



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HER2 POZİTİF METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Gizem İŞLEK SÜLÜN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HER2 POZİTİF METASTATİK MİDE KANSERİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Gizem İŞLEK SÜLÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Adem DELİGÖNÜL

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Midenin Anatomisi.....	2
1.2 Mide Kanseri Epidemiyolojisi	3
1.3.Mide Kanserinin Etyolojisi	4
1.4 Mide Kanserinde Histopatoloji ve Sınıflama	10
1.5 Klinik Semptomlar	12
1.6.Tanı Yöntemleri.....	14
1.7.Evreleme	15
1.8.Mide Kanserinin Yayılımı	17
1.9. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi	18
1.10. Prognoz.....	20
1.11.Prognostik Faktörler ve İnflamatuvar Belirteçler	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1.Araştırma Örneklemine Belirlenmesi	22
2.2.Çalışma Tasarımı.....	24
2.3.İstatistiksel Analiz.....	25
3.BULGULAR.....	26
4.TARTIŞMA.....	38
KAYNAKLAR	42
KISALTMALAR	48
TABLolar DİZİNİ.....	49
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ	50
TEŞEKKÜR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	52

ÖZET

Mide kanseri Türkiye’de ve dünyada önemli bir mortalite nedenidir. Prognozunda etkili olduğu bilinen faktörler, hastalığının seyrinin tahmininde, tedavi modalitelerinin seçiminde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’na 2010-2023 yılları arasında başvurmuş, HER2-pozitif metastatik mide kanseri tanısı almış 26 hastanın klinik, histopatolojik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızdaki 26 hastanın 7’si kadın (%26,9), 19’u erkekti (%73,1). Progresyonsuz sağ kalım süresinin (PFS) medyan değeri 9,40 ay, medyan genel sağ kalım süresi (OS) 13,36 ay bulundu. Demografik faktörlerin PFS ve OS ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Histopatolojik özelliklerin PFS ile ilişkisi araştırıldığında ise PFS ile kemik metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,007$). Kemik metastazı olanların progresyon görülme sürelerinin kemik metastazı olmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi. OS ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki incelendiğinde kemik metastazı varlığına ve metastazlı bölge sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (kemik metastazı için $p<0,001$ metastazlı bölge sayısı için $p=0,047$). Hastaların laboratuvar verileri ile OS ve PFS karşılaştırıldığında ise sadece trombosit/lenfosit oranı (PLR) ile OS arasında sınırda anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,05$).

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve vaka sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bu durum, bazı parametreler için yeterli hasta sayısının sağlanamamasına, istatistiksel analizlerinin yapılamamasına veya kısıtlanmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda PFS için kemik metastazı varlığı, OS için metastazlı bölge sayısı ve kemik metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı yorumlanmış olup doğrulanması için daha geniş popülasyonlu ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: metastatik mide kanseri, HER2, trastuzumab, sağ kalım

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH HER2 POSITIVE METASTATIC GASTRIC CANCER

Gastric cancer is a significant cause of mortality in Turkey and around the world. Factors known to be effective in its prognosis are used to predict the course of the disease and to choose treatment modalities.

In our study, clinical, histopathological, and laboratory data of 26 patients who were admitted to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 2010-2023 and diagnosed with HER2-positive metastatic gastric cancer were analyzed retrospectively.

Of the 26 patients in our study, 7 (26.9%) were female, and 19 (73.1%) were male. The median value of progression-free survival (PFS) was 9.40 months, and the median overall survival (OS) was 13.36 months. As a result of examining the relationship of demographic factors with PFS and OS, no statistically significant relationship was found. When the relation of histopathological features with PFS was investigated, a significant relationship was found between PFS and bone metastasis ($p=0,007$). The progression time of those with bone metastases is lower than those without bone metastases. When the relationship between OS and histopathological features was examined, a statistically significant relationship was found according to the presence of bone metastasis and the number of metastatic sites ($p<0,001$ for bone metastasis, $p=0,047$ for the number of metastatic sites). When the laboratory data of the patients were compared with OS and PFS, only a borderline association was found between the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and OS ($p=0,05$).

The limitations of our study are that it was a retrospective study and the number of cases was small. This situation cause an insufficient number of patients to be provided for some parameters, and the statistical analyses not being able to be conducted or restricted.

In our study, the relationship of the presence of bone metastases with PFS and OS and the relationship between OS and the number of metastatic sites were interpreted as statistically significant. Still, more multicenter studies with a larger number of participants are needed to confirm the findings.

Keywords: Metastatic gastric cancer, HER2, trastuzumab, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser; toplumsal, bireysel, ve ekonomik kayıplara yol açan, insan hayatında önemli bir ölüm nedeni olarak yerini alan bir halk sağlığı sorunudur. Kanser sıklığı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır.

2020 Küresel Kanser İstatistikleri'ne (GLOBOCAN) göre 2020 yılında 1,08 milyondan fazla yeni vaka ile mide kanseri, dünyada görülen en sık beşinci kanser olup 768 793 ölümlle dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (1). Sıklığı coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde de kansere bağlı ölümlerin 4. nedeni olarak karşımıza çıkmakta olan mide kanserinin etyolojisinde ve prognozunda birçok faktör rol oynamaktadır. Etiyolojide rol oynayan faktörler arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, özellikle fazla tuz alımına neden olan diyet alışkanlıkları, genetik mutasyonlar ve sendromlar, sigara ve alkol tüketimi yer alır (2) . Tümörün tanı anında büyüklüğü ve lokalizasyonu, metastaz yaptığı lenf nodu sayısı, uzak organ metastazı varlığı, tümörün patolojik ve histolojik özellikleri hastalığın prognozuna etki eden bazı faktörlerdir. Tüm bu faktörler hastalığın tedavi modalitesinin seçiminde de etkili olmaktadır.

HER2; insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesine aittir. Hücre içinde tirozin kinaz aktivitesi ile epitel hücre büyümesinde, farklılaşmasında ve anjiyogenezi kontrol eden sinyal iletim yollarının aktivasyonunda önemli bir rol oynar. HER2'nin overekspresyonu ve/veya HER2 gen amplifikasyonu birçok solid tümörde tespit edilebilir. Mide kanserinde HER2 pozitiflik oranı %12 ile %23 arasında değişmektedir (3). Trastuzumab HER2 ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur, daha önce yapılan çalışmalarda HER2-pozitif mide kanserli hastalarda standart kemoterapiye trastuzumab eklemenin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımda faydası gösterilmesi üzerine tedavide yerini almıştır (4).

Mide kanseri ülkemizde ve dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğundan dolayı sağ kalımı iyileştirmek, uygun tedavi stratejilerini yönlendirmek ve etkin bir takip sağlamak için prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir (5). Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp

Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na Ocak 2010- Ocak 2023 tarihleri arasında başvurmuş, metastatik mide kanseri tanısı almış, HER2-pozitif olduğu kanıtlanmış vakaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. Bu verilerin ve prognostik belirteçlerin genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) süresi üzerine etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

1.1.Midenin Anatomisi

Mide özefagus ve ince bağırsak arasında bulunur ve sindirim sisteminin en geniş bölümü olan önemli bir organdır. Kardiya, fundus, korpus ve pilor olmak üzere 4 ana bölümden oluşur. Kardiya yemek borusunun açıldığı ve yemek ile karşılaşan ilk bölümdür. Fundus diyafragmaya en yakın seyreden mide bölümü olup kubbe şeklindedir ve yemek, gaz, sıvı ile genişleyebilir bir yapıya sahiptir, sol yanında dalak ile komşudur. Korpus midenin en geniş bölümü olup sağ kenarına küçük kurvatur sol kenarına ise büyük kurvatur adı verilir. Korpustan sonra ince bağırsağa açılan ve yemek artıklarının iletimini sağlayan bölgeye pilor adı verilir (6). Pilor, antrum ve pilor kanalı adı verilen 2 bölümden oluşur.

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza katmanlarından oluşur. Mukoza, midenin en iç tabakasıdır ve epitel ile örtülüdür. Midenin iç yüzeyini mide sıvısının asiditesinden korur. Submukoza bağ dokusunu, sinirleri ,kan ve lenfatik damarları içeren tabakadır. Bu tabakanın dışında midenin mekanik sindirimini üstlenen ve gıdaların sindirilirken bir taraftan da pilora doğru iletilmesini sağlayan kas tabakalarını içeren muskularis propriya tabakası bulunur. Seroza en dışta bulunan katmandır. Midede oluşan tümöral dokunun patolojik olarak bu katmanlar arasındaki yayılımı hastalığın evresini belirlememize ve prognozu konusunda fikir sahibi olmamıza katkıda bulunur.

1.2 Mide Kanseri Epidemiyolojisi

2020 GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında 1,08 milyondan fazla yeni vaka ile mide kanseri dünyada görülen en sık beşinci kanser olup 768 793 ölümle dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (1). Mide kanserinin dağılımında; sosyoekonomik düzey, kültürel durumlar ve coğrafya etkili olmaktadır. Örneğin Çin, Japonya ve Kore'nin de aralarında bulunduğu Uzak Doğu ülkelerinde mide kanseri en sık görülen kanser türü olmakla birlikte kanserle ilişkili ölüm nedenlerinin arasında ilk sırada yer almaktadır (7).

Mide kanseri, erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülmektedir. 2020 GLOBOCAN verilerine göre Türkiye'de mide kanseri erkeklerde beşinci ve kadınlarda altıncı en yaygın kanser türüdür. Kanser nedenli ölümler arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Türkiye, 100.000 de 14.2 insidans ve 12.1 mortalite hızı ile mide kanserinin sık görüldüğü ülkeler arasındadır(1). Ayrıca Türkiye içinde bölgeler arasında doğuda, batıya kıyasla daha fazla sayıda mide kanseri vakası tespit edilmektedir (8).

Yapılan bir araştırmada, istatistiksel verilere göre Türkiye'de mide kanserine bağlı ölümlerin 2014-2019 yılları arasında erkeklerde %5,1, kadınlarda %4,5 azaldığı tespit edilmiştir (9). 12 ülkeden toplanan veriler ile yapılan bir diğer araştırmada da genç ve yaşlı gruplarda mide kanseri görülme sıklığının azalma eğiliminde olduğunun tespit edildiği bildirilmiştir (10). Bu durum üzerinde özellikle mide kanseri oluşmasında birinci sınıf kanserojen olarak kabul edilen *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun taranması ve eradike edilmeye başlanmış olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür (11,12). Aynı zamanda kişi başına düşen taze meyve tüketimindeki artış, sosyoekonomik düzey ve hijyen alışkanlıklarının değişmesi, buzdolaplarının daha yaygın kullanılmaya başlanmasının bu düşüşte etkili olabileceği üzerinde durulmuştur (2,13,14). Yiyeceklerin saklanması ve soğutulmasında kullanılan teknolojik gelişmelerin olması ile yiyecek saklamada tuz kullanımı azalması ve buzdolaplarında yiyeceklerin daha taze kalması mümkün olmuştur.

1.3.Mide Kanserinin Etyolojisi

Mide kanseri risk faktörlerini incelerken mide kanseri oluşum yerine göre kardiya ve non-kardiya mide kanseri risk faktörleri olarak ayırabiliriz. Obezite ve gastroözefajial reflü hastalığı kardiya bölgesinden kaynaklanan kanserler için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kardiya ve non-kardiya mide kanserleri için ortak risk faktörü kabul edilenler ileri yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, radyasyon ve aile öyküsüdür. Non-kardiya mide kanseri risk faktörleri arasında ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik durum, diyet alışkanlıkları yer almaktadır (15).

Mide kanserinin etyolojik faktörlerini çevresel, genetik ve prekürsör faktörler olmak üzere 3 grupta inceleyeceğiz.

1.3.1.Çevresel Faktörler

***Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu**

Helicobacter pylori, spesifik olarak gastrik epiteli kolonize eden, gram negatif, sarmal şekilli, mikroaerofilik bir bakteridir (16). Mide karsinogenezinde önemli bir etiyolojik role sahiptir ve sınıf I kanserojen olarak kabul edilmiştir (17). Mide adenokarsinomu ve mide mukozası ile ilişkili lenfoid doku lenfomasının patogenezinde rol alır. Fekal-oral, oral-oral ve gastrik-oral yollar olası bulaş yollarıdır.

Helicobacter pylori enfeksiyonu öncelikle gastrite, kronik gastrit zemininde atrofi, intestinal metaplazi ve displaziye ve son olarak da malign transformasyona yol açan bir seyir izleyebilir(18). Bu durumun gelişmesinde ve konak hücrede DNA hasarı oluşturmada hem kronik inflamatuvar yanıt hem de spesifik bakteriyel virülans faktörleri etkili olmaktadır (19). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu hücrenin DNA hasarını onarma yeteneğinin azalmasına neden olarak genetik kararsızlığı artırır ve mutajen etkinin oluşmasını sağlayarak malign transformasyonu riskini artırır (20).

Yapılan çalışmalar *Helicobacter pylori* enfeksiyonu eradikasyonunun mide kanseri insidansında azalma ile sonuçlandığını ortaya koymuştur (11).

Mide kanseri gelişme riski daha yüksek olan gruplarda eradikasyon tedavisinin mide kanserine karşı koruyuculuğunun daha etkili olduğu savunulmuştur. Eradikasyon tedavisinin sadece mide kanseri gelişme riskini azaltmadığı aynı zamanda midedeki displazinin histolojik ilerlemesini de azalttığı tespit edilmiştir (21).

Diyet

Helicobacter pylorinin eradike edilmesiyle mide kanseri insidansında azalma saptanmış olsa da mide kanserinin hala dünyada önemli bir mortalite nedeni olduğu görülmektedir (22). Bu durum diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının önemli olduğunu göstermektedir.

Yüksek tuz alımı, salamura hazırlanan yiyecekler ve sebzeler, işlenmiş et, tuzlanmış balık, tütsülenmiş gıdalar, fazla et tüketimi mide kanseri için risk faktörü olarak sayılırken meyve ve özellikle nişasta içermeyen sebze tüketimi, turunçgiller, kepekli tahıl tüketimi mide kanserine karşı koruyucu faktörler olarak belirlenmiştir (22–24).

Yüksek tuz alımı, doğrudan mide mukozasını hasarlama, mide kanserine prekanseröz lezyon olarak belirlenmiş olan intestinal metaplaziye dönüşüme neden olma, diğer kanserojenlerin etkisini artırma ve mide kanseri için 1.derece karsinojen ajan olarak kabul edilmiş olan *Helicobacter pylorinin* midede kolonizasyonunu kolaylaştırma gibi etkilerle mide kanseri oluşumunda risk faktörüdür (25).

İşlenmiş etler kanserojen olduğu bilinen N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuna neden olan nitrit bileşiklerini yüksek oranda içermektedir ve mide kanseri oluşumu ile pozitif ilişkilidir (26).

Meyve ve yeşil sebzelerin tüketiminin mide kanserine karşı koruyucu etki yaratmasının altında ise doku hasarını azaltan antioksidan özellikli vitamin içermeleri, mide kanserine karşı koruyucu olduğu kanıtlanan C vitamini kaynağı olmaları, ve özellikle işlenmiş etlerde bulunan nitrit nedeniyle ortaya çıkan N-nitrozo bileşiklerinin temizlenmesinde rol oynamaları yer almaktadır. Bazı çalışmalar düşük doz vitamin takviyelerinin mide kanserine karşı

koruyucu olduğunu ortaya koysa da bu konuda çelişkiler devam etmektedir (27). Aynı çalışmada gıdalar ile alınan vitaminlerin mide kanseri riskini azaltmada daha etkili olduğunu da vurgulamıştır.

Et ve et ürünlerinin, işlenmiş gıdaların ve süt ürünlerinin düşük düzeyde tüketildiği, meyve, sebze, tahıl, baklagiller, sert kabuklu yemişler ve tohumlar, balık ve deniz ürünlerinin yüksek düzeyde tüketildiği, fazla miktarda zeytinyağı ve orta düzeyde alkol tüketimi (özellikle şarap) olan Akdeniz diyetine uyum, mide kanseri insidansında önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (28).

Mesleki Maruziyet

Ji ve Hemminki'nin (29) 2006 yılında yaptığı ve mesleki faktörlerin ve sosyoekonomik düzeyin mide kanseri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmanın sonucuna göre, çiftçilerin mide kanseri açısından daha yüksek risk altında oldukları ve mavi yakalı çalışanların mide kanseri riski ile negatif ilişkide oldukları bulunmuş, çimento, granit ve mineral tozlarına maruz kalmak mide kanseri için önemli mesleki risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Madencilikle uğraşanlarda, taş ocağı işçilerinde, tozlu ortamlarda çalışanlarda mide kanseri riskinde artış olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise krom maruziyetinin mide kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur (30).

Sigara

Yapılan çalışmalar aktif sigara içiciliği veya geçmişte sigara kullanmış olmak ile mide kanseri arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koymuştur (31). Patogenezinde sigaranın içerdiği kimyasal toksik maddelerin doğrudan DNA hasarına yol açabileceği ve DNA hasarı sonucu oluşan anormal hücrelerin kansere dönüşebileceğinin yer aldığı düşünülmektedir (32).

Sigaraya ek olarak nargile tütünü içimi ile de gastrik kanser arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (33).

Ebstein Barr Virüsü (EBV)

EBV enfeksiyonu varlığı ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir meta-analizde çalışmaya dahil edilen mide

kanseri tanılı kişiler arasında erkeklerin EBV prevalansı kadınlardan 1,9 kat daha fazla tespit edilmiş ancak kadınların EBV ile ilişkili mide kanseri geliştirme ihtimalinin erkeklerden 1,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (34).

Radyasyon

Abdominal bölgeye radyoterapi ile tedavi edilen primer Hodgkin lenfoma, testis kanseri ve serviks kanseri tanılı hastalarda yapılan kohort çalışmasında radyasyona bağlı olarak mide kanseri riskinde artış olduğu, riskin alınan radyasyon dozuna bağlı olarak arttığı ve mide kanseri riskinin radyoterapinin üzerinden geçen zamanla doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (35).

Gastrik Operasyon

Benign nedenler ile yapılan distal gastrektomi sonrasında mide güdüğünde kanser gelişim riskinde artış tespit edilmiş, bunun mide asitinin azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (36).

Obezite ve GÖRH

Yapılan bir meta-analizde obezitenin mide kardiya bölgesi kanserlerinde bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuş ancak kardiya dışı mide kanserleri ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (37). Bunun nedeninin muhtemelen fazla kilo ile birlikte gastro özefagial reflü riskindeki artış olduğu düşünülmektedir.

Sosyoekonomik Durum

Mide kanseri riski düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkilendirilmiştir (38). Eğitim seviyesinin ve sosyal statünün artması ile mide kanseri insidansında azalma olduğu tespit edilmiş ve bu durumun diyetle meyve ve sebze sıklığının artması, daha düşük *Helicobacter pylori* enfeksiyonu nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (39). Kanada'da yapılmış olan bir çalışmada bu duruma düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde sigara içme alışkanlığının daha fazla olmasının da katkısının olabileceği belirtilmiştir (39). Eğitim ve mide kanseri arasındaki negatif ilişkinin intestinal tip için daha

güçlü kanıtları mevcuttur ancak diffüz tip mide kanseri için eğitim düzeyi ile insidans arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (40).

Alkol

Alkol, 2007 yılında Uluslararası Kanser Ajansı tarafından insanlar için 1.sınıf karsinojen olarak kabul edilmiştir (41). Alkollü içeceklerin içerdiği etanolün DNA'ya zarar verici etkisiyle birlikte DNA onarımını engelleyen reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını ve oksidatif stresin artmasını sağlamasının etkili olduğu düşünülmektedir (24). Yapılan araştırmalarda orta düzey alkol alımı ile mide kanseri arasında kayda değer bir ilişki bulunamamış ancak yüksek oranda alkol alımı ile mide kanseri arasında pozitif ilişki olduğu kanıtlanmıştır (42).

1.3.2.Genetik Faktörler

A Kan Grubu

A kan grubuna sahip kişilerde mide kanseri riskinin ve *Helicobacter pylori* ile enfekte olma riskinin arttığı, O kan grubu olan kişilerde ise diğer kan grubuna sahip kişilere göre mide kanseri riskinin daha az olduğu saptanmıştır (43).

Ailede Kanser Öyküsü ve Genetik Yatkınlıklar

Birinci derece akrabalarında mide kanseri olan kişilerde mide kanseri görülme riski yaklaşık 3 kat artmış olarak tespit edilmiştir (44).

Mide kanserleri genelde sporadik olarak ortaya çıkar ancak tüm mide kanserlerinin %1-3 ünün kalıtsal kanser sendromlarının komponenti olarak ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu sendromların başlıcaları; Li-Fraumeni Sendromu, Lynch Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları ile ortaya çıkan kalıtsal meme ve over kanseri sendromları, Ailesel Adenomatöz Polipozis Sendromu (FAP), Juvenil Polipozis Sendromu, Cowden Sendromu'dur (45).

1.3.3.Prekürsör Faktörler

Adenomatöz Gastrik Polip

Polipler, gastrik mukozadan lümene doğru çıkıntı oluşturmuş olan yapılardır ve genellikle endoskopi işlemi ile rastlantısal olarak tespit edilirler. Hem hiperplastik polipler hem de adenomatöz poliplerde mide kanseri riski boyutla birlikte artış gösterir, aynı zamanda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun poliplerden mide kanseri gelişmesini tetikleyebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (46).

Pernisiyöz Anemi

Gastrik mukozanın hasarlanması, atrofiye uğraması ve özellikle B12 vitamini olmak üzere diyetle alınan besinlerin emiliminde rol oynayan intrinsek faktörün üretimini sağlayan paneth hücrelerinin kaybı ile karakterize otoimmün bir durumdur. Pernisiyöz anemide mide kanseri riskinin yaklaşık olarak 7 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (47).

Kronik Atrofik Gastrit

Mide kanserinin oluşum kaskadında ilk basamak normal bez yapısının kaybolması olarak kabul edilir. Normal bez yapısının kaybolması uzamış, kronik iltihabi infiltrasyonun bir sonucu olarak meydana gelir. Uzun süren iltihabi infiltrasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, normal bez yapısının kaybolması ve yerini fibrozisin alması durumu kronik atrofik gastritin komponentleridir. Atrofi odakları genelde multifokaldır ve zamanla çoğalır (48).

İntestinal Metaplazi

Uzamış iltihabi infiltrasyonun bir sonucu olarak atrofiye uğramış olan hücrelerin yerini bağırsak hücreleri fenotipindeki metaplastik hücrelerin almasıdır. İntestinal metaplazi prekanseröz bir durum olarak kabul edilir ve metaplazinin derecesi ve tipi ile kanser riski değişmektedir. Slovenya'da yapılmış bir çalışmada intestinal metaplazili hastalarda intestinal metaplazisi olmayan hastalara göre 10 kat daha fazla artmış mide kanseri riski olduğu saptanmıştır (49).

Displazi

Displazi mide karsinogenezinde atrofi, intestinal metaplaziden sonra yer alan ve mide kanseri oluşumuna giden son basamaktır. Displazi altta yatan

enflamasyon ile ilişkili hücresel değişimler ile oluşur. Malign transformasyon riski displazinin derecesi ile birlikte artar. Yüksek dereceli displazinin malign transformasyon oranının ortalama 4 ile 48 aylık bir izlemde %60 ile %85 aralığında olduğu bildirilmiştir (50).

Menetrier Hastalığı

Menetrier hastalığı; gastrik foveolar epitelin masif hiperplazisi, dev gastrik ödematöz kıvrımların oluşması ile karakterize olan nadir görülen bir klinikopatolojik durumdur. Protein kaybettiren enteropati gelişir, asit sekresyonu azalır. Genelde mide duvarında kalınlaşma fundus ve korpus bölgesinde olup antrum bölgesi korunmuştur. Yapılan bazı araştırmalarda mide kanseri riskini arttırdığına dair kanıtlar bulunmuştur (51). Yapılan çalışmalarda hasta sayısının az olması ve hiperplastik gastritten ayırımının zor yapılması nedeniyle istatistiksel ilişkisi tam olarak belirlenememiştir (52). Ancak Menetrier tanılı hastalarda mide kanseri gelişimini taramak için yıllık endoskopi gerektiği görüşü mevcuttur (51).

1.4 Mide Kanserinde Histopatoloji ve Sınıflama

1.4.1.Mide Kanserinde Histopatoloji

Mide kanserinin en sık görülen histolojik tipi adenokarsinom olup tüm mide kanserlerinin %95inden fazlasını oluşturur. Diğer malign tümörler arasında ise mide lenfoması, skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoakantom, leiomyosarkom yer alır (53).

1.4.2.Mide Kanserinde Sınıflama

Mide kanserleri histopatolojik özellikleri, yerleşim yerleri ve morfolojilerine göre yıllar içinde değişik şekillerde sınıflandırılmışlardır:

1-Makroskobik görünüme göre (Borrmann sınıflaması) (53);

- Tip I (polipoid)
- Tip II (fungiform)

- Tip III (ülsere)
- Tip IV (infiltratif)

2-Tümör lokalizasyonuna göre;

- Proksimal tip
- Distal tip

3-İnvazyon derinliğine göre;

- Erken mide kanseri
- İlerlemiş mide kanseri

Bu terim ilk kez Japonya'da ortaya atılmıştır ve lenf nodu metastazı olup olmamasına bakılmaksızın mukoza ve submukoza ile sınırlı olan kanserleri ifade etmektedir (53). Erken mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları %90lara çıkmaktadır ancak muskularis propria invazyonu olan, ilerlemiş mide kanseri olarak tanımlanan durumlarda 5 yıllık sağkalım oranı %60 ve altındadır. İlerlemiş mide kanseri çok daha kötü bir prognoza sahiptir (54).

4-Büyüme paternine göre;

- Ekspansif tip
- İnfiltratif tip

5-Histolojik özelliklerine göre (Lauren sınıflaması);

- İntestinal tip
- Diffüz tip
- İndetermine tip

Diffüz tip,daha az görülmekle birlikte kadın/erkek görülme sıklığı eşit olup genç yaşlarda daha sıktır (55). Midedeki prekanseröz lezyonlardan oluşmadığı, etyolojisinde genetik faktörlerin daha ön planda olduğu bilinmektedir. İntestinal tip ise dünya genelinde daha sık görülmektedir. Yaşlı popülasyonda ve erkeklerde daha sık görülmekte olan intestinal tip mide kanserinin etyolojisinde çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir

(2,56). Genellikle sosyoekonomik düzeyi daha düşük toplumlarda, sporadik görülmekte ve prognozu diffüz tip mide kanserine göre daha iyi seyretmektedir.

6-Histolojik özelliklerine göre (2010-WHO sınıflaması) (54);

- Papiller adenokarsinom
- Tübüler adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Diğer nadir görülen histolojik varyantlar

7-Glandüler diferansiyasyona göre;

- **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'dan azını gland dokusu oluşturmaktadır)

Tübüler adenokarsinomlar genelde iyi diferansiye, taşlı yüzük hücreli karsinomlar ise kötü diferansiye tümörler sınıfındadır (53).

1.5 Klinik Semptomlar

Mide kanseri genellikle erken dönemde asemptomatik seyrederek, yayılım arttıkça semptom ve bulgu vermeye başlar. Bu nedenle genellikle tanı konduğunda hastalık ileri evrede tespit edilmektedir. Japonya gibi mide kanseri için tarama programına sahip ülkelerde mide kanserlerinin %70'inden fazlası erken evrede teşhis edilmiş ve 1990'larda %90'ın üzerinde bir 5 yıllık sağkalım oranı sağlanmıştır. Buna karşılık mide kanseri için kitlesel bir tarama sistemi olmayan Avrupa'da 5 yıllık sağ kalım %14'tür (57). Erken dönemde hastalarda görülen en önemli ve en sık semptom dispeptik yakınmalardır. Sık görülen diğer semptomlar arasında kilo kaybı, iştahsızlık ve inatçı karın ağrısı sayılabilir. Mide bulantısı, kusma, erken doyma, disfaji, anemi semptomları, hematemez, melena gibi semptomlar da görülebilir (58). Karın ağrısı hastalığın

ilk döneminde epigastrik bölgede, daha hafif bir ağrıdır ancak hastalık ilerledikçe daha şiddetli ve sürekli hale gelir. Disfaji daha çok özefagogastrik bileşkede veya proksimal midede olan tümörlerin bir belirtisi olarak karşımıza çıkar. Mide bulantısı, kusma, erken doyma gibi semptomlar ise kitle etkisi, linitis plastika olarak adlandırılan diffüz tipte mide tutulumu nedeniyle midenin genişlemesinin azalması ya da ileri evre distal bölgedeki tümöre bağlı gastrik çıkış yolu obstrüksiyonu nedeniyle olabilir. Demir eksikliği anemisine yol açan gizli kanama veya nadiren masif kanama görülebilir.

Hastalar metastaz nedeniyle semptom gösterebilir. Sarılık, palpe edilebilen lenf nodları, assit nedeniyle oluşan abdominal distansiyon bunlardan bazılarıdır.

Fizik muayenede epigastrik bölgede primer kitle veya kitleye bağlı büyümüş olan mide, lenf nodları palpe edilebilir. Lenfatik yayılımı olan hastalarda sol supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodülü) ya da periumblikal bölgede lenf nodu (Sister Mary Joseph nodülü) palpe edilebilir. Peritoneal metastazı olan hastalarda assit saptanabilir. Douglas poşuna metastaz nedeniyle Blummer rafı bulgusu ya da overin metastaz nedeniyle büyümesi (Krukenberg tümörü) ve ele gelmesi fizik muayene ile saptanabilir bulgular arasındadır. Karaciğer metastazları nedeniyle sarılık gelişebilir.

Hastalar genellikle ilk başvuru sırasında nonspesifik dispeptik yakınmalar ile başvurmaktadır. Dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda görülen bazı semptomlar mide kanseri olasılığını düşündürür ve ileri tetkik gerekir, bu semptomlar alarm semptomları olarak adlandırılır;

Alarm semptomları (59)

- 55 yaş üstü yeni başlayan dispepsi
- Melena veya hematemez gibi GİS kanama bulguları olması
- Progresif disfaji veya odinofaji
- İnatçı kusma
- İstenmeyen kilo kaybı
- Ailede gastrik veya özefajial kanser öyküsü olması

- Epigastrik bölgede veya abdomende palpabl kitle veya anormal lenfadenopati
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi

Mide kanserinin özellikle daha ileri evrelerinde olmak üzere hastalarda dermatomyozit, akantozis nigrikans, maligniteye sekonder skleroderma, arteryel ve venöz sistemde trombozlarla seyreden Trousseau sendromu, mikroanjiyopatik hemolitik anemi gibi paraneoplastik tablolara bağlı semptomlar da oluşabilir (60,61).

1.6.Tanı Yöntemleri

Mide kanserinin ilk değerlendirmesi, tümör yerleşim yerinin belirlenmesi, doku tanısı ve evreleme yapılabilmesi için görüntüleme ve patolojik incelemeleri içerir. Primer tümörün lokalizasyonunu belirlemede ve doku tanısı için biyopsi alınmasında temel yöntem üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Endoskopide alınan biyopsi ile patolojik tanı gelmemesi durumunda diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanmış olan metastatik lezyonlardan biyopsi alınabilir.

Endoskopik ultrasonografi (EUS), özellikle erken mide kanserinde tümörün mide duvarına invazyon derinliğinin belirlenmesinde, çevredeki lenf nodlarının görüntülenmesinde tercih edilir. Erken mide kanserinde tedavide endoskopik mukozal rezeksiyondan fayda görme ihtimali olan hastaların submukozal invazyonunun belirlenmesinde kullanılır (62).

Toraks ve abdominopelvik BT, tümörün lokal invazyonu, metastatik lenf nodları ve uzak organ metastazlarının gösterilmesinde, tümörün klinik evrelemesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), laparoskopik eksplorasyon ve pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması, uzak organ metastazı ve sistemik metastazların tanısında kullanılan BT'ye alternatiftir (63). Taşlı yüzük hücre tipi histolojiye sahip tümörlerin görüntülenmesinde, düşük metabolik aktiviteleri nedeniyle taşlı yüzük hücreli olmayan tip histolojiye sahip tümörlere göre PET-BT'nin yararı daha azdır (64). PET-BT de tutulum göstermeyen küçük metastazların

teşhisinde, peritoneal karsinomatozisten şüphelenilen durumlarda, peritoneal metastazın ekarte edilmesinde laparoskopik eksplorasyon ya da peritoneal lavaj yapılması önerilir.

Tümör belirteçlerinden karsinoembriyjenik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijen (CA-125), CA 19-9, CA72-4 mide kanseri ile ilişkili olduğu bilinen tümör belirteçleridir. Düşük sensitivite ve düşük spesifiteleri nedeniyle mide kanserinin tanı aşamasında tümör belirteçlerinin kriter olarak alınması önerilmez. Bu belirteçler tanı anı değerleri ile karşılaştırılarak postoperatif nüks takibinde, metastaz takibinde, tedavi sonrası takipte ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (65). CEA düzeyinin progrese olmasının özellikle karaciğer metastazı ile ilişkili olduğu, CA19-9 düzeyinin progresyonunun ise peritoneal metastazlar ile ilişkili bulunduğu dair yayınlar mevcuttur (66).

1.7.Evrelleme

Mide kanserinin evrelemesinde AJCC tarafından yapılan TNM evrelleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. 2017 yılında yayınlanmış olan 8.baskı güncel evrelleme sistemini içerir.

Tümörün mide duvarındaki invazyon derinliği (T), metastatik olarak saptanan lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz varlığına (M) göre evrelendirme yapılır. Evrelendirme Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir;

Tablo 1. Klinik TNM Evrelemesi (67)

PRİMER TÜMÖR (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi)
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza ve submukozaya infiltre

T1a	Tümör lamina propria ve muskularis mukozaya infiltre
T1b	Tümör submukozaya infiltre
T2	Tümör muskularis propriaya infiltre
T3	Tümör subserozaya infiltre
T4	Tümör serozayı (viseral peritonu) perforé etmiş, komşu yapılara infiltre
T4a	Tümör serozayı (viseral periton) perforé etmekte
T4b	Tümör komşu yapılara infiltre
BÖLGESEL METASTATİK LENF NODU (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu 1-2 tanesinde metastaz var
N2	Bölgesel lenf nodu 3-6 tanesinde metastaz var
N3	Bölgesel lenf nodu 7 ve daha fazlasında metastaz var
N3a	Bölgesel lenf nodu 7-15 tanesinde metastaz var
N3b	Bölgesel lenf nodu 16 ve daha fazlasında metastaz var
UZAK METASTAZ (M)	
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 2.TNM Evreleme (Patoloji) (68)

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	Evre 0
T1	N0	M0	Evre 1A
T1	N1	M0	Evre 1B
T2	N0	M0	Evre 1B
T1	N2	M0	Evre 2A

T2	N1	M0	Evre 2A
T3	N0	M0	Evre 2A
T1	N3a	M0	Evre 2B
T2	N2	M0	Evre 2B
T3	N1	M0	Evre 2B
T4a	N0	M0	Evre 2B
T2	N3a	M0	Evre 3A
T3	N2	M0	Evre 3A
T4a	N1 veya N2	M0	Evre 3A
T4b	N0	M0	Evre 3A
T1 veya T2	N3b	M0	Evre 3B
T3 veya T4a	N3a	M0	Evre 3B
T4b	N1 veya N2	M0	Evre 3B
T3 veya T4a	N3b	M0	Evre 3C
T4b	N3	M0	Evre 3C
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Evre 4

1.8.Mide Kanserinin Yayılımı

Mide karsinomları komşu organlara direkt yayılma, hematojen, lenfatik ve peritoneal yolla olmak üzere 4 farklı şekilde yayılım gösterebilirler.

Serozayı infiltre ettikten sonra pankreas, karaciğer, dalak, transvers kolon, omentum, diyafragma, karın duvarına doğru yayılım gösterebilirler. Proksimalde alt özefagusa ya da distalde duodenuma doğru uzanabilirler. Özefagusa ve duodenuma doğru yayılım gösteren genelde mide duvarında diffüz tutulum diffüz tiptir.

Hematojen yolla yayılım portal ven kollarına tümör hücrelerinin yayılımı ile olur ve en sık metastaz olan organ karaciğerdir, bunu akciğer, periton, kemik, deri, over izler. İntestinal tip ve diffüz tip arasında hematojen yayılım açısından bir farklılık olmamakla birlikte intestinal tipin daha çok karaciğer metastazı yaptığı tespit edilmiştir (69).

Lenfatik yayılım bölgesel ve uzak lenf nodlarına olabilir. Lenf nodu diseksiyonu yapılırken hastalığın evresinin daha net olarak belirlenebilmesi için değerlendirilmesi gereken lenf nodu sayısı en az 16 olarak belirlenmiştir. Daha az lenf nodu değerlendirildiği zaman tümör yanlılıkla nod negatif olarak değerlendirilip evresi yanlış belirlenebilir ve bu durum tedavi seçimini ve prognozu etkiler. Değerlendirilen lenf nodu sayısı ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.

Peritoneal yayılım serozayı aşmış tüm tümörlerde görülebilir. Assit varlığı, omental kek görünümü, peritonda kalınlaşmalar ve implantlar, krukenberg tümörü, Blummer rafı bulguları ile karşımıza çıkabilir. Peritoneal lavajda ya da sıvı örneklemesinde malign hücreler tespit edilebilir. Diffüz tipte intestinal tipe göre peritoneal yayılım daha sık gözlenmektedir (69).

1.9. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi

Sistemik kemoterapi metastatik mide kanserinde tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Metastatik mide kanseri hastalarında destekleyici bakım verme ile kemoterapi tedavisi birkaç çalışmada karşılaştırılmış ve kemoterapi tedavisi verilen grubun sağ kalımının daha uzun olduğu, hayat kalitesinin yükseldiği ve semptomlarında rahatlama sağlandığı gösterilmiştir (70).

Floropirimidin, platin, taksanlar ve irinotekan dahil olmak üzere sitotoksik ajanlar ileri evre mide kanserinin tedavisinde kullanılan ajanlardır. Genellikle floropirimidin (fluorourasil,kapesitabin) platin ile kombine edilerek ilk seçenek olarak tercih edilir (71).

Sistemik kemoterapiye ek olarak son yıllarda immünoterapi ve moleküler biyobelirteçleri hedef alan tedavilerle ilgili çalışmalarda artış görülmektedir. Önemi gittikçe artan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitifliği tedavi seçiminde etkili olmaktadır. HER2, epitel hücre büyümesinde, farklılaşmasında ve anjiyogenezi kontrol eden sinyal iletim yollarının aktivasyonunda önemli bir rol oynar (3). HER2'nin overekspresyonu ve/veya HER2 gen amplifikasyonu başta meme kanseri olmak üzere birçok solid tümörde tespit edilebilir. HER2 aşırı ekspresyonu ya da amplifikasyonu tümör oluşumunda etkilidir ve bazı kanserlerin patogenezinde rol alır (72). Mide adenokarsinomu hastalarında HER2 pozitiflik oranı %12 ile %23 arasında değişmektedir. HER2 reseptörünün overekspresyonu yani reseptör sayısının artması immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilir. Genin amplifikasyonu , yani reseptör proteinini kodlayan gen kopya sayısının artması ise in situ hibridizasyon (İSH) yöntemi ile araştırılmaktadır (73).

Mide kanseri tanılı hastalarda HER2 belirtecini değerlendirmedeki zorluğun ana nedeni vakaların %69-75'inde olan tümör içi heterojenitedir. Bu durum vakaların tek incelemede reseptör overekspresyonunun tespit edilememesine neden olabilir. Bu nedenle tek bir parçaya bakılarak yorum yapılmaması, en az 3-4 ayrı parça üzerinden incelenip yorumlanması gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (74). Mide kanseri hücrelerinin meme kanseri hücrelerinden farklı olarak bazolateral boyanma göstermesi , mide kanserinde HER2-pozitifliği değerlendirilmesinde net olmayan kriterlerin kullanılması mide kanserinde HER2-pozitifliğinin belirlenmesini zorlaştıran diğer durumlardır (73).

HER2 pozitifliğinin kötü prognostik belirteç olduğuna inanılmaktadır. Jorgensen ve Hersom tarafından (72) yapılmış olan bir meta analizde hepsinde olmasa da çalışmaların %72'sinde HER2 pozitifliğinin kötü prognoz ve serozal invazyon, ileri hastalık evresi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz gibi klinikopatolojik belirteçler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. HER2-pozitif tespit edilen hastalarda kemoterapi ile trastuzumab+kemoterapi rejimi karşılaştırılıp trastuzumab içerikli kemoterapi rejiminin bu hasta grubunda

sağkalımı uzatmada etkili olduğu ToGA çalışması ile kanıtlanmış ve trastuzumab tedavide tercih edilen ajan haline gelmiştir (4). Bu nedenle metastatik mide kanseri teşhisi konulan hastalarda HER2 pozitifliği immünohistokimyasal olarak ve floresan insitu hibridizasyon yolu ile (FISH) mutlaka kontrol edilmelidir.

1.10. Prognoz

Mide kanserinde erken dönemde spesifik belirti vermiyor olması nedeniyle tanı genellikle geç evrelerde konmaktadır, bu nedenle prognozu kötü olan hastalıklar arasındadır. Erken dönem mukozaya sınırlı kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken ileri evrelerde %40'ın altına düşmektedir (75). ABD'de erken dönemde tespit edilen mide kanseri vakalarının az olması nedeniyle 5 yıllık sağ kalım %20 civarındayken Avrupa ülkelerinde mide kanseri için 5 yıllık sağ kalım %10-20 arasında değişmektedir(55).

1.11.Prognostik Faktörler ve İnflamatuvar Belirteçler

ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score) , vücut kitle indeksi, albümin ve CA19-9 gibi hastaya ait faktörler, metastaz yeri, tümör yerleşim yeri, histolojik tip gibi tümöre ait faktörler ve tedavi seçimi prognostik faktörlerden bazılarıdır (4,5,55). Bunların yanında son yıllarda hastaların nötrofil, lenfosit, trombosit, albümin değerleri ile hesaplanan prognostik belirteçler üzerinde durulmaktadır. Sistemik inflamasyon indeksi, nötrofil/ lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, lenfosit/ monosit oranı, prognostik nutrisyonel indeks prognostik indekslerden bazılarıdır. Bu prognostik belirteçlerin keşfinde kanser ve immün sistem arasındaki ilişki yer alır. 1863'te Virchow'un kanserin kökeninin kronik inflamasyon bölgelerinden ortaya çıktığını savunmasından beri kronik

enflamasyon ile malignite oluşumu arasındaki ilişki kabul edilmiştir (76). İnflamasyon nedeniyle çoğalan nötrofiller mutagenezi arttıran mediatörler salgılayarak tümör büyümesini ve yayılmasını desteklerler aynı zamanda bağışıklık yanıtı oluşturmaya çalışan lenfosit aktivitesini engelleyerek tümör karşıtı yanıtı baskırlar (77). Trombositozun ise malignitede paraneoplastik olarak ortaya çıktığı bilinmekle birlikte kanser hücrelerinin hayatta kalmak ve çoğalmak için konağın kendi hücrelerini kullanma çabasının sonucu olduğu düşünölmektedir (78). Tümör mikroçevresi ile trombositlerin arasındaki etkileşim ile trombositler tümörün damar içinde yayılmasını kolaylaştırma, osteoklast aktivitesini arttırarak kemik metastazını kolaylaştırma, kanser hücreleri etrafında fibrinli bir ağ oluşturarak kanser hücrelerinin NK hücreleri tarafından tanınmasını ve yok edilmesini engelleme, anjiyogenezi düzenleme ile kanser hücrelerinin büyümesine ve çoğalmasına neden olurlar (77). Serum albümin düzeyi de malign hücrelerin immün reaksiyonlarını etkileyen, vücudun beslenme durumunu yansıtan en basit parametredir. Beslenme bozukluğunun sonucu olan hipoalbüminemi sistemik bağışıklığın baskılanmasına neden olur ve dolaylı olarak malign hücrelerin çoğalmasına kolaylık sağlar (79). Bunların sonucu olarak Sistemik inflamasyon indeksi (Sİİ), nötrofil/ lenfosit oranı (NLR), trombosit / lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/ monosit oranı (LMR) oranları inflamasyon ile giden romatolojik hastalıklar, maligniteler, hepatosteatoz gibi hastalıklarda prognostik belirteçler olarak kullanılmaya başlanmıştır(77,80–83).

Bu prognostik belirteçlerin formülleri;

Sİİ: Nötrofil sayısı * Trombosit sayısı / Lenfosit sayısı

NLR: Nötrofil sayısı/ Lenfosit sayısı

PLR: Trombosit sayısı/ Lenfosit sayısı

LMR: Lenfosit sayısı/ Monosit sayısı

PNİ: Serum albümin düzeyi+ (5* Lenfosit sayısı)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Araştırma Örneklerinin Belirlenmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2010-2023 yılları arasında başvurmuş, mide kanseri tanısı almış, HER2 belirtecinin pozitif olduğu kanıtlanmış, metastatik olduğu saptanmış olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ile ilgili bilgilere hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastane dosyaları ve onkoloji birimindeki hasta kemoterapi tedavi protokolleri ve takip çizelgelerinin incelenmesi ile ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-Metastatik mide kanseri tanısı olması,

-İmmünohistokimyasal olarak ve FISH/ DISH yöntemi ile bakılmış HER2 testinin pozitif olarak sonuçlanmış olması,

-Hastaların tanı anında 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olması,

-Hasta dosyasından veya sistemden hastanın takip süreciyle ilgili bilgilere ulaşılabiliyor olması,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

-Tanı anında yaşın 18'den küçük olması,

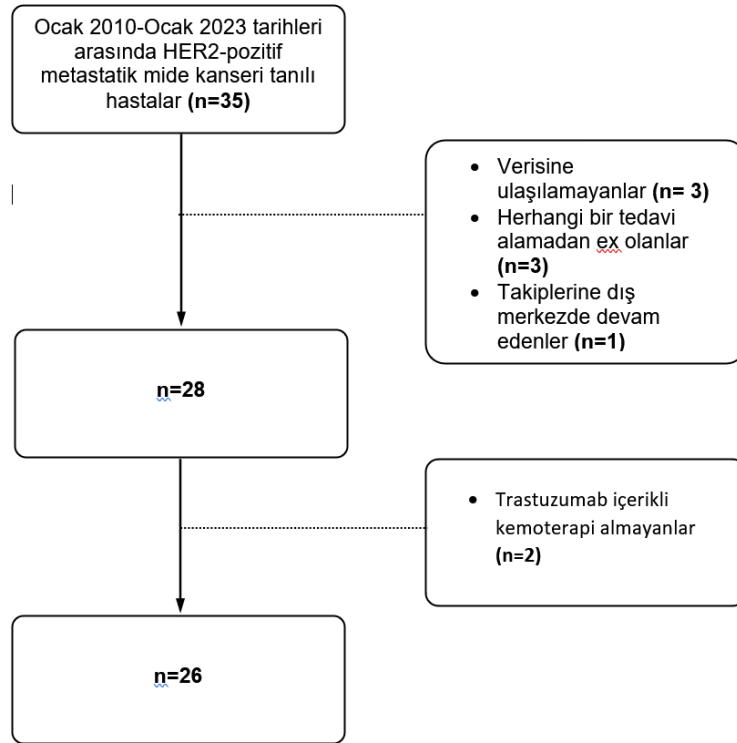
-İmmünohistokimyasal yöntem ve FISH/ DISH yöntemi ile HER2- pozitifliği kanıtlanmamış olan hastalar,

-Merkezimizde düzenli izlenmemesi

-Metastatik hastalık olmaması

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023-2/8 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Ocak 2010- Ocak 2023 tarihleri arasında mide kanseri tanısı almış veya mide kanseri tanısı ile tedavi görmüş hastalar arasından metastatik evrede olan, immünohistokimyasal olarak HER2 pozitif saptanmış , pozitifliği doğrulanmış olan toplam 35 hasta tespit edildi. 3 hasta verilerin eksik olması, 3 hasta herhangi bir tedavi alamadan ex olmuş olması , 1 hasta dış merkezde takibine devam etmiş olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı,28 hasta ile çalışmaya devam edildi. 2 hasta trastuzumab bazlı kemoterapi almamış olması nedeniyle grup içinde heterojenite oluşmaması için trastuzumab yanıtı ve PFS ve OS'ye etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde 26 hastadan oluşan liste ile istatistiksel değerlendirmeler yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun akış şeması

2.2.Çalışma Tasarımı

Hastaların demografik özelliklerinde yaşları, 65 yaş altı- 65 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksi(VKİ) Ağırlık (kg) / Boy² (metre) formülü ile hesaplandı. VKİ, <18,5 zayıf, 18,5-24,9 normal, 25.0-29,9 fazla kilolu, 30-34,9 birinci derece obez, 35.0-39,9 ikinci derece obez, ≥40 üçüncü derece obez olacak şekilde gruplandırıldı. ECOG performans skalasında ECOG 2 grubunda olan hasta sayısının az olması nedeniyle ECOG 0 - ECOG 1 ve üstü olarak iki gruba ayrıldı.

Tümör histolojik tipine göre hastalar adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olmak üzere iki gruba ayrıldı, tümör lokalizasyonu açısından kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş gruba ayrıldı. Metastaz yerleri, metastazlı bölge sayısı açısından incelendi. Tanı anında metastatik olmayıp sonradan metastatik olan 5 hasta metastaz olma anlarından itibaren çalışmaya dahil edildi. Hastalar metastaz sonrası aldıkları ilk kemoterapi rejimleri, kaç kür aldıkları, bu kemoterapinin yan etkileri bakımından incelendi.

Hastaların laboratuvar tetkikleri değerlendirilirken, tümör markerları için hastanenin laboratuvar sisteminde cut-off olarak alınan değerler sınır kabul edildi. Albümin için 40 g/L sınır değer olarak alınırken hemoglobün için ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenmiş olan kadın için 12 mg/dl erkek için ise 13 mg/dl anemi sınırı olarak kabul edilerek hastalar gruplandırıldı (84).

Hastaların laboratuvar değerleri ile hesaplanan Sİİ, NLR, PLR, LMR, PNI için cut-off belirlenebilmesi için ROC analizi kullanıldı ancak anlamlı bir cut-off saptanamaması nedeniyle cut-off olarak düzgün dağılımlı olanlarda ortalama değer, düzgün dağılımlı olmayanlarda medyan değerleri kullanıldı.

OS; hastanın tedavisinin başlanma tarihinden ölüm tarihine ,yaşayan hastalar için son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. PFS; hastanın tedaviye başlangıç tarihinden hastalığın progrese olduğu tarihe,

progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak alındı.

2.3.İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılmamasından dolayı iki grup arasında sürekli verilerin karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Non-parametrik testler uygulanmasından dolayı betimleyici istatistikler medyan(min-max) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırması Ki-kare ve Fisher's exact test ile yapılmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak betimlenmiştir. Değişkenlerin anlamlı bir cut-off (kesim) değeri olup olmadığı ROC analizi ile araştırılmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile yapılmıştır. Sağ kalım analizinde en büyük izlemin izlemde olması ve veri sayısı dikkate alınarak tanımlayıcı istatistikler survival (sağkalım) medyan ve standart hata olarak verilmiştir. Sağ kalım süreleri Log-rank testiyle karşılaştırılmıştır. Cox regresyon analizi ile sağkalım süresini etkileyen risk faktörleri araştırılmıştır. Değişken sayısının fazla olması nedeniyle önce Kaplan-Meier sağkalım analizi yapılmış ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında $p < 0,10$ bulunan değişkenler Cox regresyon analizinde modele alınmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık seviyesi olarak $\alpha = 0,05$ alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v25 ve MEDCALC v20.022 paket programları ile yapılmıştır.

3.BULGULAR

Çalışmaya 26 HER2-pozitif metastatik mide kanseri tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 7'si kadın (%26,9), 19'u erkekti (%73,1). Yaş ortalaması 64 olarak hesaplandı, 65 yaş altı 13(%50), 65 yaş ve üstü 13 hasta(%50) vardı. Hastaların 11'inde ECOG performans skoru 0(%42,3), 13'ünde 1 (%50), 2 tanesinde 2(%7,7) olarak bulundu. Hastaların 6'si (%23) DM, 10'u (%38,4) HT, 3'ü (%11,5) KAH gibi komorbiditelere sahipti (Tablo 3).

Histopatolojik alt tip olarak 22 hastada (%84,5) adenokarsinom tespit edilmiş, 4 hastada (%15,4) taşlı yüzük hücreli karsinom görülmüştür. Hastaların 16'sında (%61,5) karaciğer metastazı, 3'ünde (11,5) akciğer metastazı, 20'sinde (76,9) lenf nodu metastazı, 12'sinde (%46,2) periton metastazı, 4ünde (%15,4) kemik metastazı mevcut olduğu, uzak organ metastazında en sık karaciğere metastaz olduğu görüldü. 6 hastada (%23,1) 1 bölgede, 13 hastada (%50) 2 bölgede, 5 hastada (%19,2) 3 farklı bölgede ve 2 hastada (%7,7) 4 farklı bölgede metastaz var olduğu saptandı (Tablo 3).

Metastatik birinci basamak tedavi seçiminde 26 hasta da trastuzumab almış olup trastuzumab ile birlikte uygulanmış olan kemoterapi rejimlerine bakıldığında 9 hastanın (%34,6) FOLFOX (Folinik asit+Fluorourasil+Oksaliplatin), 6 hastanın (%23,1) CİSP+5-FU (Sisplatin+Fluorourasil), 4 hastanın (%15,4) DCF (Sisplatin+Dosataksel+Fluorourasil), 6 hastanın (%23,1) CİS/CARBO+KAPESİTABİN (Sisplatin/Karboplatin+Kapesitabin), 1 hastanın (%3,3) KAPE-OX (Kapesitabin+Oksaliplatin) kemoterapisi aldığı görüldü. Bu kemoterapi rejimlerine verilen yanıtlar değerlendirildiğinde 5 hasta (%19,2) tam yanıtı, 6 hasta (%23,1) parsiyel yanıtı, 5 hasta (%19,2) ise stabil yanıtıydı (Tablo 3). 10 hastada (%38,5) metastatik 1.basamak kemoterapi sonrasında progresyon olduğu, bu hastaların 2.basamak kemoterapi aldığı tespit edildi. Bu olgulardan 2'sinin 3 ve daha fazla basamak kemoterapi aldığı görüldü. Tüm olgular sadece 1.seçim kemoterapi rejiminde trastuzumab almış olup trastuzumab içerikli kemoterapi rejimine cevabı progresyon olmayan hastalardan 11 tanesine idame trastuzumab verildiği tespit edildi.

Tablo 3.Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	7 (26,9)
Erkek	19 (73,1)
VKİ Kategorisi	
Zayıf	5 (19,2)
Normal kilolu	10 (38,5)
Fazla kilolu	7 (26,9)
Obez	3 (11,5)
Morbid obez	1 (3,8)
ECOG	
0	11 (42,3)
1	13 (50)
2	2 (7,7)
Yaş	
<65	13 (50,0)
65 ve üstü	13 (50,0)
Komorbidite	
Diyabetes mellitus (DM)	6 (23)
Hipertansiyon (HT)	10 (38,4)
Kalp yetmezliği (KY)	0
Koroner arter hastalığı (KAH)	3 (11,5)
Karaciğer metastazı	
Yok	10 (38,5)
Var	16 (61,5)
Akciğer metastazı	
Yok	23 (88,5)
Var	3 (11,5)
Lenf nodu metastazı	
Yok	6 (23,1)
Var	20 (76,9)
Periton metastazı	
Yok	14 (53,8)
Var	12 (46,2)
Kemik metastazı	
yok	22 (84,6)
var	4 (15,4)
Metastaz Sayısı	
1	6 (23,1)
2	13 (50,0)
3	5 (19,2)
4	2 (7,7)
Hücre tipi	
Adenokarsinom	22 (84,5)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	4 (15,4)
Tümör Lokalizasyonu	
Kardiya	8 (30,8)
Fundus	0
Korpus	7 (26,9)

Antrum Pilor	9 (34,6) 0
Metastatik 1.basamak tedavi FOLFOX ¹ CİSP+5-FU ² DCF ³ CİS/CARBO+KAPESİTABİN ⁴ KAPE+OX ⁵	9 (34,6) 6 (23,1) 4 (15,4) 6 (23,1) 1 (3,8)
Kemoterapi yanıtı Tam Yanıt Parsiyel Stabil Progresyon	5 (19,2) 6 (23,1) 5 (19,2) 10 (38,5)
Radyoterapi Alan Almayan	12 (46,2) 14 (53,8)
1.FOLFOX: Folinik asit+Fluorourasil+Oksaliplatin 2.CİSP+5-FU:Sisplatin + Fluorourasil 3.DCF: Sisplatin+Dosataksel+Fluorourasil 4.CİS/CARBO/KAPESİTABİN:Sisplatin/Karboplatin+Kapesitabin 5.KAPE+OX:Kapesitabin+ Oksaliplatin	

Hastalar ortalama $5,92 \pm 2,35$ kür kemoterapi aldı, trastuzumab kür sayısının medyanı ise 4 olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4.Kemoterapi ve trastuzumab kür sayısı

	n	Ortalama±Std.Sapma / Medyan(min-max)
Kemoterapi kür sayısı	26	5,92±2,35
Trastuzumab kür sayısı	26	4(1-16)

Birinci seçim trastuzumab ile birlikte alınan kemoterapi sonrası hastalarda görülen yan etkiler incelendiğinde sıklığına göre, nötropeni, trombositopeni, anemi, akut böbrek yetmezliği, bulantı kusma gibi yan etkilerin sık görüldüğü tespit edildi. 15 hastada nötropeni gelişti, 5'i (%33,3) grade 1, 8'i (%53,3) grade 2, 5'i (%33,3) grade 3 olduğu tespit edildi. Tüm hastaların 4 tanesinde (%15,4) FEN tespit edildi. Kardiyak disfonksiyon hiçbir hastada görülmedi. 1 hastada (%3,8) oksaliplatin ilişkili infüzyon reaksiyonu, 3 hastada (%11,5) oksaliplatin ilişkili nöropati tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5.Trastuzumab içerikli 1.seçim kemoterapi yan etkileri

	n (%)
Kemoterapi yan etkisi	
hayır	3 (11,5)
evet	23 (88,5)
İnfüzyon Reaksiyonu	
yok	25 (96,2)
var	1 (3,8)
Ateş	
yok	24 (92,3)
var	2 (7,7)
Bulantı kusma	
yok	22 (84,6)
var	4 (15,4)
Diyare	
yok	24 (92,3)
var	2 (7,7)
Kardiyak disfonksiyon	
yok	26 (100)
Var	0 (0,0)
Nöropati	
yok	23 (88,5)
var	3 (11,5)
Nötropeni	
yok	11 (42,3)
var	15 (57,7)
Nötropeni grade	
1 (1500-1000)	5 (33,3)
2 (1000-500)	8 (53,3)
3 (<500)	2 (13,3)
Febril Nötropeni	
yok	22 (84,6)
var	4 (15,4)
Trombositopeni	
yok	11 (42,3)
var	15 (57,7)
Trombositopeni evre	
1 (150000-100000)	2 (7,7)
2 (100000-50000)	9 (34,6)
3 (<50000)	4 (15,4)
Anemi	
yok	17 (65,4)
var	9 (34,6)
Anemi grade	
>10 mg/dl	2 (22,2)
8-10 mg/dl	5 (55,6)
<8 mgdl	2 (22,2)
Akut Renal Yetmezlik	
yok	20 (76,9)
var	6 (23,1)
Hiperbilirubinemi	
yok	25 (96,2)
var	1 (3,8)

OS tedavinin başlanma tarihinden ex olmuş hastalar için ölüm tarihine ,yaşayan hastalar için son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. PFS tedaviye başlangıç tarihinden hastalığın progrese olduğu tarihe, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak alındı.

Vaka grubunun PFS medyan değeri 9,40 ay bulundu (Tablo 6). PFS değerlendirildiğinde 12 ay sonunda olguların %55,6'ında, 5 yılın sonunda ise %93,0'inde progresyon olduğu görüldü.

OS medyan değeri 13,36 ay bulundu (Tablo 6). OS değerlendirildiğinde 12 ay sonunda olguların %43,8'inin, 5 yılın sonunda ise %86,8'inin ex olduğu görüldü.

Tablo 6: PFS ve OS için medyan değerler

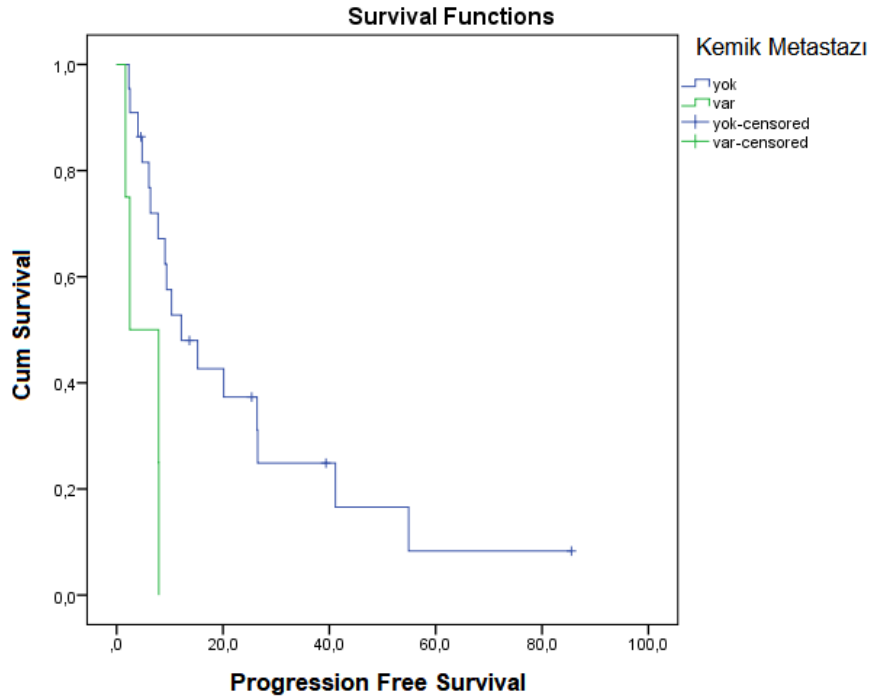
	n	Survival Medyan	Standart Hata	%95 Güven Sınırları
PFS	26	9,40	1,98	5,52-13,28
OS	26	13,36	5,34	2,89-23,84

Tanı yaşı, cinsiyet, ECOG, hücre tipi, tümör lokalizasyonu, karaciğer metastaz varlığı, periton metastazı varlığı, kemik metastazı varlığı, metastaz sayısı, palyatif gastrektomi öyküsü, CEA değeri, CA19-9 değeri, tanı anında anemi varlığı, tanı anı albümin düşüklüğü gibi faktörlerin PFS'ye etkilerine bakıldığında sadece kemik metastazı varlığına göre progresyon görülme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 7) (p=0,007). Kemik metastazı olanların progresyon görülme sürelerinin kemik metastazı olmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi (Grafik 1).

Tablo 7: PFS'ye etki eden demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırması

		n	Survival Medyan	Standart Hata	%95 Güven Sınırları	p
Yaş	<65	13	12,16	3,57	5,16-19,17	0,573
	≥65	13	9,40	2,37	4,74-14,05	
Cinsiyet	Kadın	7	9,40	3,81	1,94-16,85	0,576
	Erkek	19	10,33	3,07	4,31-16,35	

ECOG	0	11	15,23	5,17	5,11-25,35	0,351
	≥1	15	9,10	1,03	7,08-11,12	
Hücre tipi	Adenokarsinom	22	10,33	2,31	5,81-14,85	0,285
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	4	7,80	1,55	4,76-10,83	
Lokalizasyon	Kardiya	8	7,93	4,10	0,00-15,97	0,679
	Korpus	7	7,80	4,93	0,00-17,46	
	Antrum	9	20,13	7,37	5,68-34,58	
Karaciğer metastazı	Yok	10	12,17	5,87	0,65-23,68	0,991
	Var	16	9,10	0,95	7,23-10,96	
Periton metastazı	Yok	14	10,33	3,40	3,66-17,00	0,400
	Var	12	7,80	1,33	5,19-10,40	
Kemik metastazı	Yok	22	12,16	4,26	3,82-20,52	0,007
	Var	4	2,46	3,11	0,00-8,58	
Metastaz sayısı	1	6	15,23	10,61	0,00-36,04	0,111
	2	13	12,17	2,35	7,56-16,77	
	3 ve üzeri	7	6,37	3,06	0,38-12,36	
Palyatif gastrektomi öyküsü	Yok	15	7,93	0,122	7,69-8,17	0,938
	Var	11	15,23	4,74	5,93-24,53	
CEA	<5	9	20,13	8,04	4,37-35,89	0,177
	≥5	12	7,90	1,27	5,41-10,39	
CA19-9	<37	9	15,23	7,26	0,99-29,46	0,500
	≥37	13	7,90	1,53	4,89-10,91	
Anemi	Yok	7	26,43	9,06	8,67-44,19	0,400
	Var	18	9,10	1,59	5,98-12,21	
Albumin	Düşük	17	9,40	2,90	3,70-15,09	0,901
	Normal	7	26,43	9,76	7,30-45,56	



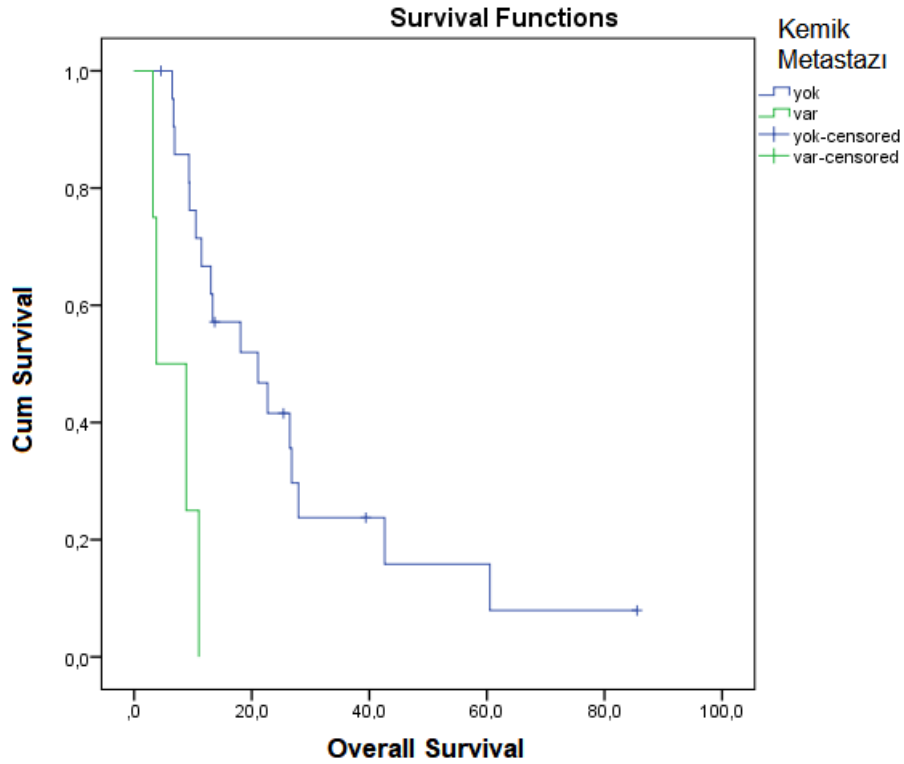
Grafik 1: Progresyonsuz sağkalımın kemik metastazı ile ilişkisi

OS'nin tanı yaşı, cinsiyet, ECOG, hücre tipi, tümör lokalizasyonu, karaciğer metastaz varlığı, periton metastazı varlığı, kemik metastazı varlığı, metastaz sayısı, palyatif gastrektomi öyküsü, CEA, CA19-9, tanı anında anemi varlığı ve tanı anında albümin düşüklüğüne göre karşılaştırması sonucunda sadece kemik metastazı varlığına ve metastaz sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Tablo 8). Kemik metastazı olanların yaşam süreleri kemik metastazı olmayanlara göre daha düşüktür ($p<0,001$) (Grafik 2). Metastaz sayıları 3 ve üzeri olanların yaşam süreleri metastaz sayısı 2 olanlardan daha düşüktür ($p=0,039$) (Grafik 3).

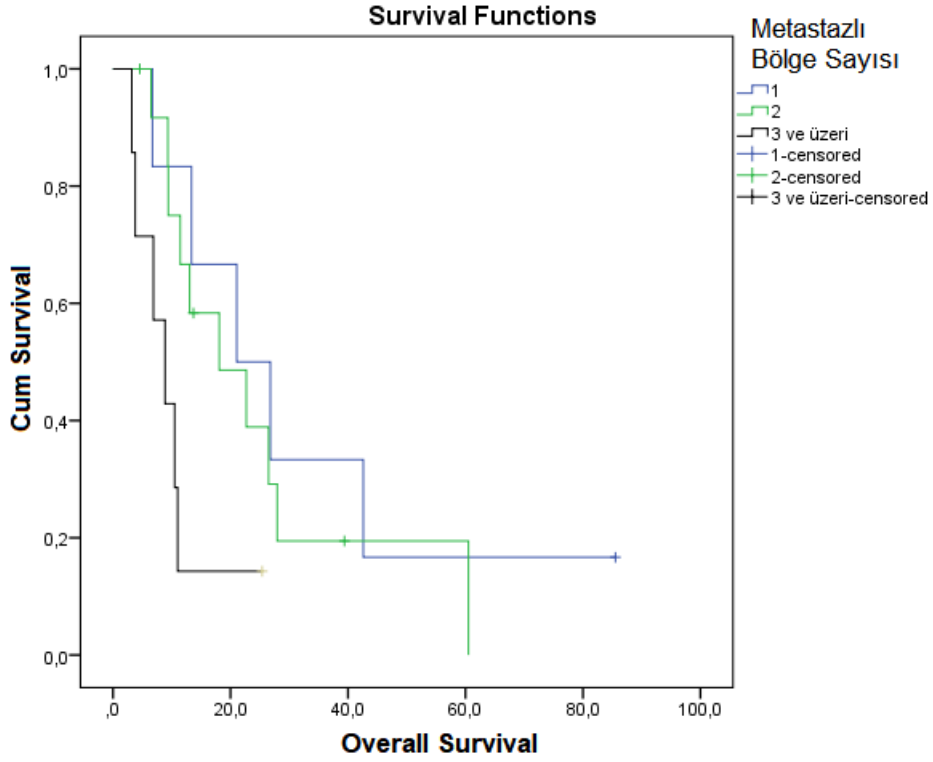
Tablo 8: OS'ye etki eden demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırması

		n	Survival Medyan	Standart Hata	%95 CI	p	İkili Karşılaştırmalar p
Yaş	<65	13	13,37	7,59	0,00-28,25	0,781	-
	≥65	13	13,07	6,57	0,19-25,95		
Cinsiyet	Kadın	7	9,40	2,92	3,68-15,12	0,503	-
	Erkek	19	18,10	5,46	7,39-28,80		
ECOG	0	11	21,07	9,38	2,67-39,46	0,145	-
	≥1	15	10,50	2,60	5,41-15,59		
Hücre tipi	Adenokarsinom	22	18,10	5,75	6,83-29,37	0,212	-
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	4	9,33	2,27	4,89-13,77		
Lokalizasyon	Kardiya	8	13,07	5,37	2,53-23,60	0,818	-
	Korpus	7	11,00	2,18	6,72-15,28		
	Antrum	9	22,70	8,89	5,28-40,12		
Karaciğer metastazı	Yok	10	18,10	7,59	3,23-32,98	0,996	-
	Var	16	13,07	1,84	9,46-16,67		
Periton metastazı	Yok	14	21,07	6,78	7,78-34,35	0,434	-
	Var	12	11,00	0,84	9,36-12,64		
Kemik metastazı	Yok	22	21,07	6,62	8,09-34,04	<0,001	-
	Var	4	3,77	2,83	0,00-9,5		
	Yok	15	13,06	2,36	8,42-17,70		

Palyatif gastrektomi öyküsü	Var	11	21,06	7,42	6,50-35,62		
Metastaz sayısı	1	6	21,07	8,23	4,94-37,19	0,047	1-2:0,521
	2	13	18,10	7,34	3,71-32,48		1-3ve üzeri: 0,072
	3 ve üzeri	7	8,87	2,62	3,73-14,00		2-3 ve üzeri: 0,039
CEA	<5	9	22,70	8,71	5,62-39,78	0,199	-
	≥5	12	11,00	1,13	8,77-13,23		
CA19-9	<37	9	21,07	11,95	0,00-44,49	0,481	-
	≥37	13	11,00	1,80	7,47-14,53		
Anemi	Yok	7	9,33	8,78	0,00-26,53	0,485	-
	Var	18	13,06	2,01	9,11-17,01		
Albümin	Düşük	17	13,36	4,55	4,44-22,28	0,917	-
	Normal	7	26,80	8,49	10,14-43,45		



Grafik 2:OS'nin kemik metastazı varlığı ile ilişkisi



Grafik 3: OS'nin metastazlı bölge sayısı ile ilişkisi

PFS ve OS değerlerine etkisini tahmin etmeye yönelik Sİİ, NLR, PLR, LMR, PNİ değişkenlerinin cut-off (kesim veya eşik) değerleri ROC analizi ile incelendiğinde anlamlı bir cut-off değeri bulunamadı (Tablo 9).

Tablo 9: Trastuzumab içerikli kemoterapiye yanıtı yönelik ROC analizi sonuçları

	AUC (AUC %CI)	p
Sİİ	0,604 (0,390-0,792)	0,407
NLR	0,558 (0,348-0,755)	0,635
PLR	0,617 (0,403-0,802)	0,330
LMR	0,614 (0,400-0,800)	0,350
PNİ	0,621 (0,402-0,809)	0,316

Bu nedenle bu değerlerin cutt-off değeri belirlenirken normal dağılım gösterip göstermeme durumuna göre medyan ve ortalama değerleri kullanıldı(Tablo 10).

Tablo 10.Laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Parametre	n	Ortalama±Std.Sapma / Medyan (min-max)
Lökosit (10 ⁶ /L)	25	7360(4760-21050)
Nötrofil (10 ⁶ /L)	25	5127(2566-19010)
Lenfosit (10 ⁶ /L)	25	1782,52±778,13
Monosit (10 ⁶ /L)	25	747,52±398,90
Hemoglobin (g/dl)	25	11,36±2,06
Trombosit (10 ⁶ /L)	25	333168±123004,89
C Reaktif Protein (mg/L)	20	3,49(0,3-127)
Albümin (g/L)	24	36(21-45)
Total Protein (g/L)	24	66,5(35-79)
CEA	21	7,4(1,65-1758)
CA19-9	22	58,5(2-12000)
Sii	25	1023,92(224,56-8920,83)
NLR	25	3,56(1,17-19,80)
PLR	25	171,53(66,24-482,69)
LMR	25	2,44(0,85-11,70)
PNI	24	46,13±7,52

Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI değerleri Tablo 9'daki tanımlayıcı istatistiklere göre kategorize edilerek OS süresinde farklılık oluşturup oluşturmadığı incelendi. Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI kategorizasyonlarına göre yapılan sağkalım analizinde kategorizasyonlara göre OS sürelerinde anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 11). Sadece PLR değeri ile OS arasında sınırdan anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p=0,05).

Tablo 11: Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI'nin OS üzerine etkisi

	n	Survival Medyan	Standart Hata	%95 Güven Sınırları	p	
Sii (1023,92'den	Düşük	12	18,10	7,11	4,16-32,03	0,506
	Yüksek	13	11,00	1,80	7,47-14,53	
NLR (3,56'dan)	Düşük	12	18,10	5,86	6,60-29,59	0,987
	Yüksek	13	11,00	1,80	7,47-14,53	
PLR (171,53'der	Düşük	12	26,50	9,66	7,56-45,43	0,050

	Yüksek	13	9,40	1,27	6,89-11,90	
LMR (2,44'dan)	Düşük	12	11,00	3,06	5,00-17,00	0,785
	Yüksek	13	18,10	5,62	7,07-29,12	
PNI (46,13'den)	Düşük	13	13,36	4,25	5,02-21,70	0,812
	Yüksek	11	26,50	11,35	4,24-48,75	

Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI değerleri Tablo 9'daki tanımlayıcı istatistiklere göre kategorize edilerek PFS'de farklılık oluşturup oluşturmadığı incelendi. Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI kategorizasyonlarına göre yapılan sağkalım analizinde PFS ile anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 12).

Tablo 12: Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI'nin PFS üzerine etkisi

		n	Survival Medyan	Standart Hata	%95 Güven Sınırları	p
Sii (1023,92'den)	Düşük	12	12,16	8,68	0,00-29,19	0,687
	Yüksek	13	7,93	1,56	4,87-10,99	
NLR (3,56'dan)	Düşük	12	12,16	4,82	2,70-21,63	0,785
	Yüksek	13	7,93	1,56	4,87-10,99	
PLR (171,53'den)	Düşük	12	26,43	12,58	1,77-51,09	0,093
	Yüksek	13	7,90	1,11	5,70-10,09	
LMR (2,44'dan)	Düşük	12	7,90	0,10	7,68-8,11	0,887
	Yüksek	13	12,16	6,19	0,20-24,31	
PNI (46,13'den)	Düşük	13	9,40	2,53	4,42-14,37	0,889
	Yüksek	11	26,43	13,97	0,00-53,82	

Trastuzumab içerikli kemoterapiye yanıt durumuna göre yanıt progresyon olan ve progresyon olmayan gruplar arasında hastaların laboratuvar değerlerine göre hesaplanmış olan Sii, NLR, PNR, LMR ve PNI değerlerinde farklılık olup olmadığı araştırıldı. Tanı anında anemi durumu ve albümin düzeyi ile de farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Sii, NLR, PLR, LMR ve PNI değerleri Tablo 9'daki tanımlayıcı istatistiklere göre kategorize edilerek trastuzumab içerikli kemoterapiye verilen yanıtta göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kategorizasyonlar ile transtuzumab içerikli kemoterapiye yanıt arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı (Tablo 13).

Tablo 13: Trastuzumab içerikli kemoterapiye yanıt ile parametrelerin karşılaştırılması

		Trastuzumab içerikli kemoterapi yanıt durumu		p
		Progresyon olan	Progresyon olmayan	
Anemi	Yok	2 (18,2)	5 (35,7)	0,407
	Var	9 (81,8)	9 (64,3)	
Albumin	Düşük	8 (80,0)	9 (64,3)	0,653
	Normal	2 (20,0)	5 (35,7)	
Sii (1023,92'den)	Düşük	4 (36,4)	8 (57,1)	0,529
	Yüksek	7 (63,6)	6 (42,9)	
NLR (3,56'dan)	Düşük	4 (36,4)	8 (57,1)	0,529
	Yüksek	7 (63,6)	6 (42,9)	
PLR (171,53'den)	Düşük	4 (36,4)	8 (57,1)	0,529
	Yüksek	7 (63,6)	6 (42,9)	
LMR (2,44'den)	Düşük	6 (54,5)	6 (42,9)	0,859
	Yüksek	5 (45,5)	8 (57,1)	
PNI (46,13'den)	Düşük	6(60,0)	7 (50,0)	0,697
	Yüksek	4 (40,0)	7(50,0)	

4.TARTIŞMA

Mide kanseri görölme sıklığı yaş ile birlikte artmakta olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005-2009 yılları arasında yeni teşhis konan vakaların %1inin 20-34 yaş aralığında olduğu %29'unun 75-84 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir (85). Genelde 50-70 yaş arası bireylerde görölür, gençlerde görölme oranı daha azdır. Yaşlılarda ve erkeklerde daha fazla görölme oranına rağmen genç yaşta tanı alan hastalarda erkeklerde ve kadınlarda görölme oranı eşittir. Çavdar ve ark tarafından yapılan 216 metastatik mide kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada ortalama yaş 67, popölasyonun %69,9'u erkekti, tanı yaşı ve cinsiyet ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (5). Çalışmamızda, ortalama tanı yaşı 64 ve çalışma popölasyonunun %73'ü erkekti. OS ve PFS ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kim ve ark. (86) tarafından yapılan çalışmada HER2-pozitif metastatik mide kanserli 47 hastada OS ve PFS, ECOG-PS ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ECOG-PS 2 olan hastalarda genel sağkalım daha kısa bulunmuştur. Çalışmamızda ECOG-PS ile OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum, çalışmamızda ECOG-PS 2 olan sadece 2 olgu olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalık ve ark. (87) tarafından yapılmış olan 84 mide adenokarsinomu tanılı olgunun katıldığı çalışmada tümör yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkili olduğu tespit edilmiş olup kardiya kaynaklı tümörü olan olgularda 5 yıllık sağkalım %22,7 iken, fundus kaynaklı tümörü olan olgularda 5 yıllık sağkalım %68,8 bulunmuştur. Primer tümör yerleşim yeri proksimale gittikçe sağkalımın azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda tümör yerleşim yeri ile OS ve PFS arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Chau ve ark. (88) tarafından yapılmış, 1080 hasta üzerinde yapılan çalışmada karaciğer ve periton metastazlarının önemli prognostik belirteçler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 19.022 olgunun katılmış olduğu mide kanserinin

metastaz bölgeleri ile ilgili çalışma da kemik metastazlarının da prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiş, 5 yıllık sağ kalım oranları kemik metastazı olan hastalarda %1,27, kemik metastazı olmayan hastalarda %29,86 bulunmuştur (89). Çalışmamızda da OS ve PFS ile kemik metastaz varlığı arasında anlamlı negatif ilişki bulundu (PFS için $p=0,007$ OS için $p<0,001$). Çalışmamızda kemik metastaz varlığının sağkalıma etkisi açısından literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildi.

Metastatik mide kanseri hastalarında prognostik faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılan 1433 hastadan oluşan çalışmada, hastalar metastazlı bölgesi sayısı 1, 2-3 ve ≥ 4 olanlar olarak gruplanmış ve metastazlı bölgesi sayısı arttıkça sağkalımın azaldığı tespit edilmiştir (90). Çalışmamızda da metastazlı bölge sayısına göre hastalar 1,2 ve ≥ 3 olarak gruplandı ve metastazlı bölge sayısı ile OS arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. ($p=0,047$) Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmada ise metastazlı bölge sayısı 3 ve üzeri olanların yaşam süreleri metastazlı bölge sayısı 2 olanlardan daha düşük bulundu ($p=0,039$). Bulgularımız metastazlı bölge sayısının sağkalıma etkisi açısından literatür ile uyumluydu.

Palyatif gastrektominin sağkalım üzerine etkisi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. İleri evre metastatik mide kanserinde tıkanıklık, kanama gibi durumlarda palyatif gastrektomi tedavi yöntemi olarak kullanılırken asemptomatik hastada bile tümör yükünü azaltmak amacıyla palyatif cerrahi uygulanması ile ilgili farklı görüşler vardır. Bu konuyla ilgili çalışmalardan biri olan REGATTA çalışmasında kemoterapi ile birlikte gastrektominin sadece kemoterapiye göre sağkalım açısından bir üstünlük sağladığı görülmedi. Aksine midenin üst 1/3'ündeki tümörlerde gastrektomi ve kemoterapi kombinasyonu daha kötü sağkalıma neden olduğu saptandı. Bu gastrektomi sonrası kemoterapiye tolerasyonda zorlanma ile açıklandı (91). 121 hastanın katıldığı bir başka çalışmada ise Evre IV mide kanseri tanılı hastada kemoterapi ile birlikte gastrektomi yapılmasının sağkalımı pozitif yönde etkilediği saptandı. Gastrektominin semptomları hafifletmek ve sistemik tedavinin devamını kolaylaştırmak için kullanılabileceği öne sürüldü(92). Bizim

çalışmamızda palyatif gastrektomi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde Mohri ve ark. (93) tarafından yapılan 123 hastadan oluşan çalışmada tedavi öncesi CA19-9 düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, CA19-9'un metastatik mide kanseri için prognostik faktör olduğu tespit edilmiş, CEA düzeyi ile sağkalım arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda tanı anında CA19-9 ve CEA düzeyleri ile OS ve PFS ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hipoalbuminemi immün sistemin baskılanmasına yol açarak malign hücrelerin çoğalmasına zemin hazırlar. 168 HER2-pozitif metastatik mide kanserli olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, tanı anındaki albumin değerleri cut-off 30 g/L olarak hesaplandığında albumin düzeyi ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (94). Çalışmamızda tanı anı albumin düzeyi ile PFS ve OS arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Kanserin kronik inflamasyon ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Kanserin kronik inflamasyon bölgelerinden köken aldığı üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda birçok çalışmada çeşitli kanser türlerinde ve inflamasyon ile giden hastalıklarda inflamatuvar belirteçlerin prognostik değerleri üzerinde durulmaktadır (77,80–83). Sİİ ve NLR ile PFS ve OS arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada Sİİ ve NLR ile PFS ve OS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, bu belirteçlerin hesaplanmasında kullanılan nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerinin kanser dışı bir çok olaydan etkilenmesi ve hızla değişen hassas parametreler olmaları nedeniyle mide kanserinin prognozunu belirlemede tek başına kullanılamayacağı belirtilmiştir (95). Wang ve ark. tarafından (96) yapılmış olan, 271 kişinin katıldığı metastatik mide kanseri çalışmasında PLR ile OS arasındaki ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PLR ile OS arasında sınırda ilişkili bulundu ancak Sİİ, NLR ve LMR nin OS ve PFS ile arasında ilişki bulunamadı (p=0,05). Hastaların tanı anı ve kemoterapi almadan önce olan laboratuvar değerleri hesaplamada kullanıldı ancak eş zamanlı enfeksiyon tablosunda olan ve bahsedildiği gibi laboratuvar parametreleri bu durumdan etkilenen hastalar

olması nedeniyle genel sağkalım ile inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamış olabilir. Literatürde metastatik mide kanseri vaka grubunda albümin düzeyi ve lenfosit sayısının birlikte kullanıldığı prognostik belirteç olan PNI nin OS ile ilişkisi saptanmıştır(5). Çalışmamızda PNI'nin sağkalım ile ilişkisi saptanmadı.

HER2-pozitif metastatik mide kanseri hastalarda kemoterapi rejimine trastuzumab eklenmesinin etkinliğinin incelendiği, 24 farklı ülkeden 122 farklı merkezden toplanan verilerle yapılan ve 594 hastanın katıldığı ToGA çalışmasında, en sık görülen yan etkilerin bulantı, kusma, nötropeni olduğu tespit edilmiştir (4). Çalışmamızda trastuzumab ile kombine kemoterapi sonrası hastalarda görülen yan etkiler incelendiğinde nötropeni, trombositopeni, anemi, akut böbrek yetmezliği, bulantı kusma gibi yan etkilerin sık görüldüğü tespit edildi. Kardiyak disfonksiyon hiçbir hastada görülmedi. Yan etkiler literatür ile uyumluydu.

Çalışmamız tek merkezlidir. Spesifik bir grubun alınmış olması ve bu nedenle hasta sayımızın az olması, akciğer metastazı durumu, vücut kitle indeksi, hastaların ECOG performans skoru gibi bazı parametreler için yeterli hasta sayısının sağlanamaması nedeniyle istatistiksel analizlerinin yapılamamasına veya kısıtlanmasına neden olmuştur. Retrospektif bir çalışma olması ve verilere sistem üzerinden ulaşılmış olması da kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Kemoterapi toksisiteleri sistemdeki veriler üzerinden elde edilen bilgiler olması nedeniyle subjektif olan yan etkilerin evrelemesi yapılamamıştır.

Çalışmamızda PFS için kemik metastazı varlığı, OS için metastaz sayısı ve kemik metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bulgularımızın doğrulanması için daha geniş popülasyonlu ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Surgical Oncology.* 2013 ;107(3):230-6.
3. Esen SA, Ergun Y, Erol C et al. First-line treatment of patients with HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(5):818-25
4. Korea S, Bang YJ, Bang YJ, 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.
5. Cavdar E, Iriagac Y, Avci O, Seber ES. Comprehensive Analysis of Prognostic Factors in Advanced Gastric Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2022;32(11):1420-4.
6. Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Stomach. *StatPearls.*2022.
7. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(4):243-55.
8. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Translational Gastroenterology and Hepatology.* 2017;26;2:31.
9. Teker AG, Ay NP. Has the cancer-related death trend been changing in Turkey? An evaluation of the period between 2009 and 2019. *Cancer Epidemiol.* 01 Ekim 2022;80:102228.
10. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(9):804-6.
11. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1113-1124.
12. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):279-83.
13. Park B, Shin A, Park SK, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes and Control.* 2011;22(11):1497-502.
14. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence. *Cancer Science.* 2005 ;96(1):1-6.
15. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2014;23(5):700-13.

16. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*.2017;153(2):420-9.
17. Naumann M, Crabtree JE. *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol*. 2004;12(1):29-36.
18. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: The Immunopathogenesis of Gastroduodenal Ulcer and Gastric Cancer *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:615-40.
19. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(3):2895.
20. Machado AMD, Figueiredo C, Seruca R, Rasmussen LJ. *Helicobacter pylori* infection generates genetic instability in gastric cells. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806(1):58-65.
21. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. 2023;7(1):3-15.
22. Maddineni G, Xie JJ, Brahmhatt B, Mutha P. Diet and carcinogenesis of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(6):588-91.
23. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(9):1495-502.
24. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2820-32.
25. Wu X, Chen L, Cheng J, et al. Effect of Dietary Salt Intake on Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Nutrients*. 2022;14(20):4260.
26. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1497-501.
27. Kong P, Cai Q, Geng Q, et al. Vitamin Intake Reduce the Risk of Gastric Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized and Observational Studies. *PLoS One*.2014;9(12):116060.
28. Buckland G, Agudo A, Luja'n L, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr*.2010;91(2):381-90.
29. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *European Journal of Cancer Prevention*.2006;15(5):391–97.
30. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff G V, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*.2015;72(2):151-9.
31. Torre G La, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: An updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*.2009;95(1):13-22.

32. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2020;42: e2020004.
33. Lai HTM, Koriyama C, Tokudome S, et al. Waterpipe Tobacco Smoking and Gastric Cancer Risk among Vietnamese Men. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165587.
34. Tavakoli A, Monavari SH, Mohammadi FS, et al. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: A systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer.*2020;20(1):493.
35. Gilbert ES, Curtis RE, Hauptmann M, et al. Stomach Cancer Following Hodgkin Lymphoma, Testicular Cancer and Cervical Cancer: A Pooled Analysis of Three International Studies with a Focus on Radiation Effects. *Radiat Res.*2017;187(2):186.
36. Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer.* 2012;131(6):E1048-52.
37. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.*2009;45(16):2867-73.
38. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(10):854-60.
39. Willis K, Hajizadeh M. Socioeconomic inequalities in gastric cancer incidence in Canada: 1992–2010. *Acta Oncol.* 2020;59(11):1333-7.
40. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol* 2007;36(1):66-76.
41. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Policy Watch Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8(4):292-3.
42. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al.. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of Oncology.*2012;23(1):28-36.
43. Wang Z, Liu L, Ji J, et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2012;13(10):13308-21.
44. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, et al. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:28.
45. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics.* 2015;52(6):361-74.
46. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6548.
47. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2013;37(4):375-82.
48. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.*2012;13(1):2-9.

49. Leung WK, Sung JJY. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2002;16(7):1209-16.
50. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):201-9.
51. Almazar AE, Penfield JD, Saito YA, Talley NJ. Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(4):707-12.
52. Lambrecht NWG. Ménétrier's Disease of the Stomach: A Clinical Challenge. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(6):513-7.
53. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(2):127-64.
54. Hu B, Hajj N El, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012;3(3):251-61.
55. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(3):354-62.
56. Waldum HL, Fossmark R. Types of gastric carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):4109.
57. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: Data from a single institute over 30 years. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(9):1435-42.
58. Axon A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(4):697-708.
59. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1853-63.
60. Chien TL, Rau KM, Chung WJ, et al. Trousseau's syndrome in a patient with advanced stage gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(34):10049-53.
61. Nadelman DA, Orbuch D, Sandigursky S, Femia AN. Systemic sclerosis with malignant acanthosis nigricans in a patient with gastric adenocarcinoma. *JAAD Case Rep*. 2019;5(12):1045-7.
62. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging*. 2005;30(5):518-23.
63. Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun*. 2021;41(8):747-95.
64. Harada K, Patnana M, Wang X, et al. Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells. *Surg Today*. 2020;50(10):1223-31.
65. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):26-33.

66. Choi SR, Jang JS, Lee JH, et al. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):2081-6.
67. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. *UpToDate*;2022 <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>. (Erişim tarihi 19.05.2023)
68. In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3683-91.
69. Marrelli D, Roviello F, De Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: Longitudinal study. *World J Surg.* 2002;26(9):1160-5.
70. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology.* 1997;8(2):163-8.
71. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *Journal of hematology & oncology.*2023;16(1):57.
72. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - A systematic analysis of data from the literature. *J Cancer.* 2012;3(1):137-44.
73. Irkkan SÇ. Mide Kanserlerinde HER2 Değerlendirmesi. *Acta Oncologica Turcica.* 2014;47(3):42-51.
74. Satala CB, Jung I, Stefan-Van Staden RI, et al. HER2 heterogeneity in gastric cancer: A comparative study, using two commercial antibodies. *J Oncol.* 2020; 8860174.
75. Tuncel ET, Kut E. Prognostic Relationship Between the ABO Blood Groups and Metastatic Gastric Cancer. *Cureus.*2023;15(2):e34837.
76. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
77. Zou ZY, Liu HL, Ning N, et al. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(3):2241-8.
78. Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, Holmes CE. Platelets in tumor progression: A host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. *Journal of Cellular Physiology.*2014;229(8):1005-15.
79. Wang D, Hu X, Xiao L, et al. Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of Patients with HCC. *J Gastrointest Surg.*2021;25(2):421-7.
80. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23964.
81. Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer.* 2013;13:350.
82. Song Y, Guo W, Li Z, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with hepatic steatosis: Evidence from NHANES 2015-2018. *Front Immunol.* 2022;13:1058779.

83. Liu J, Li S, Zhang S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(8):e22964.
84. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC. Anemia in the elderly: Current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213-26.
85. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700.
86. Kim TH, Cho HD, Choi YW, et al. Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. *BMC Cancer.* 2021;21(1):325.
87. Calik M, Calik I, Demirci E, et al. Goseki grade and tumour location influence survival of patients with gastric cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014;15(3):1429-34.
88. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer - Pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(12):2395-403.
89. Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, Yu HE, Sheng H, Jin Y, vd. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3662-72.
90. Dixon M, Mahar AL, Helyer LK, et al. Prognostic factors in metastatic gastric cancer: results of a population-based, retrospective cohort study in Ontario. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):150-9.
91. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-18.
92. Nevo Y, Morency D, Kammili A, et al. The Role of Palliative Surgery in Stage IV Gastric Cancer: A Retrospective Study. *J Palliat Care.* 2022;37(2):152-8.
93. Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, et al. Identification of prognostic factors and surgical indications for metastatic gastric cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:409.
94. Yi JH, Kang JH, Hwang IG, et al. A retrospective analysis for patients with HER2-positive gastric cancer who were treated with trastuzumab-based chemotherapy: In the perspectives of ethnicity and histology. *Cancer Res Treat.* 2016;48(2):553-60.
95. Uzunoglu H. Does Systemic Immune Inflammation Index Have Predictive Value in Gastric Cancer Prognosis? *North Clin Istanbul.* 2023;10(1):24-32.
96. Wang J, Qu J, Li Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(1):e22185.

KISALTMALAR

BRCA 1:Breast cancer 1

BRCA 2:Breast cancer 2

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA-125: Glikoprotein CA 125 antijen

CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

CEA: Karsinoembriyonik antijen

DİSH: Dual insitu hibridizasyon

DM: Diyabetes mellitus

ECOG (ECOG-PS) : Eastern Cooperative Oncology Group performance score

EBV: Ebstein Barr virüsü

EUS: Endoskopik ultrasonografi

FEN: Febril nötropeni

FİSH: Floresan insitu hibridizasyon

HER2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

HT: Hipertansiyon

İHC: İmmünohistokimyasal inceleme

LMR: lenfosit/monosit oranı

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NLR: nötrofil/lenfosit oranı

OS: genel sağkalım

PET(PET-BT): Pozitron emisyon tomografisi

PFS: progresyonsuz sağkalım

PLR: trombosit/lenfosit oranı

PNİ: prognostik nutrisyonel indeks

Sİİ: sistemik inflamasyon indeksi

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Klinik TNM Evrelemesi.....	15
Tablo 2: TNM evreleme (Patoloji).....	16
Tablo 3: Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri.....	27
Tablo 4: Kemoterapi ve trastuzumab kür sayısı.....	28
Tablo 5: Trastuzumab içerikli 1.seçim kemoterapi yan etkileri.....	29
Tablo 6: PFS ve OS için medyan değerler.....	30
Tablo 7: PFS'ye etki eden demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 8: OS'ye etki eden demografik ve klinik değişkenlerin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 9: Trastuzumab içerikli kemoterapiye yanıtla yönelik ROC analizi sonuçları.....	34
Tablo 10: Laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	35
Tablo 11: Sİİ, NLR, PLR, LMR ve PNI'nin OS üzerine etkisi.....	35
Tablo 12: Sİİ, NLR, PLR, LMR ve PNI'nin PFS üzerine etkisi.....	36
Tablo 13: Trastuzumab içerikli kemoterapiye yanıt ile parametrelerin karşılaştırılması.....	37

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun akış şeması.....	23
Grafik 1: Progresyonsuz sağkalımın kemik metastazı ile ilişkisi.....	31
Grafik 2: OS'nin kemik metastazı varlığı ile ilişkisi.....	33
Grafik 3: OS'nin metastaz sayısı ile ilişkisi.....	34

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde katkısı olan, bilgi ve birikimini benimle paylaşan tez danışman hocam Doç.Dr.Adem DELİGÖNÜL'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, eğitime destek olan tüm değerli hocalarıma, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Eyüp ÇOBAN'a teşekkür ederim.

Tıp eğitimi gördüğüm, hekimlik sanatını öğrendiğim İstanbul Tıp Fakültesi'ndeki tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Kübra VURAT ACAR ve Dr. Satı Burcu ÇETİN GÜNCAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve eşkıdemlerime,

Benim bugünlere gelmemi sağlayan, sonsuz sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim canım ailem Bayram İŞLEK ve Nurten İŞLEK'e ,

Son olarak her konuda yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Korhan SÜLÜN'e

Saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem İŞLEK SÜLÜN

Bursa-2023

ÖZGEÇMİŞ

16 Şubat 1992 tarihinde Çanakkale’de doğdum. İlköğretim hayatımı Edirne’de tamamladım. 2006-2010 yılları arasında Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi’nde okudum. 2010-2016 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimimi aldım ve 2016 yılında mezun oldum. Üç yıla yakın pratisyen hekimlik yaptım ve Tıpta Uzmanlık Sınavı’nı kazanarak 06.08.2019 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım.

Araştırma Görevlisi Dr. Gizem İŞLEK SÜLÜN
Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bursa-2023