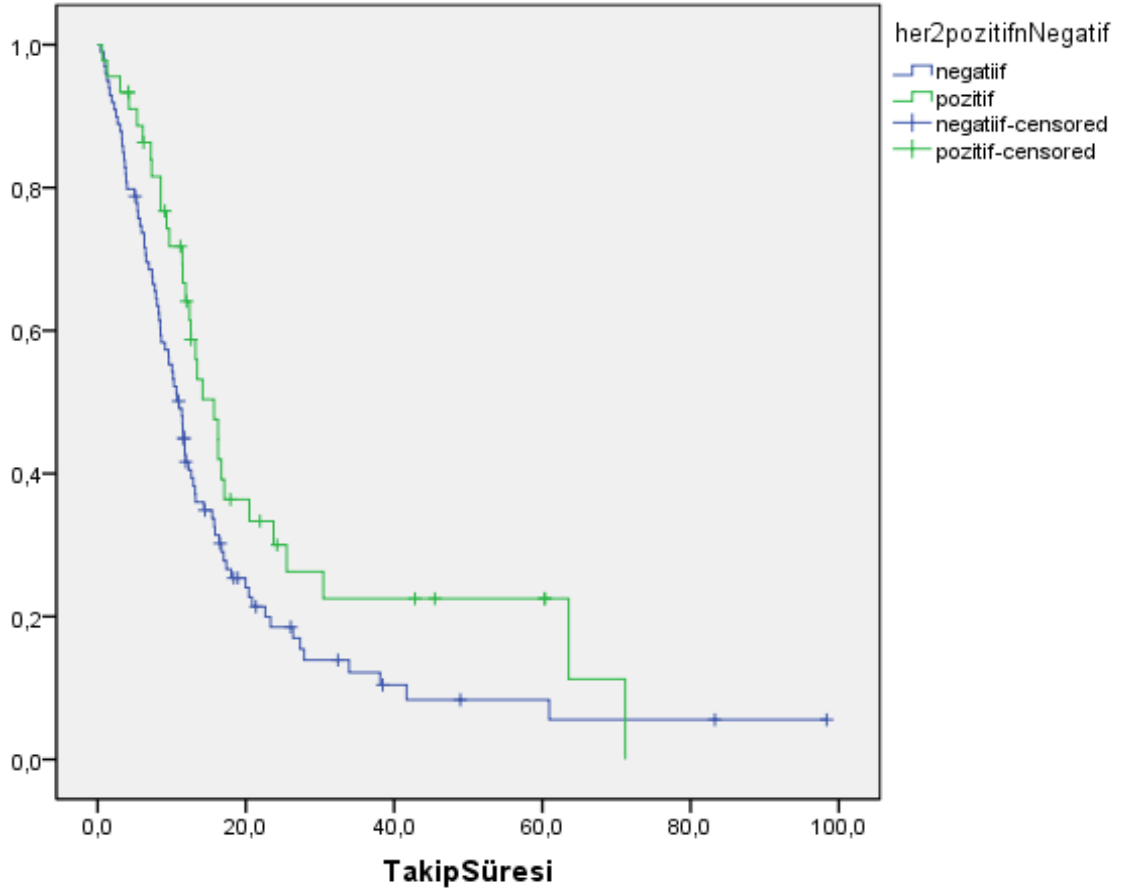
**Şekil 8.** Olguların Birinci Basamak İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapi Tedavisi Alıp Almamasına Göre Progresyonsuz Sağkalım Grafiği

Olguların *Helicobacter pylori* durumuna göre ortalama sağkalımına bakıldığında *Helicobacter pylori* negatif olanların ortalama sağkalımı yaklaşık 12,6 ay olarak, *Helicobacter pylori* pozitif olanların ise yaklaşık 8,4 ay olarak hesaplandı. Ortalama sağkalım açısından karşılaştırıldığında *Helicobacter pylori* negatif olanların *Helicobacter pylori* pozitif olanlara göre daha yüksek (ortalama sağkalım açısından 12,6 aya 8,4 ay) saptanmasına rağmen sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,746$ ) (Şekil 9).



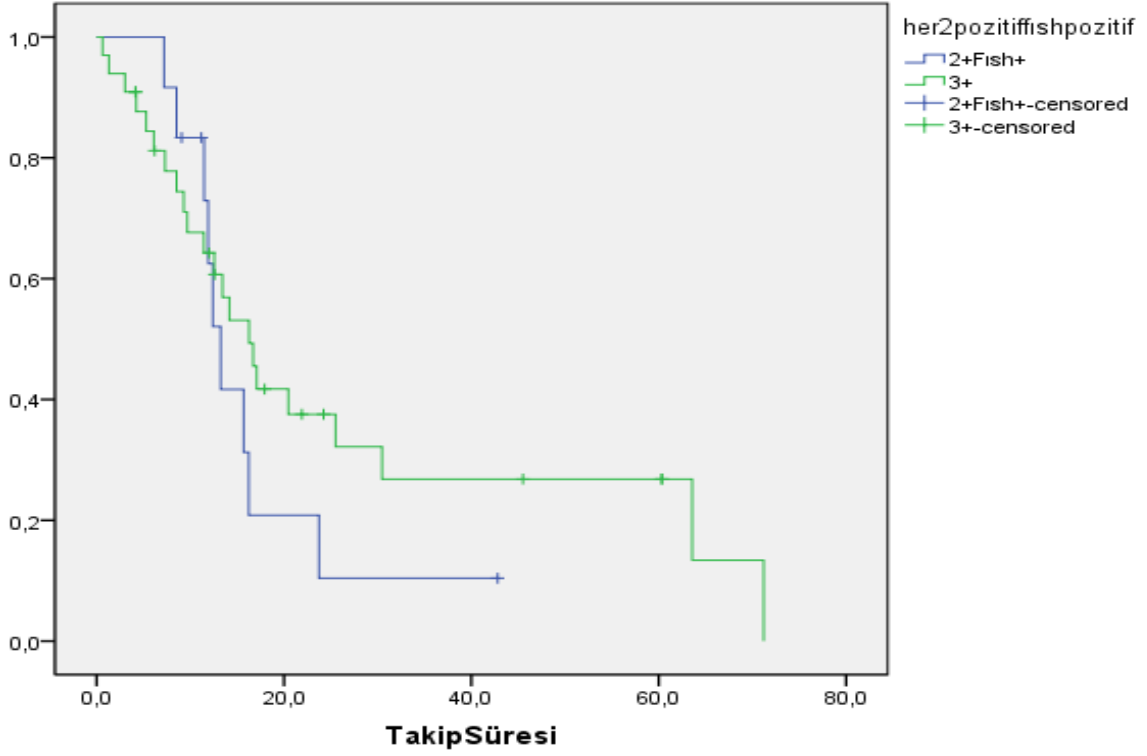
**Şekil 9.** Helikobakter Piloni Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği

Olguların HER 2 FISH durumuna göre ortalama sağkalımına bakıldığında HER 2 FISH negatif olanların ortalama sağkalımı yaklaşık 11,0 ay olarak, HER 2 FISH pozitif olanların ise yaklaşık 15,7 ay olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım açısından karşılaştırıldığında HER 2 FISH pozitif olup transtuzumab tedavisi alan olguların HER 2 FISH negatif olup transtuzumab tedavisi almayanlara göre daha yüksek (ortalama sağ kalım açısından 15,7 aya 11,0 ay) saptanmış olup, sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,042$ ) (Şekil 10).



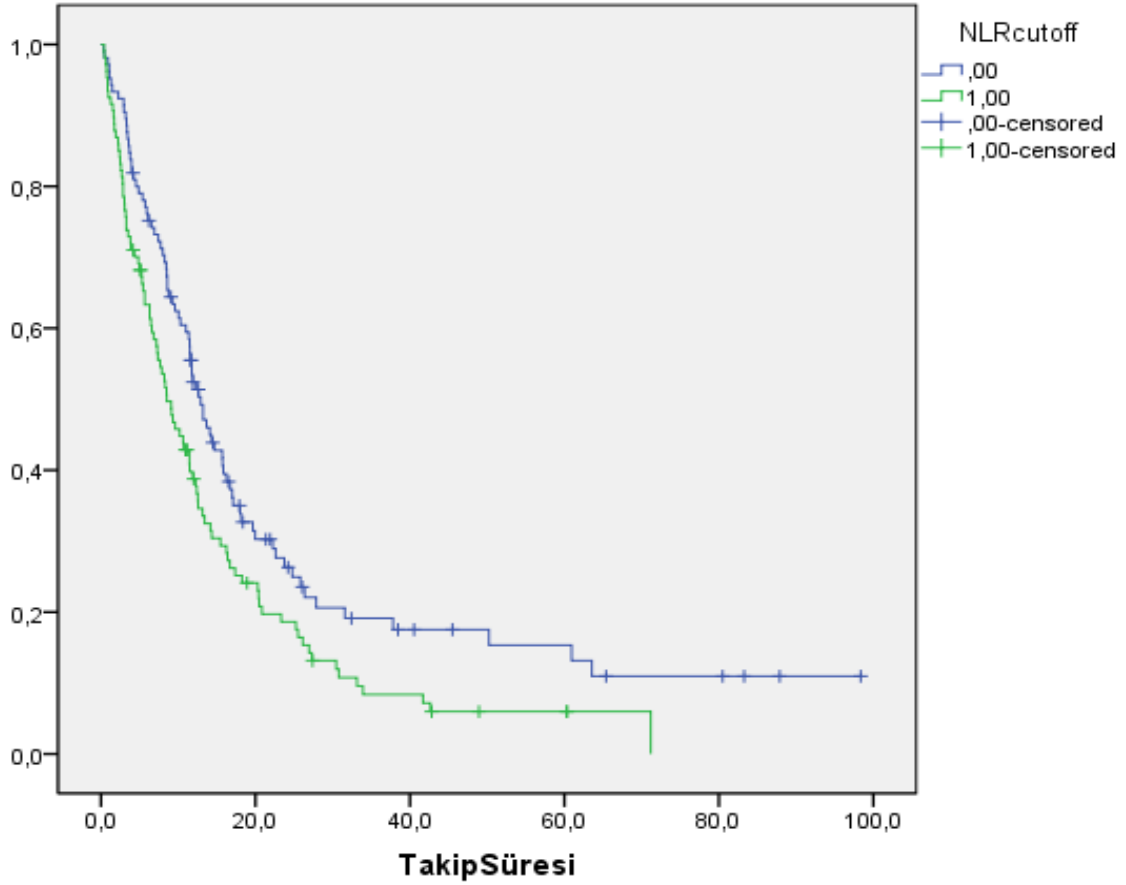
**Şekil 10.** Olguların HER 2 FISH Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği

Olguların HER 2 ekspresyon pozitiflik derecesine göre sağkalımına bakıldığında HER 2 2+ pozitif olanların ortalama sağkalımı yaklaşık 13,2 ay olarak , HER 2 3+ pozitif olanların ise yaklaşık 16,2 ay olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım açısından karşılaştırıldığında HER 2 3+ pozitif olan olguların HER 2 2+ pozitif olanlara göre daha yüksek (ortalama sağ kalım açısından 16,2 aya 13,2 ay) saptanmış olmasına rağmen sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır( $p=0,387$ )(Şekil 11).



**Şekil 11.** Olguların HER 2 Ekspresyon Durumuna Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği

NLR değerine göre sağkalım sürelerine bakıldığında NLR değeri ortalama değer altında olan olguların ortalama yaşam süresi 12,9 (10,6-15,1) ay olarak saptanmışken , NLR değeri ortalama değer üstünde saptanan olguların ortalama yaşam süresi 8,5 (5,9-11,0) ay olarak saptanmıştır. NLR değeri ortalama değerinin altında olanlar NLR değeri ortalama değerinin üstünde olanlara göre 12,9 aya 8,5 ay olarak daha uzun genel sağkalım süresi saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır( $p=0,009$ ) (Şekil 12).



Şekil 12. Olguların NLR Ortalama Değerine( 3,61) Göre Dağılımı Kaplan-Meier Sağ Kalım Grafiği

### İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapisi ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması:

Olguların ikili/üçlü kombinasyon kemoterapisine göre karaciğer metastazı,, HER 2 FISH, yaş, Helikobakter Piloni, cinsiyet, sigara ya göre karşılaştırması Tablo 7’de verilmiştir. İkili/üçlü kombinasyon kt si alanlar ile 65 yaş üstü/65 yaş ve altı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi( $p=0,037$ ). Diğer parametreler ile ikili/üçlü kombinasyon kemoterapisi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 7).

**Tablo VII.** Olguların İkili/Üçlü Kombinasyon Kemoterapisi ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

| Parametreler               | Hasta Sayısı(n) |                        | Olgu Sayısı | İkili Kemoterapi Kombinasyon Rejimi | Üçlü Kemoterapi Kombinasyon Rejimi | P değeri |
|----------------------------|-----------------|------------------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Karaciğer Metastazı</b> | 126             | Var                    | 58          | 29                                  | 29                                 | P=0,246  |
|                            |                 | Yok                    | 68          | 41                                  | 27                                 |          |
| <b>HER2</b>                | 95              | Negatif                | 75          | 43                                  | 32                                 | P=0,830  |
|                            |                 | Pozitif                | 20          | 12                                  | 8                                  |          |
| <b>Yaş</b>                 | 134             | 65 Yaş Üstü            | 51          | 34                                  | 17                                 | P=0,037  |
|                            |                 | 65 Yaş ve Altı         | 83          | 40                                  | 43                                 |          |
| <b>Helikobakter Piloni</b> | 68              | Negatif                | 49          | 24                                  | 25                                 | P=0,509  |
|                            |                 | Pozitif                | 19          | 11                                  | 8                                  |          |
| <b>Cinsiyet</b>            | 134             | Erkek                  | 100         | 57                                  | 73                                 | P=0,478  |
|                            |                 | Kadın                  | 34          | 17                                  | 17                                 |          |
| <b>Sigara</b>              | 107             | İçmemiş                | 42          | 25                                  | 17                                 | P=0,790  |
|                            |                 | İçmiş veya Aktif İçici | 65          | 37                                  | 28                                 |          |

#### **HER 2 Fish Negatif/Pozitif Durumu ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması:**

Olguların HER 2 fish negatif/pozitif durumlarına göre göre karaciğer metastazı, yaş, Helikobakter Piloni, cinsiyet, NLR, sigara ya göre karşılaştırması Tablo 8 da verilmiştir. HER 2 fish negatif/pozitif olan hastalar ile karaciğer metastazı olanlar/olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi( $p=0,026$ ). Diğer parametreler ile HER 2 fish negatif/pozitif durumları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo VIII.** Olguların HER 2 Fish Negatif/Pozitif Durumu ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

| Parametreler               | Hasta Sayısı(n) |                        | Olgu Sayısı | HER 2 Negatif | HER 2 Pozitif | P değeri |
|----------------------------|-----------------|------------------------|-------------|---------------|---------------|----------|
| <b>Karaciğer Metastazı</b> | 141             | Var                    | 59          | 35            | 24            | P=0.026  |
|                            |                 | Yok                    | 82          | 63            | 19            |          |
| <b>Yaş</b>                 | 144             | 65 Yaş Üstü            | 64          | 42            | 22            | P=0,469  |
|                            |                 | 65 Yaş ve Altı         | 80          | 57            | 23            |          |
| <b>Helikobakter Piloni</b> | 82              | Negatif                | 60          | 39            | 21            | P=0.509  |
|                            |                 | Pozitif                | 22          | 16            | 6             |          |
| <b>Cinsiyet</b>            | 144             | Erkek                  | 105         | 69            | 36            | P=0,197  |
|                            |                 | Kadın                  | 39          | 30            | 9             |          |
| <b>NLR</b>                 | 97              | Ortalama Değerin Altı  | 72          | 54            | 18            | P=0,104  |
|                            |                 | Ortalama Değerin Üstü  | 69          | 43            | 26            |          |
| <b>Sigara</b>              | 130             | İçmemiş                | 51          | 38            | 13            | P=0,182  |
|                            |                 | İçmiş veya Aktif İçici | 79          | 50            | 29            |          |

**NLR Ortalama Değerinin Altında/Üstünde Olması ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması:**

Olguların NLR ortalama değerinin altı/üstü olması durumlarına göre karaciğer metastazı, yaş, Helikobakter Piloni, cinsiyet, HER 2 FISH, sigara ya göre karşılaştırması Tablo 9’ da verilmiştir. Diğer parametreler ile NLR ortalama değerinin altı/üstü olması durumları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo IX.** Olguların NLR Ortanca Değerinin Altında/Üstünde Olması ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

| Parametreler        | Hasta Sayısı(n) |                        | Olgu Sayısı | NLR Ortalama Değerin Altı | NLR Ortalama Değerin Üstü | P değeri |
|---------------------|-----------------|------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Karaciğer Metastazi | 205             | Var                    | 86          | 39                        | 47                        | P=0.283  |
|                     |                 | Yok                    | 119         | 63                        | 56                        |          |
| HER2                | 72              | Negatif                | 97          | 54                        | 43                        | P=0,104  |
|                     |                 | Pozitif                | 44          | 18                        | 26                        |          |
| Yaş                 | 212             | 65 Yaş Üstü            | 96          | 48                        | 48                        | P=0,901  |
|                     |                 | 65 Yaş ve Altı         | 116         | 57                        | 59                        |          |
| Helikobakter Piloni | 50              | Negatif                | 75          | 36                        | 39                        | P=0.790  |
|                     |                 | Pozitif                | 31          | 14                        | 17                        |          |
| Cinsiyet            | 212             | Erkek                  | 152         | 74                        | 78                        | P=0,696  |
|                     |                 | Kadın                  | 60          | 31                        | 29                        |          |
| Sigara              | 173             | İçmemiş                | 71          | 36                        | 35                        | P=0,971  |
|                     |                 | İçmiş veya Aktif İçici | 102         | 52                        | 50                        |          |

#### **Helikobakter Piloni Negatif/Pozitif Durumları ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması:**

Olguların Helikobakter Piloni negatif/pozitif olması durumlarına göre göre NLR, yaş, Evre 4 palyatif gastrektomi, cinsiyet, HER 2 FİSH, sigara, tümör lokalizasyonuna göre karşılaştırması Tablo 11 da verilmiştir. Diğer parametreler ile Helikobakter Piloni negatif/pozitif olması durumları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo X.** Olguların Helikobakter Piloni Negatif/Pozitif Durumları ile Diğer Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

| Parametreler                | Hasta Sayısı(n) |   | Olgu Sayısı | Helikobakter Piloni Negatif | Helikobakter Piloni Pozitif | P değeri |
|-----------------------------|-----------------|---|-------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| NLR                         | 106             | NLR Ortalamannın Altında                                    | 50          | 36                          | 14                          | P=0.790  |
|                             |                 | NLR Ortalamannın Üstünde                                    | 56          | 39                          | 17                          |          |
| HER2                        | 82              | Negatif   | 55          | 39                          | 16                          | P=0,509  |
|                             |                 | Pozitif   | 27          | 21                          | 6                           |          |
| Yaş                         | 134             | 65 Yaş Üstü   | 58          | 44                          | 14                          | P=0,204  |
|                             |                 | 65 Yaş ve Altı  | 48          | 31                          | 17                          |          |
| Evre 4 Palyatif Gastrektomi | 72              | Gastrektomili   | 15          | 11                          | 4                           | P=0.811  |
|                             |                 | Gastrektomisiz  | 57          | 40                          | 17                          |          |
| Cinsiyet                    | 106             | Erkek   | 74          | 53                          | 21                          | P=0,765  |
|                             |                 | Kadın   | 32          | 22                          | 10                          |          |
| Sigara                      | 93              | İçmemiş   | 39          | 31                          | 8                           | P=0,174  |
|                             |                 | İçmiş veya Aktif İçici                                      | 54          | 36                          | 18                          |          |
| Tümör Lokalizasyonu         | 106             | Kardia/GEJ  | 30          | 21                          | 9                           | P=0,182  |
|                             |                 | Korpus  | 22          | 19                          | 3                           |          |
|                             |                 | Antrum  | 43          | 26                          | 17                          |          |
|                             |                 | Pilor   | 5           | 3                           | 2                           |          |
|                             |                 | Benign Nedenlerle Opere Olmuş Hastalarda Anastamoz Hattında | 3           | 3                           | 0                           |          |
|                             |                 | Bilinmeyen  | 3           | 3                           | 0                           |          |

## 5. TARTIŞMA

Mide kanseri dünya genelinde yılda yaklaşık 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile kanserlerin yaklaşık % 8' ini oluşturan en sık kanserlerden biridir(1). Dünya genelinde mide kanseri akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra en sık beşinci kanserdir. Mortalite açısından ise akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık üçüncü kanserdir(2). Türkiye'de ise erkeklerde en sık beşinci kanser türü iken kadınlarda altıncı kanser türüdür(5). Mide kanseri GLOBOCAN 2018 Türkiye verilerine göre erkeklerde 5. en sık kanser türüdür. Türkiye'de, kanserlerden ölümlerde, akciğer kanserinden sonra %8,6 ile 2. sıradadır. Tüm kanserler içinde ise yeni kanser vakalarının %5,7'sini oluşturmakta olup en yüksek 5. insidansa sahiptir(2).

Son birkaç dekatta dünya genelinde mide kanseri insidansı ve tanı yöntemlerinde gelişmeler, cerrahi tekniklerde ve tıbbi onkoloji tedavi modalitelerindeki gelişmelere paralel olarak dünyadaki mide kanserine bağlı ölüm oranlarında azalma gözlenmiştir. Mortalite hızı 1990 yılında her 100000 kişide 8,86 iken 2005 yılında 5,24'e gerilemiştir(6). Her yüz bin kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında 78/100000 ile ilk sırayı Japonya almaktadır. ABD'de 13/100000, İngiltere'de 22/100000, Türkiye de ise bu oran 11,9/100000 dur(1). Tanı anında evreleme yapılabilen olguların, %41,8'i lokal ileri evrede, %42,4'ü metastatik evrede saptanmıştır. Kadınlara göre erkekler daha geç evrede tanı aldığı görülmüştür. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2016 Türkiye kanser istatistiklerinde, mide kanseri hastalarının %40,7'si bölgesel, % 30,3'ü metastatik evrede tanı almıştır(15).

Bu retrospektif araştırmada Mart 2012-Mart 2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma hastanesi Onkoloji polikliniğinde değerlendirilerek metastatik mide kanseri tanısı alan 216 hastanın cinsiyet, yaş, uygulanan diseksiyon tipi, tanı anındaki evreleri, sigara kullanımı, göç alıp almadığı, aile öyküsü, patolojik özellikleri, tümör lokalizasyonları, *helicobakter pylori* pozitifliği, mutasyon durumları, her2 fish pozitifliği, karaciğer metastazı durumu, kan grubu, tümör marker düzeyleri, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, ferritin, crp, sedimantasyon, fibrinojen, albumin düzeyleri, aldığı neoadjuvan ve adjuvan tedavileri, aldığı palyatif kemoterapi rejimlerinin genel sağ kalım(OS) ve progresyonsuz sağ kalım(PFS) süresine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Mide kanseri çoğunlukla ileri yaş grubunda görülmektedir, genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır(48). Gelişmiş ülkelerde tarama yöntemlerinin ve hasta bilincinin artmasına paralel olarak mide kanserinin görülmesıklığı azalırken, genç hastalarda ise görülme sıklığı artmaktadır. Mide kanseri hastalarının %2-8'i 40 yaşın altındadır ve bu hastaların çoğu 35-40 yaşları arasındadır(50). Otuz beş yaşın altında ise bu oran % 2-6 civarındadır(50, 51). Mide kanseri yaşlılarda ve erkeklerde daha sık görülmesine rağmen genç hastalarda erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta görülmektedir. Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir(53). Mide kanseri insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir fakat yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza etkisi nadir olarak saptanmıştır(54). Yalçın ve arkadaşlarının 2004 yılında Türkiye'de 16 farklı merkezden toplam 97 olgudan elde edilen verilere göre hastaların ortalama yaşı 57 olarak, erkek-kadın oranı 2/1 olarak saptanmıştır(139). Kısaoğlu ve arkadaşlarının Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2000-Aralık 2010 tarihleri arasında mide kanseri tanısı ile opere edilen toplam 504 hastanın verileri retrospektif olarak incelemesinde 182'si kadın (%36.1), 322'si (%63.9) erkek ve yaş ortalaması 62.4 yıl olarak, erkek/kadın oranını 1,76/1 olarak saptamışlardır(140). Selçukbiricik ve arkadaşların 2000-2011 yılları arasındaki Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi verilerinden yapılan retrospektif çalışmada 796 olgunun 552'ü ( %69,3) erkek, 244'ü ( %30,7) kadın, erkek/kadın oranı 2,26/1 ortanca yaş ise 58 (22-90) olarak saptanmıştır(141). Bizim çalışmamızdaki olgu grubunun ortalama yaş 65 ve erkek/kadın oranı 2,48/1 olarak (%71,3 erkek, %28,7 kadın) saptanmıştır. Olguların % 45,8'i 65 yaş üstü , % 54,2'si 65 yaş ve altı idi. Olguların 65 yaş üstü ve altında olmasına göre ortalama sağkalımına bakıldığında 65 yaş üstünde ortalama sağkalım 10,3 (7,4-13,1) ay, 65 yaş ve altında ise 11,6 (9,7-13,4) ay olarak saptandı. 65 yaş ve altında olan olguların 65 yaş üstünde olan olgulara göre 11,6 aya 10,3 ay olarak ortalama sağkalım daha uzun olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,554). Sonuçlarımız Türkiye verileri ile benzerlik gösteriyordu.

Yapılan çalışmalarda mide kanseri gelişme riski A kan grubu olan kişilerde diğer kan gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur(56). Kan gruplarına göre bakıldığında 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak 0 kan grubuna sahip olgularda A grubuna göre daha kötüdür(57). Malkoç ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kan grupları ve sağkalım arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir(142). Bizim çalışmamızda ise olgularımızda en sık görülen iki kan grubunun A kan grubu (% 38,8) ve O kan grubu (% 25,0) olduğu belirlendi. Çalışmamızda kan gruplarına göre

sağkalıma bakıldığında 0 kan grubuna sahip bireylerin A kan grubuna göre 16,4 aya 11,4 ay olarak istatistiksel olarak da anlamlı olarak ortalama sağ kalım daha uzun bulunmuştur(p=0,001). 0 kan grubuna sahip bireylerin B kan grubuna göre 16,4 aya 9,1 ay olarak istatistiksel olarak da anlamlı olarak ortalama sağ kalım daha uzun bulunmuştur(p=0,011). Diğer kan grubu karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Karadeniz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların 111'inin (%44) sigara bağımlılığı olmadığı, 114'ünün (%45.2) sigara alışkanlığı olduğu, 27 (%10.8) hastanın dosyalarında sigara içimi ile ilgili bilgi bulunamamış olup sigara alışkanlığı ile ortalama GSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır(143). Bizim çalışmamızda olguların sigara içiciliğine bakıldığında 72'i (%33,3) hiç sigara içmemiş, 20'si (%9,3) hayatının bir döneminde sigara içip sonrasında bırakmış, 82'si (% 38,0) aktif sigara içicisi, 42'sinin (% 19,4) ise sigara içicilik durumu bilinmiyor idi. Aktif sigara içicilerin içilen sigara/paket yıla baktığımızda 18,55 (5-80) paket/yıl olarak bulundu.

Selçukbiricik ve arkadaşlarının yapmış olduğu 796 olgunun olduğu çalışmada % 61,9 adenokarsinom, % 31,9 taşlı yüzük hücreli karsinom, % 3 nöroendokrin tümör saptanmış(141). Bizim çalışmamızda da % 42,6'sı adenokarsinom(alt tipi bilinmeyen), % 30,1'i diffüz infiltratif tip adenokarsinom, % 22,7'si taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, % 1,9'u müsinöz adenokarsinom, % 0,9'u nöroendokrin karsinom, % 0,9'u adenoskuamöz karsinom, % 0,5'inde skuamöz hücreli karsinom, %0,5'inde ise mikst adenokarsinom saptandı. Tümör lokalizasyonu ile ortanca GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu(p=0,644). Bizim çalışmamızda olguların %42,6'sının adenokarsinom alt tipi belirtilmediğinden veya ulaşılmadığından diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılamadı.

Mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde H.pilori enfeksiyonunun prevalansı da yüksektir ve gelişmiş ülkelerde H.pilori enfeksiyonundaki azalma mide kanseri insidansında azalmayla sonuçlanmaktadır(29, 30). H.pilori enfeksiyonu mide kardiyaya kanserinde risk artışına yol açmazken enfeksiyon kardiyaya dışı kanser riski altı kat artmaktadır(31). Mide kanseri gelişmesinde mevcut metaanalizlerde riskin iki kat arttığı rapor edilmektedir(32). Helikobakter pilori ile enfekte olan kişilerde peptik ülser olma riski %15, mide kanseri olma riski %0.1-1, mide lenfoması olma riski %0.01-0.1 olup, yaklaşık olarak her yıl bir milyon insan H.pilori ile ilişkili hastalıklardan hayatını kaybetmektedir(37). Mide kanserli hastalarda %60-70'e varan oranlarda H. pilori

seropozitifliği tespit edilebilmektedir(144). Küçüköner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 115 hastanın 62'sinde (%53.9) helicobakter pylori pozitifliği saptanmış olup mide kanserli hastalarda helicobakter pylori pozitifliği durumu hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır( $p=0,392$ ,  $p= 0,357$ )(145). Çalışmamızda Helicobakter pilori durumuna bakıldığında 206 olgunun 106'sı helicobakter pilori açısından analiz edilebilmiş olup bu olguların 75'i ( %34,7) helicobakter pilori negatif iken 31'i ( %14,3) ise helicobakter pilori pozitif olarak saptanmış idi. Olguların helicobakter pilori durumuna göre ortalama sağkalımına bakıldığında helicobakter pilori negatif olanların ortalama sağkalımı yaklaşık 12,6 ay olarak, helicobakter pilori pozitif olanların ise yaklaşık 8,4 ay olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım açısından karşılaştırıldığında helicobakter pilori negatif olanların helicobakter pozitif olanlara göre daha yüksek (ortalama sağ kalım açısından 12,6 aya 8,4 ay) saptanmasına rağmen sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamış ( $p=0,746$ ) olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Mide kanserinde %7-22 oranında tip 2 epidermal growth faktör (EGFR/HER-2) ekspresyonuna sahiptir. Metastatik mide kanserli hastalarda HER-2 ekspresyonu ya da gen amplifikasyonu çalışılmalı ve pozitif olanlar anti HER-2 monoklonal antikoru olan trastuzumab tedavisi alması açısından değerlendirilmelidir(127). HER-2 monoklonal antikoru trastuzumab diğer kemoterapötik rejimlerle (kapesitabin+sisplatin veya CF) verildiği ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) çalışmasında 584 hasta değerlendirilmeye alınmış olup HER-2 ve KT birlikte alanlarda ortalama GSK 13,8 ay sadece KT alanlarda ortalama GSK 11,1 ay olarak bulunmuş ve grade 3-4 yan etki görülme oranları benzer saptanmış. HER-2 overekspresyonu olan metastatik ya da ileri mide adenokanserli hastalara trastuzumabın diğer kemoterapötik rejimlerle birlikte verilmesi önerilmektedir(128). Chariyalertsak ve ark. Her-2 overekspresyonunu, erken mide kanserlerinde %6,9, ileri evre mide kanserlerinde %15,9, nüks ve inoperabl vakalarda %28,6 oranında tespit etmişlerdir(146). Çalışmamızda olguların HER 2 FISH durumuna bakıldığında 206 olgunun 144'ü HER 2 FISH açısından analiz edilebilmiş olup bu olguların 99'u ( % 45,8) HER 2 FISH negatif iken, 45'i ( % 20,8) ise HER 2 FISH pozitif olarak saptanmış idi. Olguların HER 2 FISH durumuna göre ortalama sağkalımına bakıldığında HER 2 FISH negatif olanların ortalama sağkalımı yaklaşık 11,0 ay olarak, HER 2 FISH pozitif olanların ise yaklaşık 15,7 ay olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım açısından karşılaştırıldığında HER 2 FISH pozitif olup trastuzumab tedavisi alan olguların olanların HER 2 FISH negatif olup trastuzumab tedavisi almayanlara göre daha yüksek (ortalama sağ kalım açısından 15,7 aya

11,0 ay) saptanmış olup, sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(p=0,042). Bizim çalışmamızda da HER 2 FISH pozitifliğinin ToGA çalışmasında olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavi almaksızın küratif mide rezeksiyonu geçirmiş hastalarda, pozitif lenf nodu (patolojik T1N1 hastalığı içeren) tüm hastalar ve patolojik T3-4, N0 hastalığı olanlar için tek başına cerrahi yerine adjuvan tedavi önerilmektedir(118). MAGIC çalışması, mide kanseri adjuvan kemoterapi tedavisinde perioperatif kemoterapinin sağ kalım farkının gösterildiği ilk Faz III çalışmasıdır. Bu çalışmada Evre II ve daha ileri evre (metastatik olmayan) rezektabl mide kanseri hastalarında preoperatif 3 kür ve postoperatif 3 kür olmak üzere kemoterapi ile yalnızca cerrahi tedavi kolları karşılaştırılmıştır. KT kolunda ECF rejimi kullanılmış, 5 yıllık sağ kalım KT kolunda %42,5 e karşılık %23 oranında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir(122). Karadeniz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada adjuvan kemoterapi alan olguların genel sağ kalım süresi 36 ay olarak bulunmuştur(143). Çalışmamızda erken evre veya lokal ileri evrede tanı alan 43 (%19,9) olgunun tamamı adjuvan tedavi almış iken, olguların %80,1'i ise metastatik evrede tanı almış olup adjuvan tedavi alamamıştır. Adjuvan kemoterapi alan olguların ortalama sağ kalımına bakıldığında 22,9 ay olarak bulunmuştur. Adjuvan tedavi almış olan olguların aldıkları en sık kemoterapi rejimlerine bakıldığında; % 3,7'si Sisplatin + Kapesitabin, % 2,8'si KAPOX ( Kapesitabin + Oksaliplatin) , % 2,3'i ise FLOT (5-Fluorourasil + Oksaliplatin + Dosetaksel) almış idi.

Karadeniz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 69 Evre 4 mide kanseri olgusunda genel sağ kalım süresi 9,2 ay olarak bulunmuştur(143). Çalışmamızda 216 olgunun ortalama yaşam süresi 11,4 (9,6-13,2) ay olarak saptanmıştır.

Genel kabul gören üçlü kombinasyon KT olan DCF rejimi ile yapılan çalışmalarda, genel yanıt oranları %36.6-43, PSK 4.6–5.6 ay ve GSK ise 9.2–10.4 ay olarak saptanmıştır(147). Metastatik mide kanseri tedavisinde sık kullanılan ikili kombinasyon rejimlerinden biri olan FOLFOX rejimi ile yapılan çalışmalarda ise genel yanıt oranı %41.2-43, PSK 5,4-6,2 ay ve GSK 8,6-12,1 ay olarak saptanmıştır. Cutsem ve ark.'nın 2006 yılında 445 metastatik mide kanseri hastası ile yaptığı çalışmada, üçlü kombinasyon KT (DCF), ikili kombinasyon KT (CF)' ye göre grade 3-4 toksisite insidansı yüksek saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek yanıt oranı ve sağkalım avantajına

sahiptir(148). Ajani ve Ark.' in 2005 yılında yaptığı metastatik mide kanseri hastalarında DCF ve DC rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada üçlü kombinasyon KT kolunda toksisite anlamlı derecede yüksek saptanmış iken sağkalım ise sınırlı derecede saptanmıştır(149). Hacıbekiroğlu ve Ark.' in 2015 yılında yaptığı çalışmada ise metastatik mide kanseri hastalarında DCF ve FOLFOX rejimleri arasında yanıt oranları ve sağkalım açısından kollar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır(143). Çalışmamızda ise 216 olgunun 176 sı palyatif palyatif birinci sıra kemoterapi almış olup metastatik mide kanseri tanısı alıp alınan palyatif birinci sıra kemoterapi protokollerine baktığımızda; uygulanan KT rejimleri heterojen olmakla birlikte, en sık %17,0 FOLFOX, % 17,0 DCF, % 13,2 EOX, % 12,1 KAPOX, % 9,3'ü ise Sisplatin + Kapesitabin almış idi. Çalışmamızda olguların birinci basamak da aldıkları palyatif ikili ve üçlü kombinasyon kemoterapi rejimlerine göre bakıldığında %34,2'si ikili kemoterapi kombinasyon rejimi almış iken , %27,7'si üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi almış idi. İkili kemoterapi kombinasyon rejimi alan hastaların genel sağkalımına bakıldığında 10,6 (8,6-12,6) ay, üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi alanlarda 12,5 (10,7-14,3) ay olarak saptandı. Üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi alanlar ikili kemoterapi kombinasyon rejimi alanlara göre 12,5 aya 10,6 ay olarak göre sağkalım farkı olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,390). İkili kemoterapi kombinasyon rejimi alan hastaların progresyonsuz sağkalımına bakıldığında 8,0 (6,6-9,5) ay, üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi alanlarda 9,5 (6,3-12,7) ay olarak saptandı. Üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi alanlar ikili kemoterapi kombinasyon rejimi alanlara göre 9,5 aya 8,0 ay olarak göre progresyonsuz sağkalım farkı istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı(p=0,016). Çalışmamızdaki verilere bakıldığında daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sağkalım süreleri ile uyumlu idi. İkili ve üçlü kombinasyon kemoterapi rejimlerini karşılaştıran sınırlı sayıdaki çalışmada yanıt ve sağkalım süreleri açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi ile sınırlı sağkalım ve yanıt oranı artışına eşlik eden toksisite insidansındaki anlamlı artışa dikkat edilmeli ve hastalar bu tür sistemik KT yaklaşımları açısından multidisipliner yaklaşımla bireysel değerlendirilmelidir.

Jiang ve arkadaşlarının 850 mide kanseri hastasında yaptığı bir çalışmada; NLR değerlerinin ileri evre olmayan ve ileri evre mide kanserinde genel sağkalımı öngörmede önemli bir prognostik faktör olduğu göstermiştir. NLR değeri için cutt off değeri 1,44 olarak belirlemiş olup yüksek NLR değerlerinin daha yüksek olmasının daha fazla lenf nodu metastazı, ileri tümör evresi ve komplikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(150)

Çalışmamızda olguların Nötrofil/Lenfosit (NLR) oranına bakıldığında 216 olgunun 212 sinin değerine ulaşılmış olup 212 olgunun NLR ortalama değeri 3,61 olarak saptanmıştır. NLR değeri minimum 0,53, maksimum 26,63 olarak saptanmıştır. 212 olgunun %48,6'sının NLR değeri ortalama değerin altında saptanmış iken, %49,5'u ise NLR değeri ortalama değerinin üstünde saptanmıştır. NLR değeri ortalama değerinin altında olan olguların ortalama yaşam süresi 12,9 (10,6-15,1) ay olarak saptanmışken, NLR değeri ortalama değerinin üstünde saptanan olguların ortalama yaşam süresi 8,5 (5,9-11,0) ay olarak saptanmıştır. NLR değeri ortalama altında olanlar NLR değeri ortalama üstünde olanlara göre 12,9 aya 8,5 ay olarak daha uzun ortalama sağkalım süresi saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır(p=0,009).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, proksimal yerleşimli distal yerleşimli tümörlere göre daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.(151) Buna karşın; bazı çalışmalarda ise tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir(151). Çalışmamızda olguların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 216 olgunun 52'si (%24,0 ) kardiyada ya da özofagogastrik bileşkede, 29'u (%13,4 ) korpusta, 87'si (%40,2) antrumda, 7'si ( %0,32) pilorda, 7'si ( %0,32) linitis plastika, 5'i ( %0,23) benign nedenlerle opere olmuş olgularda anastamoz hattında, olguların 29'unda (%13,4) ise tümör lokalizasyonu bilgisine ulaşılamamış ya da net lokalizasyon raporlanamamıştı. Lokalizasyona göre ortalama sağkalım sürelerine bakıldığında kardial/özofagogastrik bileşkede 11,3 (7,7-15,0) ay, korpusta 11,9 (8,8-14,9) ay, antrumda 11,6 (8,9-14,3) ay, pilor da 4,5 (0-11,2) ay, benign nedenlerle opere olup anastamoz hattında tümör gelişenlerde 13,2 (0-28,1) ay, linitis plastika da ise 4,3 (1,0-7,5) ay olarak saptandı. Tümör lokalizasyonu ile ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu(p=0,644).

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Mart 2012 ile Mart 2022 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, metastatik mide kanseri tanısı alan 216 hastanın verilerini inceledik ve prognostik faktörlerin sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkisini araştırdık. Sonuç olarak saptadığımız bulgular şu şekilde özetlenebilir.

1. En sık erkek cinsiyet saptanırken; erkek/kadın oranı 2,48/1, ortalama yaş 65 olarak saptandı.

2. Olguların % 45,8'i 65 yaş üstü , % 54,2'si 65 yaş ve altı idi. Olguların 65 yaş üstü ve altında olmasına göre ortalama sağkalımına bakıldığında 65 yaş üstünde ortalama sağkalım 10,3 (7,4-13,1) ay, 65 yaş ve altında ise 11,6 (9,7-13,4) ay olarak saptandı. 65 yaş ve altında olan olguların 65 yaş üstünde olan olgulara göre 11,6 aya 10,3 ay olarak ortalama sağkalım daha uzun olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,554).

3. Çalışmamızda ise olgularımızda en sık görülen iki kan grubunun A kan grubu (%38,8) ve O kan grubu (%25,0) olduğu belirlendi. Çalışmamızda kan gruplarına göre sağkalımına bakıldığında O kan grubuna sahip bireylerin A kan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ortalama sağ kalım daha uzun bulunmuştur(p=0,001). O kan grubuna sahip bireylerin B kan grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı ortalama sağ kalım daha uzun bulunmuştur(p=0,011). Diğer kan grubu karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

4. Çalışmamızda olguların sigara içiciliğine bakıldığında 72'i (%33,3) hiç sigara içmemiş, 20'si ( %9,3) hayatının bir döneminde sigara içip sonrasında bırakmış, 82'si ( %38,0) aktif sigara içicisi, 42'sinin ( %19,4) ise sigara içicilik durumu bilinmiyor idi. Aktif sigara içicilerin içilen sigara/paket yıla baktığımızda 18,55 (5-80) paket/yıl olarak bulundu.

5. Çalışmamızda olguların % 42,6'sı adenokarsinom(alt tipi bilinmeyen), % 30,1'i diffüz infiltratif tip adenokarsinom, % 22,7'si taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, % 1,9'u müsinöz adenokarsinom, % 0,9'u nöroendokrin karsinom, % 0,9'u adenoskuamöz karsinom, % 0,5'inde skuamöz hücreli karsinom, %0,5'inde ise mikst adenokarsinom saptandı.

6. Çalışmamızda Helikobakter pilori durumuna bakıldığında 206 olgunun 106'sı helikobakter pilori açısından analiz edilebilmiş olup bu olguların 75'i ( %34,7) helikobakter

pilori negatif iken 31'i ( %14,3) ise helikobakter pilori pozitif olarak saptanmış idi. Ortalama sağ kalım açısından karşılaştırıldığında helikobakter pilori negatif olanların helikobakter pozitif olanlara göre daha yüksek (ortalama sağ kalım açısından 12,6 aya 8,4 ay) saptanmasına rağmen sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p=0,746$ ).

7. Çalışmamızda olguların HER 2 FISH durumuna bakıldığında 206 olgunun 144'ü HER 2 FISH açısından analiz edilebilmiş olup bu olguların 99'u ( %45,8) HER 2 FISH negatif iken, 45'i ( %20,8) ise HER 2 FISH pozitif olarak saptanmış idi.. Ortalama sağ kalım açısından karşılaştırıldığında HER 2 FISH pozitif olup transtuzumab tedavisi alan olguların olanların HER 2 FISH negatif olup transtuzumab tedavisi almayanlara göre daha yüksek (ortalama sağ kalım açısından 15,7 aya 11,0 ay) saptanmış olup, sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $p=0,042$ ).

8. 216 olgudan 43'ü erken evrede veya lokal ileri evrede tanı almış olup 43 olgunun tamamı adjuvan kemoterapi almış olup bu olguların ortalama sağ kalımına bakıldığında 22,9 ay olarak bulunmuştur. Diğer hastalar ise metastatik evrede tanı aldığından adjuvan kemoterapi alamamıştır.

9. Çalışmamızda olguların ortalama takip süresine bakıldığında; 216 olgunun ortalama yaşam süresine bakıldığında yaklaşık 11,4 (9,6-13,2) ay olarak saptanmıştır. Olguların ortalama takip süresine bakıldığında; 216 olgunun ortalama takip süresi 10,6 (0,3-98,4) ay olarak bulunmuştur.

10. Çalışmamızda ise 216 olgunun 176 sı palyatif palyatif birinci sıra kemoterapi almış olup metastatik mide kanseri tanısı alıp alınan palyatif birinci sıra kemoterapi protokollerine baktığımızda; uygulanan KT rejimleri heterojen olmakla birlikte, en sık %17,0 FOLFOX, % 17,0 DCF, % 13,2 EOX, % 12,1 KAPOX, % 9,3'ü ise Sisplatin + Kapesitabin almış idi.

11. Çalışmamızda olguların birinci basamak da aldıkları palyatif ikili ve üçlü kombinasyon kemoterapi rejimlerine göre bakıldığında %34,2'si ikili kemoterapi kombinasyon rejimi almış iken , %27,2'si üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi almış idi. Üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi alanlar ikili kemoterapi kombinasyon rejimi alanlara göre 12,5 aya 10,6 ay olarak göre sağkalım farkı olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p=0,390$ ). Üçlü kemoterapi kombinasyon rejimi alanlar ikili kemoterapi kombinasyon rejimi alanlara göre 9,5 aya 8,0 ay olarak göre progresyonsuz sağkalım farkı istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ( $p=0,016$ ).

12. Çalışmamızda olguların Nötrofil/Lenfosit (NLR) oranına bakıldığında 216 olgunun 212 sinin değerine ulaşılmış olup 212 olgunun NLR ortalama değeri 3,61 olarak saptanmıştır. NLR değeri minimum 0,53, maksimum 26,63 olarak saptanmıştır. 212 olgunun %48,6'sının NLR değeri ortalama değerinin altında saptanmış iken, %49,5'u ise NLR değeri ortalama değerinin üstünde saptanmıştır. NLR değeri ortalama altında olanlar NLR değeri ortalama üstünde olanlara göre 12,9 aya 8,5 ay olarak daha uzun ortalama sağkalım süresi saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır( $p=0,009$ ).

13. Çalışmamızda olguların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 216 olgunun 52'si (%24,0 ) kardiyada ya da özofagogastrik bileşkede, 29'u (%13,4 ) korpusta, 87'si (%40,2) antrumda, 7'si ( %0,32) pilorda, 7'si ( %0,32) linitis plastika, 5'i ( %0,23) benign nedenlerle opere olmuş olgularda anastamoz hattında, olguların 29'unda (%13,4) ise tümör lokalizasyonu bilgisine ulaşılamamış ya da net lokalizasyon raporlanamamıştı. Tümör lokalizasyonu ile ortalama sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,644$ ).

## ÖZET

### METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARINDA GENEL YAŞAM SÜRESİNİ VE PROGRESYONSUZ YAŞAM SÜRESİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

**Amaç ve Hipotez:** Metastatik mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilerek prognostik faktörlerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisinin saptanması amaçlandı.

**Yöntem:** Mart 2012 ile Mart 2022 yılları arasında metastatik mide kanseri tanısı alan 216 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tanı yaşı, cinsiyeti, diseksiyon tipi, histopatolojik özellikleri, tanı evresi, tümör lokalizasyonları, göç alıp almadığı, sigara kullanımı, kan grupları, hastaların laboratuvar değerleri, hastalara uygulanmış olan tedavi şekilleri ve kemoterapi protokolleri, lokal nüks ve/veya metastaz tarihi, karaciğer metastaz durumları, metastaz saptanmış olan hastaların aldıkları tedavi şekillerinin genel sağkalıma ve progresyonsuz sağ kalım süresine etkileri araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS'e kaydedildi.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza metastatik mide kanseri tanısı almış 216 olgu dahil edildi. Olguların % 71,3'ü erkek, % 28,7'si kadın idi. Erkek kadın oranı 2,48/1'dir. Olguların tanı anındaki ortalama yaşı 65 (18-88) yıl idi. % 45,8'ü 65 yaş üstü, % 54,2'si 65 yaş ve altı idi. Tanı anındaki TNM evrelemesine göre; % 0,9'u Evre 1, % 1,9'u Evre 2, % 25'i Evre 3 ve % 72,2'si Evre 4 idi. % 38,8'i A kan grubu, % 25,0'i 0 kan grubu, % 9,7'si B kan grubu, % 6,4'ü ise AB kan grubu idi. Olguların sadece % 4,6'ü neoadjuvan tedavi almış iken, % 19,9'u ise erken veya lokal ileri evrede tanı alıp adjuvan tedavi almış idi. % 10,6'sı adjuvan radyoterapi almış idi. Birinci basamakta aldıkları palyatif tedavide % 34,2'si ikili kombinasyon kemoterapi rejimi almış iken, % 27,7'si üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi almış idi. % 45,8'i HER 2 FISH negatif iken % 20,8'i ise HER 2 FISH pozitif olarak saptanmış idi. % 34,7'si helicobakter pylori negatif iken, % 14,3'ü ise helicobakter pylori pozitif olarak saptanmış idi. NLR ortalama değeri 3,61 olarak saptanmış olup % 48,6'sının NLR değeri ortalama değerinin altında saptanmış iken, % 49,5'inin ise NLR değeri ortalama değerinin üstünde saptanmıştır. Olguların ortalama takip süresi 10,6 (0,3-98,4) ay iken ortalama yaşam süresi 11,4 (9,6-13,2) ay olarak saptanmıştır. Adjuvan tedavi alanların ortalama sağkalım süresi 22,9 olarak saptandı. Sağkalım ile ilişkili prognostik faktörlere

bakıldığında; HER 2 fish, kan grubu, NLR ortalama değerinin altı/üstü idi. Sağkalım ile hastanın yaşı, HER 2 ekspresyon derecesi, helikobakter pilori, tümör lokalizasyonları, birinci basamakda aldıkları palyatif ikili ve üçlü kombinasyon kemoterapi rejimleri arasında ilişki saptanmadı. Birinci basamakda aldıkları palyatif üçlü kombinasyon kemoterapi rejimi alanlar ikili kombinasyon kemoterapi rejimi alanlara göre progresyonsuz sağkalımda anlamlı fark mevcut idi.

**Sonuç:** Metastatik mide kanserinde tanımlanan birçok faktörün prognozla ilişkisi olduğu görüldü. Ancak tanımlanan prognostik faktörlere rağmen metastatik mide kanserinde genel sağkalım oldukça düşük saptandı. Hastalığın etkin tedavi edilmesi ve erken evrede saptanması için yeni tedavi yaklaşımlarına, yeni tedavi ajanlarına, erken evrede saptanmasını sağlayacak prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** metastatik mide kanseri, prognostik faktörler, tedavi, sağkalım, progresyonsuz sağkalım

**İletişim Adresi:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Efeler/AYDIN

## ABSTRACT

### **RISK FACTORS AFFECTING THE GENERAL LIFE AND PROGRESSION-FREE LIFE IN METASTATIC STOMACH CANCER PATIENTS**

**Purpose and Hypothesis:** It was aimed to determine the relationship of prognostic factors with overall survival and progression-free survival by retrospectively evaluating the clinical data of patients with metastatic gastric cancer.

**Methods:** The records of 216 patients diagnosed with metastatic gastric cancer between March 2012 and March 2022 were retrospectively analyzed. Age at diagnosis, gender, type of dissection, histopathological features, stage of diagnosis, tumor localizations, migration, smoking, blood types, laboratory values of patients, treatment modalities and chemotherapy protocols applied to patients, history of local recurrence and/or metastasis, liver metastasis. The effects of the treatment modalities of patients with metastases on overall survival and progression-free survival were investigated. Statistical analyzes were recorded in SPSS.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** 216 cases diagnosed with metastatic gastric cancer were included in our study. 71.3% of the cases were male and 28.7% were female. The male female ratio is 2.48/1. The mean age of the cases at the time of diagnosis was 65 (18-88) years. 45.8% of them were over 65 years old, 54.2% of them were 65 years and under. According to the TNM staging at the time of diagnosis; 0.9% were Stage 1, 1.9% were Stage 2, 25% were Stage 3 and 72.2% were Stage 4. 38.8% of them were A blood group, 25.0% O blood group, 9.7% B blood group and 6.4% AB blood group. While only 4.6% of the cases received neoadjuvant treatment, 19.9% of them were diagnosed at an early or locally advanced stage and received adjuvant treatment. 10.6% had received adjuvant radiotherapy. In the palliative treatment they received in the first step, 34.2% received a dual combination chemotherapy regimen, while 27.7% received a triple combination chemotherapy regimen. While 45.8% were HER 2 FISH negative, 20.8% were HER 2 FISH positive. While 34.7% of them were helicobacter pylori negative, 14.3% were found to be helicobacter pylori positive. The mean NLR value was determined as 3.61, while the NLR value of 48.6% was found below the mean value, while the NLR value

of 49.5% was found above the mean value. While the mean follow-up period of the cases was 10.6 (0.3-98.4) months, the mean life expectancy was 11.4 (9.6-13.2) months. The mean survival time of those who received adjuvant treatment was found to be 22.9. Considering the prognostic factors associated with survival; HER 2 fish, blood group was above/below the NLR mean value. No correlation was found between survival and patient's age, HER 2 expression degree, helicobacter pylori, tumor localizations, and palliative double and triple combination chemotherapy regimens received in primary care. There was a significant difference in progression-free survival compared to those who received a palliative triple combination chemotherapy regimen in primary care compared to those who received a dual combination chemotherapy regimen.

**Conclusion:** Many factors identified in metastatic gastric cancer were found to be associated with prognosis. However, despite the defined prognostic factors, overall survival in metastatic gastric cancer was found to be quite low. There is a need for new treatment approaches, new treatment agents, and prognostic markers to detect the disease at an early stage for effective treatment and early detection of the disease.

**Keywords:** metastatic gastric cancer, prognostic factors, treatment, survival, progression-free survival

**Contact Address:** Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Efeler/AYDIN

## KAYNAKLAR

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. 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.
3. Parkin D. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicology letters*. 1998;102:227-34.
4. Pisani P, Parkin D, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *International journal of cancer*. 1993;55(6):891-903.
5. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43:12-32.
6. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(9):804-6.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC. *Cancer Base*. 2013;11.
8. Michelassi F, Takanishi Jr DM, Pantalone D, Hart J, Chappell R, Block GE. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery*. 1994;116(4):804-9; discussion 9.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5— a population-based study. *The lancet oncology*. 2014;15(1):23-34.
10. Lui FH, Tuan B, Swenson SL, Wong RJ. Ethnic disparities in gastric cancer incidence and survival in the USA: an updated analysis of 1992–2009 SEER data. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(12):3027-34.
11. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson C. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951–2000. *Journal of British Surgery*. 2007;94(9):1162-71.

12. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2017;2.
13. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Research*. 1975;35(11\_Part\_2):3460-3.
14. Ahn JR, Jung M, Kim C, Hong MH, Chon HJ, Kim HR, et al. Prognosis of pN3 stage gastric cancer. *Cancer research and treatment: Official journal of Korean Cancer Association*. 2009;41(2):73-9.
15. Ünal NG, Yalman D, Demir HB, Sezak M, Sezer TÖ, Karaca ŞB, et al. Ege Üni versı tesı hastanesı veri tabanındaki mide kanserlerinin epidemiyolojisi ve sağkalım özellikleri. *EGE TIP DERGİSİ/EGE JOURNAL OF MEDICINE*. 2020:6.
16. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization. 2001;9(10):1-14.
17. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968;40(1):43-68.
18. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *International journal of cancer*. 2009;125(3):666-73.
19. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey—a bridge between West and East. *Gastrointestinal cancer research: GCR*. 2009;3(1):29.
20. Coggon D, Osmond C, Barker D. Stomach cancer and migration within England and Wales. *British journal of cancer*. 1990;61(4):573-4.
21. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterology Clinics*. 2013;42(2):211-7.
22. Dupont Jr JB, Lee JR, Burton GR, Cohn Jr I. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer*. 1978;41(3):941-7.
23. Chan AOO, Wong B, Feldman M, Grover S. Risk factors for gastric cancer. *UpToDate*. 2005;9:7.
24. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(3):354.
25. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *British journal of cancer*. 2001;84(3):400-5.

26. Bor S, Vardar R, Ormeci N, Memik F, Suleymanlar I, Oguz D, et al. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: model of a developing country with high occurrence of *Helicobacter pylori*. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(12):2242-5.
27. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, Serdengeçti S, Büyükkunal E. Gastric cancer: A case study in Turkey. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2013;9(4):644.
28. Bretthauer M, Kalager M, Adami H-O. Do's and don'ts in evaluation of endoscopic screening for gastrointestinal cancers. *Endoscopy*. 2016;48(01):75-80.
29. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiologic reviews*. 1986;8(1):1-27.
30. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1995;9:45-51.
31. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer A? review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(19):2991.
32. Arif M, Syed S. Association of *Helicobacter pylori* with carcinoma of stomach. *JPMA*. 2007.
33. Helicobacter, Group CC. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-53.
34. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *The American journal of medicine*. 1996;100:12S-8S.
35. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: current perspectives. *Journal of clinical gastroenterology*. 1991;13:S114-24.
36. Garg P, Perry S, Sanchez L, Parsonnet J. Concordance of *Helicobacter pylori* infection among children in extended-family homes. *Epidemiology & Infection*. 2006;134(3):450-9.
37. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *European gastroenterology review*. 2005;10:59-62.
38. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.

39. Food N. Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC. 2007.
40. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA, editors. Environmental and chemical carcinogenesis. Seminars in cancer biology; 2004: Elsevier.
41. Yassibas E, Arslan P, Yalcin S. Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey. 2012.
42. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). International journal of cancer. 2003;107(4):629-34.
43. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. World journal of gastrointestinal oncology. 2012;4(7):156.
44. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. International journal of cancer. 2007;120(1):128-32.
45. Hebbard P, Macmillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. Annals of surgical oncology. 2009;16(7):1890-5.
46. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. New England journal of medicine. 2000;343(2):78-85.
47. Viste A, Eide G, Halvorsen K, Maartmann-Moe H, Søreide O. The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. European journal of surgical oncology. 1986;12(2):135-41.
48. Gameiro SR, Caballero JA, Hodge JW. Defining the molecular signature of chemotherapy-mediated lung tumor phenotype modulation and increased susceptibility to T-cell killing. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2012;27(1):23-35.

49. Holburt E, Freedman SI. Gastric carcinoma in patients younger than age 36 years. *Cancer*. 1987;60(6):1395-9.
50. Tso PL, Bringaze III WL, Dauterive AH, Correa P, Jr IC. Gastric carcinoma in the young. *Cancer*. 1987;59(7):1362-5.
51. Matley PJ, Dent DM, Madden MV, Price SK. Gastric carcinoma in young adults. *Annals of surgery*. 1988;208(5):593.
52. Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(5):346-51.
53. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. *The MD Anderson surgical oncology handbook*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
54. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer*. 1993;72(7):2089-97.
55. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*. 2009;45(16):2867-73.
56. Aird I, Bentall HH, Roberts JF. Relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *British medical journal*. 1953;1(4814):799.
57. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *American journal of epidemiology*. 2010;172(11):1280-5.
58. Huang X-z, Yang Y-c, Chen Y, Wu C-c, Lin R-f, Wang Z-n, et al. Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: a meta-analysis. *Disease markers*. 2019;2019.
59. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling N. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):181-4.
60. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2012;48(2):202-8.

61. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *Journal of digestive diseases*. 2012;13(1):2-9.
62. Leung W, Sung J. Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(7):1209-16.
63. Zhang C, Yamada N, Wu Y-L, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(6):791.
64. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(1):2-10.
65. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Human pathology*. 1994;25(10):994-1005.
66. Kokkola A, Sjöblom S-M, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Järvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia: a prospective follow-up study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(1):88-92.
67. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropathy. Clinicopathologic correlation. *The American journal of surgical pathology*. 1991;15(6):577-85.
68. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Archiv*. 2000;437(6):581-90.
69. García-Alonso FJ, Martín-Mateos RM, González-Martín J, Foruny JR, Vázquez-Sequeiros E, Boixeda-de-Miquel D. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*. 2011;103(8):416.
70. Clarke M, Safatle-Ribeiro A, Ribeiro U, Sakai P, Reynolds J. bcl-2 protein expression in gastric remnant mucosa and gastric cancer 15 or more years after partial gastrectomy. *Modern Pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1997;10(10):1021-7.

71. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Clarke MR, Sakai P, Ishioka S, Garrido AB, et al. Relationship between persistence of *Helicobacter pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44(2):243-52.
72. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, De Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(2):127-64.
73. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(3):251.
74. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal-and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(9):640-3.
75. Qiu M-z, Cai M-y, Zhang D-s, Wang Z-q, Wang D-s, Li Y-h, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *Journal of translational medicine*. 2013;11(1):1-7.
76. Stiekema J, Cats A, Kuijpers A, Van Coevorden F, Boot H, Jansen E, et al. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013;39(7):686-93.
77. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;57(4):567-79.
78. Oliveira FJ, Ferrão H, Furtado E, Batista H, Conceição L. Early gastric cancer: Report of 58 cases. *Gastric Cancer*. 1998;1(1):51-6.
79. Murakami T. Pathomorphological diagnosis: definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*. 1971;11:53-5.
80. Cancer JRSCoHCoG. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology: Part II. Histological classification of gastric cancer. *The Japanese journal of surgery*. 1981;11(2):140-5.
81. Adachi Y, Mori M, Sugimachi K. Persistence of mucosal gastric carcinomas for 8 and 6 years in two patients. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1990;114(10):1046-8.

82. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of “early” gastric cancer. *International Journal of Cancer*. 1983;31(4):421-6.
83. De Sol A, Trastulli S, Grassi V, Corsi A, Barillaro I, Boccolini A, et al. Requirement for a standardised definition of advanced gastric cancer. *Oncology letters*. 2014;7(1):164-70.
84. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Annals of surgery*. 2007;246(5):749-53.
85. Borie F, Millat B, Fingerhut A, Hay J-M, Fagniez P-L, De Saxce B, et al. Lymphatic involvement in early gastric cancer: prevalence and prognosis in France. *Archives of Surgery*. 2000;135(10):1218-23.
86. Raftopoulos SC, Segarajasingam DS, Burke V, Ee HC, Yusoff IF. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2010;105(6):1292-7.
87. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38(1):147-54.
88. He C-Z, Zhang K-H, Li Q, Liu X-H, Hong Y, Lv N-H. Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1):1-5.
89. Frank RT. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie | Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomic und Histologie*. Herausgegeben von F. Henke und O. Lubarsch. Siebenter Band. Erster Teil. Verlag von Julius Springer, Berlin 1930. Mosby; 1931.
90. 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.
91. 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.
92. 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.

93. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013. *Journal of the national comprehensive cancer network*. 2013;11(5):531-46.
94. Kapan M. Mide kanseri: Tanı ve cerrahi tedavi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu. 2001:11-2.
95. Shuppan K. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology. Japanese Research Society for Gastric Cancer. 1993.
96. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*. Springer. 2010;7:97-100.
97. Brennan MF, Karpeh Jr MS, editors. *Surgery for gastric cancer: the American view*. *Seminars in oncology*; 1996.
98. Leichman L, Silberman H, Leichman C, Spears C, Ray M, Muggia F, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *Journal of clinical oncology*. 1992;10(12):1933-42.
99. Kaneko T, Konno H, Baba M, Tanaka T, Nakamura S. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer science*. 2003;94(1):43-9.
100. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, Newman E, Berman RS, Hiotis SP. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *Journal of surgical oncology*. 2007;95(2):118-22.
101. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Annals of surgery*. 1999;230(2):170.
102. Yu W, Choi G, Chung H. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Journal of British Surgery*. 2006;93(5):559-63.
103. Jarumov N, Angelov K, Toshev S, Sokolov M. Gastric cancer--Japanese Classification, sentinel lymph nodes and lymph dissection. *Khirurgiia*. 2009(1):37-44.
104. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The lancet oncology*. 2010;11(5):439-49.

105. Hartgrink H, Van de Velde C, Putter H, Bonenkamp J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. 2004.
106. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Central Nervous System Cancers Version. 2011;2:19-21.
107. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European journal of cancer*. 2011;47(15):2306-14.
108. Ueda S, Hironaka S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2012.
109. Ott K, Lordick F, Blank S, Büchler M. Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(6):743-58.
110. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
111. Hartgrink H, Van de Velde C, Putter H, Songun I, Tesselaar M, Kranenbarg EK, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(6):643-9.
112. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Journal of Clinical oncology*. 2007;25(18\_suppl):4510-.

113. 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.
114. Guo M-G, Zheng Q, Cheng Z, Wang Y, Feng C-N, Yang Z. The combination of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of T4 stage gastric cancer. *Surgical Oncology*. 2010;19(1):1-3.
115. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Annals of surgery*. 1999;229(3):303.
116. Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(7):868.
117. Cheeseman S, Joel S, Chester JD, Wilson G, Dent J, Richards F, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2002;87(4):393-9.
118. Grau JJ, Martín M, Fuster J, Pera M, García-Valdecasas JC, Bombí JA, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. *Journal of surgical oncology*. 2003;82(4):234-40.
119. Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Annals of oncology*. 2005;16(9):1488-97.
120. 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.
121. Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85.

122. van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, Steyerberg E, Henegouwen MvB, Wijnhoven B, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(22):2074-84.
123. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9813):315-21.
124. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):317-28.
125. Hansen EK, Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology*: Springer; 2010.
126. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J clin oncol*. 2012;30(3):268-73.
127. Roth A, Kolaric K, Zupanc D, Oresic V, Roth A, Ebling Z. High doses of 5-fluorouracil and epirubicin with or without cisplatin in advanced gastric cancer: a randomized study. *Tumori Journal*. 1999;85(4):234-8.
128. 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.
129. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5):443-51.
130. Satoh T, Xu R-H, Chung HC, Sun G-P, Doi T, Xu J-M, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(19):2039-49.

131. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1372-84.
132. Shah MA, Kang Y-K, Thuss-Patience PC, Ohtsu A, Ajani JA, Van Cutsem E, et al. Biomarker analysis of the GATSBY study of trastuzumab emtansine versus a taxane in previously treated HER2-positive advanced gastric/gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):803-16.
133. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(8):1371-9.
134. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *International journal of surgical pathology*. 2002;10(4):247-56.
135. Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, et al. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World journal of surgical oncology*. 2012;10(1):1-8.
136. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(11):1224-35.
137. Lordick F, Bodoky G, Chung H, Kurteva G, Kang Y, Oh S, et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study. *Annals of Oncology*. 2012;23:ixe11.
138. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AFC, Wotherspoon A, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(6):481-9.

139. Yalçın B, Zengin N, Aydın F, İlhan M, Işıkdoğan A, Demir G. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. *Turk J Cancer*. 2006;36:108-15.
140. KISAĞLU A, Özoğul B, YILDIRGAN Mİ, Atamanalp SS, AYDINLI B, Öztürk G, et al. Mide kanserinde cerrahi: 504 Olgu. *Abant Tıp Dergisi*. 2014;3(3):220-5.
141. Selcukbiricik F, Buyukunal E, Tural D, Ozguroglu M, Demirelli F, Serdengeçti S. Clinicopathological features and outcomes of patients with gastric cancer: a single-center experience. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(14):2154.
142. Malkoç D, Engin H. Mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011.
143. Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, Turkmen E, Esenkaya A, Onal Y, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of modified FOLFOX-6 and DCF regimens as first-line treatment in advanced gastric cancer. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3(5):1160-4.
144. Lee W-J, Lin J-T, Lee WC, Shun C-T, Hong R-L, Cheng A-L, et al. Clinicopathologic characteristics of Helicobacter pylori seropositive gastric adenocarcinomas. *Journal of clinical gastroenterology*. 1995;21(3):203-7.
145. Kucukoner M, Balakan O, Kaplan MA, Inal A, Urakci Z, Alabalik U, et al. Helicobacter pylori in primary gastric lymphoma and gastric cancer: A clinicopathologic and prognostic assessment. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;3(02):61-6.
146. Chariyalertsak S, Sugano K, Ohkura H, Mori Y. Comparison of c-erbB-2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumor biology*. 1994;15(5):294-303.
147. Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer—Differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *European journal of cancer*. 2012;48(16):2941-53.

148. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(31):4991-7.
149. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, Pisters PW, Feig B, Dumas P, et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(8):2403-.
150. Jiang N, Deng J-Y, Liu Y, Ke B, Liu H-G, Liang H. The role of preoperative neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers*. 2014;19(6):444-51.
151. Zhang X-F, Huang C-M, Lu H-S, Wu X-Y, Wang C, Guang G-X, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2004;10(23):3405.