

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİ BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNDE
SİSPLATİN+KAPESİTABİN İLE OKSALİPLATİN+KAPESİTABİNİN
ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Arzu COŞKUNER BULUT

TRABZON - 2020

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİ BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNDE
SİSPLATİN+KAPESİTABİN İLE OKSALİPLATİN+KAPESİTABİNİN
ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Arzu COŞKUNER BULUT

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halil KAVGACI**

TRABZON - 2020

ÖNSÖZ

Bilimsel bakış açısı, akademik duruşuyla daima örnek olarak gördüğüm, tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkanları sağlayan, planlanması ve yazımında değerli bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tüm yardım ve emekleri için tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Halil KAVGACI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan çok kıymetli diğer hocalarıma,

Rotasyon eğitimim boyunca akademik bilgi ve tecrübelerini aktararak bilimsel gelişimime katkısı olan değerli hocalarıma,

Tezimin yazılmasında desteklerini esirgemeyen değerli abim Uzm. Dr. Celal ALANDAĞ ve sevgili ablam Uzm. Dr. Elif MEREV'e,

Birlikte çalıştığım tüm uzman abi ve ablalarıma,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm kıdemlilerime ve birlikte çalıştığım tüm diğer saygıdeğer asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan arkadaşım Uzm. Dr. Cevriye Ceyda KOLAYLI'ya,

Yetişmemde ve bu günlere gelmemde gösterdikleri özveri ve emekleri için sevgili annem ve babama, her zaman desteklerini hissettiğim canım abim ve kardeşime,

Zorlu asistanlık günlerimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşime ve varlığı bana yaşama sevinci ve güç veren canım oğluma teşekkür ederim.

Dr. Arzu COŞKUNER BULUT

ÖZET

Metastatik Mide Kanseri Birinci Basamak Tedavisinde Sisplatin+Kapesitabin ile Oksaliplatin+Kapesitabinin Etkinlik ve Yan Etki Profili Açısından Karşılaştırılması

Amaç: Mide kanseri mortalitesi en yüksek kanserlerden biridir. Hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı almakta ve hastalarda prognoz kötü olmaktadır. Bu çalışmada metastatik mide kanseri birinci basamak tedavisinde platin bazlı ilaçlarla floroprimidin kombinasyonu olan kemoterapilerin (sisplatin + kapesitabin ile oksaliplatin + kapesitabin) etkinlik ve yan etki profili açısından retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında metastatik mide kanseri nedeni ile takip edilen 103 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 66'sı birinci basamak tedavide sisplatin + kapesitabin, 37'si oksaliplatin + kapesitabin alan hastalardı. İki grup yan etki profili, progresyonsuz sağkalım süresi (PFS), genel sağkalım süresi (OS) ve tedaviye yanıt bakımından karşılaştırıldı. Çalışmamızda ayrıca genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler de incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 103 hastanın 74'ü (% 71,8) erkek, 29'u (%28,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $58,3 \pm 10,7$ (min:29- maks:80) idi. Histopatolojik olarak hastaların 100'ü (%97,1) adenokarsinom idi. En sık metastaz yeri (%26,2) karaciğer olarak saptandı.

Sisplatin + kapesitabin alan hastalarda objektif yanıt oranı (ORR) %24,3, oksaliplatin + kapesitabin alan hastalarda %37,8 olarak değerlendirildi ($p=0,232$). Ortanca OS sisplatin + kapesitabin alan hastalarda 11 ay, oksaliplatin + kapesitabin alan hastalarda 13 ay olarak bulundu ($p=0,166$). Ortanca PFS sisplatin + kapesitabin alan hastalarda 7 ay, oksaliplatin + kapesitabin alan hastalarda 9 ay olarak bulundu ($p=0,063$).

Tedavi ilişkili yan etki olarak kreatinin yüksekliği, nötropeni ve anemi gelişmesi, sisplatin + kapesitabin alan hasta grubunda daha yüksek oranda görüldü (p sırasıyla 0,003; 0,048; 0,038). AST enzim yüksekliği ise oksaliplatin + kapesitabin tedavisi alan hasta grubunda daha yüksek oranda görüldü ($p=0,018$).

Çalışmamızda hastanın ECOG performans skoru, palyatif veya küratif amaçlı opere olmuş olması, 2.basamak tedavi almış olmasının genel sağkalımı etkilediği gösterildi (p sırasıyla 0,004; 0,004; 0,001). Genel sağkalım ile ilişkili laboratuvar parametreleri ise hastanın tanı anındaki ALP, GGT ve CRP düzeyleri ile tedavinin 3.ayındaki CA19-9 düzeyi olarak bulundu (p sırasıyla 0,001; 0,041; 0,001; 0,009). Çalışmamızda metastatik mide kanserinde progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler hastanın tanı anındaki lökosit sayısı, GGT ve CRP düzeyleri olarak bulundu (p sırasıyla 0,043; 0,028; 0,016).

Sonuç: İleri evre mide kanserinde birinci basamak tedavide oksaliplatin + kapesitabin ve sisplatin + kapesitabin kombinasyon tedavilerinin etkinliği açısından

anlamli fark yoktur. Ancak sisplatin ile karşılaştırıldığında oksaliplatin yan etki profili açısından daha güvenlidir. Daha az yan etkiye sahip olan ve daha iyi tolere edilebilen oksaliplatin+kapesitabin tedavisi, çalışmamızın başlangıcında standart tedavi olan sisplatin + kapesitabine göre non-inferiyor olup sisplatin+kapesitabin yerine güvenle kullanılabilir. Metastatik mide kanserinde genel sağkalım ile ilişkili faktörler, hastanın palyatif veya küratif amaçlı opere olmuş olması, ECOG performans skoru, ikinci basamak tedavi almış olması, CRP, ALP, GGT düzeyleri ile tedavinin 3.ayındaki CA19-9 düzeyi olarak bulundu. Hastanın tanı anındaki lökosit sayısı, CRP ve GGT düzeylerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Metastatik mide kanseri, İleri evre, Sisplatin, Oksaliplatin, Kapesitabin.

SUMMARY

Comparison of Cisplatin+Capecitabine And Oxaliplatin+Capecitabine in The First Line Treatment of Metastatic Gastric Cancer in Terms of Effectiveness And Side-Effect Profile

Aim: Gastric cancer is one of the cancer group that have high mortality rates. Most of the patients are diagnosed at later stages of the disease and so, prognosis is generally worse. This study aimed to compare retrospectively the efficacy and side-effect profile of the platinum based therapies combined with flouropyrimidine based chemotherapies (cisplatin + capecitabine and oxaliplatin + capecitabine) which are used as first line therapy in metastatic gastric cancer.

Material and method: 103 patients with metastatic gastric cancer who were followed in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine- Department of Oncology between January 2010 and December 2015 were included in this study. Patients' records were analysed retrospectively. 66 patients were treated with cisplatin + capecitabine, while 37 patients were treated with oxaliplatin + capecitabine. Two groups were compared for side-effect profiles, progression-free survival (PFS), overall survival rates (OS) and response to therapy. The factors affecting overall survival and progression-free survival were also evaluated.

Results: 103 patients included in this study were composed of 74 (71,8%) male and 29 (28,2%) female patients. Mean value of age was $58,3 \pm 10,7$ (min:29 - max:80). Adenocarcinoma was diagnosed as histopathologically in 100 (97,1%) patients. Liver was the common site of metastasis (26,2%).

Objective response rates were 24,3% in cisplatin + capecitabine group and 37,8% in oxaliplatin + capecitabine group ($p=0,232$). OS were found as 11 months in cisplatin + capecitabine group and 13 months in latter group ($p=0,166$). PFS were also analysed as 7 months in cisplatin + capecitabine group and 9 months in latter group ($p=0,063$).

Elevated creatinine levels, neutropenia and anemia were diagnosed more common as therapy related side effects in cisplatin + capecitabine group ($p=0,003$; $0,048$; $0,038$) but elevated AST ratios were more common in oxaliplatin + capecitabine group ($p=0,018$).

Overall survival rates were found to be related to ECOG scores, operational status for curative or palliative purposes and second-line therapy ($p=0,004$; $0,004$; $0,001$). Overall survival rates were found to be related also with ALP, GGT, CRP values at diagnosis and also CA19-9 levels after 3 month therapy ($p=0,001$; $0,041$; $0,001$; $0,009$). Progression-free survival rates were related to leukocyte counts, GGT and CRP levels at diagnosis ($p= 0,043$; $0,028$; $0,016$).

Conclusion: No statistically relevant difference was found between oxaliplatin + capecitabine group and cisplatin + capecitabine group for first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. Oxaliplatin was found to be safer than cisplatin for adverse effects. Oxaliplatin + capecitabine treatment, which has fewer side effects and is better tolerated, is non-inferior to the standard treatment cisplatin + capecitabine at the beginning of our study and can be used safely instead of cisplatin + capecitabine. Overall survival rates were found to be related to

operational status, ECOG scores, second-line chemotherapy, CRP, ALP, GGT and CA19-9 levels after 3 month therapy. Progression-free survival status were affected by leukocyte counts, CRP, GGT at diagnosis.

Key Words: Metastatic gastric cancer, Advanced stage, Cisplatin, Oxaliplatin, Capecitabine.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2. Mide Kanseri Etyolojisi	5
2.2.1. Çevresel Faktörler.....	5
2.2.2. Konak İlişkili Faktörler.....	8
2.3. Midenin Prekanseroz Lezyonları	10
2.4. Mide Kanseri Histopatolojisi	12
2.4.1. Mide Kanserinin Mikroskopik Sınıflaması.....	12
2.4.2. Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflaması	14
2.5. Mide Kanserinde Klinik Belirti ve Bulgular.....	14
2.6. Mide Kanserinde Tanı	16
2.7. Mide Kanserinde Evreleme	18
2.8. Mide Kanserinde Yayılım.....	20
2.9. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler.....	21
2.9.1. Hasta ile İlişkili Risk Faktörleri.....	21
2.9.2. Tümör İlişkili Faktörler	23
2.9.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler	24
2.10. Mide Kanseri Tedavisi.....	24
2.10.1. Cerrahi Tedavi	24
2.10.2. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedaviler	25
2.10.3. Lokal İleri Unrezektabl Hastalıkta Tedavi.....	26
2.10.4. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Monoterapi	27

2.10.5. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Kombinasyon Kemoterapi Protokolleri	29
2.10.6. Hedefe Yönelik Tedavi	37
2.10.7. İmmünoterapi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	43
4.1. Hastaların Genel Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları	43
4.2. Sisplatin-Kapesitabin ve Oksaliplatin-Kapesitabin Kemoterapi Protokolleri Alan Hasta Gruplarının Genel Hasta Özellikleri Karşılaştırması	46
4.3. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolleri ile Tedavi Yanıtı Karşılaştırılması	47
4.4. Hastaların Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım Süreleri	47
4.5. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Genel Sağkalım Süresi Karşılaştırması	49
4.5. Kemoterapi İlişkili Yan Etkiler Açısından Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokollerinin Karşılaştırılması	51
4.6. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler	55
4.7. Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler	57
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanser Antijeni 125
CA 19-9	: Kanser antijeni 19-9
CA 72-4	: Kanser Antijeni 72-4
CEA	: Karsinoembriyonik antigen
CRP	: C-reaktif protein
CTLA 4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
DCF	: Doseksel, Sisplatin, 5-FU
DCR	: Hastalık Kontrol Oranı
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EBV	: Epstein-Barr Virüs
ECF	: Epirubisin, Sisplatin, İnfüzyonel 5-Fluorourasil
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ECX	: Epirubisin, Sisplatin, Kapesitabin
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
EGJ	: Gastroözofageal Birleşke
EOX	: Epirubisin, Oksaliplatin, Kapesitabin
EOF	: Epirubisin, Oksaliplatin, 5-FU
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
FLOT	: Doseksel, oksaliplatin, fluorourasil, lökovorin
FOLFİRİ	: İrinotekan, fluorourasil, lökovorin
FOLFOX	: Folinik asit, Fluorourasil, Oksaliplatin
GA	: Güven Aralığı
HER-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HSGM	: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
HP	: Helikobakter Piloni
HR	: Hazard Ratio
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NSAİİ	: Non-Steroid Antinflatuar İlaç
ORR	: Objektif Yanıt Oranı
OS	: Genel Sağkalım Süresi
PD-L1	: Programlı ölüm ligandı 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım Süresi
RECIST	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RT	: Radyoterapi
SCC	: Yassı hücreli karsinom
SEER	: The Surveillance, Epidemiology and End Results
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
XELOX	: Kapesitabin, Oksaliplatin

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Lauren Sınıflaması	13
Tablo 2. Klinik TNM Evrelemesi, American Joint Comitte on Cancer	19
Tablo 3. Hastaların Genel Demografik Özellikleri	44
Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki Laboratuar Değerleri.....	45
Tablo 5. Sisplatin-Kapesitabin ve Oksaliplatin-Kapesitabin Kemoterapi Protokolleri Alan Hasta Gruplarının Genel Hasta Özellikleri Karşılaştırması.....	46
Tablo 6. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Tedavi Yanıtı Karşılaştırması	47
Tablo 7. Hastaların Ortanca Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım Süresi.....	47
Tablo 8. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Genel Sağkalım Süresi Karşılaştırması.....	49
Tablo 9. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Süresi Karşılaştırması.....	50
Tablo 10. Kemoterapi İlişkili Yan Etkiler Açısından Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokollerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 11. Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterlerine Göre Yan Etki Karşılaştırılması.....	54
Tablo 12. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler	56
Tablo 13. Genel Sağkalım ile İlişkili Laboratuar Parametreleri.....	57
Tablo 14. Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler	58
Tablo 15. Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkili Laboratuar Parametreleri.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Coğrafi Bölgelere Göre Yaş Standardize Edilmiş Yıllık Mide Kanseri İnsidansı	2
Şekil 2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	3
Şekil 3. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	4
Şekil 4. Hastaların Ortanca Genel Sağkalım Süresi Grafiği.....	48
Şekil 5. Hastaların Ortanca Progresyonsuz Sağkalım Süresi Grafiği	48
Şekil 6. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Genel Sağkalım Süresi Karşılaştırması Grafiği	49
Şekil 7. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Süresi Karşılaştırması Grafiği	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

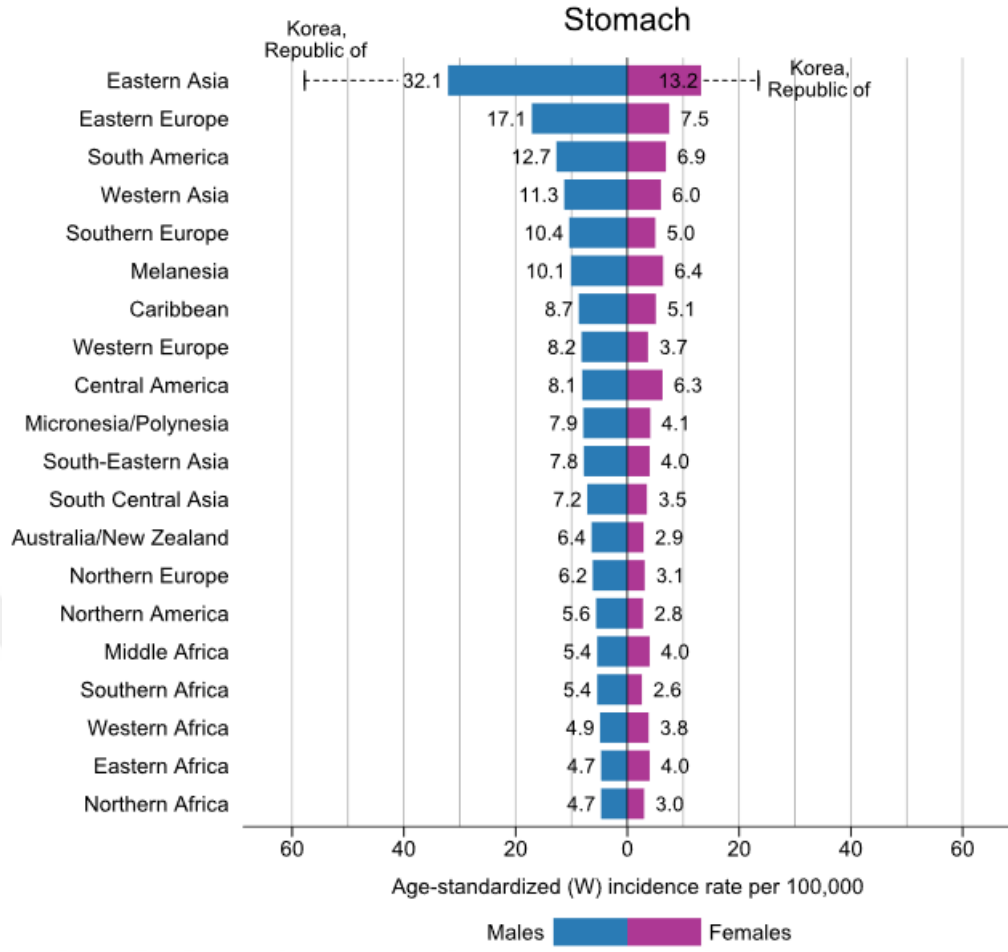
Mide kanseri dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir (1). Akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra dünyada en sık görülen beşinci kanserdir. Mortalitesi akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en yüksek olan üçüncü kanserdir (2).

Ülkemizde 2015 yılında yayınlanan Türkiye Birleşik Veri Tabanı'na göre mide kanseri, erkeklerde 14,2/100.000 oranında görülmekte olup beşinci en sık, kadınlarda ise 6,3/100.000 oranında görülmekte olup altıncı en sık kanser tipidir.

Erken evre mide kanserinde tek küratif tedavi tümörün ve reyonel lenf nodlarının cerrahi tam rezeksiyonu ve uygun hastalarda adjuvan tedavinin eklenmesi şeklindedir. Rekürren veya metastatik hastalık durumunda ise çoğunlukla tedavinin amacı palyatiftir (3). Palyatif kemoterapi uygulaması, hastaların sağkalım süresini ve yaşam kalitesini arttırmasına rağmen ortanca sağkalım süresi, genellikle 1 yıldan kısadır (4).

Hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı almakta ve prognoz kötü olmaktadır. Hastalık sadece midede sınırlı ise; tedavi edildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları % 65, kanser mideyi aştığında veya bölgesel lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık sağkalım oranları % 31, uzak organ metastazı varlığında ise 5 yıllık sağkalım oranları %5'in altındadır (5).

Bu doğrultuda çalışmamızın amacı, ileri evre mide kanserli hastalarda uygulanan sisplatin + kapesitabin ile oksaliplatin + kapesitabin tedavi protokollerinin tedavi etkinliği, yan etki profili ve sağkalıma etkilerini karşılaştırmaktır. Ayrıca klinisyenlerin tedavi seçiminde ve hastalık yönetiminde daha rasyonel kararlar almasını sağlayabilmek ve aynı zamanda mevcut tedavi yöntemlerinde görülen yan etki profillerini görülme sıklığına göre belirleyerek tedavi aşamasında meydana gelebilecek komplikasyonlara karşı hastalık yönetimini daha iyi sağlamaktır.



Şekil 1. Coğrafi Bölgelere Göre Yaş Standardize Edilmiş Yıllık Mide Kanseri İnsidansı (2).

2. GENEL BİLGİLER

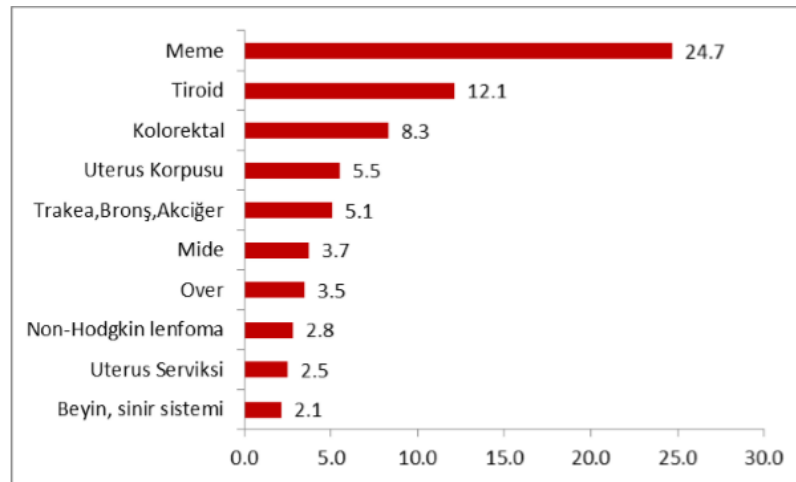
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi

Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi mide kanseri tanısı almakta ve bunların %70-85'i tanıdan itibaren ilk 5 yıl içinde kaybedilmektedirler (6). Küresel, ülkeye özgü insidans oranları WHO GLOBOCAN veritabanında mevcuttur.

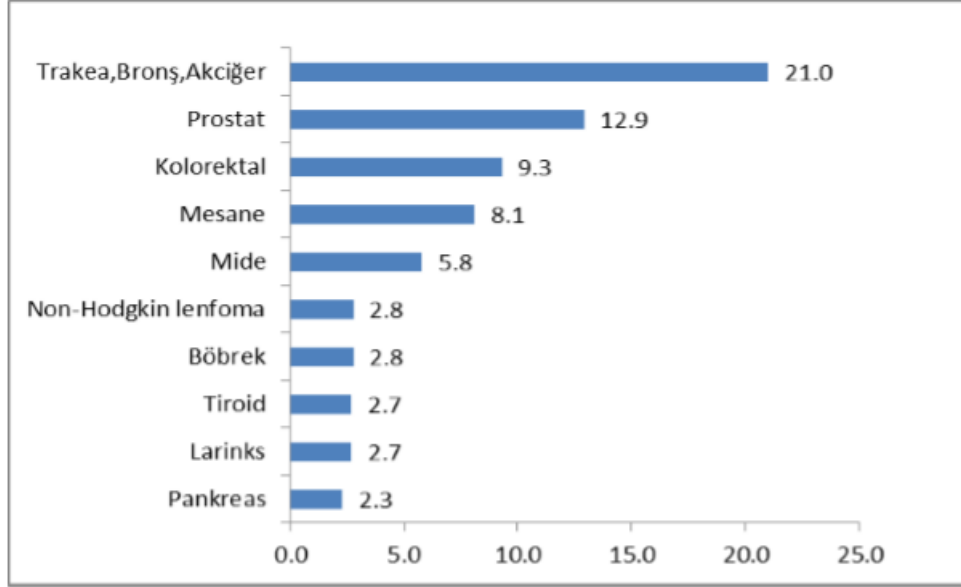
Mide kanseri insidans ve dağılımında coğrafi, etnik ve sosyoekonomik etkenler önemli rol oynar. Örneğin Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde, mide kanseri en sık görülen kanser türüdür. Bu ülkelerde kanserle ilişkili ölüm sebepleri arasında mide kanserine bağlı ölümler ilk sırada yer almaktadır (7).

Mide kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (1). Görülme sıklığı dördüncü dekattan sonra giderek artar, altıncı dekatta pik yapar. Kadınlarda bu pik daha ileri yaşlarda olmaktadır (8).

Türkiye'de mide kanseri erkeklerde beşinci ve kadınlarda altıncı en yaygın kanser türüdür. Mortalite açısından incelendiğinde kanser sebepli ölümlerin dördüncü sebebidir. Ülkemiz, 100.000 de 14.2 insidans ve 12.1 mortalite hızı ile Avrupa'daki en yüksek oranlara sahip ülkeler arasındadır. Ayrıca bölgeler arasında Doğuda, Batı'ya kıyasla daha fazla sayıda mide kanseri vakası tespit edilmektedir (9).



Şekil 2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015), (10).



Şekil 3. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanselerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015), (10).

Dünyada mide kanseri insidansı son yıllarda hızla azalmıştır (11). H. pylori, diyet ve çevresel riskler gibi belirli risk faktörlerinin tanınmasının bu düşüşte etkili olabileceği düşünülmektedir. Buzdolabı kullanımının artması da düşüş için önemli bir faktördür (12). Buzdolabı kullanımının artması ile gıdaların depolanması geliştirildi ve gıdaların tuz bazlı korunması azaltıldı. Böylece besinlerde bakteriyel ve fungal kirlenmenin önüne geçildi. Ayrıca soğutma, taze yiyecek ve sebzelere daha kolay ulaşılmasını sağladı.

Wu ve arkadaşlarının 1978 ve 2005 yılları arasındaki ABD Ulusal Kanser Enstitüsü Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları programını (SEER veri tabanı) inceledikleri çalışmalarında mide kanseri vakalarının %34 azaldığını bildirmişlerdir (13). Yapılan çalışmalarda son yıllarda diffüz tip mide kanseri oranının arttığı ve intestinal tip mide kanseri oranının gerilediği görülmüştür. Tümör yerleşim yerine göre incelendiğinde ise kardial kanserlerinin 1980'li yıllardan itibaren %23 oranında arttığı, kardiyal haricindeki bölgelerden kaynaklanan mide kanserlerinin düzenli olarak azaldığı görülmüştür (14, 15).

Yapılan bir çalışmada 1980-2005 yılları arasında mide kanserine bağlı ölümlerde daha çok Avrupa'da olmak üzere dünyada genel olarak %3-4 oranında azalma olduğu saptanmıştır (16).

2.2. Mide Kanseri Etyolojisi

Mide kanseri etyolojisinde çevresel ve genetik nedenlerin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır (17).

2.2.1. Çevresel Faktörler

Mide kanseri insidansı yüksek olan ülkelere göre insidansın düşük olduğu ülkelere göç eden göçmenlerde genellikle mide kanserinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu da mide kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Helikobakter Piloni Enfeksiyonu

Helicobacter pylori, gram negatif, spiral şekilli, flajellaya sahip bir basildir ve seçici olarak midede kolonize olmaktadır (18). *H.pylori* kişiden kişiye oral-fekal yollarla geçmektedir ve dünya popülasyonunun büyük kısmı *H.pylori* ile enfektir (19). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından *Helicobacter pylori* kesin karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (20). Özellikle metaplazi ve atrofik gastrit zemininde gelişen karsinomlarda bu durum daha belirgindir (21).

H. pylori prevalansı yaş ile artmaktadır ve gelişmekte olan ülkelere göre prevalans daha fazladır. Hijyenik olmayan ortam, kalabalık aile ve düşük sosyoekonomik düzey artmış *H. pylori* enfeksiyon prevalansı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (22). *H. pylori* nedenli kronik enfeksiyon ve mide kanseri gelişimi arasındaki nedensel bağlantı büyük çaptaki prospektif çalışmalar ile açığa çıkarılmıştır (23).

H.pylori eradikasyonu sonrası mide kanseri öncülü olan intestinal metaplazi görülme sıklığının azalması mide kanseri ile ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır.

Diyet ile İlişkisi

Mide kanseri ile diyet arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artmış tuz tüketimi ve tuzla konserve şeklinde hazırlanmış yiyecekler mide kanseri riskini arttırlar (24).

Artmış et tüketimi, kızarmış yiyecek, nitratlı mayaların kullanımı, nitratlı bileşikler içeren salamura yiyeceklerin tüketimi artmış mide kanseri insidansı ile ilişkilidir (25). En belirgin risk artışı oluşturan nitratlı bileşikler içeren gıdalardır (26).

Meyve ve sebze tüketiminin mide kanserine karşı %30-40 oranında koruyucu olduğu Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da yapılan vaka-kontrol çalışmalarında gösterilmiştir (27). Turunçgillerden düşük diyet mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur (28). Lifli gıda tüketiminin de mide kanseri riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (29).

Yüksek kalorili diyet ile ilişkili olarak vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış, reflü sıklığını arttırmakta ve kardiya ve gastroözofageal bölge tümörleri ile ilişkili olabilmektedir (30).

Düşük mide kanseri insidansı olan ülkelere göç eden Japon halkında göç ettikleri ülke ile Japonya arasındaki bir insidansda mide kanseri görülmüştür (31). Bunda yaşanan ülkenin çevresel faktörleri yanında, göç eden popülasyonun zamanla diyet alışkanlığını değiştirmesinin ve yeni toplumlarının yemek kültürlerine uyum sağlamasının da önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Sigara ve Alkol Tüketimi ile İlişkisi

Tütün kullanımı, doz bağımlı olarak metaplazi ve displazi riskini arttırmakta ve diğer faktörlerle birlikte kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır (32).

Sigaranın mide kanseri riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (33). Başka bir meta-analizde günde 30 ve üzerinde sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (34).

Bir meta-analizde alkol tüketimi ve mide kanseri gelişme riski arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (35). Fakat sigara ve alkolün birlikte kullanımının riski artırdığı gösterilmiştir (36).

Geçirilen Mide Operasyonu ile İlişkisi

Mide ameliyatından ortalama 15-20 yıl sonra mide kanseri riskinde en fazla artış olur. Billroth 2 prosedüründe (gastrojejunostomi) Billroth 1 prosedürüne (gastroduodenostomi) göre daha fazla risk mevcuttur. Pankreatik sıvı ve alkali safra regürjitasyonunun Billroth 2 operasyonunda daha fazla olmasının bunda etkili olduğu tahmin edilmektedir (37).

Obezite ile İlişkisi

Yapılan çalışmalarda, obezitenin kanser oluşumu ile ilgili olabileceği ortaya konmuştur. Kardiya yerleşimli tümörler başta olmak üzere mide kanseri insidansının vücut kitle indeksi 25 ve üstü olan kişilerde artmış olduğu gösterilmiştir (38).

Sosyoekonomik Düzey ile İlişkisi

Sosyoekonomik düzey ile mide kanseri ilişkisinin incelendiği çalışmalarda sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda distal tip mide kanseri riskinin yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir (39). Daha yüksek gelir düzeyine sahip bireylerde ise proksimal mide kanseri görülme riski daha fazla bulunmuştur (40).

Nonsteroid Antitüenflamatuar İlaç Kullanımı

Nonsteroid antinflatuar ilaçların (NSAİİ) düzenli kullanımı ile distal gastrik adenokarsinom riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (41, 42). Retrospektif bir çalışmada peptik ülser nedeni ile tedavi alan 52.161 hasta incelenmiş ve çalışmanın çok değişkenli analizlerinde mide kanseri gelişimine karşı düzenli NSAİİ kullanımının bağımsız bir koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir. Koruyucu etkisi en çok HP enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (42).

Ebv ile İlişkisi

Epstein-Barr virüs (EBV) başta nazofarenks karsinomu olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkili bulunmuştur. EBV nin mide kanserindeki rolünün incelendiği bir çalışmada EBV, 89 mide kanserinin 12'sinde saptanırken, 27 benign ülseri olan kontrol grubunda hiç tespit edilmemiştir (43). EBV ilişkili mide kanseri patogeneğinde kanser ile alakalı sessiz olan genlerin promotor bölgelerinde DNA metilasyonu olması rol oynamaktadır (44).

İyonize Radyasyon ile İlişkisi

Hiroşima ve Nagazaki'nin atomik bombalanmasından sonra mide kanseri etyolojisinde iyonize radyasyonun rolü ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. 80.000 kişinin dahil edildiği Thompson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların 2600'ünde mide kanseri tespit edilmiştir. Radyasyon dozu ile mide kanseri gelişme riski arasında lineer doz-cevap etkisi görülmüştür. Bu risk %6.5 olarak bulunmuştur (45). Abdominal bölgeye radyasyon tedavisi alan testis kanseri ve hodgkin lenfomalı erişkinlerde yüksek mide kanseri riski bildirilmiştir (46).

Diğer Risk Faktörleri

Midede oluşan 2 cm üzerindeki adenomatöz polipler, familial polipozis, Menetrier Hastalığı, gastrik ülser ve parsiyel gastrektomi işlemi mide kanseri riskini arttıran diğer etkenlerdir.

2.2.2. Konak İlişkili Faktörler

Cinsiyet

Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülür. Bu farklılıkta etkili olan en önemli faktörün kadınlardaki östrojen hormonu olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili östrojen hormonunun düştüğü menapoz döneminde mide kanseri insidansının arttığını gösteren pek çok çalışma vardır (47).

Genetik Faktörler ve Ailesel Yatkınlık

Mide kanseri ve genetik yatkınlık ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (48). Birinci derece akrabalarında mide kanseri bulunan kişilerde risk yaklaşık 3 kat artmaktadır (49). Ayrıca beyaz ırka göre siyah ırkta mide kanseri sıklığı daha fazladır (50).

Mide kanserinde çeşitli genetik değişiklikler bildirilmiştir (51). Bunlar arasında en sık görülen E-cadherin geninde (CDH 1) germline mutasyondur ve diffüz tip mide kanseri olan hastaların %50 sinde tespit edilmiştir (52).

E-cadherin geni gastrik karsinogeneziste önemli bir tümör süpressör genidir. E-cadherin genindeki germline mutasyona bağlı herediter diffüz mide kanseri otozomal dominant kalıtılmaktadır ve etkilenen hastalarda genel olarak ortalama 38 yaş civarında mide kanseri gelişmektedir (48).

Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolon kanseri), Familial adenomatöz polipozis (FAP), Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve juvenil polipozis gibi sendromlar, herediter mide kanseri predispozisyon sendromları içerisinde yer almaktadır.

Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemi parietal hücre kaybına bağlı uzayan aklorhidri, kompensatuar hipergastrinemi ve argirofilik hücre hiperplazisi nedeni ile gastrik karsinoid tümör riskinde de artışa neden olmaktadır (53).

Pernisiyöz anemisi olanlarda intestinal tip mide kanseri riskinin yaklaşık üç kata kadar arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda riskin hastalığın süresi ve coğrafi bölgeyle değişkenlik gösterdiği görülmüştür (54).

Kan Grubu

A kan grubu olan bireylerde kan grubu 0, B ya da AB olan insanlara göre %20 oranında daha yüksek mide kanseri riski olduğu bilinmektedir (55). Pernisiyöz anemi için de aynı oranda risk artışı mevcuttur.

Menetrier Hastalığı

Menetrier hastalığını içeren hipertrofik gastropati grubunun mide kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Literatürde, Menetrier hastalığı olan kişilerin yaklaşık %10 unda mide adenokarsinomu bildirilmiştir (57). Bu hastalarda hem diffüz hem de intestinal tipte mide kansinomu görülebilmektedir.

Konak İlişkili Diğer Risk Faktörleri

Barrett özofagusu, benign peptik ülser için distal gastrektomi operasyonu yapılmış olması, düşük ferritin düzeyi ve primer immün yetmezlik sendromları konakçı ile ilişkili olabilecek risk faktörlerindedir (58).

Prospektif bir çalışmanın 14 yıllık takibi sonucunda, HbA1c düzeyi yüksek olan 97 hastada mide kanseri geliştiği gösterilmiş, ancak mekanizma tam açıklanamamıştır (59).

2.3. Midenin Prekanseroz Lezyonları

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Kronik gastritte atrofi gelişimi uzun süren iltihabi olay ile bezlerin hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun almasının bir sonucudur. Gastrik mukozanın normal ekzokrin bezlerinin kaybı, hipoklorhidriye (hidroklorik asitte bir düşüş) ve gastrik pH'da artışa neden olur. Midede anormal derecede yüksek bir pH, bazıları nitrat redüktaza sahip mikrobiyal kolonizasyona izin verir (60). Ayrıca normalde epidermal büyüme faktörlerini salgılayan ve hasar görmüş dokunun yenilenmesine yardımcı olan endokrin hücrelerinin de kaybı vardır. Atrofik gastritli olguların %10'unda yaklaşık 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir.

Metaplazi, tamamen farklılaşmış bir hücre tipinden diğerine potansiyel olarak geri dönüşümlü bir değişiklik ve çevresel uyarılara bir adaptasyon sürecidir. İntestinal metaplazi midede en sık görülen metaplazi şeklidir. Safra reflüsü veya H. pylori enfeksiyonu sonucu oluşur (61). İntestinal metaplazi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip kansinomlu midelerde, diffüz tip kansinomlulara göre intestinal metaplazi daha sık görülmektedir (62, 63).

Uzun süren kronik inflamasyona adaptif bir cevap olarak ortaya çıkan kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi yüksek riskli bölgelerde intestinal tip adenokarsinoma eşlik ve öncülük eder (64).

Hipertrofik Gastrit

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri gelişme riskinin yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (65).

Mide Polipleri

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de hiperplastik poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. Karsinom riski 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde artmaktadır (66). Kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumunda mide adenomları da karsinom riski taşımaktadır.

Gastrik Displazi

Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin %60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda %10-15, ileri derecede displazisi olanlarda ise %20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır. İleri düzeydeki displazi için sık aralıklar ile kontrol öneren merkezler olduğu gibi doğrudan cerrahi girişim öneren merkezler de mevcuttur (67).

Gastrik kanser için gastrektomi örneklerinden yapılan bir başka çalışmada , hastaların %20 ila 40' ında eşlik eden displazi olduğu tespit edilmiştir. Displaziden mide kanserine ilerleme oranları, sırasıyla hafif, orta ve şiddetli displazi vakalarının %21, %33 ve %57' si şeklinde öngörülmektedir (68).

Kronik Peptik Ülser

Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler. Ancak kansere bağlı ülserler bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler ve benign görünümde olabilirler. Mide ülserlerinde histolojik ayırım yapılabilmesi açısından endoskopik

biyopsi mutlaka alınmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilmeli ve biyopsiler tekrarlanmalıdır.

Mide ya da duodenum ülseri nedeniyle hastaneye yatırılan yaklaşık 60.000 İsveç hastasının 9 yıl boyunca incelendiği bir kohort çalışmasında benign mide ülseri olan hastalarda gastrik kanser insidansı 1.8 kat artmış, prepilorik ülseri olan hastalarda insidans değişmemiş ve benign duodenal ülseri olan hastalarda azalmış olarak tespit edilmiştir (69).

2.4. Mide Kanseri Histopatolojisi

Mide neoplazmlarının çoğunluğu histopatolojik olarak adenokarsinomdur (%95). Geri kalan %5'in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, karsinoid tümör, leiomyosarkom, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (70, 71).

Mide duvarındaki yayılım derinliğine göre mide karsinimleri erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak sınıflanmaktadır.

Erken mide karsinomu; hematojen yayılımı ve lenf nodu tutulumu göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır. Tümör ileri evre mide kanserlerinde submukozayı aşmıştır (72).

2.4.1. Mide Kanserinin Mikroskopik Sınıflaması

Lauren Sınıflaması

Mide karsinimleri Lauren tarafından mikroskopik özelliklerine göre intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırılmıştır. Mide tümörlerinin %70'i intestinal tip, %25'i diffüz tip, geri kalan %5'lik kısmı ise morfolojik olarak sınıflandırılmayan (indeterminate) tümörlerdir. H. pylori daha çok intestinal tip tümörler ile ilişkilidir. Diffüz tipte ise daha çok sporadik varlık gösterirler (73).

İntestinal tip, intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşur. Primer olarak midenin distal bölümünü tutar. Daha az müsin salgılar. Tümör düzgün sınırlar ile çevre dokudan ayrılır. Progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi

süreçlerinden geçerek oluşur. Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 dir. Görülme sıklığı 7. dekatta artmaktadır (74). İntestinal tip mide kanseri sporadik geçişli, diyet, tütün kullanımı ve alkol alımı gibi çevresel faktörlerin daha çok olduğu yüksek riskli popülasyonlarda görülür. Son yıllarda görülme sıklığı ciddi oranda azalmıştır (75).

Diffüz tip kanser glanduler ya da duktular yapılar oluşturmadan mide duvarını infiltre eder ve kalınlaştırır. Birbirlerinden ayrı duran hücre tabakalarından oluşmuştur. Çoğunluğu musinöz (taşlı yüzük hücreli) tiptedir . Diffüz tip mide kanseri, midenin proksimaline yerleşme eğilimi gösterir (74). Sıklıkla ailesel bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç popülasyonda ortaya çıkar. Diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Diffüz tip mide kanseri için öncül lezyon yoktur. Her iki tipte de H. Pylori ile ilişki bulunmaktadır (76).

Diffüz tip mide kanseri intestinal tipe göre daha kötü prognozludur ve yüksek oranda metastatik olma eğilimindedir. Diffüz karsinom ayrıca mide duvarına, alt özofagusa ve duodenuma uzanım gösterebilir. Bazen, mide duvarına hatta tüm mideye geniş bir şekilde yayılır ve linitis plastika adını alır (77).

Tablo 1. Lauren Sınıflaması

İntestinal Tip	%70
Diffüz tip	%25
İndetermine (Miks) Tip	%5

WHO Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü mide kanserlerini papiller, tübüler, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tip olmak üzere dört gruba ayırır.

Mide Adenokanserinde Üçlü Gradeleme Sistemi Kullanır

Metaplastik intestinal epitele benzeyen ve iyi gelişmiş bez yapıları oluşturan tümörler iyi diferansiye olarak sınıflandırılmaktadır. Bez yapıları düzensiz olan, tek tek duran veya küçük gruplar oluşturan tümör hücreleri ise az diferansiye grubundandır. İyi ve az diferansiye tümörler arasında kalan grup ise orta derecede

differansiye olarak nitelendirilmektedir (76). Tübüler kanserler iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokanserler ise genellikle kötü diferansiye olarak gruplandırılırlar (78).

Mide kanserinde Ming Sınıflaması, Mulligan Sınıflandırılması, Jass Sınıflandırılması, Japon Mide Kanseri Grubu Sınıflandırılması gibi daha nadir kullanılan sınıflama sistemleri de mevcuttur.

2.4.2. Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflaması

Bormann Sınıflaması

1926 yılında yapılan Bormann sınıflamasında mide kanseri makroskopik görünümüne bağlı olarak beş tipe ayrılır (79).

Tip I : Ülserasyon olmayan, polipoid veya fungiform kanserleri temsil eder.

Tip II : Ülserasyonlu, yükseltilmiş sınırları ile çevrili lezyonları kapsar.

Tip III : Mide duvarını infiltre eden ülsere lezyonları temsil eder.

Tip IV : Diffüz olarak infiltratif tümörleri temsil eder (linitis plastica).

Tip V : Sınıflandırılmayan mide kanserlerini temsil eder.

2.5. Mide Kanserinde Klinik Belirti ve Bulgular

Hastaların çoğu semptomatik olduklarında başvururlar. Bu nedenle çoğu hastaya ileri evrede tanı konulmaktadır. Cerrahi tedavi dolayısıyla küratif tedavi şansı ileri evrede tanı alan hastalarda azalmaktadır.

Erken evre mide kanserleri genel olarak müphem klinik semptomlar (hazımsızlık, şişkinlik, karın ağrısı vb.) verirler. Bazı hastalar da asemptomatik olup rutin kontroller esnasında tesadüfen tanı alabilirler.

Kilo kaybı en sık görülen belirtidir. Dewys ve arkadaşları 179 ileri evre mide kanseri hastasında yaptığı çalışmada, hastaların %80'inde tanı öncesi %10'dan daha fazla kilo kaybı olduğunu göstermişlerdir (80). Ayrıca yaşam süresinin kilo kaybı fazla olan hastalarda kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa olduğu da gözlenmiştir

(81). Hastaların başvuruları sırasında sık görülen diğer semptomlar bulantı, erken doyumluk hissi ve epigastrik bölgede geçmeyen müphem karın ağrısıdır.

Mide kanserinin lokalizasyonuna göre şikayetler değişebilmektedir. Kardial lokalizasyonlu tümörlerde yutarken takılma hissi sık görülür. Prepilorik yerleşimli tümörlerde ise daha çok bulantı, kusma şikâyeti görülür. Mide kardial ve özefagogastrik bileşke tümörlerinde hastanın hikâyesinde yutma güçlüğü veya yalancı akalazya bulunabilir (82).

Mide çıkışında tıkanıklığa bağlı ileri evre veya distal yerleşimli tümörlerde intestinal obstrüksiyonlar görülebilir. Sarılık, asit ya da palpe edilebilen kitle varlığı hastanın kürabl evrede olmadığını göstergeleridir (83).

Mikroskopik düzeyde gastrointestinal kanama mide kanserli hastalarda sık görülür, ancak kanama olmasına rağmen bu hastalarda demir eksikliği anemisi görülmeyebilir. Bu da erken tanıyı zorlaştıran etkenlerdendir. Hastaların %20'sinden azında hematemez veya melena gibi aşikar kanamalar görülür (81).

Hastalar uzak metastaza veya paraneoplastik bulgulara bağlı semptomlarla da başvurabilir. Mide kanserinde akantozis nigrikans veya diffüz seboreik keratoz (Leser-Trelat bulgusu) gibi dermatolojik bulgular, membranöz nefropati, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve hiperkoagülasyon durumları (Trousseau's syndrome) gibi paraneoplastik durumlar gelişebilir (84).

Fizik muayene bulgusu hastalığın erken evrelerinde genellikle yoktur. İleri evre veya metastatik vakalarda da fizik muayene bulgusu olmayabilir. Epigastrik bölgede primer kitle palpasyonu veya büyümüş mide, hepatomegali, lenfadenopatiler, sarılık, asit, gezici tipte trombofilebit, ciltte akantozis nigrikans en sık görülebilen fizik muayene bulgularıdır (85).

Mide kanseri lenfatik yolla yayılabildiği için fizik muayenede lenfadenopatiler bazı özel durumlarda saptanabilir. Sol supraklavikular lenf nodu (Virchow nodülü) metastatik hastalıkta en sık fizik muayene bulgusudur (86). Periumblikal nodül (Sister-Mary nodül) ve sol aksiller nodül (İrish nodül) de diğer özellikli fizik muayene bulgularıdır. Overler üstünde yayılımı ile Krukenberg tümörü veya rektumda kitle oluşumu (cul de sac) peritoneal yayılıma örnek verilebilir.

2.6. Mide Kanserinde Tanı

Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi primer tümörün doku tanısı ve anatomik lokalizasyonunu belirlemede en iyi yöntemdir. Mide, özofagus ve duodenal lezyonların tanısında diğer diagnostik testlere göre oldukça sensitif ve spesifiktir. İnvaziv olması dezavantajıdır. Gastrointestinal şikayetler ile başvuran hastalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisinin erken kullanımı mide kanserlerinin erken tespitinin daha yüksek oranda olmasıyla ilişkili olabilir. Endoskopi sırasında biyopsi almak önemli klinik yarar sağlar (87).

Baryumlu İncelemeler

Mide duvarını diffüz olarak infiltre eden linitis plastika gibi tümörlerde mide yüzeyinden endoskopik olarak alınan biyopsilerde yanlış negatiflik görülebilmektedir. Baryumlu grafi yöntemi bu gibi durumlarda daha etkili bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir (88).

Hem malign gastrik ülser hem de infiltre lezyonları baryumlu çalışmalar tanımlayabilir. Ancak %50 vakada yanlış negatif sonuç verebilir (89).

Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi (EUS), özellikle erken (T1) lezyonlarda primer mide kanserlerinin invazyon derinliğini değerlendirmede ve mide komşuluğundaki lenf düğümlerinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır (90).

Endoskopik ultrason preoperatif neoadjuvan tedavi için evrelemede de kullanılmaktadır (91). Mide duvarı ve çevre dokulara invazyonu göstermesi açısından lenfoma gibi submukozal yerleşimli tümörlerde, değerli bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir (92).

Bilgisayarlı Tomografi (Bt), Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mrg), Pozitron Emisyon Tomografi (Pet-Bt)

Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) daha çok tanı konulduktan sonra evreleme amacı ile kullanılan yöntemlerdir.

Bilgisayarlı tomografi mide kanseri tanısı için genellikle gerekli değildir. Bazı durumlarda endoskopik bulguları tamamlayabilir (91). Ancak gereksiz cerrahi girişimi önlemek amacıyla endoskopik olarak mide kanseri tanısı alan tüm hastalara abdominopelvik tomografi çekilmesi önerilmektedir. Toraks tomografisi de proksimal yerleşimli tümörlerde bilgi verebilir. Bilgisayarlı tomografinin özellikle 5 mm'nin üstündeki metastazların tanısında tartışılmaz üstünlüğü vardır. Hematojen veya peritoneal metastazlar 5 mm'den küçük ise BT ile görülemeyebilir (93).

Manyetik Rezonans Görüntüleme, lokalize hastalıkta perigastrik yumuşak doku invazyonunun değerlendirilmesinde faydalı bir yöntemdir. Klinik çalışmalarda T evresi için tanısal doğruluk oranı %71,4 ile %82,6 arasında, serozal invazyon için duyarlılığı %89,5 ile %93,1 arasında, özgüllüğü %91,4 ile %100 arasında bulunmuştur (94).

Pozitron Emisyon Tomografi, son yıllarda birçok kanser türünde sıklıkla kullanılan önemli bir tanısal yöntemdir. Ancak, mide kanserinin sık görülen müsinöz ve taşlı yüzük hücreli histolojik tiplerinde duyarlılık yüzdesi düşüktür. Yanlış negatiflik oranları da yüksektir. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde Florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT'nin duyarlılığı düşük (%54,7), özgüllüğü yüksektir (%92,2). Ameliyat öncesi evrelendirmede de PET-BT faydalı olabilmektedir. Pozitron emisyon tomografi, uzak metastazların tespiti için BT'den daha duyarlıdır (95, 96). Tedaviye cevabın takibinde metabolik yanıtın gösterilmesi ile FDG PET faydalı olabilmektedir (97).

Laparoskopi

Laparoskopi, BT ve EUS'dan daha invaziv bir yöntemdir. Ancak avantajı lokal lenf nodlarını, karaciğer yüzeyini ve peritonu doğrudan gösterebilmesidir (98).

Laparoskopi, lokalize hastalıkta preoperatif evrelendirmede faydalı bir yöntemdir. Diğer yöntemlerle gösterilemeyen 5 mm veya daha küçük metastazların

tespit edilmesini sağlar. Peritoneal yüzeyler de gözle görülerek değerlendirilebilir. Ayrıca mikrometastazlar açısından peritoneal sitoloji yapılmasına da imkan sağlar. Ancak uzak metastazların saptanmasında laparoskopinin tanısal değeri düşüktür.

Tümör Belirteçleri

Mide kanseri hastalarında serum karsinoembriyonik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijeni (CA 125), CA 19-9 (karbonhidrat antijeni 19-9, ayrıca kanser antijeni 19-9 olarak da adlandırılır) ve kanser antijeni 72-4 (CA72 4) seviyeleri artmış olarak saptanabilir. Bu serolojik belirteçlerin hassasiyet ve özgüllük oranları düşüktür. Bu nedenle herhangi biri, mide kanseri için tanısal testler olarak kullanılamamaktadır (99). Fakat yüksek düzeyde saptandıklarında, tümör evresi de genelde yüksek olarak saptanır. Bu belirteçler tedavi takibi ve nüksün erken tespiti amacıyla kullanılmaktadır (99).

Erken hastalık döneminde CEA düzeyinin nadiren arttığı, ileri hastalıkta ise %20-60 vakada yükseldiği bildirilmiştir (100).

2.7. Mide Kanserinde Evreleme

TNM Evreleme Sistemi

American Joint Committee on Cancer (AJCC/UICC) evrelemesi, yaygın olarak kullanılır ve 2017 de 8. baskısı yayınlanmıştır.

Tümörün mide duvarındaki yaygınlık derecesine (T), bölgesel tutulan lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz (M) bulunup bulunmamasına göre evrelendirme yapılır. Klinikopatolojik evreleme için kullanılan TNM sistemi mide kanseri hastalarının prognozunu da öngörür (101).

Tümörün reyonel lenf nodları, büyük kurvatur, büyük omentum, gastroduodenal, gastroepiploik, pre-pilorik antrum ve pankreatikoduodenal küçük kurvatur, küçük omentum, sol gastrik, kardiyoözefagial, common hepatikler, çölyak, hepatoduodenal lenf nodlarıdır. Yine her iki tarafta olan pankreatik ve splenik lenf nodları (pankreatikolienal, peripankreatik, splenik) vardır. Diğer intraabdominal lenf nodları (hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mezenterik ve paraaortik) uzak metastaz sayılır (102, 103).

2010 yılı sınıflandırmalarındaki en önemli değişikliklerden biri özofagus ve mide kanserleri arasındaki sınırın yeniden tanımlanmasıdır. Özofagogastrik kavşak (EGJ) tümörleri, tümör merkezinin proksimal mideye uzaklığı 2 cm'den fazla ise özofagus kanseri olarak, tümör merkezi proksimal mideye 2 cm'den daha yakın ise mide kanserleri olarak sınıflandırılır.

Tablo 2. Klinik TNM Evrelemesi, American Joint Committee on Cancer (AJCC/UICC), 2017, 8. baskı (103).

PRİMER TÜMÖR (T)			
Tx = Primer tümör değerlendirilemiyor			
T0 = Primer tümör için delil yok			
Tis = Karsinoma in situ, Lamina propria invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi)			
T1 = Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya infiltre			
T1a = Tümör lamina propria veya muskularis mukoza infiltre			
T1b = Tümör submukozaya infiltre			
T2 = Tümör muskularis propriaya infiltre			
T3 = Tümör subserozaya infiltre			
T4 = Tümör serozayı perfore etmekte veya komşu yapılara infiltre			
T4a = Tümör serozayı (visseral periton) perfore etmekte			
T4b = Tümör komşu yapılara infiltre			
BÖLGESEL TUTULAN LENF NODU (N)			
Nx = Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor			
N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
N1 = Bölgesel lenf nodunun 1-2'sinde metastaz varlığı			
N2 = Bölgesel lenf nodunun 3-6'sında metastaz varlığı			
N3 = Bölgesel lenf nodunun 7 veya daha fazlasında metastaz varlığı			
N3a = Bölgesel lenf nodunun 7-15'inde metastaz varlığı			
N3b = Bölgesel lenf nodunun 16 veya daha fazlasında metastaz varlığı			
UZAK METASTAZ (M)			
M0 = Uzak metastaz yok			
M1 = Uzak metastaz var			
T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1,N2 veya N3	M0	IIA
T2	N1,N2 veya N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1,N2 veya N3	M0	III
T4a	N1,N2 veya N3	M0	III
T4b	Herhangi bir N	M0	IV A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV B

2.8. Mide Kanserinde Yayılım

Mide kanserleri direkt, lenfojen, hemotojen, peritoneal yolla olmak üzere genel olarak 4 şekilde yayılım gösterirler.

Direkt Yayılım

Mide kanserleri proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru uzanım gösterebilir. Mide kanserleri direkt olarak omentum, pankreas, karaciğer hilusu, dalak hilusu, transvers kolon, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir (104).

Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılım riski 4 cm'den büyük, submukozal invazyonun olduğu ve az diferansiye tümörlerde artmıştır. Lenf yoluyla metastaz oranları diffüz ve intestinal tümörlerde benzerdir (104).

Hematojen Yayılım

Hematojen yolla yayılma en sık karaciğere olmaktadır. Bunun dışında akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusu hematojen yayılım gerçekleşebilir. Diffüz tipe oranla intestinal tip karsinomlar daha sık hematojen yolla karaciğere metastaz yapmaktadırlar (105).

Peritoneal Yayılım

Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Peritoneal yayılım asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritonea yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tipe oranla daha siktir (105).

2.9. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler

Mide kanserlerinde genellikle sağkalım kısadır. Geniş bir seride 20.000'i aşkın hasta incelenmiş ve beş yıllık sağkalım oranı %8 bulunmuştur (106, 107).

Mide kanserinde prognozu etkileyen faktörler 3 başlık altında toplanabilir

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

2.9.1. Hasta ile İlişkili Risk Faktörleri

Yaş

Bir çok çalışmada genç yaş kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Genç olguların daha ileri evrelerde başvurduğu tespit edilmiş ve genç hastalarda proksimal tümörlerin ve diffüz tip oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir (108, 109).

Cinsiyet

Mide kanseri kadınlara oranla erkeklerde 2 kat fazla görülmektedir. Fakat cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır (110).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte, ileri evre mide kanseri hastalarında yapılan iki çalışmada, düşük VKİ'nin prognozu kötüleştirdiği saptanmıştır (111, 112).

Performans Durumu

Hastanın performans durumunu tayin etmek için Karnofsky performans skalası, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası gibi çeşitli ölçekler bulunmaktadır.

Bunların en fazla kullanılanı olan ECOG performans skalasında,

ECOG 0; tam aktif, asemptomatik, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir durumda olan,

ECOG 1; semptomatik fakat gündüz saatlerinde tamamen ayakta olan, zorlu fizik aktivitesinde kısıtlama olup ayakta ve hafif işleri yapabilir durumda olan,

ECOG 2; semptomatik, gündüz saatlerinin %50'den daha az yatakta olan ve kendi bakımını yapabilen, ancak herhangi bir işte çalışamaz durumda olan,

ECOG 3; semptomatik, gündüz saatlerinin %50'den daha fazlasını yatakta geçiren, kendi bakımını yapmakta zorlanır durumda olan,

ECOG 4; kendi bakımını yapamayan, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı durumda olan hastaları tarif etmektedir.

ECOG 5 ise ölüm durumudur (113).

Yapılan çalışmalarda, ileri evre mide kanseri vakalarında ECOG performans skoru artıka prognozun kötüleştiği bildirilmektedir (110).

Kilo Kaybı

Kanser hastalarının % 85'inden fazlasında hastalığın kendisi ve/veya tedaviyle ilgili yan etkilere bağıli iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilmektedir. Toplam 3047 kanser hastasında yapılan bir çalışmada 6 ay içerisinde kemoterapi öncesindeki vücut ağırlıklarının %5'inden fazlasını kaybeden kişilerde erken ölümlerin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (80).

Laboratuvar Parametreleri

Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyeleri bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (114). Ayrıca yapılan çalışmalarda nötrofil ve CRP seviyelerinin yüksek olmasının da kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (115).

2.9.2. Tümör İlişkili Faktörler

Tümör Evresi

Mide kanserinde tümörün evresi prognozu belirleyen en önemli kriterdir (116). Ancak hastaların çoğunun tanı konulduğunda üçüncü ve dördüncü evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. 5 yıllık sağkalım oranı evre 4 mide kanserinde ortalama %20'nin altındadır.

Tümörün lokalizasyonu

Son yirmi yılda, mide üst 1/3 ve kardiya kanserlerinin insidansı artmıştır. Ancak antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal tümörler daha büyük boyutlarda olması, daha derin invazyon yapması ve lenf nodu metastazının daha sık olması nedeniyle distal tümörlere göre daha kötü prognozludur (117). Pilor obstruksiyonuna bağlı erken teşhis edilebilmesi antral bölge tümörlerinin daha iyi prognozlu olmasında etkilidir (118, 119).

Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi anatomisinden dolayı daha zordur ve yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranının distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (120).

Tümörün Histolojik Tip ve Differansiyasyon Durumu

Lauren sınıflamasına göre diffüz tip tümörler intestinal tip tümörlerden daha kötü prognoza sahiptir. Özellikle diffüz tip mide karsinomu taşlı yüzük hücreli alt grubunda prognoz belirgin olarak kötüdür (77, 121).

Perinöral İnvazyon

Tümör müsküler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının mide karsinomlarında prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (122).

Lenf Nodu Tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir. Lenf nodu tutulumu olmayan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı % 50 iken, lenf nodu tutulumu olan olgularda %10'a düşer (123).

C-erb-B2 (HER-2) Pozitifliği

Mide kanserli hastalarda C-erb-B2 (HER-2) pozitifliği ile ilgili yapılan çalışmaların sonucu çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalarda, C-erb-B2 overekspresyonunun, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfatik veya venöz invazyon varlığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (124). Ancak yapılan bazı başka çalışmalarda, CerbB-2 overekspresyonu ile serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi arasında ilişki saptanmış ve kötü prognozla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (124).

2.9.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler

Cerrahi Tam Rezeksiyon

Küratif rezeksiyon yani geride makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliği oldukça önemlidir. Nonküratif rezeksiyonlarda ortalama yaşam süresi 7-11 ayken, küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süresi palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Küratif rezeksiyonun en etkili prognostik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (125).

2.10. Mide Kanseri Tedavisi

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Metastatik olmayan mide kanserinde ana tedavi yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde adjuvan tedavilerin eklenmesidir.

Avrupa ülkelerine paralel olarak Türkiye'deki erken evre mide kanseri oranı, %10'dan daha düşüktür. Erken evre mide kanseri için küratif tedavi cerrahi tam rezeksiyon (R0 rezeksiyon) yapılmasıdır. Gastrektominin genişliği tümör yerleşimi ile belirlenir ve vakaların çoğuna total veya subtotal gastrektomi D2 lenf nodu diseksiyonu ile tamamlanır. Ancak bu hastalarda da ileri yaş, gecikmiş tanı, ileri evre, kaşeksi ve küratif tedaviye rağmen nüks olasılığı gibi morbiditeler görülebilmektedir (9).

Lokal ileri evre veya metastatik hastalarda küratif cerrahi tedavi şansı yoktur, bu hastalara palyatif amaçlı cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (126).

2.10.2. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedaviler

Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi ameliyat öncesi tümörün küçülmesi için yapılan tedavidir. Ayrıca neoadjuvan tedavi mikrometastazları yok etme ve kemoterapi duyarlılığını belirlemede de önemlidir (9).

Neoadjuvan kemoterapi, küratif rezeksiyon girişiminden önce lokal olarak ilerlemiş bir tümörde evreyi düşürmek için kullanılabilir. Bu yaklaşım, ayrıca görünüşte rezeke edilemeyen ancak metastatik olmayan hastalıklara da uygulanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapinin, Faz 2 çalışmalarda anrezektabl mide kanseri için %40-78 arasında bir rezektabilite oranı sağladığı bildirilmektedir (127). Batı ülkelerinde mide kanseri olgularının büyük kısmı lokal ileri evre olgulardır. Hastaların yaklaşık yarısında küratif bir rezeksiyon yapılabilir (128). Bu yüksek riskli hasta grubu için, neoadjuvan kemoterapi uygulanması hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerini uzatabilecek en iyi stratejidir (129).

Mevcut endikasyonlar; T4b, büyük lenf düğümleri, linitis plastika ve endoskopik olarak büyük tümörlerin (midenin en az üçte ikisini çevreleyen) olmasını içerir (9).

Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Preoperatif kombine kemoterapi ve radyoterapi (RT) daha çok özefajial, EGJ ve mide kardiya kanserlerinde kullanılmaktadır. Lokal ileri evre olgularda

rezektabilite şansını arttırmada ve lokal kontrolü sağlamada etkilidirler. Sisplatin, 5 FU ve lökovorin ile yapılan indüksiyon kemoterapisini infüzyonel 5 FU'nun kullanıldığı preoperatif kemoradyoterapinin takip ettiği bir faz 2 çalışmasında, hastalarda yüksek oranda patolojik tam cevap alınmıştır (130).

Adjuvan Kemoterapi

Potansiyel olarak küratif mide rezeksiyonu geçirmiş olan ve sadece N1 hastalığı olan hastalar için (T1N1 evre IB dahil) ve T3-4N0 hastalığı olan tüm hastalar için adjuvan tedavi önerilmektedir. Ancak adjuvan kemoterapi alacak hastaların optimal seçimi tam olarak belirlenmiş değildir. Evre IB,  zellikle T2N0, hastalığı olan hastalardaki tartışmalar devam etmektedir.

Bir çok meta-analiz perioperatif veya adjuvan kemoterapinin sağkalım faydalarını göstermiştir (131-133). Adjuvan tedavi için optimal kemoterapi rejimi belirlenememiştir. Kabul edilebilir rejimler MAGIC çalışmasında kullanılan ECF (epirubisin, sisplatin, fluorourasil); CLASSIC çalışmasında kullanılan kapesitabin/oksaliplatin ve Asyalı hastalarda kullanılan S-1'dir.

Adjuvan Kemoradyoterapi

Adjuvan tedavi önerilen hasta grubunda yeterli bir D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmamış hastalara sadece kemoterapi yerine kemoradyoterapi önerilmektedir. Türkiye'de postoperatif adjuvan tedavi kararı Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) yönergelerine dayanmaktadır. Buna göre, adjuvan kemoradyoterapi yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılamayan >T1 veya N+ olan hastalar için önerilmektedir (9).

2.10.3. Lokal İleri Unrezektabl Hastalıkta Tedavi

Lokal olarak ileri, unrezektabl, ancak metastatik olmayan mide kanserli hastaların optimal yönetimi belirsizdir ve standart bir yaklaşım yoktur. Rezektabl olmayan, lokal olarak ilerlemiş mide kanseri tedavisinde genellikle metastatik hastalık için kullanılan kemoterapi protokolleri öncelikle verilir. İlk kemoterapi sonrası bazı hastalar için rezeksiyon şansı olabilir. Bununla birlikte, başlangıçta

unrezekeabl sayılan ancak uzak metastatik hastalığı olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapinin yararı belirsizdir.

Bazı çalışmalarda uzak metastaz olmadan lokal ileri evre mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi kemoterapi kullanımı araştırılmıştır (134-137). Bazı unrezekeabl olan hastaların kemoterapi ile potansiyel küratif olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte patolojik tam yanıt oranları %5-15 arasında olup tedavi ilişkili toksisite belirgin olabilmektedir (137).

2.10.4. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Monoterapi

İleri evre mide kanseri hastalarında, kemoterapi (KT) etkinliği düşük olmasına rağmen sıklıkla palyatif amaçlı kullanılmaktadır. İleri evre mide kanserli hastalarda yapılan, kemoterapi ile en iyi destek tedavisinin karşılaştırıldığı üç çalışmanın meta-analizinde, kemoterapi lehine genel sağkalım yararı gösterilmiştir. Bu çalışmada birinci basamak kombinasyon tedavilerin tek ajan tedavilere karşı anlamlı sağkalım yararı sağladığı bulunmuştur (138).

İleri evre mide kanserinde monoterapide 1990'ların başına kadar, mitomisin-C, metotreksat, 5-FU, etoposid, sisplatin, doksorubisin ve bleomisin kullanılmıştır. Hepsinde kısa süreli yanıt oranları (tipik olarak en az altı ay) görülmüş olup, seyrek olarak tam yanıt alınmıştır (139). Karboplatin, sisplatin kadar yaygın olarak çalışılmamıştır, ancak yapılan çalışmalarda önemli ölçüde daha az aktif olduğu görülmüştür (140-142).

Yeni ajanlarla monoterapi ile eski ajanlara göre biraz daha yüksek cevap alındığı gösterilmiştir. Ancak toksisite çoğunda belirgin olup ortalama sağkalım herhangi bir ajanla dokuz ayı geçmemiştir. Monoterapide kullanılan yeni nesil ajanlar taksanlar (paklitaksel ve docetaksel), irinotekan ve vinorelbin olarak sayılabilir (143-145).

İleri evre mide kanserinde sıklıkla kullanılan ajanlar tekli tedavi olarak denenmiştir (146). Buna göre tedaviye yanıt oranı 5-Florourasil için %21, kapesitabin için %26, sisplatin için %19, dosataksel için %19, irinotekan için %23 olarak saptanmıştır.

5-Florourasil

Kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılan ajan 5-Florourasil'dir. Tekli kullanılabilirdiği gibi diğler ajanlarla da kombine edilebilir. Tek başına kullanımda yanıt oranları %20 civarındadır. Sıklıkla orta derece miyelosüpresyon, mukozit ve ishal gibi yan etkileri mevcuttur.

Taksanlar ve İrinotekan

Özofagus ve mide karsinomlarında test edilen yeni ajanlar taksanları (paklitaksel ve doketaksel) ve irinotekanı içerir (147-150). Genel olarak, cevap oranları eski ajanlara göre biraz daha yüksektir, ancak birçok durumda toksisite belirgindir.

Özellikle gastroözofageal kanserlerde dosetaksel kullanımı ile ilgili bir çalışmada cevap oranları %19,1'i bulmuştur. Major toksisiteleri alerjik reaksiyonlar, alopesi, nötropeni ve ödem olarak sıralanabilir. Özellikle alerjik reaksiyonlar %25 oranında görülmektedir (151).

Diğler bir ajan olan irinotekanın tekli kullanımlarda başarı oranı %15-25 arası gösterilmekle birlikte irinotekanın esas olarak kombine tedavilerde daha etkili olduğu saptanmıştır (152). Daha önce tedavi edilmemiş 83 hastayı içeren 2 çalışmada, irinotekan sırasıyla %14 ve 20' lik yanıt oranları ile ilişkili bulunmuştur (153, 154).

Çok sayıda çalışmada, tek ajanlı paklitaksel veya dosetaksel monoterapisi ile %15 ila 24 arasında yanıt oranları görülmüştür (147, 155-157).

Oral Floropirimidinler

Tek ajan olarak %41'e kadar yüksek yanıt oranlarıyla ilişkili olan ancak medyan sağkalım süreleri herhangi bir çalışmada dokuz ayı geçmeyen birçok oral olarak aktif floropirimidin mevcuttur (158-163).

Kapesitabin, en son olarak tümör dokusunun kendisinde selektif olarak meydana gelen üç aşamalı bir enzimatik aktivasyon işleminden geçen bir oral floropirimidindir. İlaç bağırsak içinden bozulmadan geçer ve ilk önce bir karboksilesteraz ile deoksifloroositidine dönüştürüldüğü karaciğere daha sonra da timidin fosforilazla aktif form olan 5-deoksiflorouridin'e dönüştürüldüğü tümöre ulaşır. Tümörlerde normal dokulardan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir

enzim olan timidin fosforilaz ile metabolizma yoluyla tümör hücrelerine seçici olarak etki gösterir (164).

İleri evre mide karsinomlu hastalarda her 3 haftalık döngünün 1-14 günlerinde günde iki kez 1250 mg/m²'lik bir dozda uygulandığında, kapesitabinin aktif olduğu (daha önce tedavi edilmemiş hastalarda %28; stabil hastalık oranı %36) ve iyi tolere edildiği görülmüştür (165).

Kapesitabin içeren bir rejim alan hastalar proton pompası inhibitörlerini aynı anda kullanmamalıdır. Yüksek gastrik pH düzeylerinin çözünme ve emilimini inhibe edebileceği tespit edilmiştir (166).

S-1, ftorafur (tegafur), gimerasil (5-kloro-2,4-dihidroksipiridin) ve oterasilinin (potasyum oksonat) 1: 0.4: 1 oranında bir oral formülasyonudur (167). Ftorafur, sitotoksik FU ön ilacıdır. Gimerasil ilacın gastrointestinal kanalda bozulmasını önleyen ve böylece yarı ömrünü uzatan bir dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) inhibitörüdür. Oterasil (potasyum oksonat) bağırsakta FU'yu fosforlandırarak enzimlerden biri olan orotat fosforibosil transferazın spesifik bir inhibitörüdür. Fosforile FU'nun tedaviye bağlı ishalden çoğunlukla sorumlu olduğu düşünülmektedir.

S-1 monoterapisi, sisplatin ve paklitaksel-refrakter hastalıkta aktif ve iyi tolere edilir gibi görünmektedir (163). Performans durumu düşük olan hastalarda etkinliği düşüktür (168).

Faz 3 çalışmaları ile infüzyonel FU, kapesitabin ve S-1 arasındaki denklik gösterilmiştir .

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

Birinci Basamak Tedavi

İleri evre mide kanserli hastalarda kemoterapinin amacı semptomları hafifletmek, yaşam kalitesini arttırmak ve sağkalımı uzatmaktır. Meta-analizler ile ileri evre mide kanserli hastalarda palyatif kemoterapinin sağkalım yararı kanıtlanmıştır (169-174).

Kemoterapiyi destek tedavisiyle karşılaştıran üç çalışmanın meta-analizinde, sadece destek tedavisiyle karşılaştırıldığında kemoterapinin önemli fayda sağladığı tespit edilmiştir (HR 0.3,% 95 CI 0.24-0.55). Kemoterapi ortanca genel sağkalım süresinde 4.3 ila 11 ay arasında bir katkı sağlamıştır (173).

Çok sayıda randomize çalışmaya rağmen, ileri evre HER-2-negatif hastalıkta standart olarak kabul edilmiş, birinci basamak kemoterapi rejimi yoktur. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) pozitif tümörlerde, kontrendikasyon olmadığı sürece, sitotoksik kemoterapiye trastuzumab eklenmesi önerilmektedir.

Floropirimidinler, platin ajanlar (sisplatin, oksaliplatin), taksanlar (paklitaksel, doketaksel) ve irinotekan dahil olmak üzere mide kanserine karşı çeşitli sitotoksik ajanlar aktiftir. Ayrıca, trastuzumab, HER-2 eksprese eden tümörler için sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılabilen bir ajandır.

Daha yüksek yanıt oranı ve daha uzun PFS beklenen, performans statüsü iyi olan seçilmiş hastalar için, floropirimidin artı oksaliplatin ve dosetaksel içeren üçlü bir kemoterapi rejimi kabul edilebilir bir seçenektir. Yaşlı hastalar veya performans durumu düşük veya ciddi komorbiditesi olan hastalar için, kombinasyon kemoterapisinden ziyade monoterapi önerilmektedir. Seçenekler arasında lökovorin modülasyonlu FU, tek ajan kapesitabin , tek ajan irinotekan veya düşük doz haftalık taksanlar bulunmaktadır. Ayrıca yaşlı ve performans skoru düşük olan hastalar için bir başka seçenek, düşük dozlu kapesitabin artı oksaliplatinidir.

Her-2 Negatif Mide Adenokarsinomunda Birinci Basamak Tedavi Protokolleri

İleri evre gastrik karsinomlu hastalarda kemoterapi rejiminin seçimi ampiriktir. Agresif kombinasyon tedavisine aday olan çoğu hasta için, platin ve floropirimidin içeren bir kombinasyon rejimi önerilmektedir. Kabul edilebilir seçenekler arasında FOLFOX (oksalipatin, lökovorin ve bolus veya uzun süreli infüzyonel fluorourasil [FU]), XELOX (oksalipatin artı kapesitabin; ayrıca CAPOX olarak da bilinir), ECF (epirubisin, sisplatin ve infüzyonel FU), ECX (epirubisin, sisplatin, kapesitabin), EOX (epirubisin, oksaliplatin ve kapesitabin), DCF (dosetaksel, sisplatin ve infüzyonel FU; aynı zamanda TCF olarak da bilinir) veya

modifiye DCF (dosetaksel, sisplatin ve FU) veya FOLFIRI (irinotekan, lökovorin ve bolus veya uzun süreli infüzyonel FU) sayılabilmektedir.

Sisplatin ile birlikte S-1 de santral venöz erişim gerektirmeyen birinci basamak tedavi için alternatiftir.

Sisplatin Kombinasyonları

Sisplatin ve fluorourasil

Sisplatin ve 5-FU kombinasyonu, etkinliği ve toksisite profili iyi bilinmesi nedeniyle hem metastatik hem de lokalize özofagus kanserinde en sık kullanılan rejimlerden biri olmuştur.

Randomize bir faz 2 çalışmasında, lokal ileri veya metastatik özofageal yassı hücreli karsinomu (SCC) olan 88 hastaya tek ajan sisplatin (her 21 günde bir 100 mg /m²) ya da aynı doz sisplatin ile birlikte FU (günde 1000 mg / m² 1-5 günlük sürekli infüzyon şeklinde) verilmiştir. Cevap oranı ikilinin (%35'e karşı %19) daha yüksek olmasına rağmen, medyan sağkalım (33'e karşı 28 hafta) ve bir yıllık sağkalım oranı (%34'e karşı %27) anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Ayrıca, sisplatin ve FU kolunda tedaviye bağlı ölüm oranı %17 olarak bulunmuş ve ölümler öncelikle sepsis ve serebrovasküler olaylar nedeni ile olmuştur (175).

Sisplatin ve Kapesitabin

Sisplatin ve kapesitabin kombinasyonu mide kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve Kuzey Amerika kökenli randomize çalışmalarda kontrol kolu olarak kullanılmıştır. İleri evre gastrik kanserli hastalarda yapılan sisplatin ve kapesitabin kombinasyon tedavisinin etkinlik ve tolere edilebilirliğinin araştırıldığı bir faz II çalışmada ORR %54,8 olarak bulunmuş ve ileri evre mide kanserinde sisplatin + kapesitabin tedavisinin etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (176).

İki randomize çalışmanın meta-analizinde, FU kombinasyonlarına kıyasla, kapesitabin kombinasyonlarının daha yüksek yanıt oranları ve daha iyi bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (177).

Sisplatin ve S-1

S-1, ftorafur (tegafur), gimerasil (5-kloro-2,4-dihidroksipiridin, güçlü bir DPD inhibitörü) ve oterasilin (potasyum oksonat fosfatlanmasını engelleyen) içeren bir oral floropirimidindir. Sisplatin ile birlikte S-1 Asyalı hastalarda oldukça etkindir (178-180).

Epirubisin, Sisplatin ve Florourasil (ECF)

ECF, ilerlemiş hastalığı olan 128 hastayı içeren bir raporda %71'lik bir yanıt oranı ile ilişkili bulunmuştur (181).

Yapılan çalışmalarda kısa süreli, yüksek doz infüzyonlu FU' yu, lökovorin modülasyonu (örn., FOLFOX) veya kapesitabin artı sisplatin ile birleştiren yeni rejimlerin, sisplatinin tek başına bolus FU ile birleştirildiği eski rejimlerden daha etkili olabileceği gösterilmiştir (182-184).

Oksaliplatin Kombinasyonları

Oksaliplatinli kombinasyonlar yaygın olarak metastatik kolorektal kanserlerde kullanılmakta olup özofagogastrik kanserin tedavisinde de etkin oldukları tespit edilmiştir. Faz II çalışmalarda oksaliplatin içeren farklı rejimlerle (FOLFOX, EOF, XELOX / CAPOX, S-1+oksaliplatin, docetaksel+oksaliplatin ve/veya FU veya kapesitabin) cevap oranları %40 ila 67 ve medyan sağkalım süreleri 8 ile 15 ay arasında bulunmuştur (185-192).

Oksaliplatin sisplatin ile karşılaştırıldığında, ototoksisite veya renal toksisiteye sebep olmadığından daha uygun bir güvenlik profiline sahiptir. Ayrıca oksaliplatin sisplatinden farklı olarak hidrasyon gerektirmez, bu da kullanımını daha uygun hale getirir.

İrinotekan İçeren Rejimler

Birkaç faz 3 çalışmada, dosetaksel , sisplatin , floropirimidinlerin tek başına veya irinotekanla kombinasyonlarının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların meta-analizinde irinotekan içeren rejimler ile numerik olarak daha iyi sağkalım verilerine ulaşılsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%95 GA 0.73-1.02)

(193). Ayrıca faz III çalışmalarında herhangi bir irinotekan bazlı rejim ile sisplatin bazlı üçlü kombinasyona karşı üstünlük gösterilmemiştir.

İrinotekan ve Floropirimidinler veya Sisplatin

FOLFİRİ'nin FU ve lökovorin kombinasyonuna göre (sisplatinli veya sisplatinatsız rejimlerde) üstünlüğü, ileri evre gastrik kanserli 136 hastayı kapsayan bir Fransız randomize faz 2 çalışmasında gösterilmiştir (194). Tek başına FU ve lökovorin kombinasyonu veya FU, lökovorin ve sisplatin kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, FOLFİRİ alan grupta anlamlı olarak daha yüksek yanıt oranları, daha uzun PFS ve OS olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar oral kapesitabin ile kombinasyon halinde irinotekan (195, 196) ve irinotekan+S-1 kullanılarak elde edilmiştir (197).

İrinotekan artı sisplatin de iyi tolere edilir. Tek ajan infüzyonel FU ile karşılaştırıldığında sisplatin (28 günde 1, günde 80 mg / m²) ve irinotekan (1. ve 15. günde 70 mg / m²) kombinasyonunun üstünlüğü, faz 3 JCOG 9912 çalışmasında gösterilmiştir (161).

Taksan Bazlı Kombinasyonlar

Çalışmalarda taksan içeren rejimlerin modern sisplatin bazlı kombinasyonlardan veya birbirinden açıkça üstün olmadığı gösterilmiştir (198-201).

Paklitaksel Rejimleri

Birçok araştırmacı, ileri evre özofageal ve gastrik kanser çoklu basamak kombinasyon tedavisinde birçok farklı protokolle paklitakseli sisplatin ile birleştirmiştir (202-204). Bununla birlikte, paklitaksel ikinci basamak tedavi için daha sık kullanılmaktadır.

Dosetaksel Rejimleri

Dosetakselin sisplatin, FU, kapesitabin veya irinotekan ile kombinasyonu ileri evre gastrik kanser, gastroözofageal adenokarsinom ve özofagus yassı hücreli karsinomunda etkilidir (198, 200, 205).

Dosetaksel, Sisplatin ve Florourasil (DCF) ve Modifiye DCF

DCF (veya TCF) rejimi, daha önce kemoterapi almamış ileri evre gastrik kanserli 457 hastayı kaydeden çok uluslu TAX-325 çalışmasında tek başına sisplatin ve FU ile karşılaştırılmıştır (198). Dosetaksel alan grubun, ORR (%37'ye karşı %25), PFS (5.6'ya 3.7 ay) ve iki yıllık sağkalım (%18'e karşı %9) açısından anlamlı şekilde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Üçlü tedavi ile yan etki olarak grade 3 veya 4 diyare insidansı (%20'ye karşı %8) ve nötropeni (%30'a karşı %14) daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, dosetaksel Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, mide kanserinin tedavisi için sisplatin ve FU ile birlikte onaylanmıştır. Benzer sonuçlar (genel cevap oranı %38, ortalanca sağkalım 9.5 ay) sisplatin olmadan dosetaksel ve infüzyonel FU ile de bildirilmiştir (205).

Daha önce tedavi edilmemiş metastatik mide adenokarsinomu olan 85 hastada, standart DCF ile (büyüme faktörü desteği ile) modifiye DCF'nin (profilaktik büyüme faktörü desteği olmadan) randomize bir karşılaştırmasında, modifiye DCF'nin daha etkili olduğu tespit edilmiştir (medyan genel sağkalım 18.8'e karşı 12.6 ay) (206).

Dosetaksel, Oksaliplatin, Fluorourasil ve Lökovorin (FLOT)

FLOT (dosetaksel, oksaliplatin, infüzyonel FU ve lökovorin) mide kanseri için neoadjuvan olarak yaygın kullanılan bir rejimdir.

Yapılan bir faz 3 çalışmada ileri klinik evre uzak metastaz kanıtı olmayan rezektabl tümörleri olan perioperatif ECF / ECX alan hastalar ile FLOT alan hastalar karşılaştırılmış ve FLOT ile daha yüksek bir sağkalım oranı tespit edilmiştir (207).

Cevap Değerlendirilmesi ve Birinci Basamak Tedavinin Süresi

Kemoterapi cevabı, hastanın klinik durumu, radyografik değerlendirme, ve serum tümör markerlerinin bir kombinasyonu kullanılarak genellikle 2 veya 3 siklusta bir değerlendirilir.

Radyografik tümör yanıtı genellikle Solid Tümörlerde (RECIST) Yanıt Değerlendirme Kriterleri kullanılarak ölçülür (208, 209).

Hedef Lezyonlar İçin RECIST Kriterleri

Tam Yanıt

- Tüm hedef lezyonların yok olması,
- Patolojik lenf nodlarının hepsinin kısa aksı < 10 mm olması

Parsiyel Yanıt

- Bazaldaki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %30 azalma olması

Progresif Hastalık

- Bazaldaki hedef lezyonların en küçük çaplarının toplamında en az %20 artış olması ve toplam çapın en az 5 mm net artış göstermesi veya
- Bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşması

Stabil Hastalık

- Hedef lezyonun parsiyel yanıtta kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar büyümemiş olması ($< \%30$ az küçülme, $< \%20$ az büyüme)

Hedef Olmayan Lezyonlar İçin RECIST Kriterleri

Tam Yanıt

- Hedef olmayan lezyonların hepsinin kaybolması ve tümör belirteçlerinin normale gelmesi.
- Tüm lenf nodları kısa çapı < 10 mm olmalı

Tam Olmayan Yanıt /Stabil Hastalık

- Bir ya da daha fazla hedef olmayan lezyonun bulunması ve /veya tümör belirteçlerinin normalin üstünde devam etmesi

Progresif Hastalık

- Hedef olmayan lezyonlarda büyüme (Bir ya da daha fazla yeni lezyon çıkması)
- Hedef olmayan lezyonların birinde değil tümünde artış olması gerekmektedir.

Tümör belirteçleri tedavi sırasında ilk değerlendirmede yükselirse, tedaviye yanıtın bir ölçüsü olarak seri olarak değerlendirilebilir. Sürekli olarak yükselen serum tümör marker seviyeleri hastalığın ilerlemesini gösterebilmektedir. Ancak terapötik stratejideki değişiklikten önce progresyon durumu radyolojik olarak doğrulanmalıdır.

Hastanın klinik durumu her zaman radyolojik ve tümör belirteç verisi ile birlikte dikkate alınmalıdır. Tedaviden klinik yararı olan hastalar, olası radyolojik ilerlemeye rağmen bu tedavi rejiminde kalabilirler.

Genel olarak, tedavi rejimleri hasta progresif bir hastalığa sahip olana kadar veya daha ileri tedaviyi tolere edemeyeceği sürece verilir. Her hastanın tedavi planı, hastanın tedaviye ara verme veya tedavi değişikliklerine ilişkin isteklerine bağlı olarak kemoterapi rejimine toleransı ve cevabına göre kişiselleştirilmesi önerilmektedir.

İkinci Basamak Tedavi

Genel olarak, birinci basamak tedavi rejiminin başarısızlığından sonra çeşitli ikinci basamak tedavi rejimlerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar, yanıt oranlarının daha önce tedavi edilmemiş hastalardan daha düşük olduğunu ve toksisite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (210-214).

Düşük performans durumu ve ek komorbiditelerin olması durumunda sadece destek tedavisi önerilmektedir. Yeterli performans statüsüne sahip hastalar için, birinci basamak rejimin başarısızlığından sonra ikinci basamak tedavi düşünülebilmektedir. İkinci basamak ve sonrası için sitotoksik tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Terapötik yaklaşımı seçerken yaşam kalitesi ve yan etkilerin en aza indirilmesi en önemli hususlardır. Yeterli bir performans statüsüne sahip olan ve immünoterapiye uygun olmayan hastalar için, birinci basamak rejimde kullanılmayan

diğer aktif ajanların kombinasyon halinde veya tekli ajanlar olarak kullanımı uygun olabilmektedir.

İkinci basamak sitotoksik kemoterapinin sağkalım yararı, tek ajan doketaksel veya irinotekan ile ve ramucirumab(hem tek başına hem de paklitaksel ile) ile yapılan en az beş randomize çalışmada gösterilmiştir (215-218)

2.10.6. Hedefe Yönelik Tedavi

EGFR'yi Hedef Alan Ajanlar

Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen monoklonal antikorun sitotoksik kemoterapiye eklenmesi, ileri evre gastrik kanserin tedavisinde standart bir yaklaşım değildir. Çeşitli çalışmalar, birinci basamak tedavi için standart kemoterapi rejimlerine anti-EGFR monoklonal antikorları setuksimab ve panitumumab eklenmesini araştırmıştır (219, 220). Anti-EGFR ajanlı veya Anti-EGFR ajanı olmadan kemoterapiyi karşılaştıran faz 2/3 randomize çalışmalarında fayda doğrulanmamıştır (EXPAND, REAL3 ve ATTAX3 çalışmaları (219-221).

HER-2 Overekspresyonu Olan Adenokarsinomalar ve Trastuzumab

Gastroözofageal adenokarsinomların %7 ila 38'i arasında HER-2'nin çoğalması ve veya aşırı ekspresyonu vardır (222-225). Anrezektabl, lokal olarak ilerlemiş, tekrarlayan ya da metastatik mide veya özofagus adenokarsinomu olan HER-2-pozitif tümörlü (3+ immünohistokimya [IHC] boyama veya [FISH] pozitifliği ile tanımlanmış) hastalarda trastuzumabın, kontrendikasyon olmadığı sürece tedaviye eklenmesi önerilmektedir. HER-2 reseptörünün hücre dışı alanını hedefleyerek, sinyal aktivasyonunu inhibe eder ve antikora bağımlı hücre toksisitesini indükleyerek etki göstermektedir.

Lapatinib

Lapatinib, hem EGFR hem de HER-2'nin oral olarak aktif olan küçük molekülü bir inhibitördür. İleri evre mide kanseri birinci basamak tedavisinde XELOX / CAPOX tedavisine lapatinib eklenmesinin etkisi 545 hastalık TRIO-013 çalışmasında incelenmiş ve fayda sağladığı gösterilememiştir (226).

Anti-VEGF Tedavisi

Vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) yükselmiş serum ve tümör seviyeleri, rezeke edilebilir gastrik adenokarsinomlu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir (227, 228). VEGFR-2'nin ileri evre gastrik ve EGJ adenokarsinomlarında terapötik bir hedef olarak önemi, plasebo kontrollü faz 3 REGARD çalışmasında doğrulanmıştır. Bu çalışma birinci basamak kemoterapi ile progresyondan sonra VEGFR-2 inhibitörü ramucirumab için önemli bir sağkalım yararı olduğunu göstermiştir (229).

Tirozin kinaz inhibitörleri (Gefitinib): Mevcut veriler metastatik özofageal veya gastrik kanserlerin ikinci basamak tedavisi için gefitinib ile anlamlı bir aktivite olduğu sonucuna varmak için yetersizdir (230, 231).

2.10.7. İmmünoterapi

İmmün sistem malignitenin gözetimi ve yok edilmesinde kilit rol oynamaktadır. Kanser tedavisinde immünoterapötik yaklaşımlar, tümörlerin immün sistemden kaçmanın yollarını geliştirdiği fikrine dayanmaktadır.

PD1 VE PD-L1 İnhibitörleri

PD-1, aktive T hücreleri tarafından eksprese edilen önemli bir immün kontrol noktası reseptörüdür (232, 233). Tümörler, bağışıklık sisteminden kaçmak için PD-1 yolunu kullanır. PD-1, tümör hücrelerinde eksprese edilen PD-L1 (B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) ligandlarına bağlanır, böylece immünosupresyona neden olur ve immün sistemin tümörü reddetmesini önler. Pembrolizumab, ileri evre malign melanomda kullanım için onaylanmış bir anti-PD-1 monoklonal antikordur. Aktivitesi PD-L1 eksprese eden ileri evre gastroözofageal kanserde çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (234, 235).

Bir diğer anti PD-1 antikoru olan nivolumab, Japonya da konvansiyonel kemoterapi den sonra, ileri evre ya da rekürren mide kanserinin tedavisi için onaylanmıştır.

CTLA-4'ü Hedefleyen Tedaviler

İmmünoterapide yararlanılabilecek bir başka immün kontrol noktası, T hücresi efektör yanıtlarını negatif olarak düzenleyen sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4)'dür.

Anti-CTLA-4 monoklonal antikoru olan ipilimumab, CTLA-4 ve ligandları arasındaki etkileşimi bloke ederek, T hücresi aktivasyonu ve tümör infiltrasyonu yoluyla antitümör etkinlik göstermektedir.

Bevacizumab, ramucirumab, sunitinib, sorafenib, apatinib, cetuximab, panitumumab, lapatinib gibi biyolojik ajanların mide kanseri tedavisindeki etkilerini araştıran çalışmalar devam etmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde, onkoloji servisinde ve kemoterapi ünitesinde takip edilen metastatik mide kanseri tanılı, birinci basamak tedavide sisplatin+kapesitabin veya oksaliplatin + kapesitabin tedavi protokollerinden biri uygulanan toplam 103 hastanın demografik özellikleri, tedavi yanıtları, ortanca PFS ve OS değerleri ve tedavi ilişkili yan etki profili retrospektif olarak elektronik dosyadan tarandı. Ayrıca metastatik mide kanserinde OS ve PFS'yi etkileyen faktörler de incelendi.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay Numarası: 2018/228).

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

Araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:

1. Hastanın 18 yaşından büyük olması
2. Hastanın histopatolojik olarak mide kanseri tanısına sahip olması
3. Hastanın tanı anında ya da takiplerinde metastatik evrede olması
4. Hastanın araştırmaya konu olan tedavi protokolünü almış olması
5. Hastanın Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skorunun 0-2 arasında olması
6. Çalışma için gerekli verilere hastanemiz elektronik dosya sisteminden ulaşılabilir olması

Araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri:

1. Hastanın tanı anında ve takiplerinde evre 1, evre 2 veya evre 3 mide kanseri olması
2. Hastanın ECOG performans skoru 3 ve üzerinde olması
3. Hastanın mide kanseri HER-2 pozitif olması
4. Hastanın adjuvan veya neoadjuvan tedavi dışında daha önce kemoterapi almış olması

5. Hastanemiz elektronik veri tabanından hasta dosyasında yeterli veriye ulaşamamış olması

Tümör cevabı, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors RECIST) kullanılarak her hasta için retrospektif olarak değerlendirildi (208). Hastaların performans durumu ECOG performans skalası ile değerlendirildi (113).

Progresyonsuz sağkalım (PFS), birinci basamak tedavinin başlangıcından, hastalığın progresyonuna veya ölüme (hangisi önce gelirse) kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım (OS), birinci basamak tedavinin başlangıcından ölüme veya hayatta olan hastalar için son takip ziyaretinin tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Tedavi

Sisplatin+kapesitabin kemoterapi programı, tedavinin ilk günü intravenöz hidrasyon ile birlikte 2 saatlik bir infüzyon halinde uygulanan $75-100 \text{ mg/m}^2$ dozunda sisplatin ve 1000 mg/m^2 dozunda tedavinin 1 ile 14 günleri arasında günde iki kez oral olarak uygulanan ve sonrasında 7 gün boyunca ara verilen kapesitabin şeklinde idi.

Oksaliplatin+kapesitabin kemoterapi programı, tedavinin birinci günü infüzyon halinde uygulanan 130 mg/m^2 dozunda oksaliplatin ve 1000 mg/m^2 dozunda tedavinin 1 ile 14 günleri arasında günde 2 kez oral olarak uygulanan ve sonrasında 7 gün boyunca ara verilen kapesitabin şeklinde idi.

İki kemoterapi protokolü de her 3 haftada bir, klinisyenin kararına göre hastalığın ilerleyişine veya kabul edilemez toksisiteye kadar tekrar edildi. Toksikite, Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTCAE) versiyon 3'e göre değerlendirildi ve derecelendirildi (236).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresini etkileyen

faktörler log rank testi ile incelenmiş; sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi ile hesaplanmıştır. Sağkalım sürelerinin ortanca değerleri %95 güven aralığı birlikte sunulmuştur. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenler normal dağılıma uymadığı için bağımsız gruplar Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan 103 hastanın 74'ü (%71,8) erkek, 29'u (%28,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $58,3 \pm 10,7$ (min:29- maks:80) idi.

Histopatolojik olarak hastaların 100'ü (%97,1) adenokarsinom, 2'si (%1,9) malign epitelyal tümör, 1'i (%1) miks nöroendokrin tümör idi. Patoloji raporundan Lauren sınıflamasına ulaşılabilen 36 hastanın 16'sı (% 44,4) diffüz tip, 17'si (% 47,2) intestinal tip, 3'ü (%8,3) miks tip idi.

Kitle lokalizasyonu 41 hastada (%39,8) mide antrumunda, 25 hastada (%24,3) mide gövde kesiminde, 22 hastada (%21,4) mide proksimal kesiminde, 14 hastada (%13,6) diffüz , 1 hastada (%1) postoperatif mide kalıntısında idi.

Hastaların 27'sinde (%26,2) izole karaciğer metastazı, 25'inde (%24,3) multiple organ metastazı, 18'inde (%17,5) izole lenf nodu metastazı, 13'ünde (%12,6) peritoneal karsinomatozis, 11'inde (%10,7) izole akciğer metastazı, 8'inde (%7,8) izole kemik metastazı ve 1'inde (%1) over metastazı mevcuttu.

Hastaların 59'u (%57,3) küratif, palyatif veya evreleme amaçlı mide operasyonu olmuştu.

Elektronik dosya tarama sisteminden ECOG performans statüsüne ulaşılabilen 82 hastanın 28'i (%34,1) ECOG 0 , 33'ü (%40,2) ECOG 1, 21'i (%25,6) ECOG 2 performans statüsüne sahipti.

Birinci basamak tedavide incelenen 103 hastanın 66'sı (%64,1) sisplatin+kapesitabin, 37'si (%35,9) oksaliplatin+kapesitabin kemoterapi protokolünü almıştı. Hastaların almış olduğu kemoterapi kür sayısı ortalama $4,76 \pm 2,1$ (min:1- maks:12) idi.

Hastaların 14'ü (%13,6) adjuvan tedavi (kemoterapi/kemoradyoterapi) almıştı. Elektronik dosya tarama sisteminden ikinci basamak tedavi alıp almadığı bilgisine ulaşılabilen 84 hastanın 35'i (%41,7) ikinci basamak tedavi almıştı, 49'u (%58,3) ikinci basamak kemoterapi almamıştı.

Hastaların genel demografik özellikleri Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların Genel Demografik Özellikleri

Cinsiyet	n	%
Erkek	74	71,8
Kadın	29	28,2
Yaş (Ortalama ± ss)	58,3 ± 10,7	
Histoloji		
Adenokarsinom	100	97,1
Malign epitelyal tümör	2	1,9
Miks nöroendokrin tümör	1	1
Lauren sınıflaması		
İntestinal	17	47,2
Diffüz	16	44,4
Miks	3	8,3
Kitle lokalizasyonu		
Antrum	41	39,8
Korpus	25	24,3
Proksimal	22	21,4
Diffüz	14	13,6
Mide kalıntısı	1	1
Tanı anındaki metastaz durumu		
Tanı anında metastatik	83	80,6
Tanı anında metastatik değil	20	19,4
Operasyon		
Var	59	57,3
Yok	44	42,7
Adjuvan kemoradyoterapi		
Aldı	14	13,6
Almadı	89	86,4
Metastaz bölgeleri		
İzole Karaciğer	27	26,2
Multiple organ	25	24,3
İzole lenf nodu	18	17,5
Periton metatazı	13	12,6
İzole akciğer metastazı	11	10,7
İzole kemik metastazı	8	7,8
Over metastazı	1	1
ECOG		
0	28	34,1
1	33	40,2
2	21	25,6
Birinci basamak tedavi		
Sisplatin+kapesitabin	66	64,1
Oksaliplatin+kapesitabin	37	35,9
KÜR sayısı (Ortalama ± ss)	4,8±2,1	
İkinci basamak tedavi		
Aldı	35	41,7
Almadı	49	58,3

Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

Tanı anındaki laboratuvar değerleri	n	%
Lökosit		
<4.000	6	5,9
4.000-10.000	80	78,4
>10.000	16	15,7
Lenfosit		
<1500	41	40,2
>1500	61	59,8
Nötrofil		
<1500	2	2
1500-4800	56	54,9
>4800	44	43,1
Hemoglobin		
<10 g/dl	17	16,6
10-12 g/dl	34	33,3
>12 g/dl	51	50
Trombosit		
<150.000	7	6,9
150.000-400.000	85	83,3
>400.000	10	9,8
Kreatinin		
Normal aralıkta	81	80,2
Yüksek	20	19,8
ALT		
Normal aralıkta	85	85,9
5 kata kadar artmış	13	13,1
>5 kat artmış	1	1
AST		
Normal aralıkta	77	79,4
5 kata kadar artmış	19	19,6
>5 kat artmış	1	1
ALP		
Normal aralıkta	57	59,4
5 kata kadar artmış	35	36,5
>5 kat artmış	4	4,1
GGT		
Normal aralıkta	62	68,1
5 kata kadar artmış	22	24,2
>5 kat artmış	7	7,7
CEA		
Normal aralıkta	29	39,2
20 kata kadar artmış	31	41,9
>20 kat artmış	14	18,9
CA 19-9		
Normal aralıkta	46	63
20 kata kadar artmış	19	25,9
>20 kat artmış	8	11

4.2. Sisplatin-Kapesitabin ve Oksaliplatin-Kapesitabin Kemoterapi Protokolleri Alan Hasta Gruplarının Genel Hasta Özellikleri Karşılaştırması

Sisplatin+kapesitabin ve oksaliplatin+kapesitabin alan hasta grupları; hastaların cinsiyeti, yaşı, operasyon durumu, tanı anındaki evreleri, adjuvan tedavi ve ikinci basamak tedavi alıp-almama durumları, ECOG performans statüsü, visseral organ tutulumu, aldıkları kemoterapi kür sayısı açısından karşılaştırıldığında grupların homojen olduğu tespit edildi (p sırası ile 0,062; 0,885; 0,773; 0,495; 0,378; 0,461; 1,000; 0,288; 0,573). Bulgular Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Sisplatin-Kapesitabin ve Oksaliplatin-Kapesitabin Kemoterapi Protokolleri Alan Hasta Gruplarının Genel Hasta Özellikleri Karşılaştırması

	Tedavi Çeşidi				P değeri
	Sisplatin Kapesitabin		Oksaliplatin Kapesitabin		
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	14	21,2	15	40,5	0,062
Erkek	52	78,8	22	59,5	
Yaş(Ort ± SS)	58,5 ± 10,9		58,1 ± 10,6		0,885
Operasyon					
Var	39	59,1	20	54,1	0,773
Yok	27	40,9	17	45,9	
Tanı evresi					
Evre 4	55	83,3	28	75,7	0,495
Evre 1-3	11	16,7	9	24,3	
Adjuvan tedavi					
Var	7	10,6	7	18,9	0,378
Yok	59	89,4	30	81,1	
İkinci basamak tedavi					
Aldı	25	45,5	10	34,5	0,461
Almadı	30	54,5	19	65,5	
ECOG					
0-1	39	75,0	22	73,3	1,000
2	13	25,0	8	26,7	
Visseral organ tutulumu					
Var	38	57,6	26	70,3	0,288
Yok	28	42,4	11	29,7	
KÜR sayısı (Ortalama ± ss)	4,7±2,3		4,8±1,9		0,573

4.3. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolleri ile Tedavi Yanıt Karşılaştırılması

Tümör cevabı, Solid Tümörlerde RECIST Yanıt Değerlendirme Kriterleri kullanılarak hastalar için retrospektif olarak değerlendirildi . Sisplatin+kapesitabin alan 15, oksaliplatin-kapesitabin alan 7 hastada tedavi sonrası kontrol görüntüleme sonuçlarına ulaşamadığından yanıt değerlendirilemedi. Sisplatin+kapesitabin ile objektif yanıt oranı (ORR) %24,3, oksaliplatin+kapesitabin ile ORR %37,8 olarak bulundu. Hastalık kontrol oranı (DCR) ise sisplatin-kapesitabin ile %57,6, oksaliplatin-kapesitabin ile %72,9 olarak bulundu. İki grup arasında yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,232). Sisplatin+kapesitabin ve oksaliplatin+kapesitabin alan hastaların kemoterapi yanıtı Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Tedavi Yanıt Karşılaştırması

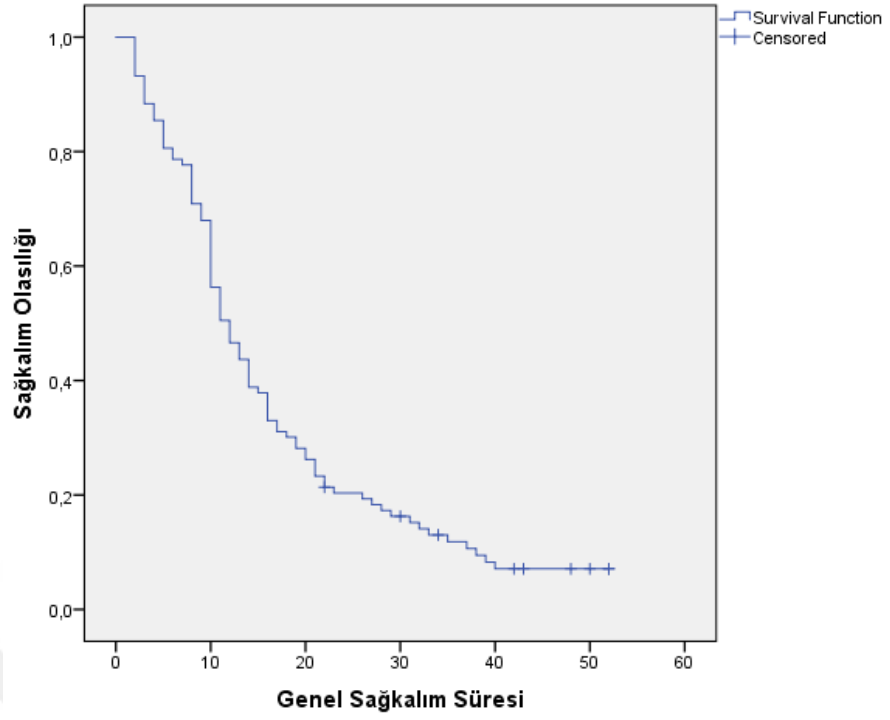
Kemoterapi yanıtı	Tedavi Çeşidi				P değeri
	Sisplatin+Kapesitabin		Oksaliplatin+Kapesitabin		
	n	%	n	%	
Komplet cevap	4	6,1	1	2,7	
Parsiyel cevap	12	18,2	13	35,1	
Stabil hastalık	22	33,3	13	35,1	
Progresif hastalık	13	19,7	3	8,1	0,232
Değerlendirilemedi	15	22,7	7	18,9	

4.4. Hastaların Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım Süreleri

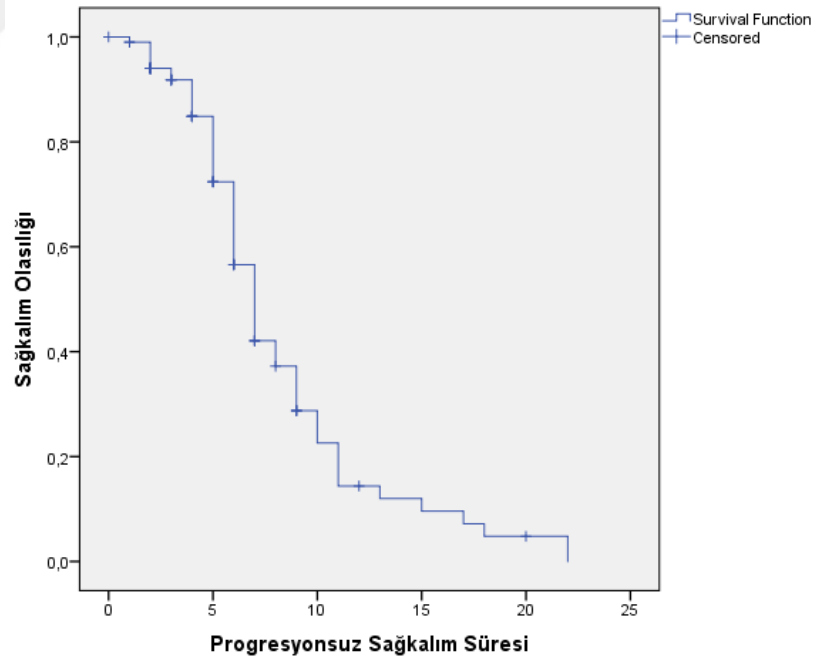
Çalışmaya dahil edilen 103 hastada ortanca OS 12 ay (%95 GA 9,7-14,3) ve PFS 7 ay (%95 GA 6,2-7,8) olarak bulunmuştur. Bulgular tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların Ortanca Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım Süresi

	(Ortanca) ay	%95 GA
Genel Sağkalım	12,0	9,7-14,3
Progresyonsuz Sağkalım	7,0	6,2-7,8



Şekil 4. Hastaların Ortanca Genel Sağkalım Süresi Grafiği



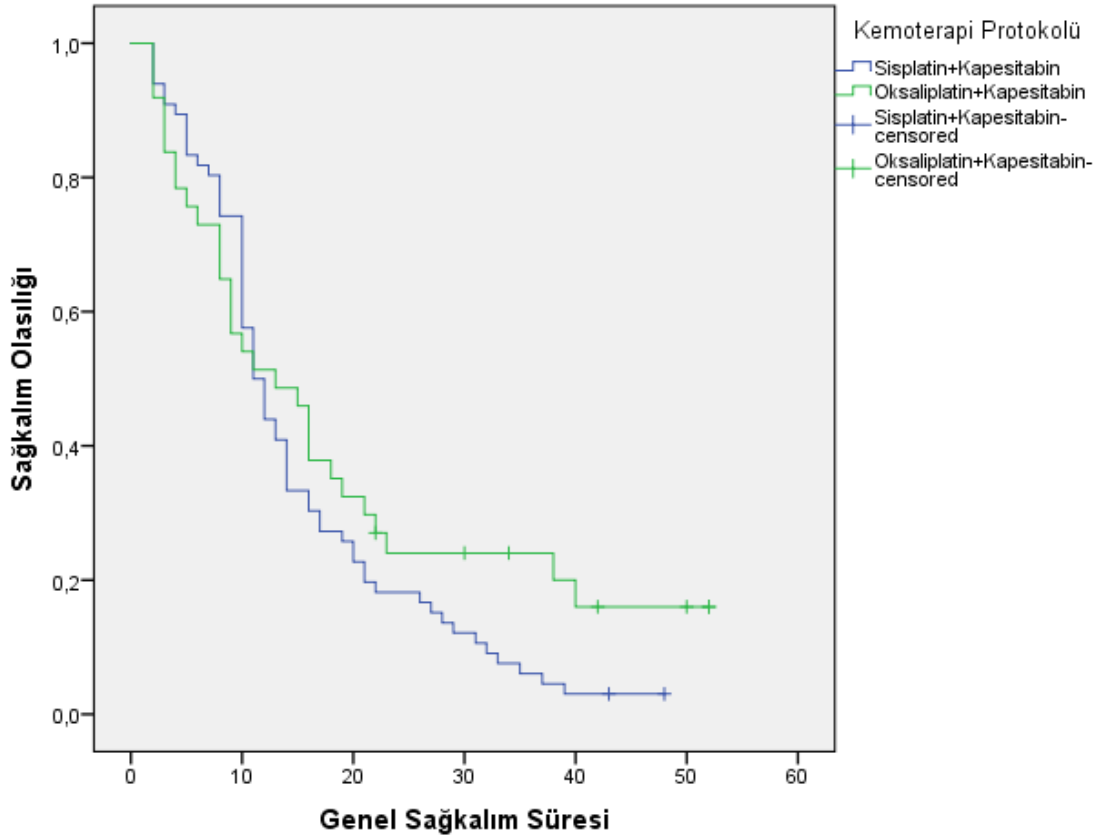
Şekil 5. Hastaların Ortanca Progresyonsuz Sağkalım Süresi Grafiği

4.5. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Genel Sağkalım Süresi Karşılaştırması

Ortanca OS, sisplatin+kapesitabin alan hastalarda 11 ay (%95 GA 9,2-12,8), oksaliplatin+kapesitabin alan hastalarda 13 ay (%95 GA 7,0-19,0) olarak bulundu (p =0,166). Bulgular Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Genel Sağkalım Süresi Karşılaştırması

KT Protokolü	Genel Sağkalım Ayı (Ortanca)	% 95 GA	P değeri
Sisplatin+kapesitabin	11,0	9,2-12,8	0,166
Oksaliplatin+kapesitabin	13,0	7,0-19,0	

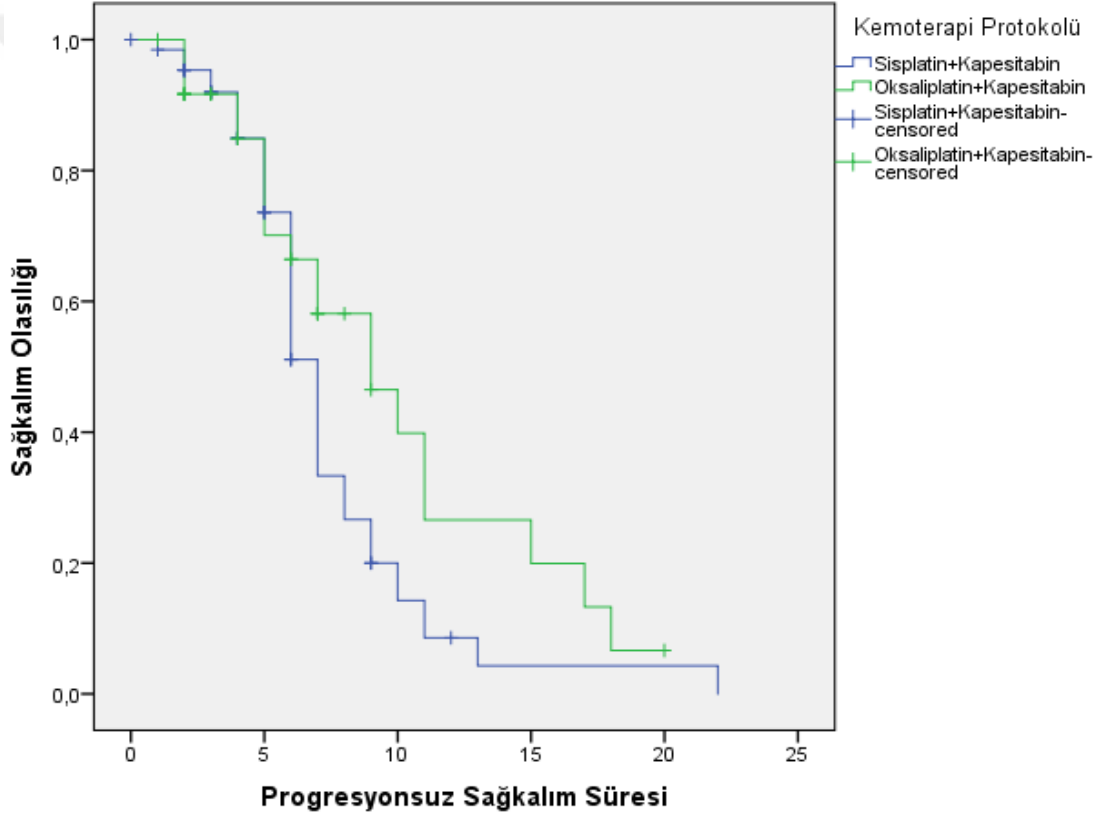


Şekil 6. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Genel Sağkalım Süresi Karşılaştırması Grafiği

Ortanca PFS, sisplatin+kapesitabin alan hastalarda 7 ay (%95 GA 6,3-7,7), oksaliplatin+kapesitabin alan hastalarda 9 ay (%95 GA 5,6-12,4) olarak bulundu (p=0,063). Bulgular tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Süresi Karşılaştırması

KT Protokolü	Progresyonsuz Sağkalım Ayı (Ortanca)	%95 GA	P değeri
Sisplatin+kapesitabin	7,0	6,3-7,7	0,063
Oksaliplatin+kapesitabin	9,0	5,6-12,4	



Şekil 7. Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokolü Alan Hasta Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım Süresi Karşılaştırması Grafiği

4.5. Kemoterapi İlişkili Yan Etkiler Açısından Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokollerinin Karşılaştırılması

Hastalar kemoterapi ilişkili yan etkiler açısından incelendi. Tedavi ilişkili nötropeni, anemi, kreatinin yüksekliği sisplatin+kapesitabin tedavisi alan hasta grubunda daha yüksek oranda, AST enzim yüksekliği ise oksaliplatin+kapesitabin alan hasta grubunda daha yüksek oranda bulundu (p sırasıyla **0,048; 0,038; 0,003; 0,018**). Lökopeni, febril nötropeni, trombositopeni, ALT, ALP, GGT enzim yükseklikleri ve nöropati açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p sırasıyla 1,000; 1,000; 1,000; 0,488; 0,140; 0,720; 0,416). Bulgular Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Kemoterapi İlişkili Yan Etkiler Açısından Sisplatin+Kapesitabin ve Oksaliplatin+Kapesitabin Kemoterapi Protokollerinin Karşılaştırılması

Yan Etkiler	Tedavi Çeşidi				P değeri
	Sisplatin+Kapesitabin		Oksaliplatin+Kapesitabin		
	n	%	n	%	
Lökopeni					
Var	17	27,4	9	28,1	1,000
Yok	45	72,6	23	71,9	
Nötropeni					
Var	40	61,5	14	38,9	0,048
Yok	25	38,5	22	61,1	
Febril nötropeni					
Var	6	9,2	3	8,3	1,000
Yok	59	90,8	33	91,7	
Hemoglobin					
<10	15	29,4	3	11,5	0,038
10-12	27	52,9	12	46,2	
>12	9	17,6	11	42,3	
Trombositopeni					
Var	22	34,9	12	36,4	1,000
Yok	41	65,1	21	63,6	
Kreatinin artışı					
Var	25	38,5	3	8,3	0,003
Yok	40	61,5	33	91,7	
Alt artışı					
Var	5	9,1	5	15,6	0,488
Yok	50	90,9	27	84,4	
Ast artışı					
Var	16	24,6	18	50	0,018
Yok	49	75,4	18	50	
Alp artışı					
Var	11	22,9	11	42,3	0,140
Yok	37	77,1	15	57,7	
Ggt artışı					
Var	18	35,3	8	28,6	0,720
Yok	33	64,7	20	71,4	
Nöropati					
Var	5	7,6	1	2,7	0,416
Yok	61	92,4	36	97,3	

Hastalar kemoterapi ilişkili yan etkiler açısından Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTCAE) ne göre derecelendirildi. Grade 3-4 düzeyinde nötropeni sisplatin grubunda 4 hastada (%6,2) ve oksaliplatin grubunda 1

hastada (%2,8) tespit edildi. Grade 3-4 düzeyinde anemi oksaliplatin grubunda hiçbir hastada görülmedi, siplatin grubunda 2 hastada (%3,9) tespit edildi. Grade 3-4 trombositopeni siplatin grubunda 1 hastada (%1,6) ve oksaliplatin grubunda 3 hastada (%9,1) görüldü. Hiçbir hastada grade 3-4 düzeyinde kreatinin yüksekliği tespit edilmedi. Grade 3-4 düzeyinde ALT enzim yüksekliği siplatin kapesitabin alan 1 hastada (%1,8) görüldü, oksaliplatin grubunda hiçbir hastada görülmedi. Grade 3-4 AST enzim yüksekliği her iki hasta grubunda 1'er hastada tespit edildi. Grade 3-4 ALP enzim yüksekliği siplatin alan 2 hastada (%4,2) oksaliplatin alan 1 hastada (%3,8) bulundu. Grade 3-4 GGT enzim yüksekliği oksaliplatin grubunda hiçbir hastada görülmedi, siplatin alan 4 hastada (%7,8) görüldü. Bulgular tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterlerine Göre Yan Etki Karşılaştırılması

Yan Etkiler	Tedavi Çeşidi			
	Sisplatin + Kapesitabin		Oksaliplatin + Kapesitabin	
	n	%	n	%
Lökopeni				
Yok	45	72,6	23	71,9
Grade 1-2	17	27,4	8	25,0
Grade 3-4	0	0,0	1	3,1
Nötropeni				
Yok	25	38,5	22	61,1
Grade 1-2	36	55,4	13	36,1
Grade 3-4	4	6,2	1	2,8
Lenfopeni				
Yok	22	35,5	12	36,4
Grade 1-2	30	48,4	15	45,5
Grade 3-4	10	16,1	6	18,2
Anemi				
Yok	9	17,6	11,0	42,3
Grade 1-2	40	78,4	15,0	57,7
Grade 3-4	2	3,9	0	0,0
Trombositopeni				
Yok	41	65,1	21	63,6
Grade 1-2	21	33,3	9	27,3
Grade 3-4	1	1,6	3	9,1
Kreatinin artışı				
Yok	40	61,5	33	91,7
Grade 1-2	25	38,5	3	8,3
Grade 3-4	0	0,0	0	0,0
Alt artışı				
Yok	50	90,9	27	84,4
Grade 1-2	4	7,3	5	15,6
Grade 3-4	1	1,8	0	0,0
Ast artışı				
Yok	49	75,4	18	50,0
Grade 1-2	15	23,1	17	47,2
Grade 3-4	1	1,5	1	2,8
Alp artışı				
Yok	37	77,1	15	57,7
Grade 1-2	9	18,8	10	38,5
Grade 3-4	2	4,2	1	3,8
Ggt artışı				
Yok	33	64,7	20	71,4
Grade 1-2	14	27,5	8	28,6
Grade 3-4	4	7,8	0	0,0

4.6. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Çalışmamızda hastalar genel sağkalımı (OS) etkileyen faktörler açısından incelendi. Hastanın ECOG performans skoru, palyatif veya küratif amaçlı opere olmuş olması, ikinci basamak tedavi almış olmasının genel sağkalımı etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p sırasıyla **0,004; 0,004; 0,001**). Genel sağkalım ile ilişkili laboratuvar parametreleri ise hastanın tanı anındaki ALP, GGT ve CRP düzeyleri ile tedavinin 3. ayındaki CA19-9 düzeyi olarak bulundu (p sırasıyla **0,001; 0,041; 0,001; 0,009**). Hastanın yaşı ve cinsiyeti ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p sırası ile 0,695; 0,477). Tümörün tanı anındaki evresi, lokalizasyonu ve Lauren sınıflaması ile OS arasında ilişki bulunmadı (p sırasıyla 0,175; 0,982; 0,881). Visseral-nonvisseral metastaz olup olmaması ve metastaz bölgesi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p sırasıyla 0,776; 0,489). Tanı anındaki CEA ve CA 19-9 düzeyi ile OS arasında ilişki bulunmadı (p sırasıyla 0,376; 0,287). Tanı anındaki total protein düzeyi ile OS arasında ilişki bulunmadı (p=0,377). Bulgular Tablo 12 ve Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 12. Genel Sağlıkımı Etkileyen Faktörler

Etkileyen Faktörler	Sağkalım Ayı (Ortanca)	%95 GA	P değeri
Yaş			
<55 yaş	13,0	10,0-16,0	0,695
>55 ve üzeri	11,0	9,4-12,6	
Cinsiyet			
Kadın	13,0	6,4-19,6	0,477
Erkek	11,0	8,9-13,1	
ECOG Performans Skoru			
0-1	14,0	10,9-17,1	0,004
2	8,0	5,0-11,0	
Tanı evresi			
Evre 1-3	14,0	3,6-24,4	0,175
Evre 4	11,0	9,5-12,5	
Operasyon Durumu			
Opere	14,0	10,2-17,8	0,004
Opere değil	10,0	9,3-10,7	
Adjuvan tedavi			
Aldı	14,0	0,0-28,7	0,181
Almadı	11,0	9,0-13,1	
İkinci basamak Tedavi			
Aldı	17,0	13,1-20,9	0,001
Almadı	9,0	7,4-10,6	
Lauren sınıflaması			
Diffüz tip	16,0	13,5-18,5	0,881
İntestinal tip	11,0	9,4-12,6	
Tümör Lokalizasyonu			
Mide	11,0	9,2-12,9	0,982
Gastroözofagial junction	16,0	3,2-28,8	
Metastaz Bölgeleri			
İzole karaciğer	11,0	8,4-13,6	0,489
İzole akciğer	19,0	0,0-42,0	
İzole kemik	5,0	0,0-11,9	
İzole lenf nodu	13,0	2,6-23,4	
Periton metastazı	13,0	9,5-16,5	
Multiple metastaz	10,0	6,7-13,3	
Metastaz yeri			
Visseral	11,0	8,4-13,6	0,776
Nonvisseral	12,0	9,4-14,6	

Tablo 13. Genel Sağlık ile İlişkili Laboratuvar Parametreleri

Etkileyen Faktörler	Sağkalım Ayı (Ortanca)	%95 GA	P değeri
Tanı anındaki lökosit			
Normal	12,0	9,6-14,4	0,175
Yüksek	10,0	6,1-13,9	
Tanı anındaki CEA düzeyi			
Normal	12,0	9,4-14,6	0,376
Yüksek	11,0	8,4-13,6	
Tanı anındaki CA19-9 düzeyi			
Normal	13,0	10,3-15,6	0,287
Yüksek	10,0	7,0-13,1	
3.ay CEA düzeyi			
Normal	17,0	11,1-22,9	0,290
Yüksek	14,0	9,1-18,9	
3.ay CA 19-9 düzeyi			
Normal	16,0	13,5-18,5	0,009
Yüksek	10,0	3,1-16,9	
Tanı anındaki ALP düzeyi			
Normal	14,0	9,9-18,1	0,001
Yüksek	10,0	8,0-12,0	
Tanı anındaki GGT düzeyi			
Normal	13,0	10,2-15,8	0,041
Yüksek	10,0	7,4-12,6	
Tanı anındaki total protein düzeyi			
Normal	13,0	10,9-15,1	0,377
Düşük	10,0	8,3-11,7	
Tanı anındaki CRP			
Normal	15,0	10,7-19,3	0,001
Yüksek	8,0	2,8-13,2	

4.7. Progresyonsuz Sağlık Etkileyen Faktörler

Çalışmamızda metastatik mide kanserinde progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler incelendi. Bunlar arasında hastanın tanı anındaki lökosit sayısı, GGT ve CRP düzeyleri ile PFS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p sırasıyla **0,043; 0,028; 0,016**). Hastanın yaşı ve cinsiyeti ile PFS arasında ilişki bulunmadı (p sırasıyla 0,705; 0,142). Hastanın ECOG performans skoru, tanı evresi, opere olup olmaması, adjuvan tedavi alıp-almaması, ikinci basamak tedavi alıp-almamasının PFS'ye etkisi bulunmadı (p sırasıyla 0,757; 0,352; 0,548; 0,594; 0,572). Tümörün tanı anındaki evresi, lokalizasyonu ve Lauren sınıflaması ile PFS arasında ilişki

bulunmadı (p sırasıyla 0,352; 0,337; 0,850). Visseral-nonvisseral metastaz olup olmaması ve metastaz bölgesi ile PFS arasında ilişki saptanmadı (p sırasıyla 0,927; 0,778). Hastanın tanı anındaki CEA ve CA19-9 düzeyleri ve tedavinin 3. ayındaki CEA ve CA19-9 düzeylerinin PFS ile ilişkisi bulunmadı (p sırasıyla 0,122; 0,979; 0,154; 0,433). Tanı anındaki ALP ve total protein düzeyleri ile PFS arasında ilişki bulunmadı (p= 0,187; 0,579). Bulgular tablo 14 ve tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 14. Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Etkileyen Faktörler	Sağkalım Ayı (Ortanca)	%95 GA	P değeri	
Yaş				
<55 yaş	7,0	4,7-9,4	0,705	
>55 ve üzeri	7,0	6,2-7,9		
Cinsiyet				
Kadın	9,0	6,4-11,6	0,142	
Erkek	7,0	6,2-7,8		
ECOG Performans Skoru				
0-1	7,0	6,0-8,0	0,757	
2-3	7,0	6,1-7,9		
Tanı Evresi				
Evre 4	7,0	6,3-7,7	0,352	
Evre 1-3	9,0	7,8-10,2		
Operasyon Durumu				
Opere	7,0	5,0-9,0	0,548	
Opere değil	7,0	6,4-7,6		
Adjuvan Tedavi				
Aldı	9,0	5,7-12,3	0,594	
Almadı	7,0	6,3-7,7		
İkinci Basamak Tedavi				
Aldı	7,0	6,1-7,9	0,572	
Almadı	7,0	5,9-8,1		
Lauren sınıflaması				
Diffüz tip	7,0	5,7-8,4	0,850	
İntestinal tip	7,0	6,3-7,7		
Tümör Lokalizasyonu				
Mide	7,0	6,2-7,8	0,337	
Gastroözofagial junction	7,0	4,0-10,0		
Metastaz Bölgeleri				
İzole karaciğer	6,0	5,1-6,9	0,778	
İzole akciğer	7,0	5,9-8,1		
İzole kemik	6,0	0,0-13,8		
İzole lenf nodu	7,0	5,8-8,3		
Periton metastazı	7,0	4,7-9,3		
Multiple metastaz	8,0	5,0-11,0		
Metastaz yeri				
Visseral	7,0	5,9-8,1		0,927
Nonvisseral	7,0	6,0-8,1		

Tablo 15. Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkili Laboratuvar Parametreleri

Etkileyen Faktörler	Sağkalım Ayı (Ortanca)	%95 GA	P değeri
Tanı anındaki lökosit			
Normal	7,0	6,1-7,9	0,043
Yüksek	6,0	4,4-7,6	
Tanı anındaki CEA düzeyi			
Normal	9,0	7,4-10,6	0,122
Yüksek	6,0	5,3-6,7	
Tanı anındaki Ca19-9 düzeyi			
Normal	7,0	6,0-8,0	0,979
Yüksek	6,0	4,6-7,4	
3.ay CEA düzeyi			
Normal	7,0	5,8-8,2	0,154
Yüksek	6,0	4,9-7,1	
3.ay CA 19-9 düzeyi			
Normal	7,0	6,2-7,8	0,433
Yüksek	6,0	4,5-7,5	
Tanı anındaki ALP düzeyi			
Normal	7,0	5,1-8,9	0,187
Yüksek	7,0	6,1-8,0	
Tanı anındaki GGT düzeyi			
Normal	7,0	5,2-8,8	0,028
Yüksek	6,0	4,7-7,3	
Tanı anındaki total protein düzeyi			
Normal	7,0	6,3-7,7	0,579
Düşük	6,0	5,4-6,6	
Tanı anındaki CRP			
Normal	6,0	5,0-7,0	0,016
Yüksek	4,0	2,3-5,7	

5. TARTIŞMA

Mide kanseri, akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra dünyada en sık görülen beşinci kanser olup mortalitesi akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en yüksek olan üçüncü kanserdir. GLOBACAN 2018 veri tabanına göre 2018 yılında 1.000.000'un üzerinde yeni mide kanseri vakası tespit edilmiş ve tahmini 783.000 mide kanseri ilişkili ölüm meydana gelmiştir (2).

Erken evre mide kanseri tedavisinde ana kural, cerrahi tam rezeksiyon (R0 rezeksiyon) ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde adjuvan tedavilerin eklenmesidir. Japonya gibi takip programı uygulayan ülkelerde erken evre mide kanseri görülme oranı tüm mide kanserlerinin % 90'ını oluşturmaktadır. Tarama protokolü uygulamayan diğer ülkelerde bu oran %20'lerdedir (237). Etkin tarama programı uygulanmadığından ülkemizde erken evre mide kanseri görülme oranı tüm mide kanserlerinin %10'un altında olduğu tahmin edilmektedir (238). Hastaların çoğu ileri evrede tanı almakta ve küratif tedavi yapılamamaktadır.

Metastatik mide kanseri olgularında, destek tedavisi ve kemoterapi çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Randomize çalışmalar ve meta-analizlerin sonuçlarına göre kemoterapi en iyi destek tedavisinden yaşam kalitesini ve sağkalım süresini arttırması açısından daha üstün bulunmuştur (152, 239). Bu nedenle palyatif kemoterapinin etkisini geliştirmek gereklidir.

İleri evre HER-2-negatif mide kanseri tedavisi ile ilgili yapılan randomize çalışmalara rağmen, standart birinci basamak tedavi protokolü yoktur ve uygulamalar değişkendir. Kombine tedavilerle daha iyi yanıt oranı, daha yüksek genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi elde edilmiştir. Tekli ajanlarla tam yanıt nadirdir ve yanıt süresi oldukça kısadır (240). Özel durumlar dışında kombine tedaviler tercih edilmelidir.

Bir meta-analizde üç ilaç kombinasyonunun, monoterapiye ve ikili ilaç kombinasyonlarına kıyasla sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Ancak artan toksisite ve yan etki profili nedeni ile triplet kemoterapi protokolleri sadece seçili vakalarda kullanılabilir (152).

Sisplatin ve 5-fluorouracil ileri evre mide kanserinin tedavisinde en çok araştırılmış olan ve sıklıkla kullanılan bir kombinasyondur (198, 241). İnfüzyonel FU santral bir venöz kateter ve infüzyon pompası gerektirmesi nedeni ile hasta uyumu açısından zorluklara neden olmaktadır. Sisplatin ile oral bir ajan olan kapesitabin kombinasyonu bu nedenle uygulama kolaylığı sağlamaktadır.

Kapesitabin, sürekli 5-FU infüzyonunu taklit etmek için tasarlanmış oral floropirimidindir. Kapesitabin, sisplatin ile kombinasyon halinde veya tek ajan olarak kullanıldığında gastrointestinal sistem malignitelerinin tedavisinde etkin bir ajandır. 5-FU'nun kapesitabin ile değiştirilmesi sürekli infüzyon ihtiyacını ortadan kaldırır (176, 242, 243). İnfüzyonel FU ile kapesitabin içeren rejimlerin etkinliği iki randomize çalışmada karşılaştırılmıştır (244, 245). Bu iki araştırmanın meta-analizi, FU kombinasyonlarına kıyasla, kapesitabin kombinasyonlarının daha yüksek yanıt oranlarıyla ve daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (180). SPIRITS çalışması da ileri evre gastrik kanser hasta grubunda infüzyonel 5-FU yerine oral floropirimidin kullanımının geçerliliğini doğrulamıştır (178).

Son yıllarda oksaliplatin ve kapesitabin tedavisi sisplatin ve 5-FU'nun yerine kullanılmaya başlanmıştır. Oksaliplatin iki bitişik guanin veya guanin ve adenin molekülleri arasında eklentiler oluşturarak DNA replikasyonunu inhibe eden alkilleyici ajandır. Bununla birlikte, oksaliplatinin eklentileri, DNA sentezinin inhibisyonu açısından sisplatin eklentilerinden daha potent gibi görünmektedir (246-248). Bu daha iyi bir klinik aktiviteye dönüşebilir ve sağkalım faydası sağlayabilir. Ayrıca oksaliplatin, sisplatin ile karşılaştırıldığında daha uygun bir güvenlik profiline sahiptir; ototoksosite veya renal toksisite yapmaz. Doz sınırlayıcı toksisitesi kümülatif duyuşal periferik nöropatidir (249).

Bizim çalışmamızda metastatik mide kanserinde birinci basamak tedavide platin bazlı tedavilerle floroprimidin kombinasyonu olan kemoterapileri (sisplatin ve kapesitabin ile oksaliplatin ve kapesitabin) etkinlik ve yan etki profili açısından retrospektif olarak karşılaştırdık.

Çalışmamızda hastaların %71,8'i erkek ve %28,2'si kadın idi. Hastaların ortalama mide kanseri tanısı alma yaşı $58,3 \pm 10,7$ olarak bulundu. Ülkemizde Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı 2004 yılında yeni tanı almış mide kanserli 970 hastanın dahil edildiği 16 farklı merkezin katıldığı bir çalışmada da benzer olarak hastaların

yaş ortalaması $57 \pm 12,9$ (ortalama \pm SD) tespit edilmiş ve erkek kadın oranı 2/1 bulunmuştur (250).

Mide kanserinde hematojen yolla yayılımın en sık karaciğere olduğu bilinmektedir (105). Çalışmamızda da en sık (%26,2) metastaz yeri karaciğer olarak bulunmuştur. Tuncer ve arkadaşlarının Van ve çevresindeki üst gastrointestinal sistem malignitelerinin klinik ve demografik özelliklerini incelediği bir çalışmada da benzer şekilde en sık metastaz yerinin karaciğer olduğu bildirilmiştir (251).

Çalışmamızda sisplatin+kapesitabin alan hastalarda ortalama PFS 7 ay ve OS 11 ay olarak tespit edildi. Sisplatin+kapesitabin ile görülen en sık yan etki anemi (%82,3) ve nötropeni (%61,5) olarak bulundu. Lee ve arkadaşlarının metastatik veya rekürren mide karsinomu olan 223 hastada yaptıkları çalışmada da benzer olarak birinci basamak tedavide sisplatin ve kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda ortalama PFS 6,3 ay, OS 11,1 ay olarak bulunmuş ve tedaviye bağlı en sık görülen hematolojik yan etkiler anemi (%94,8) ve nötropeni (%80,7) olarak tespit edilmiştir (252). Ciltas ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı mide kanseri tanımlı birinci basamak tedavide sisplatin ve kapesitabin kombinasyonu verilen 11 farklı merkezden, 113 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalarda ortalama PFS 4,7 ay ve OS 11,1 ay olarak tespit edilmiştir (253). Bizim çalışmamızda PFS, Ciltas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha uzun bulunmuştur. Bu farklılıkta çalışmaların farklı yıllarda yapılmış olması ve son yıllarda tıp alanındaki gelişmelerin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda oksaliplatin ve kapesitabin kombinasyon tedavisi alan 37 hastada ortalama PFS 9 ay ve OS 13 ay olarak bulundu. Oksaliplatin+kapesitabin tedavisi alan hastalarda en sık görülen hematolojik yan etki anemi (%57,7) idi. Tedavi ilişkili nötropeni sıklığı %38,9 ve trombositopeni sıklığı %36,4 olarak bulundu. Park ve arkadaşlarının ileri evre gastrik kanserli birinci basamak tedavide oksaliplatin ve kapesitabin kombinasyonu verilen 54 hastada yaptıkları çalışmada ortalama PFS 5,8 ay ve OS 11,9 ay olarak tespit edilmiş ve tedavi ilişkili en sık görülen hematolojik yan etki anemi (%70) olarak bulunmuştur. Hastalarda nötropeni sıklığı %48 ve trombositopeni sıklığı %35 olarak tespit edilmiştir (254). Çalışmamızda OS ve PFS'nin Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha uzun bulunmasında ve yan etki oranları arasında numerik farkın olmasında,

çalışmaların farklı etnik gruplarda ve farklı yıllarda yapılmış olmasının etkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların performans durumlarının da bu sonuca katkı sağlamış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tedaviye cevap oranları açısından kapesitabin ile kombinasyon tedavisinde sisplatin ve oksaliplatin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ORR sırasıyla %24,3 ; %37,8 p= 0,232). Higuchi ve arkadaşlarının ileri evre mide kanseri birinci basamak tedavisinde S1 ve sisplatin ile S1 ve oksaliplatin karşılaştırdıkları randomize faz 3 çalışmasında da cevap oranları sisplatin ve oksaliplatin grubunda benzer bulunmuştur (255). Büyük çaplı randomize faz 3 çalışması olan REAL 2 çalışmasında ileri evre gastroözofageal kanser tanılı 1002 hastaya üç haftalık sikluslarla epirubisin + sisplatin + kapesitabin (ECX) yada epirubisin + sisplatin + 5-FU (ECF); epirubisin + oksaliplatin + kapesitabin (EOX) yada epirubisin + oksaliplatin + 5-FU (EOF) şeklinde 3'lü tedavi protokolleri verilmiştir. Bu üçlü sitotoksik kemoterapi protokollerinin karşılaştırılması sonucunda oral kapesitabinin en az infüzyonel FU kadar etkili olduğu ve oksaliplatinin en az sisplatin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. REAL-2 çalışmasında 3'lü kemoterapi protokolü bileşeni olarak sisplatin ve oksaliplatin arasında tedavi cevabı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (256). Sisplatin+kapesitabin ile oksaliplatin+kapesitabin kombinasyon rejimlerinin tedavi cevabı açısından karşılaştırılmasında bulgularımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda sisplatin+kapesitabin alan hastalarda ortanca genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri, oksaliplatin+kapesitabin alan hastalara göre numerik olarak kısa olsa da istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (OS sırasıyla 11 ay; 13 ay p=0,166 PFS:7 ay ;9 ay p=0,063). Değirmencioğlu ve arkadaşlarının ileri evre mide kanseri tanılı 65 yaşın üzerindeki hastalarda yaptıkları çalışmada OS, birinci basamak tedavide tek ajan kapesitabin alan hastalarda 8,9 ay; sisplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda 8 ay ve oksaliplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda 10,7 ay bulunmuştur ve çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında OS ve PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0,467, p=0,59) (257). Değirmencioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma yakın zamanda ve ülkemizde yapılmış olması

nedeni ile önemlidir. Çalışmamızda gruplar arasında OS ve PFS de numerik farkın olmasında vaka sayımızın az olmasının etkili olduğu düşünülmüştür.

İleri evre özofagogastrik kanser birinci basamak tedavisinde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım karşılaştırması yapan randomize çalışmaların bir meta-analizinde sisplatin içermeyen floroprimidin bazlı ikili rejimlerin (floroprimidin ve oksaliplatin, floroprimidin ve taksan, floroprimidinler ve irinotekan) sisplatin bazlı ikili rejimlere (sisplatin ve floroprimidin, sisplatin ve taksan, sisplatin ve irinotekan) göre daha az yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (258). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların takiplerinde yan etki olarak kreatinin yüksekliği, nötropeni ve anemi gelişmesi, sisplatin+kapesitabin alan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda görüldü (p sırasıyla 0,003; 0,048; 0,038). Kemoterapi sonrası kreatinin yüksekliği sisplatin grubunda %38,5 oksaliplatin grubunda ise %8,3 oranında görüldü ve 2 grupta da grade 3-4 düzeyinde kreatinin yüksekliği izlenmedi. Grade 3-4 düzeyinde anemi sisplatin grubunda hastaların %3,9 unda tespit edildi, oksaliplatin grubunda gözlenmedi. Grade 3-4 düzeyinde nötropeni sisplatin grubunda hastaların %6,2' sinde, oksaliplatin grubunda %2,8'inde görüldü. Sisplatin grubunda 6 hastada, oksaliplatin grubunda 3 hastada febril nötropeni izlendi. Febril nötropeni açısından iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=1,000). Değirmencioğlu ve arkadaşlarının ileri evre mide kanseri tanılı 65 yaşın üzerindeki hastalarda yaptıkları çalışmada sisplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hasta grubunda tek ajan kapesitabin veya oksaliplatin+kapesitabin alan hastalara göre kusma, nefrotoksisite, anoreksiya, nötropeni ve stomatit daha sık bulunmuştur. Nötropenik ateş sisplatin+kapesitabin kombinasyonu alan 6 hastada, oksaliplatin+kapesitabin kombinasyonu alan 1 hastada görülmüştür. Gruplar arasında grade 3-4 yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,725) (257).

Al-Batran ve arkadaşlarının sisplatin ile oksaliplatin florourasil ve lökovorin ile kombinasyon tedavisinde karşılaştırdıkları çalışmada PFS ve OS oksaliplatin kolunda numerik olarak daha uzun olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 65 yaş üzeri hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde oksaliplatin kolunda PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Tedavi ilişkili toksisite açısından hastalar değerlendirildiğinde oksaliplatin kolunda

sisplatin'e göre anemi ve renal toksisite daha az, nöropati ise daha sık görülmüştür (183). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak 65 yaş üzeri hastalar için ayrı bir OS ve PFS analizi yapılmamıştır. Yan etki profili olarak benzer şekilde çalışmamızda anemi ve renal toksisite oksaliplatin kolunda daha az görüldü. Farklı olarak çalışmamızda nöropati sıklığı açısından iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,416$). Bunda vaka sayımızın az olmasının etkili olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmanın retrospektif olması nedeni ile hasta anamnezinde nöropati ile ilgili sorgulamanın yapılmamış olabileceği; böylece bazı hastalarda nöropatinin gözden kaçmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda her iki hasta grubunda kemoterapi sonrası takipleri sırasında ALT, ALP ve GGT enzim yükseklikleri gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak oksaliplatin tedavisi alan hasta grubunda daha yüksek oranda AST enzim yüksekliği tespit edildi (sırasıyla %50 ye %24,6 $p=0,018$). Rubbia Brandt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kolorektal kanseri ve karaciğer metastazı olan ve oksaliplatin tedavisi sonrası hepatik rezeksiyon yapılan hastaların tümör dışı karaciğer örneklerinde oksaliplatin ile ilişkili sinüzoidal obstruksiyon sendromu bildirmişlerdir. Bu çalışmada rezeksiyon materyalinin patolojik değerlendirmesinde perisinüzoidal hasar, oksaliplatin ile tedavi edilen hastaların %78'inde tespit edilmiştir (259). Oksaliplatinin sinüzoidal yaralanmalardan tek başına sorumlu olup olmadığı veya bu tür yaralanmaların oksaliplatin ile diğer kemoterapötik ajanlarla (5-FU gibi) kombinasyonuna bağlı olup olmadığı tamamen araştırılmamıştır. Vauthey ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da karaciğerde sinüzoidal hasarın oksaliplatin ile diğer kemoterapötik rejimlerden daha yaygın olduğu gösterilmiştir (260). Çalışmamızın retrospektif olması ve kemoterapi sonrası karaciğer enzim yüksekliği olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılığdır.

Lee ve arkadaşları metastatik mide kanseri tanılı birinci basamak kemoterapi alan 1455 hastada retrospektif olarak yaptıkları ve prognostik bir model geliştirmeyi amaçladıkları çalışmalarında daha önce gastrektomi yapılmamış olması, albumin <3.6 g/dl olması, alkalen fosfataz (ALP) >85 U/l olması, ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması, kemik metastazı varlığı ve asit varlığını kötü prognostik faktörler olarak tanımlamışlardır (261). Bizim çalışmamızda da Lee ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer olarak hastanın palyatif veya küratif amaçlı opere olmamış olması, ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması ve tanı anındaki ALP düzeyi yüksek olmasının genel sağkalımı olumsuz etkilediği tespit edildi. (p sırasıyla 0,004; 0,004 0,001). Farklı olarak çalışmamızda metastaz bölgesi ve albumin düzeyi ile OS arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bunda hasta sayımızın az olmasının etkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 14 hasta adjuvan tedavi (kemoterapi/kemoradyoterapi) almıştı. Adjuvan tedavi alan hastalarda ortanca OS 14 ay, adjuvan tedavi almayan hastalarda 11 ay bulundu. Ancak adjuvan tedavinin genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,181). Panzini ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları 3118 hastadan oluşan 17 faz 3 çalışmanın meta-analizinde adjuvan kemoterapi uygulanmasının anlamlı sağkalım avantajı sağladığı belirlendi (262). Yücel ve arkadaşları 2006-2011 tarihleri arasında mide kanseri tanısı ile postoperatif kemoradyoterapi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada adjuvan tedavinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinde uzama sağladığını göstermişlerdir (263). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak adjuvan tedavi alan ve almayan hastalar arasında OS açısından numerik farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, adjuvan tedavi alan hasta sayımızın az olmasına bağlandı.

Tümör gelişimi ve kontrolsüz çoğalması dokuda inflamasyona neden olup, CRP düzeyini artırabilmekte ve kanser prognozunu belirlemede CRP sıkça kullanılmaktadır (264). Mide kanserinde ve mide kanseri progresyonunda CRP'nin yükseldiği bildirilmiştir (265). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda tanı anında CRP düzeyi yüksek olan hastalarda ortanca OS ve PFS anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırası ile p=0,001, p=0,016). Shimura ve arkadaşlarının yaptığı S-1 ve sisplatin alan metastatik mide kanseri tanılı 61 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada hastalar kemoterapi öncesi serum CRP düzeyi ≥ 1.0 ve CRP < 1 olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılarak OS ve PFS açısından değerlendirilmiştir. Genel sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresi CRP ≥ 1.0 olan grupta, CRP < 1.0 grubuna göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur (p sırasıyla 0,0004; 0,001). Bu çalışmanın çok değişkenli analizinde, kemoterapi öncesi serum CRP düzeyi bağımsız bir prognostik faktör olarak belirtilmiştir (p=0,002) (266). Çalışmamız CRP

düzeşinin metastatik mide kanserinde prognozu belirlemede önemli olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda tanı anındaki lökosit sayısı yüksek olan hastalarda PFS'nin daha kısa olduğu gösterilmiştir ($p=0,043$). Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada preoperatif lökositozun tek başına veya postoperatif lökopeni ile birlikte rezeke edilebilir gastrik kanserli hastalarda sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olabileceğini belirtilmişlerdir (267). Çalışmamız lökosit sayısının mide kanserinde prognozu belirlemede önemli olduğunu desteklemektedir.

Pek çok çalışmada mide kanserinde yaş ve cinsiyet ile sağkalım açısından ilişki saptanmamıştır (268, 269). Çalışmamızda da benzer olarak hastanın yaşı ve cinsiyeti ile OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak bazı çalışmalarda mide kanseri prognozunun kadınlarda daha iyi olduğu gösterilmiştir (270, 271). Genç yaş da bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Bunda tümör davranışının agresif olmasından çok, genç hastalarda kanser tanısının ön planda düşünülmemesi, bu nedenle tanı gecikmesi ve hastaların ileri evrede tanı almasının etkili olduğu düşünülmektedir (108, 109).

Çalışmamızda kemoterapinin 3. ayındaki CA 19-9 düzeyi yüksek hastalarda OS daha kısa olduğu gösterildi ($p=0,009$). CEA düzeyi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmadı. Mide kanseri tanılı 663 hastanın dahil edildiği bir çalışmada preoperatif serum CEA ve CA19-9 düzeylerinin yükseklik oranları sırasıyla %16.6 ve %16.0 olarak bulunmuş olup R0 rezeksiyonu yapılan hastalarda CA19-9 yüksek ve normal olan hastalar arasında prognoz açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir (272). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü'nde yapılan başka bir çalışmada CEA ve CA 19-9 düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve metastatik mide kanserlerinde CA 19-9'un CEA'dan daha sensitif olduğu gösterilmiş ve mide kanseri takibinde CA 19-9 daha önemli bulunmuştur (273). Bu nedenle mide kanseri takibinde CA 19-9 düzeyi izlenmesi yararlı olabilir.

Çalışmamızda serum GGT düzeyi yüksek olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi daha kısa bulundu. (p sırasıyla 0,041; 0,028). Wang ve arkadaşlarının gastrik adenokarsinomu olan 322 hastada yaptıkları serum ve tümör dokusundaki GGT düzeyinin prognostik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada

tümöral GGT düzeyi yüksek olan hastalarda OS ve PFS daha kısa bulunmuştur. Serum GGT düzeyinin kanser nüksü ile ilişkili olduğu ve yüksek serum GGT düzeyinin PFS'yi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (274). Bu nedenle mide kanseri takibinde serum GGT düzeyi izlenmesi yararlı olabilir. Hastanemizde tümöral GGT düzeyi bakılmadığından tümöral GGT düzeyinin sağkalıma etkisi incelenememiştir.

Çalışmamızda ECOG performans skoru 0-1 olan hastalarda OS, ECOG performans skoru 2 olan hastalardan daha uzun bulundu ($p=0,004$). Mohri ve arkadaşları, Ocak 1999-Aralık 2011 tarihleri arasında tedavi edilen 123 ileri evre mide kanserli hastada yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ECOG performans skorunun 3 ve üzerinde olmasının prognozu olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (275). Chau ve arkadaşlarının ileri evre gastroözefageal kanserde, Kanagavel ve arkadaşlarının ise metastatik mide kanserinde yapmış oldukları prognoz araştırmalarında performans skoru, mortaliteyi öngörmeye bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (276, 277). Bu nedenle metastatik mide kanseri tanılı hastaların takibinde dikkatli bir performans değerlendirmesi yapılmalı, hastanın performansını bozabilecek nutrisyonel bozukluklar sorgulanmalı ve bu bozuklukların düzeltilmesi yönünde hasta desteklenmelidir.

Çalışmamızda ikinci basamak tedavi alan hastalarda ortanca OS ikinci basamak tedavi almayan hastalara göre daha uzun bulundu ($p=0,001$). İkinci basamak sitotoksik kemoterapinin sağkalım yararı, tek ajan doketaksel veya irinotekan ile ve ramucirumab ile (hem tek başına hem de paklitaksel ile) yapılan en az beş randomize çalışmada gösterilmiştir (215-218). Bu nedenle birinci basamak tedavi ile progresyondan sonra performans durumu uygun hastalar ikinci basamak tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; çalışmamızın başlangıcında standart tedavi olan sisplatin+kapesitabin kemoterapi protokolü çalışmamızda oksaliplatin+kapesitabin ile etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılmıştır. Daha az yan etkiye sahip olan ve daha iyi tolere edilebilen oksaliplatin+kapesitabin tedavisinin, çalışmamızın başlangıcında standart tedavi olan sisplatin+kapesitabine göre non-inferiyör olduğu ve sisplatin+kapesitabin yerine güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca hastanın palyatif veya küratif amaçlı opere olmuş olması, ECOG performans skoru, ikinci basamak tedavi almış olması, CRP, ALP, GGT düzeyleri ile tedavinin

3.ayındaki CA19-9 düzeyinin metastatik mide kanserinde genel sağkalım ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastanın tanı anındaki lökosit sayısı, CRP ve GGT düzeyleri de progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.



6. SONUÇLAR

1. Objektif yanıt oranı, sisplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda %24,3 oksaliplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda %37,8 olarak bulundu. İki grup arasında yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,232$).
2. Genel sağkalım, sisplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda 11 ay oksaliplatin+kapesitabin kombinasyonu alan hastalarda 13 ay olarak bulundu. İki grup arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,166$).
3. Ortanca progresyonsuz sağkalım süresi, sisplatin+kapesitabin alan hastalarda 7 ay oksaliplatin+kapesitabin alan hastalarda 9 ay olarak bulundu. İki grup arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,063$).
4. Tedavi ilişkili yan etki olarak kreatinin yüksekliği, nötropeni ve anemi gelişmesi, sisplatin+kapesitabin alan hasta grubunda daha yüksek oranda görüldü. (p sırasıyla 0,003; 0,048; 0,038).
5. Febril nötropeni sıklığı sisplatin grubunda %9,2 ; oksaliplatin grubunda %8,3 olarak bulundu. İki grup arasında febril nötropeni sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=1,000$).
6. Nöropati sisplatin-kapesitabin tedavisi alan 5 hastada (%7.6), oksaliplatin-kapesitabin tedavisi alan 1 hastada (%2.7) tespit edildi. İki grup arasında nöropati sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,416$).
7. Oksaliplatin tedavisi ile AST enzim yüksekliği sisplatine göre yüksek oranda görüldü ($p=0,018$).
8. Metastatik mide kanserinde hastanın ECOG performans skoru, palyatif veya küratif amaçlı opere olmuş olması, ikinci basamak tedavi almış olmasının genel sağkalımı etkilediği tespit edildi (p sırasıyla 0,004; 0,004; 0,001).

9. Hastanın tanı anındaki ALP, GGT ve CRP düzeyleri ile tedavinin 3. ayındaki CA19-9 düzeyinin genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulundu (p sırasıyla 0,001; 0,041; 0,001; 0,009).
10. Metastatik mide kanserinde hastanın tanı anındaki lökosit sayısı, GGT ve CRP düzeyleri PFS ile ilişkili bulundu (p sırasıyla 0,043; 0,028; 0,016).



7. 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. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(7):1635-49.
4. Group G. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *European journal of cancer*. 2013;49(7):1565-77.
5. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *Journal of gastroenterology*. 2008;43(4):256-64.
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
7. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treatment Reviews*. 2000;26(4):243-55.
8. Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992(12):75-8.
9. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2017;2.
10. HSGM. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 2018 [23.12.2019]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf.
11. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(9):804-6.
12. La Vecchia C, Negri E, d'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *British journal of cancer*. 1990;62(1):136.

13. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(7):1945-52.
14. Wilkinson NW, Howe J, Gay G, Patel-Parekh L, Scott-Conner C, Donohue J. Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient care evaluation. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(6):1644-50.
15. Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(4):687-96.
16. 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.
17. Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1992(12):75-8.
18. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(4):713-39.
19. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Cancer Epidemiology*: Springer; 2009. p. 467-77.
20. Humans I. GotEoCRt: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
21. Group ES. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *The Lancet*. 1993;341(8857):1359-63.
22. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews*. 2000;22(2):283-97.
23. Forman D, Newell D, Fullerton F, Yarnell J, Stacey A, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj*. 1991;302(6788):1302-5.
24. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *British journal of cancer*. 2011;104(1):198.
25. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes & Control*. 1996;7(1):41-55.

26. Bulay O, Mlrwish SS, Garcia H, Pelfrene AF, Gold B, Eagen M. Carcinogenicity test of six nitrosamides and a nitrosocyanamide administered orally to rats. *Journal of the National Cancer Institute*. 1979;62(6):1523-8.
27. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2007;16(4):312-27.
28. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, D'Avanzo B, Franceschi S. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *International Journal of Cancer*. 1987;40(4):484-9.
29. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):113-20. e3.
30. Ye W, Chow W-H, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1286-93.
31. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer causes & control*. 1999;10(1):77-83.
32. 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.
33. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori Journal*. 2009;95(1):13-22.
34. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control*. 2008;19(7):689-701.
35. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of oncology*. 2011;23(1):28-36.
36. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut*. 2010;59(01):39-48.

37. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Seminars in oncology*. 1996;23(3):281-91.
38. 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.
39. Barker D, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *British Journal of Cancer*. 1990;61(4):575.
40. Coggon D, Osmond C, Barker D. Stomach cancer and migration within England and Wales. *British journal of cancer*. 1990;61(4):573.
41. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *American journal of epidemiology*. 2009;170(4):507-14.
42. Wu C-Y, Wu M-S, Kuo KN, Wang C-B, Chen Y-J, Lin J-T. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(18):2952-7.
43. Shin WS, Kang MW, Kang JH, Choi MK, Ahn BM, Kim JK, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *American journal of clinical pathology*. 1996;105(2):174-81.
44. Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathology international*. 2010;60(5):337-50.
45. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiation research*. 1994;137(2s):S17-S67.
46. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal malignancies in childhood cancer survivors: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156(11):757.
47. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(4):1174-82.
48. Chan AOO, Wong BC, Feldman M. Risk factors for gastric cancer. *Monografía en internet]* Walthman (MA): Uptodate. 2005.

49. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A, et al. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC gastroenterology*. 2004;4(1):28.
50. Al-Refaie WB, Tseng JF, Gay G, Patel-Parekh L, Mansfield PF, Pisters PW, et al. The impact of ethnicity on the presentation and prognosis of patients with gastric adenocarcinoma: results from the national cancer data base. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(3):461-9.
51. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Annals of oncology*. 2003;14(12):1705-13.
52. Becker K-F, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer research*. 1994;54(14):3845-52.
53. Harvey R, Davidson C, Bradshaw M, Wilkinson S, Davies P. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *The Lancet*. 1985;325(8435):951-4.
54. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 1993;71(3):745-50.
55. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *New England Journal of Medicine*. 1965;273(12):633-7.
56. Kinlen L, Webster A, Bird A, Haile R, Peto J, Soothill J, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *The Lancet*. 1985;325(8423):263-6.
57. Demirer T, Icli F, Uzunalimoglu O, Kucuk O. Diet and stomach cancer incidence a case-control study in Turkey. *Cancer*. 1990;65(10):2344-8.
58. Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer*. 2010;13(1):11-24.
59. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1234-41.

60. Genta R. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut*. 1998;43(Suppl 1):S35.
61. Sobala G, O'connor H, Dewar E, King R, Axon A, Dixon M. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Journal of clinical pathology*. 1993;46(3):235-40.
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. Chan AO-O, Wong BC-Y, Lam S-K. Gastric cancer: past, present and future. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;15(7):469-74.
65. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropathy. Clinicopathologic correlation. *The American journal of surgical pathology*. 1991;15(6):577-85.
66. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *American Journal of Gastroenterology*. 1995;90(12).
67. 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.
68. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1288-96.
69. Hansson L-E, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow W-H, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(4):242-9.
70. Rosenberg SA, Hellman S, DeVita VT. *Cancer: principles and practice of oncology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
71. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Digestive diseases*. 2010;28(4-5):600-3.
72. Murakami T. Pathomorphological diagnosis: definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*. 1971;11:53-5.

73. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):681-7.
74. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965;64(1):31-49.
75. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2004;128(7):765-70.
76. Ming SC. Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*. 1977;39(6):2475-85.
77. Yashiro M, Chung Y, Nishimura S, Inoue T, Sowa M. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis. *British journal of cancer*. 1995;72(5):1200.
78. 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.
79. 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.
80. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American journal of medicine*. 1980;69(4):491-7.
81. Wanebo HJ, Kennedy B, Chmiel J, Steele Jr G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of surgery*. 1993;218(5):583.
82. Kahrilas P, Kishk S, Helm J, Dodds W, Harig J, Hogan W. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *The American journal of medicine*. 1987;82(3):439-46.
83. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(8):1149.
84. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(1):32-41.

85. ANTMAN KH, SKARIN AT, MAYER RJ, HARGREAVES HK, CANELLOS GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine*. 1979;58(5):377-84.
86. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *The American Journal of Surgery*. 1979;138(5):703.
87. 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.
88. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(6):749-53.
89. 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.
90. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, Mitsuoka Y, Hara M, Kitadai Y, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdominal imaging*. 2005;30(5):518-23.
91. Hamilton SR, Aaltonen LA. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*: IARC press Lyon.; 2000.
92. Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, Tokiyama H, Nakamura H, Tada M, et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut*. 1999;44(3):361-5.
93. Kim SJ, Kim H-H, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park DJ, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16–or 64–detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*. 2009;253(2):407-15.
94. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6-22.
95. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;103(11):2383-90.
96. Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose

- positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012;118(22):5481-8.
97. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(4):525-9.
 98. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *The American journal of surgery*. 2006;191(1):134-8.
 99. Lai I-R, Lee W-J, Huang M-T, Lin H-H. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(46):1157-60.
 100. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Annals of internal medicine*. 1991;115(8):623-38.
 101. 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.
 102. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*. Springer. 2010;7:97-100.
 103. Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, Yagi OK, Zaidan EP, Ribeiro-Júnior U, et al. Surgical outcomes of gastrectomy with D1 lymph node dissection performed for patients with unfavorable clinical conditions. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(3):460-5.
 104. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO classification of tumours of the digestive system*: World Health Organization; 2010.
 105. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE. *Gastrointestinal pathology: an atlas and text*: CCH; 2008.
 106. Kubba A, MacIntyre I. Gastric cancer distal to the cardia—prevention or cure? *Surgical oncology*. 1997;6(2):111-24.
 107. 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: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1986;12(2):135-41.

108. Santiago JR, Munoz E, Marti M, Quintana S, Veloso E, Marco C. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2005;31(1):59-66.
109. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, Emi Y, Moriguchi S, Anai H, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *British journal of cancer*. 1992;65(3):417.
110. Fanotto V, Cordio S, Pasquini G, Fontanella C, Rimassa L, Leone F, et al. Prognostic factors in 868 advanced gastric cancer patients treated with second-line chemotherapy in the real world. *Gastric Cancer*. 2017;20(5):825-33.
111. Chen S, Nie R-C, OuYang L-Y, Li Y-F, Xiang J, Zhou Z-W, et al. Body mass index (BMI) may be a prognostic factor for gastric cancer with peritoneal dissemination. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):52.
112. Jun DH, Kim BJ, Park JH, Kim JG, Chi K-C, Park J-M, et al. Preoperative body mass index may determine the prognosis of advanced gastric cancer. *Nutrition and cancer*. 2016;68(8):1295-300.
113. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-56.
114. Kim J-P, Lee J-H, Kim S-J, Yu H-J, Yang H-K. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric cancer*. 1998;1(2):125-33.
115. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Translational oncology*. 2015;8(4):339-45.
116. Woo L, Kim D, Kim Y, Kim S. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. *Digestive surgery*. 2002;19(4):286-90.
117. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD, Feinglass J, Bennett CL, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*. 2003;134(4):720-7.
118. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma—what are the differences? *Annals of surgical oncology*. 2000;7(7):520-5.
119. Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *The American Surgeon*. 2001;67(7):697.

120. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(5):2015-21.
121. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Annals of surgery*. 2009;250(6):878-87.
122. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*. 1994;73(3):550-5.
123. Shen K-H, Wu C-W, Lo S-S, Hsieh M-C, Hsia C-Y, Chiang S-C, et al. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(1):104.
124. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Kinoshita T, Sasako M, Saito T, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*. 1993;72(11):3179-84.
125. Allgayer H, Heiss M, Schildberg F. Prognostic factors in gastric cancer. *British journal of surgery*. 1997;84(12):1651-64.
126. Gouzi J, Huguier M, Fagniez P, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Annals of surgery*. 1989;209(2):162.
127. Luminari S, Cesaretti M, Marcheselli L, Rashid I, Madrigali S, Maiorana A, et al. Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas. *Annals of oncology*. 2009;21(4):855-9.
128. Truong BX, Mai VTC, Tanaka H, Thong TM, Hai HH, Van Long D, et al. Diverse characteristics of the CagA gene of *Helicobacter pylori* strains collected from patients from southern vietnam with gastric cancer and peptic ulcer. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(12):4021-8.
129. Takabayashi K, Kashiwagi K, Kawata T, Sato T, Matsuoka K, Hisamatsu T, et al. Continuous low-dose irradiation by I-125 seeds induces apoptosis of gastric cancer cells regardless of histological origin. *Cancer biology & therapy*. 2014;15(1):81-8.
130. Kakeji Y, Tsujitani S, Baba H, Moriguchi S, Mori M, Maehara Y, et al. Clinicopathologic features and prognostic significance of duodenal invasion in patients with distal gastric carcinoma. *Cancer*. 1991;68(2):380-4.

131. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, et al. Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(5).
132. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(9).
133. Oba K, Paoletti X, Alberts S, Bang Y-J, Benedetti J, Bleiberg H, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(21):1600-7.
134. Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, Catalano V, Silva R, Barni S, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *British journal of cancer*. 2004;90(8):1521.
135. Gallardo-Rincón D, Onate-Ocana LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(1):45-50.
136. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Oyama S, Nishi M, Ohashi Y, et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 1997;4(3):203-8.
137. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2009;96(9):1015-22.
138. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(8).
139. Clark P, Slevin M. Chemotherapy for stomach cancer. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1987;295(6603):870.
140. Sternberg C, Kelsen D, Dukeman M, Leichman L, Heelan R. Carboplatin: a new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Cancer treatment reports*. 1985;69(11):1305-7.

141. Queisser W, Preusser P, Mross K, Fritze D, Rieche K, Beyer J-H, et al. Phase II evaluation of carboplatin in advanced esophageal carcinoma. *Oncology Research and Treatment*. 1990;13(3):190-3.
142. Mannell A, Winters Z. Carboplatin in the treatment of oesophageal cancer. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1989;76(5):213-4.
143. Kulke MH, Muzikansky A, Clark J, Enzinger PC, Fidias P, Kinsella K, et al. A Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer investigation*. 2006;24(4):346-50.
144. Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, Patt YZ, Pazdur R, Mansfield PF. Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma. *The cancer journal from Scientific American*. 1998;4(4):269-74.
145. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix L, Vermorken J, Kaye S, et al. Docetaxel (Taxotere TM) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *British journal of cancer*. 1994;70(2):380.
146. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
147. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(14):1086-91.
148. Kanat O, Evrensel T, Manavoglu O, Demiray M, Kurt E, Gonullu G, et al. Single-agent irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Tumori Journal*. 2003;89(4):405-7.
149. Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, Sakata Y, Kambe M, Shimada Y, et al. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 1994;21(7):1033-8.
150. Kii T, Takiuchi H, Gotoh M, Kawabe S, Ohta S, Tanaka T, et al. Weekly administration regimen of paclitaxel (PTX) in patient with inoperable or recurrent gastric cancer. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2006;33(5):621-4.
151. Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N, Mandala M, Curigliano G, Bosari S, et al. Breast and ovarian metastatic localization of signet-ring cell gastric carcinoma. *Annals of Oncology*. 2003;14(5):803-4.

152. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903-9.
153. Köhne C, Catane R, Klein B, Ducreux M, Thuss-Patience P, Niederle N, et al. Irinotecan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *British journal of cancer*. 2003;89(6):997.
154. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, Ryan DP, Kim H, Earle CC, et al. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2218-23.
155. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(6):955-9.
156. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Medical oncology*. 1996;13(2):87-93.
157. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, et al. Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *American journal of clinical oncology*. 2000;23(4):341-4.
158. Hong Y, Song S, Lee S, Chung H, Choi S, Noh S, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Annals of oncology*. 2004;15(9):1344-7.
159. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology*. 2003;64(3):232-6.
160. Van Groeningen CJ, Peters GJ, Schornagel JH, Gall H, Noordhuis P, de Vries MJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(14):2772-9.
161. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *The lancet oncology*. 2009;10(11):1063-9.
162. Lee J, Kang Y, Kang H, Lee K, Zang D, Ryou B, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly

patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *British journal of cancer*. 2008;99(4):584.

163. Lee S-J, Cho S-H, Yoon J-Y, Hwang J-E, Bae W-K, Shim H-J, et al. Phase II study of S-1 monotherapy in paclitaxel-and cisplatin-refractory gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;65(1):159-66.
164. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Capecitabine; a review of its clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(2):85-104.
165. Hong Y, Song S, Lee S, Chung H, Choi S, Noh SH, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(9):1344-7.
166. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang Y-J, Hoff PM, et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2017;3(6):767-73.
167. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs*. 1996;7(5):548-57.
168. Jeung H, Rha S, Shin S, Ahn J, Noh S, Roh J, et al. A phase II study of S-1 monotherapy administered for 2 weeks of a 3-week cycle in advanced gastric cancer patients with poor performance status. *British journal of cancer*. 2007;97(4):458.
169. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72(1):37-41.
170. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;71(3):587-91.
171. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1997;8(2):163-8.
172. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RMA, Anderegg MC, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10).

173. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;8:Cd004064.
174. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RH, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;11:Cd004063.
175. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(8):1216-20.
176. Kim T, Kang Y, Ahn J, Chang H, Yook J, Oh S, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Annals of oncology*. 2002;13(12):1893-8.
177. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(9):1529-34.
178. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *The lancet oncology*. 2008;9(3):215-21.
179. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;140(2):319-28.
180. Okines A, Norman A, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2009;20(9):1529-34.
181. Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Annals of oncology*. 1994;5(7):609-16.

182. Lutz MP, Wilke H, Wagener DT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(18):2580-5.
183. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1435-42.
184. Yun J, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, et al. A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer. *European Journal of Cancer*. 2010;46(5):885-91.
185. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435-42.
186. Enzinger P, Burtness B, Hollis D, Niedzwiecki D, Ilson D, Benson A, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):4006-.
187. van Meerten E, Eskens F, Van Gameren E, Doorn L, van der Gaast A. First-line treatment with oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced or metastatic oesophageal cancer: a phase II study. *British journal of cancer*. 2007;96(9):1348-52.
188. Louvet C, Andre T, Tigaud J, Gamelin E, Douillard J, Brunet R, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(23):4543-8.
189. Al-Batran S-E, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(4):658-63.

190. Jatoi A, Murphy B, Foster N, Nikceovich DA, Alberts SR, Knost J, et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Annals of oncology*. 2005;17(1):29-34.
191. Park Y, Kim B, Ryoo B, Yang S. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *British journal of cancer*. 2006;94(7):959.
192. Neri B, Pantaleo P, Giommoni E, Grifoni R, Paoletti C, Rotella V, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: a phase II study. *British journal of cancer*. 2007;96(7):1043.
193. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):Cd004064.
194. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4319-28.
195. Luo H-y, Wang Z-q, Wang F-h, Qiu M-z, Teng K-y, Ruan D-y, et al. Phase 2 study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy (modified XELIRI regimen) in patients with advanced gastric cancer. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(6):555-60.
196. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert M, Daum S, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of oncology*. 2009;21(1):71-7.
197. Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer*. 2011;14(1):72-80.
198. 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.

199. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil As Systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized Phase II Trial of the. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3217-23.
200. Ajani JA, Fodor M, Tjulandin S, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral S, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. 2005.
201. Tebbutt N, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V, Gibbs D, et al. ATTAX: Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):4528-.
202. Polee M, Eskens F, Van Der Burg M, Splinter T, Siersema P, Tilanus H, et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *British journal of cancer*. 2002;86(5):669.
203. Liu H, Chen X, Sun J, Gao P, Song Y, Zhang N, et al. The efficacy and toxicity of paclitaxel plus S-1 compared with paclitaxel plus 5-FU for advanced gastric cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2014;93(25).
204. Wang F, Wang Z, Zhou N, An X, Xu R, He Y, et al. Phase II study of biweekly paclitaxel plus infusional 5-fluorouracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(4):401-5.
205. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(3):494-501.
206. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(33):3874-9.
207. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction

- adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
208. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47.
209. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
210. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, von Delius S, Hennig M, Bredenkamp R, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first-and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *British journal of cancer*. 2005;92(12):2129.
211. Gold PJ, Goldman B, Iqbal S, Leichman LP, Zhang W, Lenz H-J, et al. Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal adenocarcinoma: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0415). *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(9):1472-6.
212. Kim SH, Lee G-W, il Go S, Cho SH, Kim HJ, Kim HG, et al. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen. *American journal of clinical oncology*. 2010;33(6):572-6.
213. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer research*. 2007;27(4C):2845-8.
214. Lee J-L, Ryu M-H, Chang HM, Kim T-W, Yook JH, Oh ST, et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008;61(4):631-7.
215. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8.
216. 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.

217. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(1):78-86.
218. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;383(9911):31-9.
219. Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(6):490-9.
220. Tebbutt NC, Price TJ, Ferraro DA, Wong N, Veillard A-S, Hall M, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTAX3 phase II trial. *British journal of cancer*. 2016;114(5):505.
221. 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.
222. Park YS, Hwang HS, Park HJ, Ryu M-H, Chang H-M, Yook JH, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Human pathology*. 2012;43(3):413-22.
223. 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.
224. Koopman T, Smits M, Louwen M, Hage M, Boot H, Imholz A. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141(8):1343-51.

225. Fornaro L, Vivaldi C, Parnofiello A, Ugolini C, Aprile G, De Maglio G, et al. Validated clinico-pathologic nomogram in the prediction of HER2 status in gastro-oesophageal cancer. *British journal of cancer*. 2019;120(5):522.
226. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC-A randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5):443-51.
227. Pera M, Vidal O, Elizalde J, Soriano A, Volant A, Palacin A, et al. Tumor VEGF expression and serum VEGF levels are independent prognostic factors in curatively resected gastric cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18_suppl):4021-.
228. Yao JC, Wang L, Wei D, Gong W, Hassan M, Wu T-T, et al. Association between expression of transcription factor Sp1 and increased vascular endothelial growth factor expression, advanced stage, and poor survival in patients with resected gastric cancer. *Clinical cancer research*. 2004;10(12):4109-17.
229. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9911):31-9.
230. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, Meijer GA, Vervenne WL, Richel DJ, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1612-9.
231. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The lancet oncology*. 2014;15(8):894-904.
232. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2443-54.
233. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2455-65.
234. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer

- (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):717-26.
235. Piha-Paul SA, Jalal SI, Saraf S, Lunceford J, Lunceford M, Bennouna J, editors. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma 2018: ASCO.
236. CTCAE N. URL: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. Accessed May. 2010;17.
237. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, Maeda O, Ando T, Ohmiya N, 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.
238. ERKOL MH, ŞİT M. Mide Kanserinde Klinik Bulgular. *Turkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2013;6(3):15-7.
239. Casaretto L, Sousa P, Mari J. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2006;39(4):431-40.
240. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Central Nervous System Cancers Version. 2011;2:19-21.
241. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Peschel C, Wenzl M, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11)+ 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP+ 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16_suppl):4003-.
242. Park Y, Ryoo B, Choi S, Kim H. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(7):1329.
243. Kang H, Chang H, Kim T, Ryu M, Sohn H, Yook J, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin as first-line combination therapy in patients with gastric cancer recurrent after fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *British journal of cancer*. 2005;92(2):246.
244. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):858-9.
245. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of oncology*. 2009;20(4):666-73.

246. Woynarowski JM, Faivre S, Herzig MC, Arnett B, Chapman WG, Trevino AV, et al. Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Molecular pharmacology*. 2000;58(5):920-7.
247. Schmidt W, Chaney SG. Role of carrier ligand in platinum resistance of human carcinoma cell lines. *Cancer research*. 1993;53(4):799-805.
248. Mamenta EL, Poma EE, Kaufmann WK, Delmastro DA, Grady HL, Chaney SG. Enhanced replicative bypass of platinum-DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer research*. 1994;54(13):3500-5.
249. Extra JM, Espie M, Calvo F, Ferme C, Mignot L, Marty M. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1990;25(4):299-303.
250. Yalçın B, Zengin N, Aydın F, İlhan M, Işıkdöğün 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.
251. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, Özen S, Uğraş S, Türkdöğün K. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. *Van Tıp Dergisi*. 2001;8(1):10.
252. Lee SS, Lee J-L, Ryu M-H, Chang HM, Kim TW, Kang H-J, et al. Combination chemotherapy with capecitabine (X) and Cisplatin (P) as first line treatment in advanced gastric cancer: experience of 223 patients with prognostic factor analysis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2007;37(1):30-7.
253. CILTAS A, Buyukberber S, Topcu TO, Kucukoner M, Uyeturk U, Cihan S, et al. Efficacy and Toxicity of Cisplatin and Capecitabine Combination in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Study by the Anatolian Society of Medical Oncology. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2016;28(4):096-102.
254. Park YH, Lee J-L, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Yang SH, Kim BS, et al. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008;61(4):623-9.
255. Higuchi K, Koizumi W, Yamada Y, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, et al. Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2013.

256. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;358(1):36-46.
257. Değirmencioğlu S, Ünal OÜ, Oktay E. Comparison of oral capecitabine alone versus platinum combinations in elderly metastatic gastric cancer patients. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019;46(3):567-73.
258. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RM, Anderegg MC, et al. The efficacy and safety of first-line chemotherapy in advanced esophagogastric cancer: a network meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(10):djjw166.
259. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth A, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):460-6.
260. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2065-72.
261. Lee J, Lim T, Uhm J, Park K, Park S, Lee S, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Annals of oncology*. 2007;18(5):886-91.
262. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. 2002.
263. YÜCEL B, AKKAŞ EA, Yıllar O, BABACAN N, EREN MF, KAÇAN T, et al. Mide kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi: Tek merkez deneyimi. *Endoskopi Gastrointestinal*.20(1):8-12.
264. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *The lancet oncology*. 2003;4(4):224-32.
265. Kong F, Gao F, Chen J, Zheng R, Liu H, Li X, et al. Elevated serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis for recurrent gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(34):55765.
266. Shimura T, Kitagawa M, Yamada T, Ebi M, Mizoshita T, Tanida S, et al. C-reactive protein is a potential prognostic factor for metastatic gastric cancer. *Anticancer research*. 2012;32(2):491-6.

267. Chen X-F, Qian J, Pei D, Zhou C, Røe OD, Zhu F, et al. Prognostic value of perioperative leukocyte count in resectable gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(9):2818.
268. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery*. 1998;228(4):449.
269. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(7):515-9.
270. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela J, Ruano I, Malats N, Pinol J. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *European Journal of Cancer*. 1996;32(8):1303-9.
271. Caruso RA, Bellocco R, Pagano M, Bertoli G, Rigoli L, Inferrera C. Prognostic value of intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy. *Modern Pathology*. 2002;15(8):831.
272. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(1).
273. Haznedaroğlu Ş. Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde CEA ve CA 19-9 tümör belirleyicilerinin klinik ve tedavideki önemi [Uzmanlık Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1993.
274. Wang Q, Shu X, Dong Y, Zhou J, Teng R, Shen J, et al. Tumor and serum gamma-glutamyl transpeptidase, new prognostic and molecular interpretation of an old biomarker in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(22):36171.
275. Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Saigusa S, Yasuda H, Toiyama Y, et al. Identification of prognostic factors and surgical indications for metastatic gastric cancer. *BMC cancer*. 2014;14:409.
276. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. 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.
277. Kanagavel D, Pokataev I, Fedyanin M, Tryakin A, Bazin I, Narimanov M, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Annals of oncology*. 2010;21(9):1779-85.