



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TANI ANINDA METASTATİK OLAN MİDE KANSERİ  
HASTALARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN VE KLİNİK  
ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Hacer Gözde GÜL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU**

**MALATYA – 2020**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                |      |
|----------------------------------------------------------------|------|
| ÖZET .....                                                     | vi   |
| ABSTRACT.....                                                  | vii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                  | viii |
| TABLolar DİZİNİ.....                                           | ix   |
| ŞEKİLER DİZİNİ.....                                            | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                        | 2    |
| 2.1. Epidemiyoloji.....                                        | 2    |
| 2.2. Etiyoloji.....                                            | 3    |
| 2.2.1. Risk Faktörleri .....                                   | 4    |
| 2.2.1.1. Genetik Risk Faktörleri ve Prekanseroz Durumlar ..... | 4    |
| 2.2.1.2. Diyet.....                                            | 5    |
| 2.2.1.3. Helikobakter Pylori.....                              | 5    |
| 2.2.1.4. Obezite .....                                         | 6    |
| 2.2.1.5. Pernisiyöz Anemi.....                                 | 6    |
| 2.2.1.6. Sosyoekonomik Düzey .....                             | 6    |
| 2.2.1.7. Alkol Kullanımı .....                                 | 6    |
| 2.2.1.8. NSAİD Kullanımı .....                                 | 7    |
| 2.2.1.9. Kan Grubu.....                                        | 7    |
| 2.2.1.10. Sigara Kullanımı .....                               | 7    |
| 2.3. Mide Kanseri Moleküler Patogenezi.....                    | 7    |
| 2.4. Mide Kanseri Sınıflaması.....                             | 8    |
| 2.4.1. Lauren Sınıflaması.....                                 | 9    |
| 2.4.2. WHO Sınıflaması .....                                   | 9    |
| 2.4.3. Borrmann Sınıflaması.....                               | 10   |
| 2.4.4. Ming Sınıflaması .....                                  | 10   |
| 2.4.5. Tümör Lokalizasyonuna Göre Sınıflama .....              | 10   |
| 2.4.6. Diferansiyasyonuna Göre Sınıflama.....                  | 10   |
| 2.5. Klinik Bulgular.....                                      | 11   |
| 2.6. Mide Kanserinde Tanı ve Tarama Yöntemleri.....            | 12   |
| 2.6.1. Endoskopi .....                                         | 12   |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.2. Radyolojik Yöntemler .....                                    | 13 |
| 2.6.2.1 Bilgisayarlı Tomografi.....                                  | 13 |
| 2.6.2.2. Baryumlu Grafler .....                                      | 13 |
| 2.6.3. 18–Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT)..... | 13 |
| 2.6.4. Seroloji .....                                                | 13 |
| 2.7. Evreleme .....                                                  | 14 |
| 2.7.1. Japon Evreleme Sistemi .....                                  | 14 |
| 2.7.2. TNM Evreleme Sistemi .....                                    | 16 |
| 2.8. Tedavi.....                                                     | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                              | 22 |
| 3.1. Hastalar ve Metodoloji.....                                     | 22 |
| 3.2. İstatistiksel Analiz.....                                       | 22 |
| 4. BULGULAR.....                                                     | 23 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                    | 29 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                            | 35 |
| KAYNAKÇA.....                                                        | 37 |
| EKLER.....                                                           | 58 |
| EK-1. Özgeçmiş .....                                                 | 58 |
| EK-2. Etik Kurul .....                                               | 59 |

## TEŐEKKÖR

Tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum değerli çalışma arkadaşlarıma, her daim güler yüzlü, yardım sever ve misafirperver olan onkoloji poliklinik ekibine teşekkür ederim.

Sadece tez sürecinde değil her anımda yanımda olup desteklerini benden esirgemeyen biricik ailem, sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hacer Gözde GÖL  
MART 2020 / MALATYA

## ÖZET

### **Tanı Anında Metastatik Olan Mide Kanseri Hastalarının Demografik Verilerinin ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi**

**Amaç:** Bu çalışmada; tanı anında metastatik olan mide kanseri hastalarının demografik verileri ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda mide kanseri tanısı ile takip edilen hastaların verileri incelendi. Lenfoma, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastalar çalışma dışı tutuldu. Tanı anında metastatik olan ve patoloji preparatları merkezimizde mevcut olan 154 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen 154 hastada yaş, cinsiyet, ilk metastaz yeri, histolojik tip, tümör evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, tutulan lenf nodu sayısı, patolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, Cerb B2 pozitifliği, beyin metastazı varlığı, tanı anında bakılan hemogram ve biyokimya değerleri, uygulanan tedavi yöntemleri verileri değerlendirildi.

**Bulgular ve Sonuç:** Hastaların %74,7'si (n=115) erkek, %25,3'ü (n=39) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 68 (min:18, max:97) idi. Erkek ve kadınların ortalama yaşları benzerdi (67 vs 69 p=0.688). Hastaların tanı aldığı anda bakılan ortalama hemoglobin değeri 11,6 gr/dl, ortalama LDH değeri 236,5 ıu/l, ortalama albümin değeri 3,2 gr/dl idi. Tümör yerleşimi en sık proksimal bölgede idi (%57,8). En sık görülen histolojik alt tipi intestinal idi (%59,5). Vakaların %42,8'i (n=27) grade 4, %36,6'sı (n=23) grade 3'tü. Vakaların %42,5'i az, %23,4'ü orta, %23'ü iyi diferansiye idi. Vakaların, %4,3'ünde cerb B2 reseptör pozitifliği mevcuttu. Vakaların %95'inde lenfovasküler, %88'inde perinöral invazyon vardı. İlk metastaz yeri, vakaların %63,6'sında karaciğer, %24,7'sinde periton, %5,8'inde akciğer, %2,6'sında over, %1,9'unda kemik, %1,3'ünde diyafragmadır. Tüm vakalar için ortalama sağ kalım süresi 8 ay, ortalama izlem süresi ise 8,1 ay olarak hesaplanmıştır. Düşük serum albümin düzeyi (<3.5 mg/dl), yüksek serum LDH düzeyi (>250 ıu/l) ve anemi (Hb<10 mg/dl) ile genel sağ kalım (OS) istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır, p değerleri sırasıyla 0.01, 0.01 ve 0.03'tür. Ayrıca, progresyonsuz sağ kalım (PFS) düşük albumin düzeyi (<3.5 mg/dl) ve yüksek serum LDH düzeyi (>250 ıu/l) ile istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır, p değerleri sırasıyla 0.05 ve 0.03'tür. Anemi ile anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.06).

**Anahtar Kelimeler:** metastatik mide kanseri, demografik veriler, cerb B2

## ABSTRACT

### **Retrospective Analysis of Demographic Data and Clinical Properties of Stomach Cancer Patients Whom Metastatic At Time of Diagnosis**

**Purpose:.** On this study; It was aimed to examine the demographic properties and clinical features of stomach cancer patients who was metastatic at time of diagnosis retrospectively.

**Material and Method:** In this study, the data of patients who were followed up with the diagnosis of stomach cancer in Inonu University Medical Faculty Medical Oncology Department between 01.01.2010-31.12.2019 were examined. Patients diagnosed with lymphoma, gastrointestinal stromal tumor and neuroendocrine tumor (NET) were excluded from the study. Totally 154 patients who were metastatic at the time of diagnosis and whose pathology preparations were available in our center were included in the study. Age, gender, first place of metastasis, histological type, tumor stage, lymphovascular and perineural invasion presence, number of invaded lymph nodes, pathological type, degree of differentiation, cerb B2 positivity, presence of brain metastasis, hemogram and biochemistry values at the time of diagnosis and the treatment methods applied were evaluated in 154 patients included in the study.

**Results and Conclusion:** Totally 74.7% (n = 115) of the patients were male and 25.3% (n = 39) were female. The median age of the patients was 68 (min: 18, max: 97). The median age of men and women was similar (67 vs 69 p = 0.688). The mean hemoglobin value was 11.6 g/dl, the average LDH value was 236.5  $\mu$ l/l, and the mean albumin value was 3.2 g/dl at time of diagnosis. The most common tumor location was at the proximal region (57.8%). The most common histological subtype was intestinal (59.5%). Totally 42.8% (n = 27) of the cases were grade 4, 36.6% (n = 23) of grade 3. Totally 42.5% of the cases were low, 23.4% were moderate, 23% were well differentiated. Cerb B2 receptor positivity was present in 4.3% of the cases. 95% of cases had lymphovascular and 88% had perineural invasion. The first place of metastasis is liver in 63.6% of cases, peritoneum in 24.7%, lung in 5.8%, ovaries in 2.6%, bone in 1.9%, diaphragm in 1.3% of cases. The median survival time for all cases was calculated as 8 months and median follow-up time was 8.1 months. With low serum albumin level (<3.5 mg / dl), high serum LDH level (> 250  $\mu$ l/l) and anemia (Hb <10 mg / dl), overall survival (OS) decreases statistically significantly, p values are 0.01, 0.01, respectively. In addition, progression-free survival (PFS) decreases statistically significantly with low albumin level (<3.5 mg/dl) and high serum LDH level (> 250  $\mu$ l/l), p values are 0.05 and 0.03, respectively. There was no significant difference with anemia (p=0.06).

**Keywords:** Metastatic gastric cancer, demographic data, Cerb B2

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| <b>AJCC</b>     | : American Joint Committee on Cancer        |
| <b>5-FU</b>     | : Fluorourasil                              |
| <b>BT</b>       | : Bilgisayarlı Tomografi                    |
| <b>CA 19.9</b>  | : Karbonhidrat Antijeni 19.9                |
| <b>CA 72.4</b>  | : Karbonhidrat Antijeni 72.4                |
| <b>CEA</b>      | : Karsinoembriyonik Antijen                 |
| <b>DCF</b>      | : Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil         |
| <b>EBV</b>      | : Epstein Barr Virüs                        |
| <b>ECF</b>      | : Epirubisin-Sisplatin-Fluorourasil         |
| <b>ECOG</b>     | : Eastern Cooperative Oncology Group        |
| <b>EGFR</b>     | : Epidermal Growth Factor Receptor          |
| <b>FAP</b>      | : Familial Adenomatöz Polip                 |
| <b>GİST</b>     | : Gastrointestinal stromal tümör            |
| <b>GLOBOCAN</b> | : Global Kanser İstatistik                  |
| <b>HDGC</b>     | : Herediter Difuz Gastric Cancer            |
| <b>HER 2</b>    | : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  |
| <b>HIGC</b>     | : Herediter Intestinal Gastric Cancer       |
| <b>HP</b>       | : Helikobakter Piloni                       |
| <b>KT</b>       | : Kemoterapi                                |
| <b>LAP</b>      | : Lenfadenopati                             |
| <b>LDH</b>      | : Laktat Dehidrogenaz                       |
| <b>MEN-1</b>    | : Multipl Endokrin Neoplazi 1               |
| <b>MSI</b>      | : MikroSatellit Instabilitesi               |
| <b>MMR</b>      | : Miss Match Repair                         |
| <b>NSAİD</b>    | : Non Steroid Anti İnflamatuar Drugs        |
| <b>OS</b>       | : Genel (overall) sağkalım                  |
| <b>PFS</b>      | : Progresyonsuz (progression free) sağkalım |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                              | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Japon Evreleme Sistemi.....                       | 15                     |
| <b>Tablo 2.2.</b> Japon Evreleme Sistemine Göre Evreler .....       | 16                     |
| <b>Tablo 2.3.</b> TNM Evreleme Sistemi .....                        | 16                     |
| <b>Tablo 2.4.</b> TNM Klinik Evreleme .....                         | 17                     |
| <b>Tablo 2.5.</b> TNM Patolojik Evreleme.....                       | 18                     |
| <b>Tablo 4.1.</b> 1. Sıra Kemoterapi Rejimleri ve Frekansları ..... | 24                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> 2. Sıra Kemoterapi Rejimleri ve Frekansları ..... | 25                     |
| <b>Tablo 4.3.</b> 3. Sıra Kemoterapi Rejimleri ve Frekansları ..... | 25                     |



## ŞEKİLER DİZİNİ

| <u>Şekil No</u>                                    | <u>Sayfa No</u> |
|----------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 4.1. LDH düzeyi ile OS ilişkisi .....        | 26              |
| Şekil 4.2. Albumin düzeyi ile OS ilişkisi .....    | 26              |
| Şekil 4.3. Anemi ile OS ilişkisi .....             | 27              |
| Şekil 4.4. Albümin düşüklüğü ile PFS ilişkisi..... | 27              |
| Şekil 4.5. LDH düzeyi ile PFS ilişkisi.....        | 28              |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya genelinde en sık görülen 5. kanser ve mortalitesi en yüksek olan 3. kanserdir (1). Dünya genelinde 2018 yılında bir milyon yeni vaka saptanmıştır ve mide kanseri 783.000 ölüme (her 12 ölümden 1'ine karşılık gelmekte) neden olmuştur (2). İnsidans ve mortalitenin %70'i gelişmekte olan ülkelere aittir (3). Son yıllarda uygulanan yeni tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, mide kanseri hastalarının prognozu kötü seyretmektedir, 5 yıllık sağkalım oranları çoğunlukla % 30'un altındadır (4).

Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (5). Çoğunlukla mide kanseri belirtileri arasında kilo kaybı (%20-60), halsizlik, iştahsızlık (%5-40), epigastrik ağrı (%62-91), yorgunluk, yemeklerden sonra şişkinlik ve üst abdominal rahatsızlık şikayeti, bulantı, kusma (%6-40), mide yanması ve buna benzer spesifik olmayan belirtiler vardır. Hastaların %4-17'si asemptomatik olabilmektedir (6). Genellikle, mide kanseri, asemptomatik veya klinik olarak non-spesifik belirtiler ile prezente olduğundan birçok hasta ileri evrede tanı almaktadır.

Bu çalışmada, tanı anında metastatik olan mide kanseri tanılı hastaların demografik verileri ve çeşitli klinik, biyokimyasal ve patolojik parametrelerinin tedavi şekli ve hasta prognozuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri, dünya ve Türkiye’de en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan kanserler arasındadır. Dünya genelinde 2018 yılı verilerine göre mide kanseri 5. en sık görülen kanserdir ve 3. En yüksek mortalite oranına sahiptir. Yıllık mide kanseri insidansı yaklaşık 1 milyon vaka (tüm kanser vakalarının % 5.7’si), mortalitesi yaklaşık 783.000 (tüm kanser ölümlerinin %8.2’si) vakadır (7). Mide kanseri insidansı ve mortalitesi azalma eğiliminde olsa da halen mide kanseri, kanser ilişkili mortalitenin en sık sebeplerinden biri olduğundan önemli bir global sağlık yüküdür (8). Avrupa ve Amerika gibi batı ülkelerde mide kanseri hastalarının 2/3’ü ileri evrede tanı almaktadır. Bu durum da mide kanseri prognozunun kötü olmasına sebep olmaktadır.

Mide kanseri genellikle kardiyak ve non-kardiyak mide kanseri olarak iki türe ayrılır. Kardiyak mide kanseri gastroözofageal bileşke yakınında görülürken, non-kardiyak mide kanseri midenin alt kısmında görülür. Global olarak, özellikle Doğu Asya bölgesinde non-kardiyak mide kanseri daha yaygındır. Non-kardiyak mide kanserleri intestinal veya difüz tiptedir. İntestinal tip non-kardiyak mide kanseri erkek ve yaşlı hastalarda daha sık iken, difüz tip non-kardiyak mide kanseri kadın ve erkeklerde tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Difüz tipte non-kardiyak mide kanseri intestinal tip non-kardiyak mide kanserine göre daha hızlı ilerlemektedir ve prognozu daha kötü seyretmektedir (8).

Mide kanseri görülme sıklığı dördüncü dekattan itibaren artmakta ve altı-yedinci dekatta en üst seviyeye ulaşmaktadır (9). İnsidansın yanında mide kanseri mortalitesi de yaş ile artmaktadır (10). Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir. (5). Erkekler arasında mide kanseri İran, Türkmenistan gibi Batı Asya ülkelerinde en sık tanı alan ve en ölüme en sık neden olan kanser türüdür (1).

Mide kanseri sıklığı dünya genelinde coğrafik bölgelere göre değişmektedir. En sık olarak Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika’da görülmektedir. Afrika ve Kuzey Amerika’da genellikle en az sıklıkla görülmektedir. Mide kanseri vakalarının 2/3’ü gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (11). Mide kanseri sıklığı buzdolabına ulaşımın dolayısıyla da taze meyve sebzeye ulaşımın artması, tuzlanarak saklanan besinlerin tüketiminin azalması gibi faktörler neticesinde dünyanın birçok bölgesinde

azalmıştır (12). Japonya’da mortalite oranları tarama yöntemi olarak fotoflorografinin kullanılmasıyla azalmaktadır (13).

## 2.2. Etiyoloji

Mide kanseri multifaktöryel bir hastalık olup, mide kanserinin oluşumunda hem genetik hem de çevresel faktörler rol almaktadır. Mide kanseri için primer risk faktörü H. pylori enfeksiyonudur. Ek risk faktörleri coğrafi konum, yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, sosyoekonomik durum, diyetel faktörler ve genetikdir. Diyet modifikasyonu ve taramalar gibi birincil ve ikincil korunma stratejileri mide kanseri riskini azaltmak için önemli önlemlerdir (8).

Mide kanserine olan genetik yatkınlık çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bazen mide kanserine sebep olan genetik temel açıklanamasa da, kesin risk faktörü olduğu açıklanmış genetik durumlar mevcuttur. Örneğin mide kanserinin Li fraumeni sendromu, herediter nonpoliposis kanser sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, herediter diffüz gastrik kanser sendromu gibi genetik kanser Sendromlarına eşlik edebilen türleri olduğu bilinmektedir (14).

Birçok göçmen hastalarla yapılan çalışmada mide kanseri insidansındaki bölgesel farklılıklarda güçlü çevresel etkenler olduğu gösterilmiştir. Örneğin, mide kanseri insidansı Hawai’ye göçen 1. Jenerasyon Japonlarda, Japonya’da yaşayan Japonlara göre daha azdır. Ayrıca Hawai’de doğan 2. Kuşak Japonlarda mide kanseri insidansı daha da azalmakla beraber halen ev sahibi beyazlara kıyasla daha yüksekti (15).

H.pylori mide kanseri için ana çevresel risk faktörlerinden biridir (16). H. pylori prevalansı mide kanseri insidansı ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca tuzlanarak muhafaza edilen besinlerin tüketimi, meyveden fakir beslenme biçimi mide kanseri riskini artırırken alkol tüketimi ve aktif sigara içicisi olmak kanıtlanmış risk faktörleridir (17,18).

Meyve ve sebze tüketiminin Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da yapılan birçok vaka kontrollü çalışmada mide kanserinden koruyucu olduğu bulunmuştur (19,20). Taze meyve ve sebze, C vitamini ve yeşil çay tüketiminin mide kanseri, özellikle erkeklerde daha sık görülen distal mide kanseri, riskini azalttığı Japonlarda yapılan dört kohort çalışmasının total veri analizi sonunda saptanmıştır (21).

### 2.2.1. Risk Faktörleri

#### 2.2.1.1. Genetik Risk Faktörleri ve Prekanseroz Durumlar

Birçok çalışmada mide kanserine olan genetik yatkınlık gösterilmiştir. Mide kanseri riski birinci derece yakınlarında mide kanseri görülmüş kişilerde üç kata kadar artmaktadır (22). Mide kanseri beyaz ırka göre siyah ırkta daha sık görülmektedir (23). Herediter mide kanseri, herediter diffüz (HDGC) ve herediter intestinal tipte mide kanseri (HIGC) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. HDGC, otozomal dominant geçiş ile kalıtım gösteren, HIGC' ye göre daha erken yaşta görülen, taşlı yüzük hücreli patolojik tipte diffüz mide kanseri gelişimiyle karakterize olan herediter bir bozukluktur. HDGC'li ailelerin %25'inde e cadherin mutasyonu görülmektedir (24). Kadınlarda artmış lobüler meme karsinomu riski bulunmaktadır. HIGC ise, otozomal dominant kalıtılan ve proksimal fundik gland polipozis zemininde gelişen bir sendromdur.

Mide kanseri birçok genetik kanser sendromuna eşlik edebilmektedir. Örneğin, Familial adenomatöz polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolon kanseri) ve juvenil polipozis sendromları herediter mide kanserine yatkınlık yapmaktadırlar (14). Familial adenomatöz polipozis, APC tümör supresör genindeki germline mutasyon sonucu oluşmaktadır. Bu sendromda mide kanseri nadir olmakla beraber en sık fundik gland polipleri görülür (25). Peutz-Jeghers sendromu, otozomal dominant geçişli hamartomatöz polipler, hiperpigmentasyon, ve artmış malignite riski ile prezente olmaktadır. STK11 gen mutasyonu görülmektedir. Mide kanseri de dahil olmak üzere birçok kansere yatkınlık artmıştır (26). Li-Fraumeni, TP53 mutasyonu sonucunda gelişen ve herediter difüz tipte mide kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserin artmış sıklıkla görüldüğü bir sendromdur (27). Lynch sendromu, PMS1, PMS2, MSH2, MSH6 ve MLH1 mismatch tamir genlerinde germline mutasyon gelişmesi sonucunda mikrosatellit instabilitesi görülen tümörlerin gelişmesiyle karakterizedir. İntestinal tipte mide kanserine yatkınlık artmıştır (28). Juvenil polipozis sendromu, SMAD4 mutasyonu olan hastalarda büyük kolon polipleri ve gastrik polip oluşumu ile karakterizedir. Mide kanseri insidansı artmıştır (29).

İntestinal metaplazi prevalansı mide kanseri gelişimi açısından yüksek riskli toplumlarda artmıştır ve prekanseröz bir durum olarak kabul edilmektedir. Derecelerine göre hafif, orta, ağır displazi görülen vakalar için kansere ilerleme riskleri sırasıyla %21,

%33 ve %57 'dir (30). 1979-2011 yıllarında İsveç'te kanser dışı endikasyonlarla gastroendoskopi uygulanan ve biyopsi alınan 405.172 hastanın katılımıyla yapılan bir kohort çalışmasında displazi ve intestinal metaplazinin mide kanseri riskini önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Sonraki 20 yıl içinde mide kanseri görülme riskinin, alınan biyopside normal mukoza görülen 256 hastada 1, gastrit saptananlarda 85 hastada 1, atrofik gastrit saptananlarda 50 hastada 1, intestinal metaplazi saptananlarda 39 hastada 1, displazi saptananlarda 19 hastada 1 olduğu bulunmuştur (31).

#### **2.2.1.2. Diyet**

Tuz tüketiminin fazla olması, konserve ürünlerin ve tütülenmiş yiyeceklerin tüketiminin gastrik prekanseröz lezyonlardan mide kanseri gelişim riskini artırdığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Tuz ve tuzlu besinlerin mide mukozasında meydana getirdiği hasarın H.pylori ile enfeksiyon riskini artırdığı böylece prekanseröz durumların gastrik kansere ilerleyişini hızlandığı düşünülmektedir (32).

Kırk üç çalışmanın incelendiği bir meta-analizde kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri tüketiminin gastrik kanser riskini artırdığı ancak beyaz et tüketiminin mide kanseri riskini azaltabileceği saptanmıştır (33).

Yapılan birçok çalışmada meyve ve sebze tüketiminin mide kanseri de aralarında olmak üzere gastrointestinal malignitelerden koruyucu olduğu gösterilmiştir. Seksen sekiz çalışmanın dahil edilmesiyle yapılan bir analizde lahana, brokoli, lahana gibi turpgillerden olan sebzelerin 75 gr/gün tüketiminin gastrointestinal kanser riskinde %7'lik azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (34).

Lifli besinlerin tüketimi de mide kanseri riskini belirgin olarak azaltmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında en yüksek ve en düşük diyetel lif alımı karşılaştırılmış ve mide kanseri riski için odds ratio 0.58 olarak hesaplanmış. Ayrıca 10 gr/gün lifli besin tüketiminin mide kanseri görülme riskini %44 azalttığı görülmüştür (35).

#### **2.2.1.3. Helikobakter Pylori**

Helikobakter pylori (Hp), flagellalı, gram negatif, spiral şekilli bir basildir. Katalaz, üreaz ve oksidaz enzimlerini üretebilme seçici olarak midede çoğalma özelliklerine sahiptir. H. Pylori ile enfekte olan hastaların az bir kısmında mide kanseri gelişse de H. Pylori kaynaklı gastrit mide kanseri gelişimi için tek başına en güçlü risk

faktörüdür. Karsinojenik risk suşa özgü bakteri özellikleri, konakçı cevabı ve/ya konak ile mikrop arasındaki özgül etkileşim ile modifiye olmaktadır (36).

Helikobakter pylori eradikasyonundan sonra uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımının N-nitrozamin bileşikleri oluşturarak mide kanseri gelişimine neden olduğu son yayınlarda gösterilmiştir (37).

#### **2.2.1.4. Obezite**

On çalışmadan toplam 9492 mide kanseri hastasının incelendiği bir meta-analizde vücut kitle indeksi 25'ten büyük hastalarda kardiya yerleşimli mide kanseri gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (38). Ayrıca bir başka çalışmada obezitenin gastrektomi yapılmış evre 2/3 mide kanseri hastalarında uzun vadede kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

#### **2.2.1.5. Pernisiyöz Anemi**

Pernisiyöz anemi, parietal hücrelerinde bulunan Hidrojen-Potasyum ATPaz enzimine karşı oluşan antikorlar neticesinde oluşan otoimmün bir kronik atrofik gastrittir. Parietal hücre kaybı nedeniyle oluşan aklorhidri hipergastrinemi ve hiperplaziye sebep olmaktadır. Bir meta- analize göre pernisiyöz anemi intestinal tipte mide kanseri sıklığında rölatif olarak 6 kat artışa neden olmaktadır (40).

#### **2.2.1.6. Sosyoekonomik Düzey**

Düşük sosyoekonomik düzey birçok hastalıkta olduğu gibi mide kanserinde de daha yüksek risk ve artmış insidans ile ilişkilidir (41). Düşük sosyoekonomik düzeyin artmış Helikobakter enfeksiyonu aracılığıyla mide kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (42). Yeterli taze meyve ve sebze tüketimi içerdikleri antioksidan maddeler sayesinde mide kanserinde koruyucudur (43). Sosyoekonomik düzeyi kısıtlı olan toplumlarda taze meyve sebzeye ulaşımın kısıtlı olması ve buzdolabı kullanımının yaygın olmaması sebebiyle artan enfeksiyöz etkenler nedeni ile mide kanseri daha sık görülebilmektedir (44).

#### **2.2.1.7. Alkol Kullanımı**

Alkol, WHO tarafından tip 1 karsinojen olarak belirlenmiştir. Gastrointestinal sistem kanserleri arasında özefagus, karaciğer ve kolon kanserleri ile alkol arasındaki ilişki net iken mide ve pankreas kanseri ile olan ilişki tartışmalıdır. Ancak son veriler orta

düzy alkol tüketiminin özefagus ve kolon kanseri riskini artırdığını, ağır alkol tüketiminin ise mide ve pankreas kanseri riskini artırdığını göstermektedir (45).

#### **2.2.1.8. NSAİD Kullanımı**

Aspirin ve non-aspirin NSAİD kullanımı non-kardiya mide kanseri gelişim riskinde %36 azalma ile ilişkili bulunmuştur (46). Ancak optimal doz ve süre için henüz fikir birliği yoktur. NSAİD'lerin ( hem nonselektif hem de COX-2 selektif olanların ) epitel hücrelerinde apoptozu uyarıp anjiogenezi kontrol altına alarak karsinogenezi suprese ettikleri düşünülmektedir (47).

#### **2.2.1.9. Kan Grubu**

Kan grubu A ve AB olan kişilerde mide kanseri riski artmıştır (48). Ayrıca kan grubu O olan kişilerde daha az mide kanseri görüldüğü meta-analiz çalışmalarında gözlenmiştir(49) .

#### **2.2.1.10. Sigara Kullanımı**

Sigara kullanımı hastanın diğer özelliklerinden bağımsız olarak evrensel bir risk faktörüdür (50). Sigara kullanımı displazi ve metaplaziye neden olarak ve nitrozo bileşikleri aracılığıyla mide kanseri riskini artırmaktadır (51).

### **2.3. Mide Kanseri Moleküler Patogenezi**

Mide kanseri moleküler ve histolojik olarak birçok alt türe sahiptir ve heterojen bir gruptur. Tümör seyrinin anlaşılması, prognoz öngörülebilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin kullanılabilmesi için mide kanserinin moleküler özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Mide kanserleri, moleküler patogeneze göre Kanser Genom Atlas konsorsiyumu (TCGA)'nce dört gruba ayrılmıştır (52). İlki prognozu en iyi olan EBV (Ebstein Barr Virüs) pozitif grup, 2.'si tekrarlayan DNA dizilerinde mutasyonların birikme eğilimi olan yüksek mikrosatellit instabilitesi (MSI) olan grup, 3.'sü prognozu en kötü olan genomik stabil grup ve 4.'sü kromozomal instabilitesi olan gruptur.

EBV pozitif mide kanserlerinde PIK3CA geninde yüksek sıklıkta mutasyon saptanmıştır. Ayrıca, PD-1, PDL-1 ve JAK2 genini içeren kromozom bölgesinin daha aktif çalıştığı görülmüştür. EBV pozitif mide kanserinin tedavisinde JAK2 inhibitörleri ve PD-L1/2 antagonistlerinin işe yarayabileceği düşünülmektedir (53).



Mikrosatellit instabilitesi olan grupta hipermutasyon ve MLH1 gen downregülasyonu görülmektedir. TCGA'ya göre mide kanserinin %22'si mikrosatellit instabilite (MSI) sonucu oluşmaktadır. MSI yolu, MSH6, MSH2, MLH1, PMS2 gibi DNA hatalı eşleşme tamir genlerinin üretiminden sorumludur. MSI ilişkili mide kanserleri genellikle ileri yaş ve kadın cinsiyette sık görülmesi, genellikle distal mide ve daha az lenf nodu tutulumu, intestinal tip histoloji ve düşük TNM evresi, iyi prognoz ile karakterizedir ve diğer mide kanseri tiplerinden farklı seyir göstermektedir (54). MSI durumu diğer faktörlerden bağımsız olumlu bir prognostik faktördür (55). Mikrosatellit instabilitesinin kansere dönüşümünde, DNA tamir genlerinin (MMR) somatik mutasyon veya aşırı metilasyon ile inaktivasyonu rol oynamaktadır. Tamir mekanizması bozulsa bile replikasyon devam eder ve değişken uzunlukta çok sayıda allel varlığı ile karakterize MSI gelişir (56). Mikrosatellitte gelişen frameshift mutasyonları, sağlıklı doku ve tümör dokusundan DNA ekstraksiyonu ve polimeraz zincir reaksiyonuyla (PCR) ile tanımlanabilir. Test, MSI high, low ve stabil olarak rapor edilmektedir.

Genomik stabil olan mide kanserleri, diffüz ve genellikle diploid tiptedir. CDH1 mutasyonu görülmektedir (53).

Kromozomal instabil mide kanserinde, p53 mutasyonu ve reseptör tirozin kinaz amplifikasyonu ve belirgin anöploidide görülmektedir (53).

#### **2.4. Mide Kanseri Sınıflaması**

Mide kanserinin büyük bir kısmını adenokarsinomlar oluşturduğundan mide kanseri ifadesi genellikle adenokarsinomu ifade etmektedir. Mide adenokarsinomları erken ve ileri mide kanseri olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken mide kanseri, lenf nodu invazyonundan bağımsız olarak mukoza ve submukozaya sınırlı olarak tanımlanmıştır. İleri mide kanseri ise morfolojik görünümüne göre polipoid, ülser-iyi sınırlı, ülser infiltratif ve difüz infiltratif olarak 4'e ayrılmaktadır. Beş yıllık sağkalım oranı erken mide kanserlerinde %85-100 iken ileri mide kanserinde sadece %5-20'dir (57). Mide kanseri lokalizasyonlarına, histolojik morfolojilerine göre ve makroskopik görünümüne göre de sınıflanmaktadır. Dünya genelinde en çok Lauren histolojik sınıflama sistemi kullanılmaktadır.

#### **2.4.1. Lauren Sınıflaması**

En sık kullanılan ve daha sade olan Lauren sınıflamasına göre mide kanserleri difüz ve intestinal tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Çok küçük bir hasta grubunda difüz ve intestinal tip bir arada bulunabilir. Buna mixed tip denilmektedir.

Her iki türün farklı etiyolojik, genetik, patolojik, epidemiyolojik özellikleri vardır (58). İntestinal tip mide kanseri: Büyük çapta tümör kitleleri oluşturmaya meyillidir. Kolon ve özefagus adenokarsinomlarında olduğu gibi diferansiye olmuş glandüler yapılardan meydana gelir. Karakteristik olarak çıkıntılar yaparak büyürler ve ülserle tümör, ekzofitik kitleler oluştururlar. Kadınlara göre sıklığı erkeklerde 2 kat daha fazladır. Adenom ve displazi gibi prekanseröz lezyonlardan gelişirler (59). Mide kanseri için yüksek riskli olan toplumlarda genellikle intestinal tip mide kanseri görülmektedir (60).

Difüz tip mide kanseri: İnfiltratif tarzda büyüyen ve müsin granülleri bulunan hücrelerden meydana gelir. Müsin vakuollerin nukleusu kenara itmesi ile taşlı yüzük görünümü oluşur. Bu hücrelerin tek veya küçük gruplar şeklinde mide duvarını geçmesiyle gross olarak kitle görünümü olmayabilir. Ancak dezmozplastik reaksiyon sonucunda mide duvarı sertleşip mide kıvrımlarında düzleşme meydana gelir. Bu görünümü ile mataraya benzeyen mideye linitis plastica denilmektedir (59). Difüz mide kanseri kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. İntestinal tipe göre daha erken yaşta görülür. Difüz tip mide kanserinin prognozu daha kötüdür (61).

#### **2.4.2. WHO Sınıflaması**

2010 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması tüm histopatolojik sınıflamalar arasında en ayrıntılı olanıdır. WHO sınıflandırması adenokarsinom yanında daha az görülen diğer tip mide kanserlerini de içermektedir (62). Mide adenokanserleri WHO sınıflamasına göre başlıca papiller, tübüler, taşlı yüzük hücreli(mixed) ve müsinöz tip olmak üzere dörde ayrılmaktadır. En sık tübüler adenokarsinom görülmektedir. Ardından papiller ve müsinöz tipler gelmektedir. Papiller adenokarsinomlu hastalar tanı anında yaşça daha büyük olma ve daha fazla metastaz yapma eğiliminde olduğundan kötü prognoza sahiptir. Ayrıca papiller adenokarsinom genellikle midenin proksimal kısmından köken almaktadır (63).

#### **2.4.3. Borrmann Sınıflaması**

Borrmann kalsifikasyonuna göre mide kanserleri tip 1: polipoid tümör, tip2: sınırları belirgin ülserle tümör tip3: sınırları belirsiz ve infiltrat olmuş ülserle tümör, tip4: difüz infiltrat eden tümör olarak 4'e ayrılmaktadır. Bormann tip1-2 tümörler iyi sınırlı yani lokalize iken, tip3-4 tümörler difüz infiltratiftir (64).

#### **2.4.4. Ming Sınıflaması**

Ming sınıflama sistemi lezyonun büyüme paternine dayanır. Bu sınıflamaya göre mide kanseri expansif ve infiltratif olarak ikiye ayrılmıştır. Ming'e göre expansif tip intestinal metaplazi zemininde gelişirken, infiltratif tip tek tek hücrelerden gelişmektedir (65). Ming sınıflaması basit ve klinik olarak kullanışlı olsa da mevcut çoğu çalışma bağımsız prognostik faktör olarak tanımlayamamıştır (66).

#### **2.4.5. Tümör Lokalizasyonuna Göre Sınıflama**

Mide kanseri yerleşim yerine proksimal ve distalde yer alabilir. Kardiyadan köken alan mide kanseri proksimal, kardiya distalinden köken alanlar ise distal mide karsinomu olarak adlandırılır. Gastrik kardiya squamokolumnar bileşkenin hemen distalinde yer alan 0.1-1 cm'lik alandır. Günümüzde distal ve proksimal mide kanserleri farklı klinik ve epidemiyolojik özellikleri olan 2 farklı antite olarak kabul edilmektedir (67). Kardiya adenokanserleri non-kardiya mide kanserinden farklı olarak son birkaç on yılda artmış sıklıkta, özellikle sanayileşmiş toplumlarda daha sık görülmektedir. Gastroözefagial reflü hastalığı ile ilişkili iken, H. pylori enfeksiyonu ile ilişkisi yoktur. Ayrıca kardiya adenokanserleri derin gastrik duvar tutulumu ve daha fazla lenf nodu invazyonu yapması nedeniyle distal tip mide kanserine göre daha kötü prognozludur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık sağ kalım oranı proksimal ve distal mide kanserleri için sırasıyla %14 ve %26'dır (68).

#### **2.4.6. Diferansiyasyonuna Göre Sınıflama**

Glandüler tübül diferansiyasyonu ve sitoplazmadaki mukus miktarı gibi iki morfolojik özelliğe göre mide kanserleri az, orta ve iyi diferansiye olmak üzere üçe ayrılır (69).

Metaplastik intestinal epitele benzeyen iyi gelişmiş bez yapıları olan tümörler iyi diferansiye; bez yapıları düzensiz, tek tek duran ve küçük gruplar oluşturan tümörlere ise

az diferansiye olarak adlandırılır. İyi ve az diferansiye grup arasında kalan tümörler orta derece differansiye olarak adlandırılır (65).

## **2.5. Klinik Bulgular**

Mide kanseri hastaları, erken evrelerdeki yakınmaları nonspesifik olduğundan ancak tarama programı veya gastrik şikayetler sonucunda yapılan endoskopi ile tanı alabildiğinden genellikle ileri evrede tanı almaktadır. Özellikle kilo kaybı, erken doyma gibi alarm semptomlarının olmayışı genç hastalarda tanı konulmasını geciktirmektedir (70). Mide kanserinin klinik bulguları hastalığın evresi ve tümörün yerleşim yeri ile yakından ilişkilidir. Erken evrede en sık yakınma dispepsi iken ileri evrede genellikle kilo kaybı, erken doyma ve yiyeceklerden bağımsız karın ağrısı görülmektedir (71). Eğer hastalık yaygın ise asit, anoreksi, kilo kaybı gibi sistemik bulgular da gözlenebilir. Hatta gecikmiş vakalarda hasta uzak metastaz bulguları ile başvurabilir (72).

Mide kanserinde klinik bulgular tümörün yerleşimine göre de değişmektedir. Örneğin kardiyadaki tümörler genellikle yutarken takılma hissine neden olurken preplorik bölgedeki tümörler bulantı ve kusmaya neden olurlar (73). Eğer ülserasyon varsa kanama ve perforasyon görülebilir. Eğer tümör mide çıkışını tıkiyorsa kusmaya sebep olabilir (72). Gizli gastrointestinal sistem kanaması ve demir eksikliği anemisi sık görülmektedir. Ancak aşikar gastrointestinal kanama hastaların %20'sinden azında görülmektedir (74).

Fizik muayenede de hastalığın yaygınlığı, tümörün yerleşimi ve büyüklüğüne göre epigastrik bölgede palpable kitle ve hassasiyet, sol supraklaviküler lenf nodu için Virchow, umbilikus etrafındaki lenf nodu için Sister Mary Joseph, sol anterior lenf nodu için Irish nodülü gibi özel isimlendirmeleri olan lenfadenopatiler, rektal tuşede hissedilebilen ve rektovezikal fossada tümör olması anlamına gelen blumner rafı, asit, karaciğer metastazı durumunda hepatomegali gibi bulgular gözlenebilir (75). Ayrıca mide kanserine spesifik olmamakla beraber, Leser Trelat Bulgusu olarak adlandırılan difüz seboreik keratoz da paraneoplastik cilt tutulumu olarak fizik muayenede gözlenebilir (76).

## **2.6. Mide Kanserinde Tanı ve Tarama Yöntemleri**

### **2.6.1. Endoskopi**

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi biyopsi alınması ve histopatolojik incelemesine olanak verdiği için en önemli tanı koyma ve tarama yöntemlerinden birisidir. Erken mide kanserinde görülebilen yüzeysel mukoza rengi ve yapısındaki hafif değişimler bile yüksek çözünürlüklü endoskop ile fark edilebilmektedir. Ayrıca tümörün yeri de endoskopi ile lokalize edilebilmektedir (77,78). Eğer midede erken evre kanser olduğu düşünülen bir lezyon varsa 1962 yılında Japon Endoskopi Cemiyeti'nin bildirdiği ve tüm dünyada kabul gören sınıflandırmaya göre, eğer ilerlemiş mide kanseri olduğu düşünülüyorsa Borrmann Sınıflamasına göre karar verilir (79). Endoskopik biyopsi yaklaşık %80 oranında doğru netice vermektedir. Fırçalama yöntemi ile bu oran %95 'e kadar çıkmaktadır. Çapı 2 cm'den büyük adenomatöz poliplerin yarısından çoğunda malignite görülebildiğinden 2-4 yıllık aralar ile takip edilmeleri ve büyük olanların endoskopik yolla eksize edilmeleri önerilmektedir. Endoskopide görülen tüm lezyonlardan sensitivitesi %98'lere kadar artırdığı için en az 7 biyopsi alınmalıdır (80). Japonya ve uzak doğuda erken evre mide kanserleri tüm mide kanserlerinin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. Endoskopinin daha yaygın kullanılmasıyla da mide kanseri tanısı erken evrede konulabilmektedir (81).

Mide kanserinin sık görüldüğü ve mide kanseri açısından yüksek riskli olan Japonya gibi ülkelerde başarılı kitlesel taramalar sayesinde mide kanserli hastaların önemli bir kısmı erken evrede tanı almaktadır. Ayrıca endoskopi ile Helikobakter pylori tanısı ve eradikasyonu arttığından mide kanseri insidansının azalmasına katkısının olduğunu gösteren çalışmalar vardır (82). Ancak maliyet/etkinlik açısından sadece prevalansı yüksek bölgelerde (>20/100.000) tarama amaçlı endoskopi yapılması önerilmektedir (83).

Endoskopik ultrasonografi preoperatif neoadjuvan tedavi kararı için evrelemede kullanılmaktadır. Tümörün invazyon derinliği ve 3 mm'den büyük perigastrik lenf tutulumunun saptanabilmesi evre ve prognoz hakkında bilgi vermektedir. Ancak fibrotik doku ile tümörün endoskopik ultrasonografide ayırt edilemeyişi bir dezavantajdır (84).

## **2.6.2. Radyolojik Yöntemler**

### **2.6.2.1 Bilgisayarlı Tomografi**

Mide kanserinin evrelendirilmesinde kullanılır. Toraks ve abdomen tomografisi hem primer kanseri hem de uzak metastazları tespit edebilmektedir (85).

### **2.6.2.2. Baryumlu Grafiler**

Malign gastrik ülser, infiltratif lezyonlar gibi bazı durumlarda baryumlu grafi ile tanı konulabilmektedir. Ancak yanlış negatiflik oranı yüksektir (86). Özellikle erken evre mide kanseri için baryumlu grafilerin duyarlılıkları düşük olduğundan mide kanseri şüphesi olan tüm hastalarda ilk tercih üst gastrointestinal sistem endoskopisi olmalıdır (87).

### **2.6.3. 18–Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT)**

Malign hücrelerin normal hücrelerden daha hızlı olan metabolizmaları nedeniyle diğer hücrelere göre hücre içine glukoz alımı artmıştır. Böylece radyoaktif işaretli glukoz yardımıyla tümör yerleşimi fonksiyonel olarak, bilgisayarlı tomografi yardımıyla da anatomik olarak PET ile belirlenmiş olur. PET mide kanserinde genellikle hastalığı evrelemek amacıyla kullanılır (88). PET'in sensitivitesi ileri evre mide kanserinde erken evre mide kanserine göre daha yüksektir. PET'in erken ve ileri evre mide kanserinde primer tümörü saptayabilme doğruluğu bilgisayarlı tomografi ile aynıdır. Ancak tutulan lenf nodu sayısı, dolayısı ile hastalığın evresi PET'de daha yüksek sensitivite ile belirlenebilmektedir (89). Bu da tedavi seçimi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca son çalışmalarda tümörün histolojik tipine göre 18 Florodeoksiglukoz tutulumunun değiştiği gözlenmiştir. SUVmax'ın orta-iyi diferansiye ve intestinal tip ileri evre mide kanserli hastalarda belirgin prognostik etkisi olmasa da taşlı yüzük hücreli ve difüz tip mide kanseri hastalarında yüksek SUVmax'ın kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (90). Tedavi öncesi yapılan PET değerlendirilmesiyle ölçülen SUVmax'ın progresyonsuz sağkalım için öngördürücü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (91).

### **2.6.4. Seroloji**

Dolaşımdaki tümör markerları tümörün kendisi tarafından veya organizmanın tümöre yanıtı neticesinde üretilmektedir. İdeal olarak tümör markerının selektif olarak

sadece kanser hücresince üretilmesi, sonuçta da yüksek pozitif ve negatif prediktif değer verebilmesi gerekmektedir (92).

Mide kanseri hastalarında karsinoembriyogenik antijen (CEA), karbohidrat antijeni 72-4 (CA 72-4), karbohidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), karbohidrat antijeni 125 (CA 125) gibi serolojik markerlar yüksek saptanabilmektedir (93).

CEA, organ spesifik olmayışı, birçok kanserde yükselebileceği ve bening durumlarda da yükselebileceğinden tarama amacıyla kullanılması önerilmemektedir (94).

CA 72-4 sekretuar fazdaki endometriyum ve kolonun transisyonel mukozası haricinde normal insan hücrelerinden salgılanmamaktadır. Mide kanseri için sensitivitesi %40, spesifitesi %95 düzeyindedir (95). Mide kanserinden başka pankreas, akciğer, kolorektal kanserlerde de CA 72-4 düzeyi artabilmektedir (96).

CA19-9' un mide kanseri için duyarlılığı %42 ve negatif prediktif değeri %58.8 olarak bulunmuştur (97).

## **2.7. Evreleme**

Mide kanseri için genel kabul gören 2 evreleme sistemi vardır. İlki, anatomik lokalizasyon ve lenf nodu istasyonlarının değerlendirildiği ve daha ayrıntılı olan Japon evreleme sistemidir. İkincisi, tümör, lenf nodu ve metastaz sınıflmasıyla oluşturulan TNM evreleme sistemidir.

### **2.7.1. Japon Evreleme Sistemi**

Bu sistemde evreleme klinik, cerrahi, patoloji ve nihai patoloji olarak ele alınır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve the Union for International Cancer Control (UICC) evrelemesinde olduğu gibi T (primer tümör) evresi invazyon derinliği ve çevre dokuya uzanımına göre belirlenir. Ancak Japon evreleme sisteminde

**Tablo 2.1. Japon Evreleme Sistemi**

---

**Japon Evreleme Sistemi:**

**Tümör Evresi**

T0 Tümöre ilişkin kanıt yok

T1 Mukoza veya submukozaya sınırlı

T1a Mukozaya sınırlı

T1b Submukozaya sınırlı

T2 Muskülaris propriaya tümör invazyonu

T3 Serozaya tümör penetrasyon

T4 Tümör serozayı geçmiştir, komşu yapılara tümör invazyonu

T4a Tümör serozaya invaze olmuştur ve periton boşluğuna geçmiştir

T4b Tümör komşu yapılara invaze olmuştur

TX Tümör evresi bilinmiyor

**Nodal Evreleme**

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var

N2 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var

N3 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var

N3a 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı

N3b 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

NX Lenf nodu metastazı bilinmiyor

**Karaciğer Metastaz Evrelemesi (H)**

H0 Karaciğer metastazı yok

H1 Karaciğer metastazı var

HX Karaciğer metastazı bilinmiyor

**Periton Metastazı (P)**

P0 Peritona metastaz yok

P1 Peritona metastaz var

PX Peritona metastaz durumu bilinmiyor

**Peritoneal Sitolojik Evreleme (CY)**

CY0 Peritoneal sitolojide kanser hücresi yok

CY1 Peritoneal sitolojide kanser hücreleri var

CYX Peritoneal sitoloji bilinmiyor

**Uzak Organ Metastazı (M)**

M0 Uzak organ metastazı yok

M1 Uzak organ metastazı var

MX Uzak organ metastazı bilinmiyor

---

Lenf bezlerinin yerlerine ve gruplamalarına büyük önem verilmekte, uzak organ metastazları periton, karaciğer ve diğer uzak organlar olarak ayrıca sınıflandırılmaktadır. Japon sınıflamasının diğerlerinden ana farkı, lenf nodu ayıklamasının sağ kalımı uzatabileceği varsayımına dayanmasıdır (57).



**Tablo 2.2.** Japon Evreleme Sistemine Göre Evreler

|          | N0   | N1   | N2   | N3   |
|----------|------|------|------|------|
| T1a, T1b | IA   | IB   | IIA  | IIB  |
| T2       | IB   | IIA  | IIB  | IIIA |
| T3       | IIA  | IIB  | IIIA | IIIB |
| T4a      | IIB  | IIIA | IIIB | IIIC |
| T4b      | IIIB | IIIB | IIIC | IIIC |
| M1       | IV   | IV   | IV   | IV   |

### 2.7.2. TNM Evreleme Sistemi

Tümörün yaygınlık derecesi (T), tutulan bölgesel lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz (M) varlığına göre yapılmaktadır. Klinikopatolojik TNM sistemi mide kanseri hastalarının prognozunu da öngörebilir (98). En son 2017 yılında 8. Sürümü revize edilmiştir.

**Tablo 2.3.** TNM Evreleme Sistemi

#### Primer Tümör Değerlendirilmesi (T)

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör kanıtı yok

Tis Karsinoma in situ: Lamina propria invaze olmayan intraepitelial tümör

T1 Tümörün lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu

T1a Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze

T1b Tümör submukoza invaze

T2 Tümör muskularis propria'yı invaze etmiş

T3 Visseral periton veya komşu yapılara invaze olmaksızın subserözal bağ dokusuna yayılımı

T4 Serozaya (visseral periton) veya komşu yapılara (dalak, karaciğer, transvers kolon, pankreas, diyafram, adrenal gland, abdominal duvar, ince barsak, böbrek ve retroperiton) invazyon vardır

T4a Tümör serozaya (visseral periton) invaze

T4b Tümör komşu yapılara invaze

#### Bölgesel Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı

N2 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N3 7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N3a 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı

N3b 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı olması

#### Uzak Metastaz Varlığı (M)

MX Uzak metastaz varlığı bilinmiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

**Tablo 2.4.** TNM Klinik Evreleme (99)

| <b>Evre</b> | <b>cT</b>      | <b>cN</b>      | <b>cM</b> |
|-------------|----------------|----------------|-----------|
| Evre 0      | Tis            | N0             | M0        |
| Evre 1      | T1             | N0             | M0        |
|             | T2             | N0             | M0        |
| Evre 2a     | T1 T2          | 1N2N3          | M0        |
|             |                | 1N2N3          | M0        |
| Evre 2b     | T3             | N0             | M0        |
|             | T4a            | N0             | M0        |
| Evre 3      | T3             | N1N2N3         | M0        |
|             | T4a            | 1N2N3          | M0        |
| Evre 4a     | T4b            | Herhangi bir N | M0        |
| Evre 4b     | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1        |

**Tablo 2.5.** TNM Patolojik Evreleme (99)

| <b>Evre</b> | <b>pT</b>      | <b>pN</b>      | <b>pM</b> |
|-------------|----------------|----------------|-----------|
| Evre Ia     | T1             | N0             | M0        |
| Evre Ib     | T1             | N1             | M0        |
|             | T2             | N0             | M0        |
| Evre IIa    | T1             | N2             | M0        |
|             | T2             | N1             | M0        |
|             | T3             | N0             | M0        |
| Evre IIb    | T1             | N3a            | M0        |
|             | T2             | N2             | M0        |
|             | T3             | N1             | M0        |
|             | T4a            | N0             | M0        |
| Evre IIIa   | T2             | N3a            | M0        |
|             | T3             | N2             | M0        |
|             | T4a            | N1-2           | M0        |
|             | T4b            | N0             | M0        |
| Evre IIIb   | T1-2           | N3b            | M0        |
|             | T3-4a          | N3a            | M0        |
|             | T4b            | N1-2           | M0        |
| Evre IIIc   | T3-4a          | N3b            | M0        |
|             | T4b            | N3a-3b         | M0        |
| Evre 4      | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1        |

Güncel TNM8 evreleme sisteminin önceki sistemlerden birçok farkı vardır. 2010 yılında revize edilmiş TNM7 sisteminden en büyük farkı mide ve özefagal kanser sınırlarının yeniden belirlenmiş olmasıdır. Özefagogastrik bileşke tümörlerinde tümör merkezi mideye 2 cm'den daha yakınsa mide kanseri, eğer 2 cm'den uzaksa özefagus kanseri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, perigastrik lenf nodları, çölyak, hepatik, splenik ve sol gastrik arter boyunca bulunan lenf nodları bölgesel lenf nodu kabul edilir iken mezenterik, paraaortik, orta kolik, retropankreatik, peripankreatik ve pankreatoduodenal gibi intraabdominal lenf nodlarının metastazı uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

TNM7 evreleme sisteminin daha önceki sistemlere göre daha iyi prognostik tahmin ve daha iyi tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu gösteren birçok çalışma olsa da TNM7 sisteminin kısıtlılıkları vardır (100). Örneğin, TNM7'ye göre evre IIIc (T4aN3bM0, T4bN3aM0 ve T4bN3bM0) olarak sınıflandırılan hastaların prognozlarının evre 4 hastalarinkine benzer olması, evre IIIc ve evre 4 hastalar arasındaki prognostik stratifikasyonu azaltmaktadır.

TNM8 evreleme sisteminde yenilenen evre 3 kombinasyonu TNM7'ye göre genel sağkalım için daha iyi öngörü sağlamaktadır (101).

Tedavi öncesi evreleme yapılarak hastalar klinik olarak lokal ileri ve ileri evre olarak ikiye ayrılmaktadır. Lokal ileri evre, evre 1,2,3 hastalar olup rezeksiyon ile kür şansı vardır. İleri evre, evre 4, hastaların sistemik yayılımları vardır.

## **2.8. Tedavi**

Mide kanserinde standart bir kemoterapi rejimi bulunmayıp; monoterapi ve çoklu terapi modaliteleri uygulanmaktadır. Mide kanseri tedavisi hastanın klinik durumu, hastalığın evresi ve tümörün patolojik özelliklerine göre bireysel olarak şekillenmektedir.

Erken evre mide kanseri için küratif tedavi cerrahidir. Lokal ileri hastalıkta genellikle hastalar T4 veya lenf nodu tutulumu olduğundan, cerrahi olarak distal gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır (102). Cerrahi öncesinde tümörü küçültmek, mikrometastazları önlemek ve kemoterapi yanıtını değerlendirmek amacıyla neoadjuvan olarak veya cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi verilmektedir. Kemoterapi ile birlikte radyoterapi de uygulanabilmektedir. NCCN'e göre T1'den büyük tümör evresi ve lenf nodu tutulumu olan hastalar kemoterapi almalıdır. Linitis plastica, T4b tümör varlığı, bulky lenf nodu varlığı, midenin 2/3'ünü kapatan lenf nodu varlığında neoadjuvan kemoterapi endikasyonlarıdır (103).

Metastatik hastalık varlığında tedavi algoritması palyatif kemoterapi, destekleyici bakım ve tıkanıklık ve kanama gibi tümör komplikasyonu varlığında cerrahi yapılmasıdır. Ancak mide kanserinin daha sık görüldüğü Japonya gibi doğu grubu ülkelerde yapılan çalışmalar metastatik hastalarda da cerrahi seçenekleri gündeme getirmiştir. Örneğin, tek karaciğer metastazı veya paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalar potansiyel rezektabl vakalardır. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi rezeksiyon ve metastazektomi yapılabilir. Bir diğer örnek, karaciğerinde birden fazla metastaz olan veya boyutu 5 cm'den büyük metastaz olan veya abdomen dışı lenf nodu tutulumu olan hastalarda, marjinal rezektabl olarak adlandırılırlar, yoğun kemoterapi verilerek elde edilen yanıtı göre cerrahi planlanabilmektedir (104).

Klasik kemoterapi rejimleri genellikle platin ve taksan grubu ilaçları içermektedir. Genellikle kombine rejimler olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde en sık kullanılan kemoterapi protokolleri, epirubisin, sisplatin ve fluorourasil (ECF), dosetaksel, sisplatin, fluorourasil (DCF) ve 5-florourasil-sisplatin, fluorourasil, folinik asit ve okzaliplatin

(FOLFOX)'tur. İrinotekan, oksaliplatin, gemesitabin ve dosetaksel de sıklıkla kullanılmaktadır (105).

Pre ve postoperatif kemoterapi rejimi olarak en yüksek kanıt düzeyi ile, sisplatin ve fluorourasil, oksaliplatin, dosetaksel, folinik asit (FLOT) önerilmektedir (106). Preoperatif kemoradyoterapi tedavisinde ise dosetaksel/paklitaksel ve 5-florourasil/kapesitabin önerilmektedir (107). Postoperatif kemoradyoterapi olarak 5-florourasil veya kapesitabin önerilmektedir (108).

İleri evre hastalarda kemoradyoterapi uygun değilse, ECF, DCF, irinotekan ve cisplatin, oksaliplatin ve 5-florourasil/kapesitabin, paklitaksel bazlı rejimler ve cerb B2 pozitifliği var ise trastuzumab kullanılabilmektedir (109–112).

Mide kanseri için immunoterapi umut vadetmektedir. İmmunoterapinin hedefi tümör hücrelerine karşı etkili bir immün yanıt oluşturarak kanser hücrelerini yok etmektir. İmmunoterapi sağlam immün sistem hücrelerini kanser hücrelerine karşı kullanmaktadır.

Kanser immunoterapisi 1891'de William Coley'in inoperable kanseri olan hastalara streptococcus organizmalarını enjekte etmesi ve tümörde küçülme olduğunun gösterilmesiyle başlamıştır (113). Güncel immunoterapiler, monoklonal antibody, sitotoksik immünosit veya gen transfer edilmiş aşılara dayanmaktadır. İmmün kontrol noktaları, self toleransta kritik olan ve doku hasarını minimize etmek için fizyolojik immün cevabı modüle eden inhibitör yollardır (114). Bu negatif regülasyon ana olarak iki etkileşime dayanmaktadır. İlki, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), ikincisi PD-1(programmed death protein-1) ve ligandı olan PD-L1 (115). PD-L1 kanser hücrelerini T hücre apoptozunu uyarak korumaktadır (116). İmmünolojik kontrol noktalarını hedef alan tedavilere immunoterapi denilmektedir (117). CTLA-4 klinik olarak test edilen ilk immün kontrol noktası reseptörüdür ve ipilimumab da ilk geliştirilen monoklonal antikorlardan bir tanesidir. Mide kanserinde de 2. Sıra tedavi olarak kullanılmaktadır (118). Pembrolizumab gibi anti PD-L1 tedavilerin metastatik mide kanserinde işe yaradığı erken klinik çalışmalarda görülmüştür (119). Ayrıca bir faz III çalışmada metastatik mide kanserinde kurtarma tedavisi olarak verilen nivolumabın palyatif bakıma karşı sağkalıma katkısının olduğu gösterilmiştir (120). Tümör PD-L1 pozitifliği bu ajanlara yanıt açısından öngördürücü olabilir ancak tüm PD-L1 pozitif tümöre sahip hastalar tedaviye yanıt vermediğinden ve PD-L1 negatif hastalarda da yanıt görülebildiğinden alternatif markırlara ihtiyaç vardır (121).

Mide kanserinde de diğ er kanserlerde olduğu gibi hedefe y onelik tedaviler önem kazanmaktadır. HER-2, EGFR, MSI, VEGF çalışılmakta olan birkaç belirteçtir. Trastuzumab, HER-2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikordur, kemoterapi ile kombine olarak kullanılmaktadır. HER-2 pozitif mide kanserinde hem yaşam kalitesini hem de genel sağ kalım oranını iyileştirdiği çalışmalarda gösterilmiştir (122).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Metodoloji

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında mide kanseri tanısı ile takip edilen, histopatolojik olarak tanı almış hastaların verileri incelendi. GİST, NET ve lenfoma, alt tanılı hastalar çalışmadan dışlandı. Tanı anında metastatik olmayan hastalar da dışlandı. Geriye kalan 154 hasta, hasta hakları yönetmeliğine, etik kurallara ve Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için öncesinde Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alındı. Hasta dosyaları arşivden ve hastanemiz elektronik veri tabanından retrospektif olarak tarandı. Hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, histolojik tipi, diferansiyasyonu, C erb B2 reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, klinik ve patolojik evrelemesi, ilk metastaz yeri, beyin metastazı varlığı, uygulanan tedaviler, tanı anındaki hemogram, AST, ALT, LDH, albümin değerleri incelendi.

#### 3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi IBM SPSS Statistics for Windows version 22.0 yazılımı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ilişkin veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenlere ilişkin veriler ise sayı ve yüzde (%) kullanılarak değerlendirildi. Nicel değişkenler Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk açısından incelendi. Testin sonucuna göre istatistiksel analiz Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Sperman Korelasyon Katsayısı ve Pearson Korelasyon Katsayısı ile analiz edildi. Nitel değişken veriler Fisher'in Kesin Ki-Kare testi ile değerlendirildi. GS analizi Kaplan Meier yöntemi ile yapıldı. GS üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanan bağımsız değişkenler çok değişkenli Cox- Regresyon modeli ile araştırıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında mide kanseri tanısı ile takip edilen, histopatolojik olarak tanı almış hastaların verileri incelendi. GİST, NET ve lenfoma, alt tanıli hastalar çalışmadan dışlandı. Tanı anında metastatik olmayan hastalar dışlandı. Kalan 154 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri hastanemiz arşiv dosyaları ve hasta bilgi sisteminden incelenerek analiz edildi. Hastaların %74,7'si (n=115) erkek, %25,3'ü kadın (n=39) idi. Hastaların ortalama yaşı 68 (min:18, max:97) idi. Erkek ve kadınların ortalama yaşları benzerdi (67 vs 69; p=0.688). Hastaların tanı aldığı anda bakılan ortalama hemoglobin değeri 11,6 gr/dl, ortalama WBC sayısı 8,8 ortalama nötrofil sayısı 6,30, ortalama platelet sayısı 313, ortalama AST değeri 29,1 u/l, ortalama ALT değeri 25,3 u/l, ortalama LDH değeri 236,5 u/l, ortalama albümin değeri 3,2 gr/dl idi. Tümör yerleşimi en sık proksimal bölgede idi (%57,8). İkinci sıklıkla da tümör distal bölge yerleşimli idi (%24,7). Histolojik alt tipi patolojik olarak hastaların %27'sinde (n=42) belirlenmiştir. Histolojik alt tipi bilinen olguların %59,5'i (n=25) intestinal %30,9'u (n=13) difüz , %9,6'sı (n=4) mixed tipteydi. Vakaların %40,9'unda (n=63) patolojik grade mevcuttu. Bunların %42,8'i (n=27) grade 4, %36,6'sı (n=23) grade 3, %17,5'i (n=11) grade 2, %3'ü (n=2) grade 1 idi. Hastalarımızın %70'inin diferansiyasyon derecesi bilinmekteydi. Vakaların %42,5'i az, %23,4'ü orta, %23'ü iyi diferansiye idi.

Hastaların %58'inde 10 ve daha fazla sayıda, %26,3'ünde 4 ile 9 arasında , %15,7'sinde 3'e kadar lenf nodu tutulumu vardı. Vakaların, % 34,8'inde +1, %19,1 vakada +2, %4,3'ünde +3 olarak cerb B2 reseptör pozitifliği mevcuttu. Vakaların %41,8'inde hiç boyanma yoktu.

Vakaların %95'inde lenfovasküler invazyon, %88'inde de perinöral invazyon vardı.

İlk metastaz yeri, vakaların %63,6'sında karaciğer, %24,7'sinde periton, %5,8'inde akciğer, %2,6'sında over, %1,9'unda kemik, %1,3'ünde de diyafragma idi. Ayrıca vakaların %3'ünde beyin metastazı gelişmişti. Hastaların %26,6'sı (n=41) hiç kemoterapi almamıştır. Birinci sıra kemoterapi alan 113 hastanın %45,1'i DCF rejimi, %13,2'si sisplatin+kapesitabin, %12,3'ü FOLFOX, %6,1'i sisplatin+kapesitabin



+trastuzumab, %6,1'i okzaliplatin+kapesitabin, %5,3'ü FUFA, %4,4'ü EOX rejimlerini almıştır (tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** 1. Sıra Kemoterapi Rejimleri ve Frekansları

| KT Rejimleri                      | Hasta sayısı | %    |
|-----------------------------------|--------------|------|
| DCF                               | 51           | 45,1 |
| Sisplatin+kapesitabin             | 15           | 13,2 |
| FOLFOX                            | 14           | 12,3 |
| okzaliplatin+kapesitabin          | 7            | 6,1  |
| sisplatin+kapesitabin+trastuzumab | 7            | 6,1  |
| FUFA                              | 6            | 5,3  |
| EOX                               | 5            | 4,4  |
| kapesitabin                       | 3            | 2,6  |
| karboplatin+paklitaksel           | 1            | ,9   |
| etoposid+FUFA                     | 1            | ,9   |
| FOLFIRI                           | 1            | ,9   |
| sisplatin+5-FU+trastuzumab        | 1            | ,9   |
| sisplatin                         | 1            | ,9   |

Toplam 46 hasta (%29,9) 2. sıra kemoterapi rejimi almıştır. Bunların 11'i (%24'ü) DCF, 9'u (%19,5) FOLFOX, 6'sı (%13) sisplatin+kapesitabin, 6'sı (%13) kapesitabin, 3'ü (%6) FUFA, 3'ü (%6) paklitaksel, 2'si (%4) FOLFIRI, 2'si (%4) kapesitabin+okzaliplatin almıştır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. 2. Sıra Kemoterapi Rejimleri ve Frekansları**

| KT Rejimleri            | Hasta sayısı | %    |
|-------------------------|--------------|------|
| DCF                     | 11           | 24   |
| FOLFOX                  | 9            | 19,5 |
| Sisplatin+kapesitabin   | 6            | 13   |
| kapesitabin             | 6            | 13   |
| FUFA                    | 3            | 6,5  |
| paklitaksel             | 3            | 6,5  |
| okzalilatin+kapesitabin | 2            | 4,3  |
| FOLFIRI                 | 2            | 4,3  |
| karboplatin             | 1            | 2,2  |
| EOX                     | 1            | 2,2  |
| Etoposid+FUFA           | 1            | 2,2  |
| FOLFOX+onartuzumab      | 1            | 2,2  |

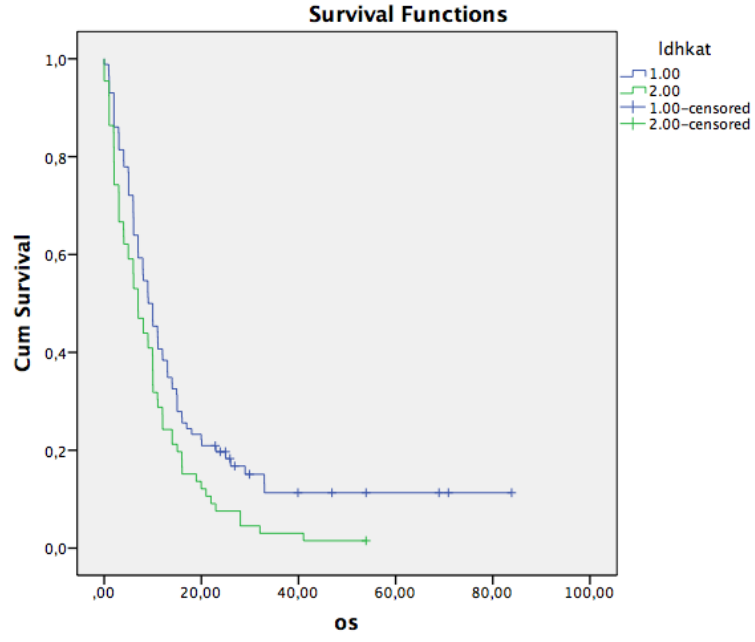
Toplam 11 hasta (%7,1) 3. sıra kemoterapi rejimi almıştır. Hastaların 2 ‘si (%18) DCF, 2 ‘si (%18) FOLFOX, 2 ‘si (%18) sisplatin+kapesitabin , 1 ‘i (%9,2) kapesitabin, 1 ‘i (%9,2) paklitaksel, 1 ‘i (%9,2) irinotekan, 1 ‘i (%9,2) sisplatin+epirubisin ve 1 ‘i (%9,2) FLOT rejimi almıştır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. 3. Sıra Kemoterapi Rejimleri ve Frekansları**

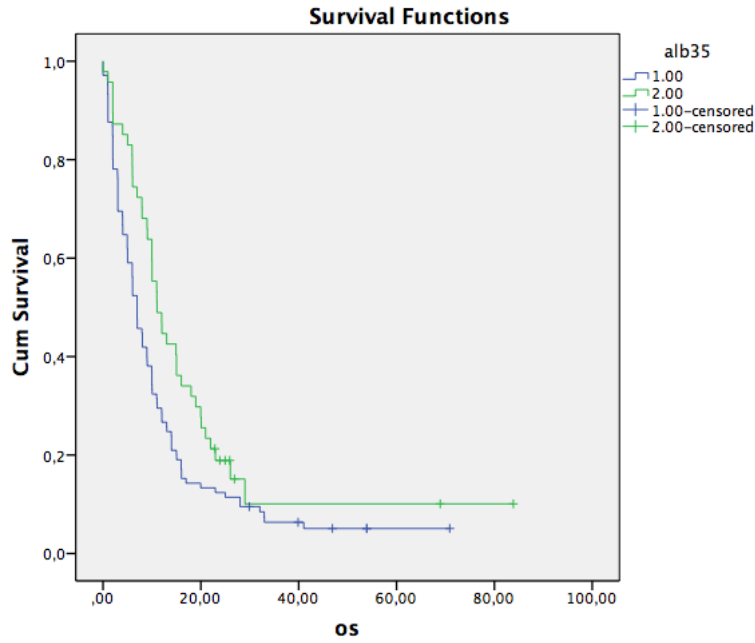
| KT Rejimleri          | Hasta sayısı | %   |
|-----------------------|--------------|-----|
| DCF                   | 2            | 18  |
| FOLFOX                | 2            | 18  |
| Sisplatin+kapesitabin | 2            | 18  |
| kapesitabin           | 1            | 9,2 |
| paklitaksel           | 1            | 9,2 |
| irinotekan            | 1            | 9,2 |
| Sisplatin+epirubisin  | 1            | 9,2 |
| FLOT                  | 1            | 9,2 |

Tüm vakalar için ortanca sağ kalım süresi 8 ay, ortanca izlem süresi ise 8,1 ay olarak hesaplanmıştır.

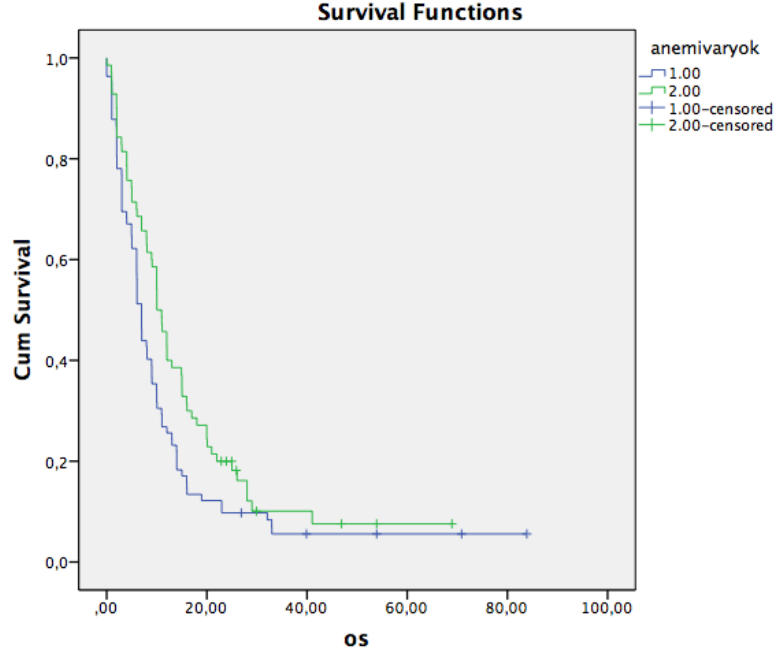
Düşük serum albümin düzeyi (<3.5 mg/dl), yüksek serum LDH düzeyi (>250 ıu/l) ve anemi (Hb<10 mg/dl ) ile genel sağkalım (OS) istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır, p değerleri sırasıyla 0.01, 0.01 ve 0.03’tür.



Şekil 4.1. LDH düzeyi ile OS ilişkisi

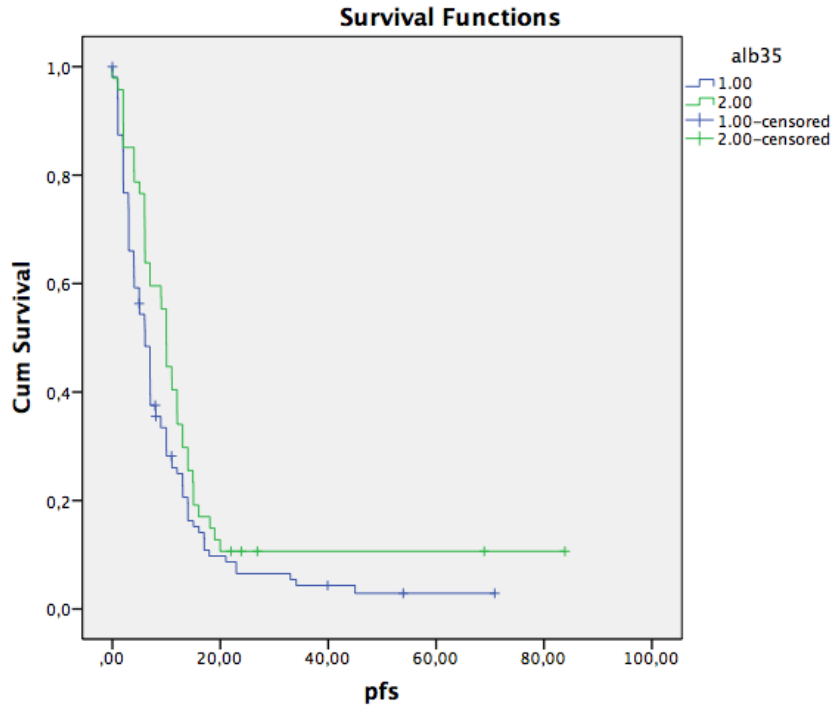


Şekil 4.2. Albumin düzeyi ile OS ilişkisi

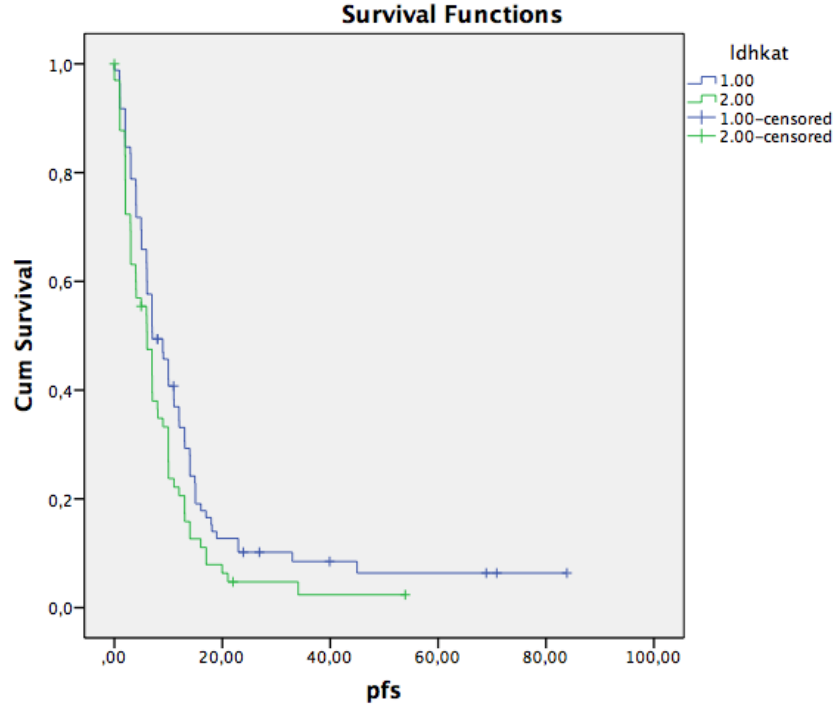


Şekil 4.3. Anemi ile OS ilişkisi

Ayrıca, progresyonsuz sağ kalım (PFS) düşük albumin düzeyi ( $<3.5$  mg/dl) ve yüksek serum LDH düzeyi ( $>250$   $\mu$ l/l) ile istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır, p değerleri sırasıyla 0.05 ve 0.03'tür.



Şekil 4.4. Albümin düşüklüğü ile PFS ilişkisi



Şekil 4.5. LDH düzeyi ile PFS ilişkisi

## 5. TARTIŞMA

Tanı anında metastatik olan mide kanserli hastalarda demografik verilerin incelenmesi ile hemoglobin, albümin ve LDH düzeyi gibi klinik pratikte sıklıkla bakılan parametrelerin genel ve progresyonsuz sağ kalıma etkisini incelemeyi amaçlamış olan çalışmamıza toplam 154 hasta dahil edilmiştir.

Lyons, Correa ve Sitarz'ın yaptıkları çalışmalarda gösterildiği gibi mide kanseri erkeklerde ve ileri yaş popülasyonda daha sıktır (8,10,123). Forman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre mide kanseri en sık 60-80 yaşlarında ve erkeklerde 2 kat daha sık görülmektedir (3). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, hastaların %74,7'si (n=115) erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 68 (min:18, max:97) idi. Henson ve arkadaşları mide kanserinin en sık kardiya yani proksimal yerleşimli ve en sık intestinal tipte görüldüğünü çalışmalarında göstermiştir (124). David ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her 1 non-kardiya yerleşimli tümör için 4.6 kardiya yerleşimli tümör saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da tümör yerleşimi en sık proksimal bölgede idi (%57,8). Hastalar tanı anında metastatik olduğundan küçük bir kısmı opere edilmiştir. Bundan dolayı çalışmamızdaki hastaların bir kısmının bazı patolojik özellikleri belirlenememiştir. Yine de, Henson ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi histolojik alt tipi bilinen olgularımızın çoğunluğu ( %59,5) intestinal tiptedir (124). Lauren'in 2014 yılında yaptığı derlemede non kardiyak intestinal tip mide kanserinin genç popülasyonda Amerika, İspanya ve diğer bazı Avrupa ülkelerinde artmakta olduğu bildirilmiştir (125,126). Ancak bizim çalışmamızda yaş ile histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Mide kanserinde metastatik yayılım, Matias ve arkadaşlarının gösterdiği gibi, en sık sırayla, karaciğer (%48), periton (%32) ve akciğere (%15) olmaktadır (127). Çalışmamızda tanı anındaki metastaz yeri en sık karaciğer (%63,6), periton (%24,7) ve akciğer (%5,8) olmuştur.

Cerb B2, 17. Kromozon üzerinde bulunan ve EGFR (epidermal growth factor receptor) ailesine ait HER2/neu (human epidermal growth receptor) geni tarafından kodlanan bir protoonkogendir (128). Toshihiro ve arkadaşları cerb B2 aşırı ifadenmesinin malign transformasyonla ilişkili olduğunu uzun yıllar önce göstermiştir (129). Takashi ve arkadaşları, 1993 yılında yaptıkları çalışmada cerb B2 amplifikasyonunun mide kanserinde daha fazla lenfovasküler invazyon ve karaciğer

metastaziyla ilişkili olduğunu dolayısıyla kötü prognostik olduğunu göstermiştir; doğrulukları günümüzde de geçerlidir (130–132). Mizutani ve arkadaşları da cerb B2 aşırı ifadelenmesinin meme ve mide kanserinde metastaz süreciyle ilgili olduğunu çalışmalarında göstermiştir (133). Lucas Faria ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı literatür araştırmasına göre mide kanserinde cerb B2 aşırı ifadelenme sıklığının ortalama %17,9 olduğu ve %4,4 ile %53,4 arasında değiştiği saptanmıştır (134). Günümüzde cerb B2 ifadelenmesine immunhistokimyasal olarak bakılmakta ve skorlarına göre reseptör pozitiflik durumu üçe ayrılmaktadır: negatif (0 ve +1) , belirsiz (+2) ve pozitif (+3) (135). Ancak meme kanserinden farklı olarak mide kanserinde cerb B2 ifadelenmesi heterojendir, bu yüzden skoru belirsiz olarak yorumlanan grupta mutlaka floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile doğrulanmalıdır (136). Bizim çalışmamızda da klinik pratikte cerb B2 incelemesi rutin olmadığından hastaların %74,6'sında (n=115) cerb B2 ifadelenmesi bakılmış ve bu hastaların %41,7'sinde negatif , %34,7'sinde +1 , %19,1'inde +2 ve %4,3'ünde +3 skor bulunmuştur. Ying ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize göre cerb B2 ifadelenme oranı proksimal yerleşimli, Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörlerde ve iyi diferansiye tümörlerde artmaktadır (137). Bizim çalışmamızda da benzer olarak cerb B2 aşırı ifadelenmesi olan hastalarımızın %80'inde tümör proksimal yerleşimliydi. Ayrıca çalışmamızda, cerb B2 pozitifliği saptanan vakaların %80'inde ilk metastaz yerinin karaciğer olduğu da bulunmuştur.

Mide kanseri, sıklığı azalma trendinde olmasına rağmen dünyada kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Metastatik mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım %5-20 olup medyan sağkalım 1 yıldan azdır (138,139). Bu süre hastanın tedavi alıp almadığına göre değişmektedir. Yapılan derlemelere göre metastatik mide kanserinde sağkalım süresi en iyi destek tedavisi ile 4.3 ay iken kemoterapi ile 11 aydır.1990'lerde metastatik mide kanseri birinci basamak tedavisinde sistemik tek ajan kemoterapinin, sonrasında ise kombine rejimlerin palyatif bakıma göre sağ kalımı artırdığı gözlenmiştir (140,141). Wagner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kombinasyon kemoterapisinde sağkalım 8.3 ay iken tek ajan kemoterapide 6.7 aydır (142). Bizim çalışmamızda da ortanca sağkalım süresi 8 ay, ortanca izlem süresi ise 8,1 ay olarak hesaplanmıştır.

İleri evre mide kanserinde sistemik kemoterapi ana tedavi yöntemi olmakla birlikte tüm hastalar için kabul görmüş standart bir kemoterapi rejimi yoktur. Palyatif rejim olarak platin, floroprimidin epirubisin ve dosetaksel bazlı rejimlerin destek tedavisine kıyasla hayat kalitesini ve sağ kalımı artırdığı Bilici ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada gösterilmiştir (143). Metastatik mide kanserinde kapesitabin ve sisplatin kombinasyonu, dünyada birinci basamakta en çok kullanılan kombine kemoterapidir (144). Florourasil-oksaliplatin kombinasyonunun da özellikle 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek sağkalımla sonuçlandığı Al-Batran ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (145). Van Cutsem ve arkadaşlarının yaptığı randomize faz II çalışmada florourasil-oksaliplatin (FLO) kombinasyonu ile florourasil-oksaliplatin-dosetaksel (FLOT) kombinasyonu kıyaslanmış ve FLOT grubunda daha uzun PFS ile daha fazla yan etki gözlemlenmiştir (146). Metastatik mide kanseri kombine kemoterapi tedavisinde farklı üçlü kombine rejimler de kullanılmakta ve etkileri tartışılmaktadır. Örneğin, Guimbaud ve arkadaşlarının yaptığı bir faz III çalışmada florourasil-irinotekan (FOLFIRI) ve epirubisin-sisplatin-kapesitabin (ECX) rejimleri kıyaslanmış, iki rejim arasında sağkalım farkı gözlenmezken FOLFIRI rejiminin daha kolay tolere edildiği gözlenmiştir (147). Metastatik mide kanserinin 2. sıra tedavisinde anti VEGFR-2 monoklonal antikoru olan ramucirumab da tek başına veya paklitaksel ile kombine olarak kullanılmasının OS ve PFS'yi iyileştirdiği REGARD ve RAINBOW çalışmalarında gösterilmiştir (148,149).

Metastatik mide kanseri tedavisinde 3. sıra kemoterapi rejimleri çok yaygın olmamakla beraber yine de kullanılmaktadır. Ancak 3. sıra tedavi rejimlerinden elde edilen fayda hakkında net bir görüş yoktur (150). Üçüncü sıra tedavi rejimlerinde en sık tek ajan irinotekan veya taksan bazlı kemoterapi şemaları kullanılmaktadır (151). Hastanın performans durumu ve tedavi isteği göz önünde bulundurularak bireysel tedavi kararı verilmesi önerilmektedir.

Günümüzde sistemik kemoterapi rejimlerinin yanında hedefe yönelik tedaviler de metastatik mide kanseri tedavisinde araştırılmaktadır. Mide kanseri tedavisinde ilk kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanı, cerb B2 pozitif olan hastalarda trastuzumab olmuştur (152). Çalışmalarda metastatik hastalık tedavisinde platin ve floroprimidinli rejimlere eklenmiş ve OS'de belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir. ToGA faz III klinik çalışmasında çoğu metastatik hastalardan oluşan trastuzumab alan ve almayan kollar kıyaslanmış ve trastuzumab alan kolda OS 13.8 ay iken almayan grupta OS 11.1 ay olarak hesaplanmıştır ( $p=0.004$ ) (153). Bir başka faz II çalışmada trastuzumab kapesitabin-okzaliplatin(XELOX) ile kombine edilmiş ve ToGA çalışmasına kıyasla, OS ve PFS'nin daha iyi olduğu görülmüştür (154). Diğer anti HER-2 tedaviler olan pertuzumab, lapatinib ve TDM-1 de cerb B2 pozitif mide kanserinde denenmiştir. Pertuzumab ve TDM-1 ile PFS ve OS'de anlamlı kazanç olmazken lapatinibin 2. basamakta paklitaksele eklenerek



1:1 randomizasyonla yapılan TyTAN çalışmasında cerb B2 skoru +3 olan grupta ve Çin orijinli hastalarda lapatinib kombinasyonunun daha etkin olduğu gözlenmiştir (155).

Çalışmamızda toplam 113 (%73.4) hasta 1. sıra tedavi almıştır. Birinci sıra kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılanlar sırayla DCF (%45,1), sisplatin+kapesitabin (%13,2) ve FOLFOX (%12,3) rejimleridir. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde 2 ve 3. Sıra kemoterapi rejimlerini alabilen hasta sayısı giderek azalmaktadır. Toplam 46 (%29,9) hastamız 2. Sıra tedavi almıştır. İkinci sıra rejimlerde ise en sık sırayla DCF (%24), FOLFOX (%19,5), sisplatin+kapesitabin (%13) uygulanmıştır. Sadece 11 (%7,1) hastamız 3. sıra tedavi rejimi almıştır. Üçüncü sıra kemoterapi rejimlerinde ise en sık kullanılan üç rejim yine DCF (%18), FOLFOX (%18) ve sisplatin+kapesitabin (%18) olmuştur.

Metastatik hastaların tedavi mi alacağı yoksa palyatif bakıma mı yönlendirileceğini ayırt etmek sağ kalım üzerindeki en önemli etkidir. Bazı çalışmalarda lenfovasküler invazyon varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, albümin, LDH düzeyi ile platelet sayısı gibi bazı sık kullanılan ve ulaşması kolay belirteçler kullanılarak sağ kalım analizleri yapılmıştır. Örneğin, Jing ve arkadaşları 496 rezektabil mide kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, metastatik lenf nodu sayısı, cerrahi öncesi anemi varlığı gibi birçok faktörün sağ kalıma etkisini incelemişlerdir (156). Bu çalışmada cerrahi öncesi anemi varlığı, CEA düzeyi, cerrahi sınır temizliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon, TNM evresi, metastatik lenf nodu sayısının sağ kalım üzerine anlamlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada oluşturulan klinik skorlama sistemi hastaların en iyi tedavi rejimini alabilmelerine ve prognoz öngörüsü sağlanmasına yardımcı olmuştur.

Ouyang ve arkadaşlarının 309 hasta ile yaptığı bir çalışmada da düşük albümin düzeyi ile kötü prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (157). Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise radikal gastrik rezeksiyon yapılan 146 hastanın preoperatif albümin düzeyleri incelenmiş ve düşük albümin düzeyinin yüksek postoperatif rekürrens riski ile ilişkili olduğu hatta lenf nodu metastazı ile stratifiye edilen grupta normal albümin düzeylerinin yüksek sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (158). Mide kanserinde albüminin prognoza olan etkisinin sekonder sistemik inflamatuvar yanıt aracılı olabileceği Crumley ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (159). Biz de çalışmamızda düşük albümin düzeyinin sağ kalım üzerine etkisini inceledik. Literatürle

uyumlu olarak düşük albümin düzeyi ( $<3.5$  mg/dl) olan grupta genel ve progresyonsuz sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak daha kısaydı (OS için  $p=0.01$  PFS için  $p=0.05$ ).

Yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ile mide kanseri prognozu ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Örneğin Zhao ve arkadaşlarının 365 hasta ile yaptığı çalışmada yüksek LDH düzeyinin univaryat ve multivaryat analizlerde bağımsız prognostik faktör olduğu ayrıca yüksek LDH düzeyinin metastaz ve rekürrens sıklığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Bu durum kanser hücrelerinin oksijen varlığında bile glukozu oksidatif fosforilasyon yerine glikozilasyon yolu ile kullanmayı tercih etmeleriyle yani Warburg etkisi ile açıklanmaktadır (161). Glikolizasyon yolunda ana enzim olan ve piruvatın laktata dönüşmesini sağlayan enzim LDH'tır. Buna uygun olarak LDH-A gen ifadelenmesi de mide kanserinde artmıştır. Bu gen ifadelenme artışının, dolayısıyla LDH artışının, mide kanseri hücrelerinin büyüme ve migrasyonunu artırdığı düşünülmektedir (162). Bu yüzden kan LDH düzeyi tümör tespiti ve izlenmesinde kullanılabilir. Altıyüz on dokuz hasta ile yapılan bir başka çalışmada hastaların operasyon öncesi yüksek LDH düzeylerinin kötü OS ve PFS üzerine bağımsız etkisinin olduğu gösterilmiştir (163). Yine 264 hasta ile yapılan bir başka çalışmada Xuren ve arkadaşları yüksek LDH düzeyinin düşük OS ile ilişkili olduğunu ayrıca yüksek LDH düzeyinin yaş, histolojik tip ve lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyon içinde olduğunu göstermiştir (164). İleri evre mide kanseri olan 118 hasta ile yapılmış bir diğer çalışmada tedavi öncesi LDH yüksekliğinin kemoterapiye daha iyi cevap için öngördürücü olduğu ancak LDH düzeyi yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (165). Namikawa ve arkadaşlarının 262 hasta ile yaptığı çalışmada da LDH düzeyi ile OS arasında güçlü ve ters bir ilişki ile beraber karaciğer metastazı olan hastalarda daha yüksek LDH düzeyi saptanmıştır (166). Çalışmamızda ortalama LDH değeri  $236,5$   $\text{IU/l}$  bulunmuş olup, yüksek serum LDH düzeyi ( $>250$   $\text{IU/l}$ ) ile genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalımın (PFS) istatistiksel anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (sırayla  $p=0.01$  ve  $p=0.03$ ).

Literatürde anemi ile mide kanseri prognozu arasındaki ilişki de birçok çalışmada incelenmiştir. Evre 1-2 olan 1688 hasta ile yapılan bir çalışmada operasyon öncesi anemi varlığının 10 yıllık sağ kalım üzerinde istatistiksel anlamlı olarak negatif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca multivaryat analizlerde aneminin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (167). Literatürde 17 çalışmanın incelendiği bir meta analizde 13.154 hasta değerlendirilmiş ve preoperatif anemi varlığında OS ve PFS'in olumsuz

yönde etkilendiği subgrup analizleriyle bulunmuştur (168). Anemi ile kötü prognoz arasındaki ilişki birkaç faktör nedeniyle olabilmektedir. Anemi tümör hipoksisine ve kötü tümör oksijenizasyonuna neden olmaktadır, oksijen alımı ve tüketimi arasındaki orantısızlık sonucunda gelişen direnç sebebiyle de tedavi etkinliği azalmaktadır (169). Özellikle hemoglobin düzeyi 10 gr/dl altında olduğunda bu durum belirgin olmaktadır. Tümör hipoksisi, hipoksiye uyum sağlanabilmesi için Hipoksi Inducible Factor-1(HIF-1) salınımına neden olmaktadır. HIF-1 çok sayıda gen aktive etmekte ve eritropoietin, VEGF ve EGF gibi gen ürünlerini regüle etmektedir. Bu genler ve gen ürünleri tümör çoğalmasında, invazyon ve metastazında rol almaktadır (170). Beş yüz on bir hasta ile yapılan bir başka çalışmada da hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'nin altında oluşunun fluorourasil bazlı 1. Sıra kemoterapi rejimleriyle tedavi edilen hastalarda tedaviye yanıtı kötüleştirdiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada anemi varlığının hastalık progresyonu ve ölüm için de prediktör olduğu gösterilmiştir (171). Bu çalışmada anemi varlığında hastaların PFS ve OS'da istatistiksel anlamlı olarak fark vardır. Anemi olan grupta OS 6.6 ay iken anemi olmayan grupta 12.7 ay, PFS için de 3.4 aya karşılık 6.7 ay olarak hesaplanmıştır, bu kıyaslamalar için  $p < 0.001$ 'dir. Bizim çalışmamızda da anemi varlığı (hemoglobin < 10 mg/dl) ile OS istatistiksel anlamlı olarak kötüleşmiş (6.9 aya karşılık 10 ay) ancak PFS'de anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Metastatik mide kanseri tedavisi günümüzde hastalığın seyri boyunca mevcut ajanların basamaklı olarak verilmesini gerektiren ve adım adım ilerleyen bireyselleştirilmiş bir tedavi modeline kaymaktadır. Birçok hasta için 2 ve 3. Basamak tedaviler standart hale gelmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iki ve üçüncü sıra tedavi kararı için QoL (quality of life) dikkate alınmaktadır (172). Böylece hastaların tedavilerden göreceği fayda ile kemoterapinin vereceği zorluk ve yan etkiler kıyaslanabilecek, doğru hastaya en uygun tedavi veya destek bakım seçeneği sayesinde hem hasta potansiyel en yüksek faydayı görebilecek hem de tedavi ve sonrasındaki destek bakım süreci maliyetleri optimal düzeyde tutulabilecektir. Metastatik mide kanseri tanımlı hastaların en iyi şekilde yararlanabilecekleri tedavi rejimini belirlemek için QoL'in ve prognostik ön gördürücü parametrelerden oluşturulan skorların kullanıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Metastatik mide kanseri hastalarına tedavi seçimi yapılırken klinik pratikte sık kullanılan LDH, albümin düzeyi ve hemogram gibi parametreler ile prognostik skorlar oluşturulabilir ve tedavi refrakter ve/ya metastatik hastaların ön görülen sağkalımına göre tedavi planlanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda tanı anında metastatik olan mide kanserli hastalar, hastane kayıtları ve dosya arşivinden incelendi. GIST, NET ve lenfoma alt tanıli hastalar çalışma dışı tutuldu. Verileri çalışma düzenini bozacak kadar eksik olan vakalar da dışlandı. Toplam 154 vaka çalışmamıza dahil edildi. Hastaların %74,7'si (n=115) erkek, %25,3'ü kadın (n=39) idi. Hastaların ortalama yaşı 68 (min:18, max:97) idi. Erkek ve kadınların ortalama yaşları benzerdi (67 vs 69; p=0.688).
2. Hastalarımızın tanı aldığı anda bakılan ortalama hemoglobin değeri 11,6 gr/dl, ortalama WBC sayısı 8,8 ortalama nötrofil sayısı 6,3, ortalama platelet sayısı 313 , ortalama AST değeri 29,1 u/l, ortalama ALT değeri 25,3 u/l, ortalama LDH değeri 236,5 u/l, ortalama albümin değeri 3,2 gr/dl idi.
3. Hastalarımızda tümör yerleşimi en sık proksimal bölgede idi (%57,8).
4. Hastaların bir kısmı opere edildiğinden histolojik alt tip, patolojik grade ve diferansiyasyon derecesi bazı hastalarımız için belirlenebilmiştir. Histolojik alt tipi hastalarımızın %27'sinde (n=42) belirlenmiştir. Histolojik alt tipi bilinen olguların %59,5'i (n=25) intestinal %30,9'u (n=13) difüz , %9,6'sı (n=4) mixed tipteydi.
5. Hastaların %40,9'unda (n=63) patolojik grade mevcuttu. Bunların %42,8'i (n=27) grade 4, %36,6'sı (n=23) grade 3, %17,5'i (n=11) grade 2, %3'ü (n=2) grade 1 idi.
6. Hastaların %70'inin diferansiyasyon derecesi bilinmekteydi. Vakaların %42,5'i az, %23,4'ü orta, %23'ü iyi diferansiye idi.
7. Hastaların, % 34,8'inde +1, %19,1 vakada +2, %4,3'ünde +3 olarak cerb B2 reseptör pozitifliği mevcuttu. Vakaların %41,8'inde hiç boyanma yoktu.
8. Hastaların %95'inde lenfovasküler invazyon, %88'inde de perinöral invazyon vardı.
9. Hastaların %58'inde 10 ve daha fazla sayıda, %26,3'ünde 4 ile 9 arasında , %15,7'sinde 3'e kadar lenf nodu tutulumu vardı.

10. İlk metastaz yeri, hastaların %63,6'sında karaciğer, %24,7'sinde periton, %5,8'inde akciğer, %2,6'sında over, %1,9'unda kemik, %1,3'ünde de diyafragma idi.
11. Hastaların %26,6'sı (n=41) hiç kemoterapi almamıştır. Birinci sıra kemoterapi alan 113 hastanın %45,1'i DCF rejimi, %13,2'si sisplatin+kapesitabin, %12,3'ü FOLFOX, %6,1'i sisplatin+kapesitabin+trastuzumab, %6,1'i okzaliplatin+kapesitabin, %5,3'ü FUFA, %4,4'ü EOX rejimlerini almıştır.
12. Toplam 46 hasta (%29,9) 2. sıra kemoterapi rejimi almıştır. Bunların 11'i (%24'ü) DCF, 9'u (%19,5) FOLFOX, 6'sı (%13) sisplatin+kapesitabin, 6'sı (%13) kapesitabin, 3'ü (%6) FUFA, 3'ü (%6) paklitaksel, 2'si (%4) FOLFIRI, 2'si (%4) kapesitabin+okzaliplatin almıştır.
13. Toplam 11 hasta (%7,1) 3. sıra kemoterapi rejimi almıştır. Hastaların 2 'si (%18) DCF , 2 'si (%18) FOLFOX, 2 'si (%18) sisplatin+kapesitabin , 1'i (%9,2) kapesitabin, 1'i (%9,2) paklitaksel, 1'i (%9,2) irinotekan, 1'i (%9,2) sisplatin+epirubisin ve 1'i (%9,2) FLOT rejimi almıştır.
14. Tüm hastalar için ortanca sağ kalım süresi 8 ay, ortanca izlem süresi ise 8,1 ay olarak hesaplanmıştır.
15. Düşük serum albümin düzeyi (<3.5 mg/dl) ile genel sağ kalım (OS) istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır (p=0.01).
16. Yüksek serum LDH düzeyi (>250 ıu/l) ile genel sağ kalım (OS) istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır (p=0.01).
17. Anemi (Hb<10 mg/dl) ile genel sağ kalım (OS) istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır (p=0.03).
18. Progresyonsuz sağ kalım (PFS) düşük albumin düzeyi (<3.5 mg/dl) ve yüksek serum LDH düzeyi (>250 ıu/l) ile istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır, p değerleri sırasıyla 0.05 ve 0.03'tür.
19. PFS ile anemi (Hb<10 mg/dl) arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptanmamıştır.

## KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394–424.
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 Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.
4. Digklia A, Wagner AD, Digklia A, Wagner AD. 2016 Gastric Cancer : Global view  
Advanced gastric cancer : Current treatment landscape and future perspectives. 2016;22:2403–14.
5. Forman D, Martel C De, Plummer M, Franceschi S. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. 2008;
6. Kong SH, Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34:1–7.
7. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, Tortora G, Gasbarrini A, Cristina M. Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer : A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019;
8. Lyons K, Le LC, Pham YT-H, Borron C, Park JY, Tran CTD, Tran T V., Tran HT-T, Vu KT, Do CD, Pelucchi C, La Vecchia C, Zgibor J, Boffetta P, Luu HN. Gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28:397–412.
9. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: Past, present, and future. Vol. 43, *Journal of Gastroenterology.* 2008. p. 256–64.
10. Correa P. Gastric Cancer. Overview. Vol. 42, *Gastroenterology Clinics of North America.* NIH Public Access; 2013. p. 211–7.

11. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030–44.
12. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. Vol. 125, *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2009. p. 666–73.
13. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: A large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer*. 2006;118:2315–21.
14. Yanagi M, Keller G, Mueller J, Walch A, Werner M, Stein HJ, Siewert JR, Höfler H. Comparison of loss of heterozygosity and microsatellite instability in adenocarcinomas of the distal esophagus and proximal stomach. *Virchows Arch*. 2000;437:605–10.
15. Kolonel LN, Hankin JH, Nomura AM, Hinds MW. Studies of nutrients and their relationship to cancer in the multiethnic population of Hawaii. *Adv Exp Med Biol*. 1986;206:35–43.
16. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, De Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to pylori. *Int J Cancer*. 2015;136:487–90.
17. Stomach cancer | World Cancer Research Fund International [Internet]. [cited 2020 Jan 19]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/stomach-cancer>
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. Vol. 100, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 2012. p. 1–538.
19. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: Case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:312–27.
20. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: An update. Vol. 66, *Nutrition Reviews*. 2008. p. 237–49.

21. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S, Sasazuki S, Tsugane S, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sawada N, Yamaji T, Tsuji I, Tsubono Y, Nishino Y, Matsuo K, Ito H, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: A pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol.* 2014;25:1228–33.
22. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A, Attari A, Akbari MR, Hormazdi M, Malekzadeh R. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol.* 2004;4.
23. Al-Refaie WB, Tseng JF, Gay G, Patel-Parekh L, Mansfield PF, Pisters PWT, Yao JC, Feig BW. The impact of ethnicity on the presentation and prognosis of patients with gastric adenocarcinoma: Results from the national cancer data base. *Cancer.* 2008;113:461–9.
24. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004;53:775–778 - Google'da Ara [Internet]. [cited 2019 Dec 15]. Available from: [https://www.google.com/search?hl=tr&source=hp&ei=6\\_f1XfWYCfCmrgTmg43QBg&q=Fitzgerald+RC%2C+Caldas+C.+Clinical+implications+of+E-cadherin+associated+hereditary+diffuse+gastric+cancer.+Gut+2004%3B53%3A775-778&oq=Fitzgerald+RC%2C+Caldas+C.+Clinical+implications+of+E-cadherin+associated+hereditary+diffuse+gastric+cancer.+Gut+2004%3B53%3A775-778&gs\\_l=psy-ab.3...1049.1049..1396...0.0..0.0.....0....2j1..gws-wiz.Z0YFVtOh67U&ved=0ahUKEwi1ur\\_xprfmAhVwk4sKHeZBA2oQ4dUDCAY&uact=5](https://www.google.com/search?hl=tr&source=hp&ei=6_f1XfWYCfCmrgTmg43QBg&q=Fitzgerald+RC%2C+Caldas+C.+Clinical+implications+of+E-cadherin+associated+hereditary+diffuse+gastric+cancer.+Gut+2004%3B53%3A775-778&oq=Fitzgerald+RC%2C+Caldas+C.+Clinical+implications+of+E-cadherin+associated+hereditary+diffuse+gastric+cancer.+Gut+2004%3B53%3A775-778&gs_l=psy-ab.3...1049.1049..1396...0.0..0.0.....0....2j1..gws-wiz.Z0YFVtOh67U&ved=0ahUKEwi1ur_xprfmAhVwk4sKHeZBA2oQ4dUDCAY&uact=5)
25. Lynch HT, Snyder C, Davies JM, Lanspa S, Lynch J, Gatalica Z, Graeve V, Foster J. FAP, gastric cancer, and genetic counseling featuring children and young adults: A family study and review. *Fam Cancer.* 2010;9:581–8.
26. Shinmura K, Goto M, Tao H, Shimizu S, Otsuki Y, Kobayashi H, Ushida S, Suzuki K, Tsuneyoshi T, Sugimura H. A novel STK11 germline mutation in two siblings with Peutz-Jeghers syndrome complicated by primary gastric cancer. *Clin Genet.* 2004;67:81–6.



27. Kim IJ, Kang HC, Shin Y, Park HW, Jang SG, Han SY, Lim SK, Lee MR, Chang HJ, Ku JL, Yang HK, Park JG. A TP53-truncating germline mutation (E287X) in a family with characteristics of both hereditary diffuse gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *J Hum Genet.* 2004;49:591–5.
28. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, Vasen HFA, Kuipers EJ. Risk and Epidemiological Time Trends of Gastric Cancer in Lynch Syndrome Carriers in The Netherlands. *Gastroenterology.* 2010;138:487–92.
29. de Leon MP, Pedroni M, Viel A, Luppi C, Conigliaro R, Domati F, Rossi G, Bonetti LR. Massive juvenile polyposis of the stomach in a family with SMAD4 gene mutation. *Fam Cancer.* 2019;18:165–72.
30. Sasajima K, Kawachi T, Matsukura N, Sano T, Sugimura T. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1979;94:201–6.
31. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: Observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351.
32. Thapa S, Fischbach LA, Delongchamp R, Faramawi MF, Orloff M. Association between Dietary Salt Intake and Progression in the Gastric Precancerous Process. *Cancers (Basel).* 2019;11:467.
33. Kim, Kim, Lee, Kwon, Lee, Keum, Park. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose–Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11:826.
34. High Intake of Cruciferous Vegetables Reduces the Risk of Gastrointestinal Cancers: Results from Observational Studies by Hong-gang Ren, Hung N. Luu, Ying Liu, Hui Cai, Guogang Xu, Xiao-Ou Shu :: SSRN [Internet]. [cited 2019 Dec 8]. Available from: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3416710](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3416710)
35. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145.
36. Polk DB, Peek RM. *Helicobacter pylori: Gastric cancer and beyond.* Vol. 10, Nature Reviews Cancer. 2010. p. 403–14.

37. Kobayashi J, Uchida H, Ito J. Long-term proton pump inhibitor use after *Helicobacter pylori* eradication may create a gastric environment for N-nitrosamine formation and gastric cancer development. Vol. 68, Gut. BMJ Publishing Group; 2019. p. 1131.
38. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2009;45:2867–73.
39. Kambara Y, Yuasa N, Takeuchi E, Miyake H, Nagai H, Yoshioka Y, Okuno M, Miyata K. Overweight or Obesity is an Unfavorable Long-Term Prognostic Factor for Patients who Underwent Gastrectomy for Stage II/III Gastric Cancer. World J Surg. 2019;43:1766–76.
40. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:375–82.
41. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health. 2013;67:854–60.
42. BORGES S, ... AR-A, 2019 undefined. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma. SciELO Bras.
43. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go. Int J Cancer. 2012;130:745–53.
44. Gastric cancer: Overview [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-95342013000300011](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342013000300011)
45. Vanella G, Archibugi L, Stigliano S, Capurso G. Alcohol and gastrointestinal cancers. Curr Opin Gastroenterol. 2019;35:107–13.
46. Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: Results from a cohort study and a meta-analysis. Br J Cancer. 2009;100:551–7.

47. Dai Y, Wang WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention gastric cancer. Vol. 12, World Journal of Gastroenterology. 2006. p. 2884–9.
48. Mao Y, Yang W, Qi Q, Yu F, Wang T, Zhang H, Dai J, Ma H, Hu Z, Shen H, Li G, Jin G. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review. BMC Cancer. 2019;19:164.
49. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, Liu B, Zhu Z, Yu Y. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2012;13:13308–21.
50. Chan WL, Lam KO, Lee VHF, Davidson M, So TH, Li JS, Chau I, Kwong DLW. Gastric Cancer – From Aetiology to Management: Differences Between the East and the West. Clin Oncol. 2019;31:570–7.
51. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2003;107:629–34.
52. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, Lee KW, Kim EH, Yim SY, Lee SH, Cheong JH, Jeong W, Cho JY, Kim J, Chae J, Lee J, Kang WK, Kim S, Noh SH, Ajani JA, Lee JS. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by The Cancer Genome Atlas project. Clin Cancer Res. 2017;23:4441–9.
53. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, Hinoue T, Laird PW, Curtis C, Shen H, Weisenberger DJ, Schultz N, Shen R, Weinhold N, Kelsen DP, Bowlby R, Chu A, Kasaian K, Mungall AJ, Robertson AG, Sipahimalani P, Cherniack AD, Getz G, Liu Y, Noble MS, Peadarallu C, Sougnez C, Taylor-Weiner A, Akbani R, Lee JS, Liu W, Mills GB, Yang D, Zhang W, Pantazi A, Parfenov M, Gulley M, Piazuelo MB, Schneider BG, Kim J, Boussioutas A, Sheth M, Demchok JA, Rabkin CS, Willis JE, Ng S, Garman K, Beer DG,

Pennathur A, Raphael BJ, Wu HT, Odze R, Kim HK, Bowen J, Leraas KM, Lichtenberg TM, Weaver S, McLellan M, Wiznerowicz M, Sakai R, Lawrence MS, Cibulskis K, Lichtenstein L, Fisher S, Gabriel SB, Lander ES, Ding L, Niu B, Ally A, Balasundaram M, Birol I, Brooks D, Butterfield YSN, Carlsen R, Chu J, Chuah E, Chun HJE, Clarke A, Dhalla N, Guin R, Holt RA, Jones SJM, Lee D, Li HA, Lim E, Ma Y, Marra MA, Mayo M, Moore RA, Mungall KL, Nip KM, Schein JE, Tam A, Thiessen N, Beroukhir R, Carter SL, Cho J, DiCara D, Frazer S, Gehlenborg N, Heiman DI, Jung J, Kim J, Lin P, Meyerson M, Ojesina AI, Peadarallu CS, Saksena G, Schumacher SE, Stojanov P, Tabak B, Voet D, Rosenberg M, Zack TI, Zhang H, Zou L, Protopopov A, Santoso N, Lee S, Zhang J, Mahadeshwar HS, Tang J, Ren X, Seth S, Yang L, Xu AW, Song X, Xi R, Bristow CA, Hadjipanayis A, Seidman J, Chin L, Park PJ, Kucherlapati R, Ling S, Rao A, Weinstein JN, Kim SB, Lu Y, Bootwalla MS, Lai PH, Triche T, Van Den Berg DJ, Baylin SB, Herman JG, Murray BA, Askoy BA, Ciriello G, Dresdner G, Gao J, Gross B, Jacobsen A, Lee W, Ramirez R, Sander C, Senbabaoglu Y, Sinha R, Sumer SO, Sun Y, Iype L, Kramer RW, Kreisberg R, Rovira H, Tasman N, Haussler D, Stuart JM, Verhaak RGW, Leiserson MDM, Taylor BS, Black AD, Carney JA, Gastier-Foster JM, Helsel C, McAllister C, Ramirez NC, Tabler TR, Wise L, Zmuda E, Penny R, Crain D, Gardner J, Lau K, Curely E, Mallery D, Morris S, Paulauskis J, Shelton T, Shelton C, Sherman M, Benz C, Lee JH, Fedosenko K, Manikhas G, Potapova O, Voronina O, Belyaev D, Dolzhansky O, Rathmell WK, Brzezinski J, Ibbs M, Korski K, Kycier W, Łażniak R, Leporowska E, Mackiewicz A, Murawa D, Murawa P, Spychała A, Suchorska WM, Tatka H, Teresiak M, Abdel-Misih R, Bennett J, Brown J, Iacocca M, Rabeno B, Kwon SY, Kemkes A, Curley E, Alexopoulou I, Engel J, Bartlett J, Albert M, Park DY, Dhir R, Luketich J, Landreneau R, Janjigian YY, Cho E, Ladanyi M, Tang L, McCall SJ, Park YS, Cheong JH, Ajani J, Camargo MC, Alonso S, Ayala B, Jensen MA, Pihl T, Raman R, Walton J, Wan Y, Eley G, Shaw KRM, Tarnuzzer R, Wang Z, Yang L, Zenklusen JC, Davidsen T, Hutter CM, Sofia HJ, Burton R, Chudamani S, Liu J. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202–9.

54. D'Errico G, Machado HL, Sainz B. A current perspective on cancer immune therapy: step-by-step approach to constructing the magic bullet. *Clin Transl Med.* 2017;6:3.
55. Baniak N, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastric biomarkers: A global review. Vol. 14, *World Journal of Surgical Oncology.* BioMed Central Ltd.; 2016.
56. Marginean EC, Melosky B. Is there a role for programmed death ligand-1 testing and immunotherapy in colorectal cancer with microsatellite instability?: Part II-the challenge of programmed death ligand-1 testing and its role in microsatellite instability-high colorectal cancer. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* College of American Pathologists; 2018. p. 26–34.
57. Sano T, Kodera Y. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14:101–12.
58. LAURÉN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.
59. Vinay Kumar AKA, Jon C. Aster. Robbins Basic Pathology.... - Google Akademik [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from: [https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Vinay+Kumar+AKA%2C+Jon+C.+Aster.+Robbins+Basic+Pathology.+Ninth+ed.+Philadelphia2013&btnG=](https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Vinay+Kumar+AKA%2C+Jon+C.+Aster.+Robbins+Basic+Pathology.+Ninth+ed.+Philadelphia2013&btnG=)
60. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. Vol. 3, *Journal of Gastrointestinal Oncology.* Pioneer Bioscience Publishing; 2012. p. 251–61.
61. Abelloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M. Abelloff's Clinical Oncology E-Book. 2008;
62. Fléjou J-F. Classification OMS 2010 des tumeurs digestives: la quatrième édition. *Ann Pathol.* 2011;31:S27–31.
63. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer.* 2000;3:33–8.

64. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS, Wu CW, Li AFY, Shyr YM, Huang KH. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2016;22:197–202.
65. Ming S -C. Gastric carcinoma: A pathobiological classification. *Cancer.* 1977;39:2475–85.
66. Garnier P, Vielh P, Asselain B, Durand JC, Girodet J, Pilleron JP, Salmon RJ. [Prognostic value of the Lauren and Ming classifications in gastric adenocarcinoma. Multidimensional analysis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 12:553–8.
67. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer Staging, Proximal Disease, and the “Different Disease” Hypothesis. *Cancer.* 2000;88:921–32.
68. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Vol. 11, *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2002. p. 235–56.
69. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: New histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33:606–12.
70. Maconi G, Kurihara H, Panizzo V, Russo A, Cristaldi M, Marrelli D, Roviello F, De Manzoni G, Di Leo A, Morgagni P, Bechi P, Porro GB, Taschieri AM. Gastric Cancer in Young Patients with No Alarm Symptoms: Focus on Delay in Diagnosis, Stage of Neoplasm and Survival. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1249–55.
71. Kong S, Park D, Lee H, ... HJ-J journal of, 2004 undefined. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. [academic.oup.com](http://academic.oup.com).
72. Hamilton S, organization LA-GW health, 2000 undefined. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. [joplink.net](http://joplink.net).
73. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci.* 1993;38:147–54.

74. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the Stomach A Patient Care Study by the American College of Surgeons Summary Background Data. Vol. 218, ANNALS OF SURGERY. 1993.
75. Maconi G, Manes G, gastroenterology GP-W journal of, 2008 undefined. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. ncbi.nlm.nih.gov.
76. Kirchberger MC. Gastrointestinal: Eruptive seborrheic keratoses: sign of Leser-Trélat in gastric adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). Blackwell Publishing; 2019.
77. Tajiri H, Doi T, Endo H, Nishina T, Terao T, Hyodo I, Matsuda K, Yagi K. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. Endoscopy. 2002;34:772–7.
78. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:1853–9.
79. Borrmann, R., v.F. Henke, and O. Lubarsch, Handbuch... - Google Akademik [Internet]. [cited 2019 Dec 10]. Available from: [https://scholar.google.com.tr/scholar?q=Borrmann,+R.,+v.F.+Henke,+and+O.+Lubarsch,+Handbuch+der+speziellen+pathologischen+anatomie+und+histologie.+Handbuch+der+speziellen+pathologischen+anatomie+und+histologie,+1926.+&hl=tr&as\\_sdt=0,5](https://scholar.google.com.tr/scholar?q=Borrmann,+R.,+v.F.+Henke,+and+O.+Lubarsch,+Handbuch+der+speziellen+pathologischen+anatomie+und+histologie.+Handbuch+der+speziellen+pathologischen+anatomie+und+histologie,+1926.+&hl=tr&as_sdt=0,5)
80. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective... - Google Akademik [Internet]. [cited 2019 Dec 10]. Available from: [https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Graham+DY%2C+Schwartz+JT%2C+Cain+GD%2C+Gyorkey+F.+Prospective+evaluation+of+biopsy+number+in+the+diagnosis+of+esophageal+and+gastric+carcinoma.+Gastroenterology.+1982%3B82%282%29%3A228-231.&btnG=](https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Graham+DY%2C+Schwartz+JT%2C+Cain+GD%2C+Gyorkey+F.+Prospective+evaluation+of+biopsy+number+in+the+diagnosis+of+esophageal+and+gastric+carcinoma.+Gastroenterology.+1982%3B82%282%29%3A228-231.&btnG=)
81. Iishi H, Tatsuta M, Okuda S. Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red-methylene blue test. Endoscopy. 1988;20:78–82.
82. Nakajima S. Gastric Cancer Screening in Japan. In: Gastric Cancer. Springer Singapore; 2019. p. 99–117.

83. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, Nakanishi K, Fujimoto I, Kawashima T, Yamazaki H, Oshima A. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer*. 1990;65:1255–60.
84. Feig B, Berger D, Fuhrman G. The MD Anderson surgical oncology handbook. 2006;
85. Chen AH, Chan WH, Lee YH, Tseng JH, Yeh TS, Chiu CT, Chen JS, Chen CM. Routine chest CT for staging of gastric cancer. *Br J Surg*. 2019;106:1197–203.
86. DOOLEY C, LARSON A, ... NS-A of internal, 1984 undefined. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study. *annals.org*.
87. Longo W, Zucker K, Zdon M, Surgeon IM-TA, 1989 undefined. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *europemc.org*.
88. Findlay JM, Antonowicz S, Segaran A, el Kafsi J, Zhang A, Bradley KM, Gillies RS, Maynard ND, Middleton MR. Routinely staging gastric cancer with 18 F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol*. 2019;29:2490–8.
89. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)FFDG PET: a comparison study with CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(10):1582-1588 - Google'da Ara [Internet]. [cited 2019 Dec 12]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Yun+M%2C+Lim+JS%2C+Noh+SH%2C+et+al.+Lymph+node+staging+of+gastric+cancer+using+\(18\)FFDG+PET%3A+a+comparison+study+with+CT.+Journal+of+nuclear+medicine+%3A+official+publication%2C+Society+of+Nuclear+Medicine.+2005%3B46\(10\)%3A1582-1588&oq=Yun+M%2C+Lim+JS%2C+Noh+SH%2C+et+al.+Lymph+node+staging+of+gastric+cancer+using+\(18\)FFDG+PET%3A+a+comparison+study+with+CT.+Journal+of+nuclear+medicine+%3A+official+publication%2C+Society+of+Nuclear+Medicine.+2005%3B46\(10\)%3A1582-1588&aqs=chrome..69i57.868j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Yun+M%2C+Lim+JS%2C+Noh+SH%2C+et+al.+Lymph+node+staging+of+gastric+cancer+using+(18)FFDG+PET%3A+a+comparison+study+with+CT.+Journal+of+nuclear+medicine+%3A+official+publication%2C+Society+of+Nuclear+Medicine.+2005%3B46(10)%3A1582-1588&oq=Yun+M%2C+Lim+JS%2C+Noh+SH%2C+et+al.+Lymph+node+staging+of+gastric+cancer+using+(18)FFDG+PET%3A+a+comparison+study+with+CT.+Journal+of+nuclear+medicine+%3A+official+publication%2C+Society+of+Nuclear+Medicine.+2005%3B46(10)%3A1582-1588&aqs=chrome..69i57.868j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
90. Chon HJ, Kim C, Cho A, Kim YM, Jang SJ, Kim BO, Park CH, Hyung WJ, Ahn JB, Noh SH, Yun M, Rha SY. The clinical implications of FDG-PET/CT differ according to histology in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22:113–22.



91. Kim J, Lim ST, Na CJ, Han YH, Kim CY, Jeong HJ, Sohn MH. Pretreatment F-18 FDG PET/CT Parameters to Evaluate Progression-Free Survival in Gastric Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2014;48:33–40.
92. Steffan A, Cervo S, Fanotto V, Puglisi F. Serum Biomarkers in Gastric Cancer. In 2019. p. 107–17.
93. Lai I, Lee W, Huang M, Hepato-gastroenterology HL-, 2002 undefined. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. [europepmc.org](http://europepmc.org).
94. Sell S. Serological cancer markers. 2012;
95. Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, Cancer HY-G, 2012 undefined. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. Springer.
96. oncology SS-I journal of medical and paediatric, 2009 undefined. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov).
97. Bagaria B, Sood S, ... RS-C biology &, 2013 undefined. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov).
98. Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Coniglio A, Marchet A, Saragoni L, Tiberio G, Roviello F. Prognostic Value of the 7th AJCC/UICC TNM Classification of Noncardia Gastric Cancer. *Ann Surg*. 2012;255:486–91.
99. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cited 2019 Dec 14]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
100. Sun Z, Wang ZN, Zhu Z, Xu YY, Xu Y, Huang BJ, Zhu GL, Xu HM. Evaluation of the seventh edition of american joint committee on cancer TNM staging system for gastric cancer: Results from a Chinese monoinstitutional study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1918–27.
101. Lu J, Zheng C hui, Cao L long, Li P, Xie J wei, Wang J bin, Lin J xian, Chen Q yue, Lin M, Huang C ming. The effectiveness of the 8th American Joint Committee on Cancer TNM classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: A comparative study between the 7th and 8th editions. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2349–56.

102. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. Vol. 2017, Translational Gastroenterology and Hepatology. AME Publishing Company; 2017.
103. Ito S, Ito Y, Misawa K, Shimizu Y, Kinoshita T. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in gastric cancer patients with extensive lymph node metastasis. Vol. 6, World Journal of Clinical Oncology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2015. p. 291–4.
104. Guner A, Son T, Cho I, Kwon IG, An JY, Kim H Il, Cheong JH, Noh SH, Hyung WJ. Liver-directed treatments for liver metastasis from gastric adenocarcinoma: comparison between liver resection and radiofrequency ablation. Gastric Cancer. 2016;19:951–60.
105. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, Denlinger CS, Fanta P, Farjah F, Fuchs CS, Gerdes H, Gibson M, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Johung KL, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Linn C, Lockhart AC, Ly QP, Mulcahy MF, Orringer MB, Perry KA, Poultsides GA, Scott WJ, Strong VE, Washington MK, Weksler B, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H. Gastric Cancer, Version 3.2016; Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vol. 14, JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press; 2016. p. 1286–312.
106. David H. Ilson MP. Perioperative Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. NEJM J Watch. 2019;2019.
107. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PWT, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. J Clin Oncol. 2006;24:3953–8.
108. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. N Engl J Med. 2001;345:725–30.

109. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. 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 V25 study group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4991–7.
110. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Feig B, Mansfield PF. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:52–4.
111. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, Ward C, Iveson T, Nicolson M, Hickish T, Hill M, Oates J. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer*. 2005;92:1976–83.
112. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2019 Dec 15]. Available from: [https://www.google.com/search?hl=tr&q=Ross+P,+Nicolson+M,+Cunningham+D,+et+al.+Prospective+randomized+trial+comparing+mitomycin,+cisplatin,+and+protracted+venous+infusion+fluorouracil+\(PVI+5-FU\)+with+epirubicin,+cisplatin,+and+PVI+5-FU+in+advanced+esophagogastric+cancer.+J+Clin+Oncol+2002;20:1996-2004.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwj62qe\\_o7fmAhUhx4UKHW3eCvUQBSgAegQICxAp&biw=1366&bih=657](https://www.google.com/search?hl=tr&q=Ross+P,+Nicolson+M,+Cunningham+D,+et+al.+Prospective+randomized+trial+comparing+mitomycin,+cisplatin,+and+protracted+venous+infusion+fluorouracil+(PVI+5-FU)+with+epirubicin,+cisplatin,+and+PVI+5-FU+in+advanced+esophagogastric+cancer.+J+Clin+Oncol+2002;20:1996-2004.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwj62qe_o7fmAhUhx4UKHW3eCvUQBSgAegQICxAp&biw=1366&bih=657)
113. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–8.
114. Matsueda S, Graham DY. Immunotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1657–66.
115. Alsina M, Moehler M, Hierro C, Guardado R, Tabernero J. Immunotherapy for Gastric Cancer: A Focus on Immune Checkpoints. Vol. 11, Targeted Oncology. Springer-Verlag France; 2016. p. 469–77.

116. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Cells E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8:793–800.
117. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Vol. 480, *Nature*. Nature Publishing Group; 2011. p. 480–9.
118. Moehler MH, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Di Bartolomeo M, Ajani JA, Yamaguchi K, Balogh A, Kong-Sanchez MT, Bang Y-J. A randomized, open-label, two-arm phase II trial comparing the efficacy of sequential ipilimumab (ipi) versus best supportive care (BSC) following first-line (1L) chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced/metastatic (A/M) gastric or gastro-esophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:4011–4011.
119. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtneess B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:717–26.
120. Kang Y-K, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen J-S, Muro K, Kang WK, Yoshikawa T, Oh SC, Tamura T, Lee K-W, Boku N, Chen L-T. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:2–2.
121. Angell HK, Lee J, Kim K-M, Kim K, Kim S-T, Park SH, Kang WK, Sharpe A, Ogden J, Davenport A, Hodgson DR, Barrett JC, Kilgour E. PD-L1 and immune infiltrates are differentially expressed in distinct subgroups of gastric cancer. *Oncoimmunology.* 2019;8:e1544442.
122. Sanford M. Trastuzumab: A review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer. Vol. 73, *Drugs*. Springer International Publishing; 2013. p. 1605–15.
123. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. Vol. 10, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2018. p. 239–48.

124. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:765–70.
125. Carcas L. Gastric cancer review. *J Carcinog.* 2014;13:14.
126. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2010;303:1723–8.
127. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016;7:52307–16.
128. Yildirim S, Dandin O, Durmus M, Karapinar U, Aslan M, Gokce M, Sahin F. C-erb-B2 (Her2/neu) Expression Rate And its Association with Clinicopathologic Parameters in Gastric Cancer.
129. Ishikawa T, Kobayashi M, Mai M, Suzuki T, Ooi A. Amplification of the c-erbB-2 (HER-2/neu) Gene in Gastric Cancer Cells Detection by Fluorescence in Situ Hybridization. Vol. 151, *American Journal of Pathology.* 1997.
130. Meric-Bernstam F, Johnson AM, Ileana Dumbrava EE, Raghav K, Balaji K, Bhatt M, Murthy RK, Rodon J, Piha-Paul SA. Advances in HER2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer. Vol. 25, *Clinical Cancer Research.* American Association for Cancer Research Inc.; 2019. p. 2033–41.
131. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 Is of Independent Prognostic Relevance in Gastric Cancer and Is Associated With the Expression of Tumor-Associated Protease Systems. *J Clin Oncol.* 2000;18:2201–9.
132. Palle J, Rochand A, Pernot S, Gallois C, Taïeb J, Zaanani A. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs.* 2020;1–15.
133. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer.* 1993;72:2083–8.

134. Lucas FAM, Cristovam SN. HER2 testing in gastric cancer: An update. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2016. p. 4619–25.
135. Wong NACS, Amary F, Butler R, Byers R, Gonzalez D, Haynes HR, Ilyas M, Salto-Tellez M, Taniere P. HER2 testing of gastro-oesophageal adenocarcinoma: A commentary and guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Committee. J Clin Pathol. 2018;71:388–94.
136. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, Carrato A, Gulley ML, Jain D, Kakar S, Mackay HJ, Streutker C, Tang L, Troxell M, Ajani JA. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017;35:446–64.
137. Lei Y ying, Huang J yu, Zhao Q rui, Jiang N, Xu H mian, Wang Z ning, Li H qing, Zhang S bo, Sun Z. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: A meta-analysis of literature. Vol. 15, World Journal of Surgical Oncology. BioMed Central Ltd.; 2017. p. 68.
138. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. Vol. 24, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2006. p. 2137–50.
139. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller RE, Choti MA, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Schulick RD. Survival after gastric adenocarcinoma resection: Eighteen-year experience at a single institution. J Gastrointest Surg. 2005;9:718–25.
140. Webb A, Cunningham D. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Vol. 2, GI Cancer. 1997. p. 143–8.
141. Pyrhönen 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;71:587–91.

142. Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
143. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3905–15.
144. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, al. et. Combination chemotherapies in advanced gastric cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007;25:18S.
145. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoecklacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E. 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;26:1435–42.
146. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. 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 V25 study group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4991–7.
147. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3520–6.

148. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224–35.
149. 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. *J Clin Oncol.* 2004;22:2395–403.
150. Moon YW, Rha SY, Jeung HC, Kim C, Hong MH, Chang H, Roh JK, Noh SH, Kim BS, Chung HC. Outcomes of multiple salvage chemotherapy for advanced gastric cancer: Implications for clinical practice and trial design. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:797–805.
151. Park SH, Choi EY, Bang SM, Cho EK, Lee JH, Shin DB, Lee WK, Chung M. Salvage chemotherapy with irinotecan and cisplatin in patients with metastatic gastric cancer failing both 5-fluorouracil and taxanes. *Anticancer Drugs.* 2005;16:621–5.
152. Okines AFC, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46:1949–59.
153. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. 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. *Lancet.* 2010;376:687–97.
154. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:482–8.



155. Satoh T, Xu J-M, Tsuji A. Lapatinib Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of HER2-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN-A Randomized, Phase III Study Cancer pain survey View project Okadaella gastrococcus-like bacteria positive reactive gastropathy (OGLBP-RG): Endoscopic, Histochemical, Immunohistochemical and Electron Microscopic studies View project. *Artic J Clin Oncol*. 2014;
156. Qian J, Qian Y, Wang J, Gu B, Pei D, He S, Zhu F, Røe OD, Xu J, Liu L, Gu Y, Guo R, Yin Y, Shu Y, Chen X. A clinical prognostic scoring system for resectable gastric cancer to predict survival and benefit from paclitaxel- or oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:241–58.
157. Ouyang X, Dang Y, Zhang F, Huang Q. Low serum albumin correlates with poor survival in gastric cancer patients. *Clin Lab*. 2018;64:239–45.
158. Liu N, Liang H, Zhang R, Pan Y, Ke B, Zhao J, Liu X, Han T. [Prognostic significance of preoperative serum albumin level in patients with gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2011;14:100–3.
159. Crumley ABC, Stuart RC, McKernan M, McMillan DC. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg*. 2010;34:2393–8.
160. Zhao Z, Han F, Yang S, Hua L, Wu J, Zhan W. The Clinicopathologic Importance of Serum Lactic Dehydrogenase in Patients with Gastric Cancer. *Dis Markers*. 2014;2014.
161. Chen Z, Lu W, Garcia-Prieto C, Huang P. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications. Vol. 39, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 2007. p. 267–74.
162. Cai Z, Zhao JS, Li JJ, Peng DN, Wang XY, Chen TL, Qiu YP, Chen PP, Li WJ, Xu LY, Li EM, Tam JPM, Qi RZ, Jia W, Xie D. A combined proteomics and metabolomics profiling of gastric cardia cancer reveals characteristic dysregulations in glucose metabolism. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9:2617–28.
163. Wang ZX, Yang LP, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhou YX, Wang F, Zhang DS, Wang FH, Li YH, Xu RH. Prognostic value of preoperative serum lactate dehydrogenase

- levels for resectable gastric cancer and prognostic nomograms. *Oncotarget*. 2016;7:39945–56.
164. Sun X, Sun Z, Zhu Z, Guan H, Zhang J, Zhang Y, Xu H, Sun M. Clinicopathological Significance and Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase A Expression in Gastric Cancer Patients. Lo AWI, editor. *PLoS One*. 2014;9:e91068.
  165. (No Title) [Internet]. [cited 2020 Jan 18]. Available from: <http://www.haematologica.org/content/haematol/89/2/249.full.pdf>
  166. Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, Fujisawa K, Munekage E, Iwabu J, Munekage M, Uemura S, Tsujii S, Tamura T, Yatabe T, Maeda H, Kitagawa H, Kobayashi M, Hanazaki K. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22:684–91.
  167. Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, Kim J, Choi SH, Noh SH. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer. Vol. 91, *Journal of Surgical Oncology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005. p. 126–30.
  168. Huang X, Yang Y, Chen Y, Wu C, Lin R, Wang Z, Zhang X. Preoperative Anemia or Low Hemoglobin Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2019;2019.
  169. XZ H, YC Y, Y C, CC W, RF L, ZN W, X Z. Preoperative Anemia or Low Hemoglobin Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2019;2019:7606128–7606128.
  170. Dachs GU, Tozer GM. Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur J Cancer*. 2000;36:1649–60.
  171. Park SH, Lee J, Lee SH, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Kang WK, Park K, Kim S, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Anemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57:91–6.
  172. Korkeila EA, Salminen T, Kallio R, Mikkola M, Auvinen P, Pyrhönen S, Ristamäki R. Quality of life with biweekly docetaxel and capecitabine in advanced gastro-oesophageal cancer. *Support Care Cancer*. 2017;25:2771–7.

## **EKLER**

### **EK-1. Özgeçmiş**

#### **A. KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı soyadı: Hacer Gözde GÜL

Doğum tarihi: 04/03/1991

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: İnönü Üniv. Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları ABD

E-posta adresi: hgozdegul @gmail.com

Telefon:05376681110

#### **B. ÖĞRENİM BİLGİLERİ**

**Mezun olunan üniversite/fakülte:**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD/Doktora

Mezuniyet tarihini yıl şeklinde belirtiniz: 2015

(Halen) Mevcut akademik ünvanı belirtiniz: Arş.Gör.Dr

#### **C. İŞ TECRÜBESİNE AİT ÖZGEÇMİŞ**

**Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:**

Malatya Yeşilyurt 4 No'lu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu (Mecburi hizmet)(2015)

Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları ABD (2016-2016)

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD (2016- )

#### **D. KLİNİK ÇALIŞMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER**

Klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: 2016- İyi Klinik Uygulamalar eğitimi- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

#### **A. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI**

İsim Soyisim: Hacer Gözde GÜL

Tarih (Gün/Ay/Yıl): 10/06/2020

## EK-2. Etik Kurul

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                          |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Metastatik Mide Kanserinde cERB B2 ve PDL pozitifliğinin Prognosa Etkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2018/180                                                                 |

|                      |                  |                                                            |
|----------------------|------------------|------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                    |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye |
|                      | TELEFON          | +90 422 341 06 60 / 1219                                   |
|                      | FAKS             | +90 422 341 00 36                                          |
|                      | E-POSTA          | inu.dhek@inonu.edu.tr                                      |

|                               |                                                                                        |                                                                                |                                 |                                       |  |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ             | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU                                                   |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı           |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | MALATYA                                                                        |                                 |                                       |  |
|                               | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                                |                                 |                                       |  |
|                               | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                                |                                 |                                       |  |
|                               | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                |                                 |                                       |  |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                                                |                                 |                                       |  |
|                               | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | Gözetimsel ilaç çalışması                                                      | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |                                                                                        | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               | Diğer ise belirtiniz                                                                   |                                                                                |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>                                                    | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                          | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                        |                                                                           |                   |                                                                                                   |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        | Metastatik Mide Kanserinde cERB B2 ve PDL pozitifliğinin Prognosta Etkisi |                   |                                                                                                   |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | 2018/180                                                                  |                   |                                                                                                   |  |
| DEĞERLENDİRİLE N BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Belge Adı                                                                                              | Tarihi                                                                    | Versiyon Numarası | Dili                                                                                              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                    |                                                                           |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                    |                                                                           |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | OLGU RAPOR FORMU                                                                                       |                                                                           |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                      |                                                                           |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Belge Adı                                                                                              | Açıklama                                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SIGORTA                                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                      | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                      | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | İLAN                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | YILLIK BİLDİRİM                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SONUÇ RAPORU                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DİĞER:                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                  |                   |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | KARAR BİLGİLERİ                                                                                        | Karar No:2018/180                                                         | Tarih: 25.03.2020 |                                                                                                   |  |
| Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                        |                                                                           |                   |                                                                                                   |  |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                        |                                                                           |                   |                                                                                                   |  |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                                                           |                   |                                                                                                   |  |
| Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Prof. Dr. Saim YOLOĞLU                                                                                 |                                                                           |                   |                                                                                                   |  |

| Unvanı/Adı/Soyadı                               | Uzmanlık Alanı      | Kurumu                           | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım *                                             | İmza      |
|-------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|
| Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)                 | Biyoistatistik      | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan Yardımcısı) | Halk Sağlığı        | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | AA        |
| Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN                         | İç Hastalıkları     | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof. Dr. Sedat YILDIZ                          | Fizyoloji           | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof. Dr. Barış OTLU                            | Mikrobiyoloji       | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof. Dr. Mehmet GÜL                            | Histoloji           | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU                    | Onkoloji            | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Prof. Dr. Yılmaz TABEL                          | Çocuk Sağ. ve Hast. | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Doç. Dr. Ahmet Sami AKBULUT                     | Genel Cerrahi       | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |
| Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)              | Tıp Tarihi ve Etik  | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                        |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |           |  |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Metastatik Mide Kanseri cERB B2 ve PDL pozitifliğinin Prognosta Etkisi |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |           |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2018/180                                                               |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |           |  |
| Doç. Dr. Sedat AKBAŞ             | Anesteziyoloji Reanim.                                                 | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |           |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN      | Farmakoloji                                                            | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |           |  |
| Ecz. Necla DENİZ                 | Eczacı                                                                 | Serbest Eczacı                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |  |
| Abdullah DEMİREL                 | Hukuk                                                                  | Serbest Avukat                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |  |
| Mehmet KODAL                     | Sivil Üye                                                              | Apartman Görevlisi               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |  |

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.



**MALATYA  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURUL KARARI**

**Sayı:** 2018/180  
**Konu:** Yetki devri

25.03.2020

Sayın;

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DİKİLİTAŞ  
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Kurulumuza verdiğiniz 11.03.2020 tarihli dilekçenizde, yürütücüsü olduğunuz ve kurulumuzdan 2018/180 protokol nosuyla onay alan; **"Metastatik Mide Kanserinde cERB B2 ve PDL pozitifliğinin Prognosta Etkisi"** başlıklı çalışmanızın yürütücülüğünü yetki devir protokolünde adı geçen İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU'na karşılıklı olarak devredilmesi hususundaki talebiniz kurulumuzca değerlendirilmiş olup, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun Klinik Araştırmalar hakkındaki yönetmeliğine uygun olduğuna; oy birliğiyle karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Not: Eleştiriler ve öneriler Etik Kurul üyelerine aittir.