



**BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİNDE GASTREKTOMİNİN SAĞKALIMA
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Satı Betül BEYDİLLİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

İSTANBUL – 2026

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Satı Betül Beydilli, ilgili yönetmeliklerin belirlediği tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Metastatik Mide Kanserinde Gastrektominin Sağkalıma Etkisi” başlıklı tezini aşağıda imzası bulunan jüri önünde başarıyla sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. İskender EKİNCİ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi: 12 Ağustos 2026

Savunma Tarihi: 31 Ağustos 2026

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Metastatik Mide Kanserinde Gastrektominin Sağkalıma Etkisi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona danışmanım Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk’n sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki tüm bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışta bulunmadığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Satı Betül BEYDİLLİ

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde kapısını her çaldığımda sorularıyla beni düşünmeye sevk eden; verdiği yanıtlarla yoluma nasıl devam edebileceğime ışık tutan; beni her defasında daha çok sorgulamaya, okumaya, çalışmaya ve kendimi geliştirmeye teşvik eden; tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her daim arkamda hissettiğim, tecrübeleriyle bana yol gösteren Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK'a; asistanlığımın ilk günlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hekimliği mesleki ilkelerden ödün vermeden ve daima en iyisini hedefleyerek yürütmemiz gerektiğini öğreten Prof. Dr. Mehmet ZORLU'ya ve Doç. Dr. İskender EKİNCİ'ye teşekkür ederim.

Akademisyenliğin, bilimsel çalışmanın, okumanın ve öğrenmenin değerini her daim vurgulayan; hayatın aynı zamanda keyifle yaşanması gereken bir yolculuk olduğunu varlığıyla gösteren Prof. Dr. Pınar SOYSAL'a; bilgisi, bilim tutkusu ve sakinliğiyle beni her zaman hayran bırakan, kliniğimizin ağabeyi ve değerli hocası Prof. Dr. Ömer Celal ELÇİÖĞLU'na; asistanlık sürecimin ilk dönemlerinden itibaren yanımda olan, yaptığımız işin aynı zamanda bir vicdan meselesi olduğunu hissettiren ve hekim kimliğimin yapı taşlarının oluşmasında büyük emeği bulunan Prof. Dr. Güven ÇETİN'e teşekkür ederim.

İlim ve bilimin önemini; bilimin sunduğu imkânlardan yararlanırken şefkat ve merhametten uzaklaşmamamız gerektiğini her zaman hatırlatan Prof. Dr. Mesut ŞEKER'e; tanıdığım ilk günden itibaren bir ağabey gibi yaklaşan, tıbbi görüşleriyle bana destek olan ve her zaman kapısını çalabildiğim Doç. Dr. Melih ŞİMŞEK'e; eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Meltem GÜRSU'ya teşekkür ederim.

Kliniğimiz bünyesinde eğitimimize katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve desteklerini her daim hissettiğimiz Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ÇAKIRCA ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLİ'ya teşekkür ederim.

Asistanlık sürecine birlikte başladığımız değerli meslektaşım ve eş kıdemim As. Dr. Ömer Cihat ALTAY'a; bu zorlu sürecin yükünü, telaşını, yorgunluğunu ve güzel anlarını birlikte paylaştığımız, kliniğimizin birbirinden kıymetli asistan hekimlerine teşekkür ederim.

Kliniğimiz Anabilim Dalı Sekreteri Gülsüm Nebile BOZKURT'a, İç Hastalıkları Servislerinin ve bizlerin tüm yükünü taşıyan Ümmü KOCA ve Sevil SEÇEN'e asistanlığım boyunca verdikleri destekleri için sonsuz teşekkürler.

Hayatımın şekillenmesinde özverileri ve fedakârlıklarıyla büyük pay sahibi olan; her düşüğümde beni sabırla yeniden ayağa kaldıran sevgili annem Sultan BEYDİLLİ'ye ve babam Nurullah BEYDİLLİ'ye; meslektaş olmanın gururunu paylaştığım, desteğini her daim yanımda hissettiğim kız kardeşim Dr. Gülizar Merve BEYDİLLİ'ye; evimizin beyaz yakalı kraliçesi, minnak kızım Halime Şeyda ERDEMİR'e ve yola çıktığım ilk günden beri yanımda olan dayım Muzaffer CANTÜRK'e en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Kendisiyle tanıştığım ilk günden itibaren yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; yoğun günlerin arasında paylaştığımız kahve molaları, keyifli sohbetleri ve birlikte düşünmenin, üretmenin güzelliğini bana hissettiren sevgili Ennur’a, dostluğu ve her zaman yanımda olduğunu hissettirdiği için gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin başladığı dönemle neredeyse eş zamanlı olarak hayatıma giren; mesleki paylaşımlarımızın ötesinde birlikte zaman geçirebildiğim, uzun sohbetlerle soluklandığım ve zaman zaman kendimi onların güvenli sığınağına bırakabildiğim Klinik Eczacılık ekibine; başta sevgili Eftal’im olmak üzere Halime, Edanur, Vildan, Pınar ve Elif’e, dostlukları, içtenlikleri ve bu zorlu yolculuğu güzelleştiren varlıkları için gönülden teşekkür ederim.

Son olarak; bu uzun ve zorlu yolculuk boyunca, yorulduğum, zorlandığım ama yine de vazgeçemediğim her gün için kendime teşekkür ederim.

Dr. Satı Betül BEYDİLLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
METASTATİK MİDE KANSERİNDE GASTREKTOMİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ	xiv
ÖZET.....	xiv
THE EFFECT OF GASTRECTOMY ON SURVIVAL IN METASTATIC GASTRIC CANCER	xvi
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mide Anatomisi.....	2
2.1.1. Genel topografi ve komşuluklar.....	2
2.1.2. Midenin bölümleri.....	2
2.1.3. Mide duvarının katmanları.....	3
2.1.4. Midenin kanlanması	4
2.1.4.1. Arteriyel beslenme	4
2.1.4.2. Venöz drenaj	4
2.1.4.3. Lenfatik drenaj	4
2.1.4.4. İnnervasyon	6
2.2. Mide Fizyolojisi	6
2.2.1. Gastrik sekresyon	7
2.2.2. Gastrik sekresyonun düzenlenmesi	7
2.2.3. Motor işlevler	8
2.2.4. Gastrik mukoza bütünlüğü	8
2.3. Mide Kanseri	9
2.3.1. Mide kanserinin epidemiyolojisi ve küresel yükü	9
2.3.2. Coğrafi dağılım ve bölgesel farklılıklar	10
2.3.3. Türkiye’de mide kanseri epidemiyolojisi.....	11
2.3.4. Anatomik lokalizasyona göre epidemiyolojik farklılıklar	11
2.3.5. Mide kanseri risk faktörleri	11
2.3.6. Histolojik ve makroskopik sınıflandırma.....	14

2.3.7. Moleküler sınıflandırma ve biyobelirteçler.....	15
2.3.8. Tanı ve evreleme	17
2.3.9. Mide kanserinde prognoz	20
2.3.10. Mide kanserinde tedavi yöntemleri.....	21
2.3.10.1. Erken evre hastalıkta tedavi	22
2.3.10.2. Cerrahi tedavi	22
2.3.10.3. Lokal ileri rezeke edilebilir hastalıkta perioperatif ve adjuvan tedavi	23
2.3.10.4. Metastatik ve rezeke edilemeyen hastalıkta sistemik tedavi.....	23
2.3.10.5. Palyatif ve destekleyici tedaviler	24
2.3.11. Tedavilerde kullanılan ajanlar ve yan etki profilleri	25
2.3.12. Metastatik mide kanserinde cerrahinin yeri	26
2.3.13. Tez konusu açısından klinik çıkarım.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma Tasarımı ve Analiz Popülasyonu	30
3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	31
3.3. Ana Maruziyet ve Karşılaştırma Grupları.....	31
3.4. Sonlanım Değişkeni	32
3.5. Kovaryatlar ve Değişken Tanımları	32
3.6. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	36
4.1. Analiz Popülasyonu ve Veri Seti Kontrol Özeti	36
4.2. Başlangıç Özellikleri ve Grup Dengesizliği.....	36
4.3. Gastrektomi Durumuna Göre Genel Sağkalım Analizi	39
4.4. RMST Analizi	40
4.5. Cox Regresyon Analizi	41
4.6. Duyarlılık Analizlerinde Gastrektomi ile Sağkalım İlişkisi.....	42
4.7. Bulguların Genel Değerlendirilmesi	45
5. TARTIŞMA	46
5.1. Literatürle Karşılaştırma	50
5.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Klinik Anlamı.....	55
5.3. Çalışmanın Sınırlılıkları	56
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKÇA	59

8. EKLER.....	63
8.1. Etik Kurul Onayına Ait Belge.....	63



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Coğrafi bölgelere göre mide kanseri yaşa standardize insidans özellikleri.....	10
Tablo 2.2. Mide kanseri risk faktörleri.....	13
Tablo 2.3. Kalıtsal mide kanseri ile ilişkili genetik sendromlar.....	14
Tablo 2.4. Mide kanserinde histolojik ve makroskopik sınıflandırma.....	15
Tablo 2.5. TCGA moleküler sınıflandırmasına göre mide kanseri alt tipleri.....	16
Tablo 2.6. Metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen mide kanserinde klinik önemi olan biyobelirteçler.....	17
Tablo 2.7. Mide kanserinde primer tümör (T) kategorileri.....	19
Tablo 2.8. Mide kanserinde bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) kategorileri.....	1
Tablo 2.9. Mide kanserinde patolojik TNM evre gruplaması.....	19
Tablo 4.1. Başlangıç özellikleri ve grup dengesizliği.....	37
Tablo 4.2. Gastrektomi durumuna göre Kaplan–Meier genel sağkalım sonuçları.....	39
Tablo 4.3. RMST analizi.....	41
Tablo 4.4. Klinik/bazal çok değişkenli Cox regresyon modeli.....	42
Tablo 4.5. Orantısız risk varsayımı taraması (Schoenfeld artıkları, seçili değişkenler).....	43
Tablo 4.6. Duyarlılık analizlerinde gastrektomi ile genel sağkalım ilişkisi.....	44
Tablo 5.1. Mevcut çalışmanın literatürle karşılaştırması.....	54

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1. Midenin anatomik bölümleri.....	3
Şekil 2.2. Mide lenf nodu istasyonları.....	5
Şekil 2.3. Correa kaskadı ve mide adenokarsinomu gelişim süreci.	13
Şekil 2.4. Mide duvarının katmanları.....	18
Şekil 4.1. Gastrektomi durumuna göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrisi.....	40



KISALTMALAR

ACRG: Asian Cancer Research Group

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)

ASR: Age-standardized rate (yaşı standardize hız)

BMI: Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA 19-9: Carbohydrate antigen 19-9

CDH1: Cadherin 1

CDS: Cancer-directed surgery (kansere yönelik cerrahi)

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CLDN18.2: Claudin 18.2

CPS: Combined Positive Score

CRP: C-reaktif protein

CTNNA1: Catenin alpha 1

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

D1 / D2: Mide kanseri cerrahisinde lenf nodu diseksiyonu seviyeleri

dMMR: Deficient mismatch repair

EBV: Epstein-Barr virüsü

ECF: Epirubisin, sispaltin ve fluorourasil

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru

EGFR: Epidermal growth factor receptor

ESMO: European Society for Medical Oncology

FAP: Ailesel adenomatöz polipozis

FGFR2: Fibroblast growth factor receptor 2

FLOT: Fluorourasil, lökovorin, oksaliptatin ve dosetaksel

GA: Güven aralığı

GBD: Global Burden of Disease

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

HIPEC: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi

HR: Hazard ratio (tehlike oranı)

IARC: International Agency for Research on Cancer

IPTW: Inverse probability of treatment weighting (tedavi olasılığının tersine ağırlıklandırma)

ITT: Intention-to-treat (tedavi niyetine göre analiz)

KM: Kaplan–Meier

LDH: Laktat dehidrogenaz

MET: Mesenchymal-epithelial transition factor

mFOLFOX6: Modifiye fluorourasil, lökovorin ve oksaliplatin rejimi

MMR: Mismatch repair

MSI-H: Mikrosatellit instabilite-yüksek

n: Hasta sayısı / Örneklem büyüklüğü

NCI: National Cancer Institute

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar

OR: Odds ratio (olasılık oranı)

OS: Overall survival (genel sağkalım)

p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

PD-1: Programmed death-1

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi

PH: Proportional hazards (orantısal riskler)

PNI: Prognostik nutrisyonel indeks

PS: Propensity score (eğilim skoru)

PSM: Propensity score matching (eğilim skoru eşleştirmesi)

R0: Mikroskopik rezidü tümör bulunmayan tam rezeksiyon

RMST: Restricted mean survival time (kısıtlanmış ortalama sağkalım süresi)

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi

SMD: Standardized mean difference (standartlaştırılmış fark)

TCGA: The Cancer Genome Atlas

TNM: Tümör, nod, metastaz evreleme sistemi

UICC: Union for International Cancer Control

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



METASTATİK MİDE KANSERİNDE GASTREKTOMİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Metastatik mide kanseri, yüksek mortalite ile seyreden ve tedavisinin temelini sistemik tedavinin oluşturduğu malignitelerden biridir. Bununla birlikte, primer tümöre yönelik gastrektominin bu hasta grubundaki yeri ve genel sağkalıma olası katkısı ise tartışmalıdır. Gastrektomi, kanama, obstrüksiyon veya perforasyon gibi tümöre bağlı komplikasyonların kontrolü amacıyla palyatif olarak uygulanabilmekte; tümör yükünün azaltılması yoluyla sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği de öne sürülmektedir. Ancak cerrahi uygulanan hastaların çoğunlukla daha iyi performans durumu, daha düşük komorbidite yükü ve daha uygun klinik özelliklere sahip seçilmiş bir grubu oluşturması, retrospektif çalışmalarda seçim yanlılığı olasılığını gündeme getirmektedir. Bu nedenle gastrektominin sağkalım üzerindeki olası etkisinin, hastaların klinik ve prognostik özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, metastatik mide kanseri tanılı hastalarda gastrektomi uygulanmasının, yalnızca sistemik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında genel sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışmasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniği'nde 2013–2025 yılları arasında takip ve tedavisi yürütülmüş 755 hastanın sistem ve dosya arşivi incelenmiş; önceden belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan metastatik mide adenokarsinomu tanılı 247 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım, tanı tarihinden ölüm tarihine veya son kontrol tarihine kadar geçen süre ay olarak hesaplanmış; ölüm olayı gerçekleşmeyen hastalar son kontrol tarihinde sansürlenmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişki; yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, Charlson komorbidite indeksi, metastaz bölgesi, prognostik nutrisyonel indeks, sistemik immün-inflamasyon indeksi ve HER2 durumu gibi klinik ve prognostik değişkenler için ayarlanmış Cox regresyon modelleri ile değerlendirilmiş; cerrahi zamanlaması ve hasta seçimine bağlı olası yanlılıkları incelemek amacıyla zaman-bağımlı Cox, 3. ay landmark ve eğilim skoru temelli duyarlılık analizleri uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 247 hastanın 85'ine gastrektomi, 162'sine yalnızca sistemik tedavi uygulandı. İzlem sürecinde 228 ölüm gerçekleşti; 19 hasta son takip tarihinde sağ veya sansürlü idi. Ana Kaplan–Meier analizinde medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 ay (%95 GA: 16,7–28,4), yalnızca sistemik tedavi grubunda ise 9,7 ay (%95 GA: 8,2–11,0) olarak saptandı. Gastrektomi grubunda 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %82,2 ve %44,4 iken, yalnızca sistemik tedavi grubunda bu oranlar sırasıyla %38,9 ve %12,5 idi (log-rank $p<0,001$).

Tek değişkenli analizde gastrektomi daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulundu (HR: 0,34; %95 GA: 0,25–0,46; $p<0,001$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde yaş,

cinsiyet, ECOG performans durumu, Charlson komorbidite indeksi, başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, prognostik nutrisyonel indeks, sistemik immün-inflamasyon indeksi ve HER2 durumu için düzeltme sonrasında gastrektomi uygulanması daha uzun genel sağkalım ile ilişkili kaldı (HR: 0,39; %95 GA: 0,22–0,68; $p<0,001$).

Bu ilişkinin yönü metastaz tarihinden itibaren yapılan analizde (ayarlı HR: 0,41; %95 GA: 0,30–0,57; $p<0,001$), üç aylık landmark analizinde (HR: 0,56; %95 GA: 0,40–0,78; $p=0,001$), zaman-bağımlı Cox modelinde (HR: 0,57; %95 GA: 0,35–0,91; $p=0,018$), başlangıç AJCC evre IV hastalarla sınırlı analizde (HR: 0,32; %95 GA: 0,17–0,62; $p<0,001$) ve eğilim skoru kovaryat ayarlı analizde (HR: 0,51; %95 GA: 0,32–0,81; $p=0,005$) korundu. Kısıtlanmış ortalama sağkalım süresi analizinde, gastrektomi grubunda yalnızca sistemik tedavi alan hastalara kıyasla 24 ve 36 aylık zaman sınırlarında sırasıyla 7,1 ve 10,4 aylık sağkalım farkı saptanmıştır (her iki analiz için $p<0,001$).

SONUÇ

Bu retrospektif kohort çalışmasında, metastatik mide kanseri tanılı hastalarda gastrektomi uygulanması, yalnızca sistemik tedavi alan hastalara kıyasla daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin, klinik ve prognostik değişkenler için yapılan çok değişkenli düzeltme sonrasında ve farklı duyarlılık analizlerinde tutarlı biçimde sürmesi, bulgunun istatistiksel sağlamlığını desteklemektedir.

Bununla birlikte, retrospektif tasarımın doğası gereği gruplar arasındaki başlangıç klinik özellikleri ve tedavi seçimine ilişkin belirgin farklılıklar tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Ölçülmeyen ya da mevcut modellerde yeterince kontrol edilemeyen potansiyel değişkenlerin sonuçlar üzerindeki etkisi dışlanamayacağından, elde edilen bulgular gastrektominin nedensel bir sağkalım avantajı sağladığının kanıtı olarak değerlendirilmemelidir. Bulgular, bu hasta kohortunda gastrektomi uygulanması ile daha uzun genel sağkalım arasında, ölçülen klinik ve prognostik değişkenler için yapılan ayarlama sonrasında da devam eden gözlemsel bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, metastatik mide kanserinde cerrahi kararının hasta seçimini, performans durumunu, hastalık yükünü, sistemik tedaviye yanıtı ve cerrahi riskleri birlikte değerlendirilerek multidisipliner biçimde ele alınması gerektiğini düşündürmektedir. Cerrahi morbidite, semptomatik yarar, yaşam kalitesi ve sistemik tedavinin zamanlamasını birlikte değerlendirecek prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik mide kanseri, gastrektomi, sağkalım, retrospektif çalışma

THE EFFECT OF GASTRECTOMY ON SURVIVAL IN METASTATIC GASTRIC CANCER

SUMMARY

INTRODUCTION AND AIM

Metastatic gastric cancer is associated with high mortality, and systemic therapy remains the cornerstone of treatment. However, the role of gastrectomy directed at the primary tumor and its potential contribution to overall survival remain controversial. Gastrectomy may be performed for palliation of tumor-related complications such as bleeding, obstruction, or perforation, and reduction of tumor burden has also been proposed as a potential mechanism for improving survival. Nevertheless, patients undergoing surgery often represent a selected population with better performance status, lower comorbidity burden, and more favorable clinical characteristics, which may introduce substantial selection bias in retrospective studies. Therefore, the association between gastrectomy and survival should be evaluated while accounting for relevant clinical and prognostic characteristics. This study aimed to evaluate the association between gastrectomy and overall survival in patients with metastatic gastric cancer compared with patients receiving systemic therapy alone.

METHODS

In this retrospective cohort study, the electronic medical records and archived files of 755 patients who were followed and treated at the Medical Oncology Clinic of Bezmialem Vakıf University between 2013 and 2025 were reviewed. A total of 247 patients with metastatic gastric adenocarcinoma who met the predefined inclusion and exclusion criteria were included in the study. The primary endpoint was overall survival, defined as the time from diagnosis to death or last follow-up. Patients who were alive at the last follow-up were censored at that date. Survival was estimated using the Kaplan–Meier method, and groups were compared using the log-rank test. The association between gastrectomy and overall survival was evaluated using Cox regression models adjusted for clinical and prognostic variables. Time-dependent Cox regression, a 3-month landmark analysis, and propensity score–based sensitivity analyses were performed to assess potential biases related to treatment selection and the timing of surgery.

RESULTS

Of the 247 patients included in the study, 85 underwent gastrectomy and 162 received systemic therapy alone. During follow-up, 228 deaths occurred, while 19 patients were alive or censored at the last follow-up. In the primary Kaplan–Meier analysis, median overall survival was 20.8 months (95% CI: 16.7–28.4) in the gastrectomy group and 9.7 months (95% CI: 8.2–11.0) in the systemic therapy–only group. The 12- and 24-month overall survival rates were 82.2% and 44.4%, respectively, in the gastrectomy group, compared with 38.9% and 12.5% in the systemic therapy–only group (log-rank $p < 0.001$).

In univariable analysis, gastrectomy was associated with longer overall survival (HR: 0.34; 95% CI: 0.25–0.46; $p < 0.001$). In the multivariable Cox regression model adjusted for age, sex, ECOG performance status, Charlson comorbidity index, baseline AJCC stage IV status, metastatic site, prognostic nutritional index, systemic immune-

inflammation index, and HER2 status, gastrectomy remained associated with longer overall survival (HR: 0.39; 95% CI: 0.22–0.68; $p<0.001$).

The direction of the association was maintained in the analysis using the date of metastasis as the time origin (adjusted HR: 0.41; 95% CI: 0.30–0.57; $p<0.001$), the 3-month landmark analysis (HR: 0.56; 95% CI: 0.40–0.78; $p=0.001$), the time-dependent Cox model (HR: 0.57; 95% CI: 0.35–0.91; $p=0.018$), the analysis restricted to patients with baseline AJCC stage IV disease (HR: 0.32; 95% CI: 0.17–0.62; $p<0.001$), and the propensity score covariate-adjusted analysis (HR: 0.51; 95% CI: 0.32–0.81; $p=0.005$). Restricted mean survival time analyses at 24 and 36 months demonstrated between-group differences favoring gastrectomy of 7.1 and 10.4 months, respectively (both $p<0.001$).

CONCLUSION

In this retrospective cohort study, gastrectomy was associated with longer overall survival compared with systemic therapy alone in patients with metastatic gastric cancer. This association persisted after multivariable adjustment for measured clinical and prognostic variables and remained directionally consistent across different sensitivity analyses.

Nevertheless, substantial differences in baseline characteristics and treatment selection between the groups could not be fully eliminated because of the retrospective observational design. Residual confounding due to unmeasured or incompletely controlled variables therefore cannot be excluded, and the findings should not be interpreted as evidence that gastrectomy provides a causal survival benefit. Rather, they indicate an observational association between gastrectomy and longer overall survival that persisted after adjustment for measured clinical and prognostic factors.

These findings emphasize the importance of careful patient selection and multidisciplinary decision-making when considering surgery in metastatic gastric cancer. Prospective controlled studies incorporating surgical morbidity, symptom control, quality of life, metastatic disease burden, response to systemic therapy, and the timing of surgery are needed to better define the patient population in whom gastrectomy may be appropriate.

Keywords: Metastatic gastric cancer, gastrectomy, overall survival, retrospective cohort study

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, dünya genelinde insidans ve mortalite açısından önemini koruyan, klinik seyri tümörün evresi, anatomik yerleşimi, biyolojik özellikleri ve hastaya ait faktörlere göre belirgin değişkenlik gösteren heterojen bir malignitedir. GLOBOCAN 2024 verileri, mide kanserinin küresel ölçekte en sık görülen ve kansere bağlı ölüme yol açan maligniteler arasında üst sıralarda yer aldığını göstermektedir [1,2].

Erken evre mide kanserinde küratif rezeksiyon ve uygun lenfadenektomi ile anlamlı sağkalım elde edilebilmesine karşın, hastaların önemli bir bölümü tanı anında lokal ileri ya da metastatik evrede başvurmaktadır. Metastatik mide kanserinde temel tedavi yaklaşımı sistemik tedavi olmakla birlikte, primer tümöre yönelik gastrektominin sağkalıma katkısı halen tartışmalı bir konudur. Güncel kılavuzlar, metastatik hastalıkta gastrektomiyi rutin bir küratif yaklaşım olarak önermemekte; ancak kanama, obstrüksiyon veya perforasyon gibi semptomların kontrolü amacıyla palyatif cerrahinin değerlendirilebileceğini belirtmektedir [3].

Bu çalışmanın amacı, metastatik mide kanseri tanılı hastalarda gastrektomi uygulanması ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi retrospektif gerçek yaşam verileri üzerinden değerlendirmektir. Bu kapsamda gastrektomi uygulanan ve uygulanmayan hastaların demografik, klinik, patolojik ve tedavi ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması; sağkalımla ilişkili prognostik değişkenlerin belirlenmesi ve gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin çok değişkenli istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Anatomisi

Mide, gastrointestinal sistemin en geniş organıdır ve sindirim sürecinde hem mekanik hem de kimyasal işlevler üstlenir. Karın boşluğunun sol üst kadranında (epigastrik ve sol hipokondriyak bölgelerde) konumlanan mide; özofagus ile duodenum arasında köprü işlevi görür [4,5].

2.1.1. Genel topografi ve komşuluklar

Mide, özofagogastrik bileşke (kardiya) ile piloroduodenal bileşke arasında uzanır. Üst ve sol tarafta diyafram ile komşuluk gösterirken, alt ve sağ tarafta karaciğerin sol lobu, dalak, pankreas, transvers kolon ve mesenterle ilişkilidir. Midenin medial/sağ konkav kenarı küçük kurvatür (curvatura minor), lateral/sol konveks kenarı ise büyük kurvatür (curvatura major) olarak adlandırılır [4].

2.1.2. Midenin bölümleri

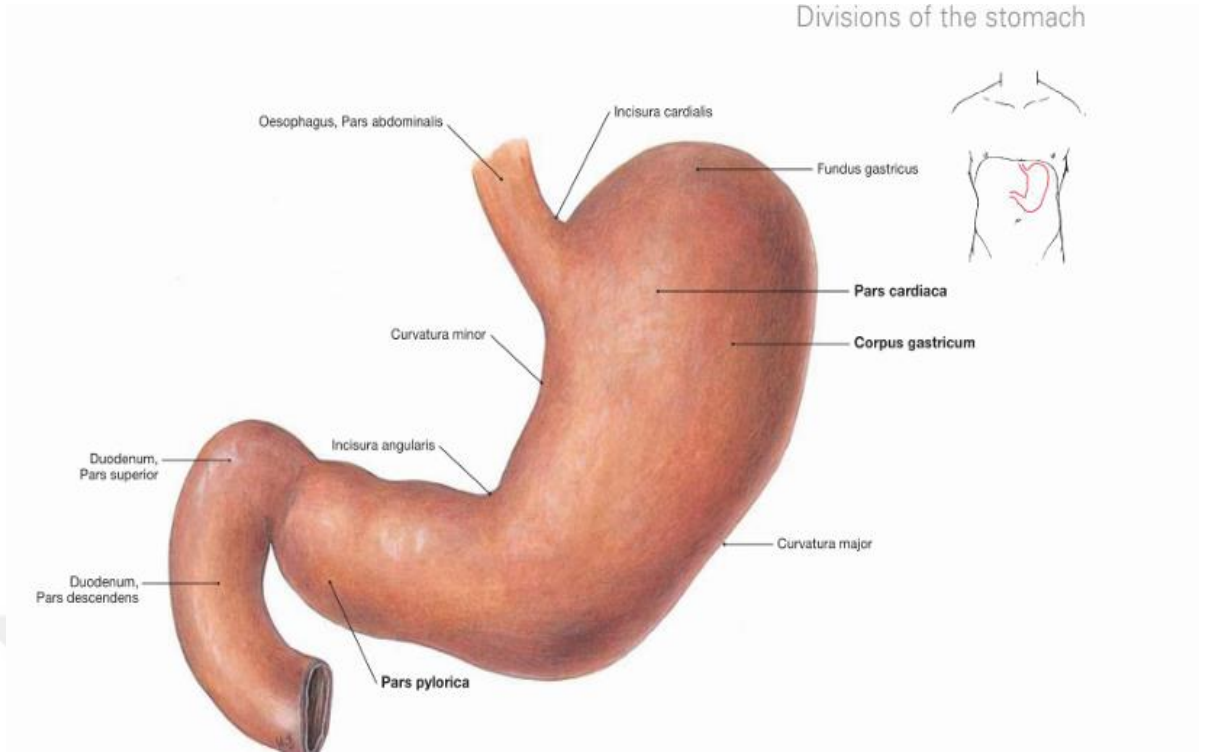
Anatomik olarak mide dört ana bölüme ayrılır:

Kardiya (Cardia): Özofagogastrik bileşkenin hemen distalinde yer alır; özofagus-mide geçişini belirler ve antireflü mekanizmasında rol oynar. Alt özofageal sfinkter ile birlikte gastroözofageal reflüyü önleyici bir bariyer oluşturur [4].

Fundus (Fundus gastricus): Kardiya'dan yukarı ve sola uzanan balon şeklindeki yapıdır; diyafragmayla komşuluk kurar. Fundusta oksintik bezler yoğun olup asit sekresyonunun büyük bölümü bu bölgeden kaynaklanır [4].

Gövde (Corpus gastricum): Midenin en büyük kısmını oluşturur; fundus ile antrum arasında uzanır. Parietal (asit salgılayan) ve esas (pepsinojen salgılayan) hücreler bu bölgede yoğunlaşmıştır [4].

Antrum ve Pilor (Pars pilorica): Midenin distal üçte birini oluşturan antrum, pilorik kanal aracılığıyla pilor sfinkterine bağlanır. Pilor sfinkteri mideden duodenuma geçişi kontrol eden güçlü bir dairesel kas yapısıdır. Bu bölgede gastrin salgılayan G hücreleri ön plandadır [4].



Şekil 2.1. Midenin anatomik bölümleri.

Kaynak: Paulsen ve Waschke [6]'dan alınmıştır (s. 75, Şekil 6.5).

2.1.3. Mide duvarının katmanları

Dıştan içe doğru mide duvarı şu katmanlardan oluşur:

1. Seroza – periton ile örtülü dış tabaka;
2. Muscularis propria – longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç düz kas tabakasından oluşur; oblik tabaka mideye özgüdür ve diğer sindirim organlarında bulunmaz;
3. Submukoza – damarlar, lenfatikler ve Meissner sinir pleksusunu barındırır;
4. Mukoza – yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur; gastrik pitler (foveolae gastricae) bezlere açılır. Mide adenokarsinomlarının büyük çoğunluğu mukozadaki glandüler epiteliden gelişir [4,7].

2.1.4. Midenin kanlanması

2.1.4.1. Arteriyel beslenme

Mide, çölyak trunkus (truncus coeliacus) ve dallarından oldukça zengin bir arteriyel ağla beslenir. Bu çoklu beslenme, midenin parsiyel rezeksiyonlardan sonra dahi canlılığını korumasını mümkün kılar [4].

Küçük kurvatür boyunca: Sol gastrik arter (a. gastrica sinistra) doğrudan çölyak trunkustan köken alır ve küçük kurvatürü sol taraftan besler; sağ gastrik arter (a. gastrica dextra) hepatik arterden çıkarak küçük kurvatürü sağ taraftan besler. Bu iki damar küçük kurvatür boyunca anastomoz yapar [4].

Büyük kurvatür boyunca: Sol gastroepiploik arter (a. gastromentalis sinistra) dalak arterinden; sağ gastroepiploik arter (a. gastromentalis dextra) gastroduodenal arterden kaynaklanır. Her ikisi büyük kurvatür boyunca ilerleyerek gastroepiploik arkusu oluşturur [4].

Fundusa özgü: Kısa gastrik arterler (aa. gastricae breves), splenik arterden köken alır ve fundusun üst bölümünü besler [4].

2.1.4.2. Venöz drenaj

Midenin venöz drenajı portal sisteme yönelir. Sol gastrik ven (koroner ven), küçük kurvatürden köken alarak portal vene ya da dalak venine dökülür. Sağ gastrik ven portal vene direkt açılır. Sağ ve sol gastroepiploik venler büyük kurvatürden drenajı sağlar; sağ gastroepiploik ven superior mezenterik vene, sol gastroepiploik ven ise splenik vene drene olur. Kısa gastrik venler splenik vene dökülür [4].

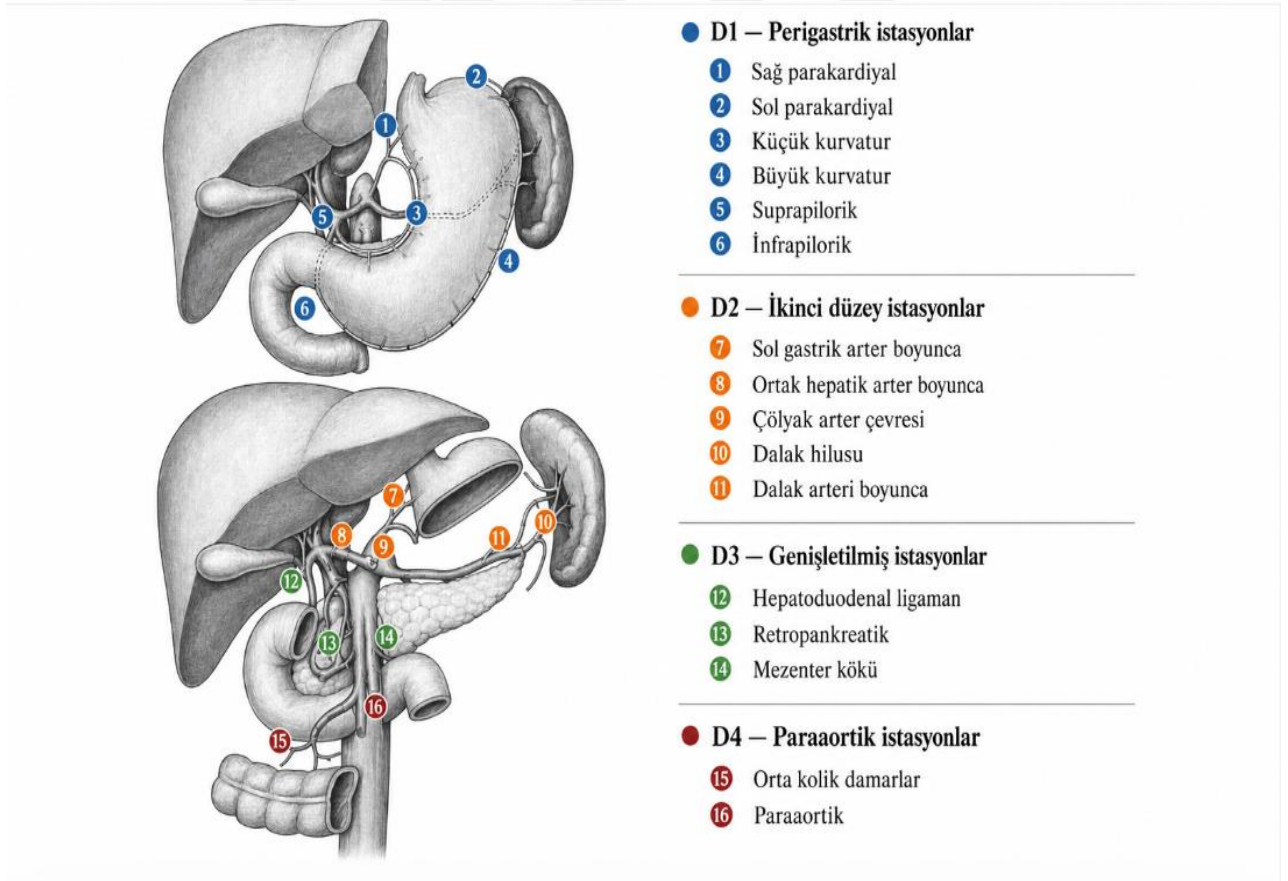
2.1.4.3. Lenfatik drenaj

Midenin lenfatik drenajı, mide kanserinin cerrahi tedavisinde kritik öneme sahiptir. Lenfatik drenaj sistemi, karmaşık bir lenfatik damar ve lenf nodu ağından oluşur. Lenfatik damarlar, küçük ve büyük kurvatür boyunca arterlere eşlik ederek midenin ön ve arka yüzlerinden gelen lenfi perigastrik ve gastro-omental lenf nodlarına taşır. Bu nodlardan çıkan efferent lenfatik damarlar, ara lenf nodu istasyonları üzerinden

çölyak lenf nodlarına ulaşır [4]. Midenin lenfatik drenajı başlıca dört bölge üzerinden gerçekleşir:

- (1) Kardiya ve küçük kurvatürün üst bölümü → sol gastrik, çölyak ve hepatik lenf nodları;
- (2) Pilor ve küçük kurvatürün alt bölümü → subpilorik ve hepatik lenf nodları;
- (3) Büyük kurvatür üst bölümü ve fundus → splenik ve sol gastroepiploik lenf nodları;
- (4) Büyük kurvatür alt bölümü → sağ gastroepiploik ve subpilorik lenf nodları.

Japon Mide Kanseri Birliği, mide çevresi ve bölgesel lenf nodlarını istasyon temelli olarak tanımlar; D1 ve D2 lenfadenektomi kapsamları gastrektomi tipine göre bu istasyonlar üzerinden belirlenir [8].



Şekil 2.2. Mide lenf nodu istasyonları

Kaynak: Hartgrink ve ark. [9]'dan uyarlanmıştır.

2.1.4.4. İnnervasyon

Midenin parasempatik innervasyonu vagus siniri (n. vagus) aracılığıyla sağlanır. Sol vagal gövde midenin ön yüzünü, sağ vagal gövde ise arka yüzünü innerve eder. Vagal uyarı gastrik asit sekresyonu, motilite ve sfinkter gevşemesini düzenler. Sempatik lifler T5-T10 spinal segmentlerinden köken alarak büyük splanik sinir yoluyla çölyak gangliyon üzerinden mideye ulaşır; ağrı duyusu bu yolla iletilir. Enterik sinir sistemi (Auerbach ve Meissner pleksusları) özerk motilite düzenlemesinde rol oynar [4].

2.2. Mide Fizyolojisi

Mide, alınan besinlerin sindirime hazırlanmasında merkezi bir role sahiptir. Midenin başlıca görevleri arasında besinlerin geçici olarak depolanması, mekanik hareketlerle parçalanması, kimus adı verilen yarı sıvı içeriğe dönüştürülmesi ve özellikle protein sindiriminin başlatılması yer alır. Bunun yanı sıra mide, intrinsik faktör sentezi ile B12 vitamini emilimi için dolaylı olarak kritik rol oynar; gastrik asit sekresyonu sayesinde mikrobiyal savunma mekanizmalarına katkıda bulunur ve peristaltik aktivite ile besinlerin distal gastrointestinal sisteme ilerletilmesini sağlar. Bununla birlikte mide, besin öğelerinin emiliminin gerçekleştiği temel anatomik bölge değildir; emilim büyük ölçüde ince bağırsakta gerçekleşir. Bu süreçler; gastrik motilite, asit ve enzim sekresyonu ile nörohormonal düzenleyici mekanizmaların birlikte çalışması sayesinde yürütülür [10].

Gastrik mukozal bariyer; mukus, bikarbonat sekresyonu, epitel bütünlüğü ve yeterli mukozal kan akımı aracılığıyla mide lümenindeki asidik ve proteolitik ortamın dokuya zarar vermesini engeller. Bu bariyerin bozulması durumunda inflamasyon, erozyon, ülserasyon, kanama veya perforasyon gibi patolojik süreçler gelişebilir. Dolayısıyla mide fizyolojisi yalnızca sindirim fonksiyonlarıyla sınırlı olmayıp, mukozal bütünlüğün korunması ve gastrointestinal homeostazın sürdürülmesi açısından da önem taşır [10].

2.2.1. Gastrik sekresyon

Mide, günlük yaklaşık 1,5–3 litre gastrik sıvı üretme kapasitesine sahiptir. Bu sıvının temel bileşenleri arasında hidroklorik asit, pepsinojen, mukus, bikarbonat, intrinsik faktör ve çeşitli elektrolitler bulunur. Fundus ve korpusta yer alan oksintik bezlerdeki pariyetal hücreler, lümene bakan yüzeylerinde bulunan hidrojen-potasyum ATPaz pompası aracılığıyla hidroklorik asit salgılar. Bu mekanizma sonucunda mide lümeninde güçlü asidik bir ortam oluşur ve intragastrik pH genellikle 1,5–3,5 aralığında seyrederek [10].

Pepsinojen, gastrik bezlerin derin kısımlarında yer alan esas hücreler tarafından salgılanan inaktif bir proenzimdir. Asidik ortamda aktif formu olan pepsine dönüşerek proteinlerin daha küçük peptitlere parçalanmasını sağlar ve böylece kimyasal sindirimin erken basamaklarında rol alır. Mukus salgılayan hücreler ise glikoprotein yapısındaki müsinleri salgılayarak gastrik epitel yüzeyinde koruyucu bir jel tabakası meydana getirir. Bu tabaka, bikarbonat sekresyonu ile birlikte mide mukozasını asit ve pepsinin zararlı etkilerinden korur [10].

2.2.2. Gastrik sekresyonun düzenlenmesi

Gastrik asit sekresyonu klasik olarak sefalik, gastrik ve intestinal faz olmak üzere üç ana fazda değerlendirilir.

Sefalik faz, besinlerin görülmesi, kokusunun alınması, tadılması veya düşünülmesiyle başlayan erken dönem yanıttır. Bu fazda vagal uyarı artar ve pariyetal hücre aktivasyonu üzerinden gastrik asit sekresyonu uyarılır. Toplam gastrik asit sekresyonunun yaklaşık üçte biri bu fazda gerçekleşir [10].

Gastrik faz, besinlerin mideye ulaşmasıyla başlar. Mide duvarında gelişen distansiyon ve protein sindirim ürünleri, antrumdaki G hücrelerinden gastrin salınımını artırır. Gastrin, pariyetal hücreleri doğrudan uyarırken aynı zamanda enterokromaffin-benzeri hücrelerden histamin salınımını artırır. Histamin, pariyetal hücrelerdeki H_2 reseptörleri üzerinden etki ederek hidroklorik asit sekresyonunu güçlendirir. Bu faz, gastrik asit sekresyonunun en büyük bölümünden sorumludur [10].

İntestinal faz ise kimusun duodenuma geçişiyle ortaya çıkar. Duodenuma ulaşan asidik içerik, yağ asitleri ve hiperozmolar kimus; sekretin, kolesistokinin ve gastrik inhibitör

peptid gibi hormonların salınımını uyarır. Bu hormonlar gastrik asit sekresyonunu ve mide boşalmasını baskılayarak duodenal mukozayı aşırı asit yüküne karşı korur [10].

2.2.3. Motor işlevler

Mide; besinlerin geçici olarak depolanması, mekanik olarak parçalanması, kimus haline getirilmesi ve kontrollü biçimde duodenuma aktarılması gibi temel motor işlevlerden sorumludur. Besin alımı sonrasında mide, vagal aracılı reseptif gevşeme ve akkomodasyon mekanizmaları sayesinde intraluminal basıncı belirgin artırmadan genişleyebilir. Bu özellik, midenin depo fonksiyonu açısından önemlidir [10].

Peristaltik dalgalar mide korpusundan başlayarak antruma doğru ilerler. Antrumda güçlenen kasılmalar, pilor sfinkteriyle koordineli çalışarak besinlerin öğütülmesini ve küçük partiküllere ayrılmasını sağlar. Bu süreçte katı içerik tekrar mide içine doğru geri itilerek retropulsiyon oluşur; böylece mekanik parçalanma daha etkin hale gelir. Mide boşalmasının hızı; besinin hacmi, kalori içeriği, partikül büyüklüğü ve özellikle yağ oranı ile ilişkilidir. Yağdan zengin öğünler mide boşalmasını belirgin olarak yavaşlatır [10].

2.2.4. Gastrik mukoza bütünlüğü

Mide mukozası, lümendeki yüksek asit ve pepsin yüküne rağmen kendisini koruyabilen gelişmiş bir savunma sistemine sahiptir. Bu sistemin temel bileşenleri mukus-bikarbonat bariyeri, epitel hücre bütünlüğü, yeterli mukozal kan akımı, prostaglandinler ve hızlı epitel yenilenmesidir. Yüzey epitel hücrelerinden salgılanan mukus ve bikarbonat, epitel yüzeyinde lümene göre daha nötral bir mikroçevre oluşturarak hidrojen iyonlarının geri difüzyonunu sınırlar [10].

Prostaglandinler, özellikle PGE₂ ve PGI₂, mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırır, mukozal kan akımını destekler ve epitel onarımını kolaylaştırır. Gastrik yüzey epiteli kısa sürede yenilenebilme kapasitesine sahiptir; bu özellik mukozal hasarın sınırlandırılmasında önemli rol oynar. Buna karşın NSAİİ kullanımı, Helicobacter pylori enfeksiyonu, safra reflüsü, iskemi ve ciddi sistemik stres gibi faktörler mukozal savunma mekanizmalarını bozabilir. Bu dengenin bozulması gastrit, erozyon, peptik ülser, kanama ve perforasyon gibi klinik sonuçlara yol açabilir. Ayrıca kronik inflamasyon zemininde gelişen atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi süreçleri mide adenokarsinomu gelişimi açısından önem taşır [10].

2.3. Mide Kanseri

Mide kanseri, gastrointestinal sistem maligniteleri içinde yüksek mortalite yüküne sahip, biyolojik ve klinik açıdan heterojen bir hastalık grubudur. Olguların büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmakla birlikte; tümörün anatomik lokalizasyonu, histolojik alt tipi, moleküler profili, biyobelirteç durumu ve tanı anındaki evresi klinik seyri ve tedavi yaklaşımını belirleyen temel unsurlardır [3,11]. Bu nedenle mide kanseri yalnızca tek bir hastalık olarak değil, farklı epidemiyolojik örüntülere, risk faktörlerine ve tedavi yanıtına sahip alt gruplardan oluşan karmaşık bir malignite olarak ele alınmalıdır [3].

2.3.1. Mide kanserinin epidemiyolojisi ve küresel yükü

Mide kanseri, küresel ölçekte kanser insidansı ve mortalitesi açısından önemini koruyan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. GLOBOCAN 2024 tahminlerine göre 2024 yılında dünya genelinde 980.286 yeni mide kanseri vakası ve 641.554 mide kanserine bağlı ölüm meydana gelmiştir. Mide kanseri, tüm cinsiyetler birlikte değerlendirildiğinde dünya genelinde insidans açısından beşinci sırada yer almakta ve tüm yeni kanser vakalarının %4,7'sini oluşturmaktadır. Kansere bağlı mortalite açısından da beşinci sırada olup tüm kanser ölümlerinin %6,6'sından sorumludur [1].

Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir [1,3]. Hastalık insidansı yaşla birlikte artış göstermekte olup özellikle 50 yaş üzerindeki bireylerde daha sık izlenmektedir. Son altmış yılda özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da mide kanseri insidansında belirgin azalma izlenmiştir [3,12]. Bu düşüşte *Helicobacter pylori* prevalansındaki azalma, eradikasyon yaklaşımlarının yaygınlaşması, soğuk zincir ve gıda saklama koşullarındaki iyileşmeler, tuzlanmış ve salamura gıda tüketiminin azalması ve taze sebze-meyve tüketiminin artması etkili kabul edilmektedir [12,13]. Güncel projeksiyon ve hastalık yükü analizleri ise yaşa standardize insidans hızlarında bazı bölgelerde azalma izlenmesine karşın, nüfusun yaşlanması, yüksek riskli popülasyonların büyümesi ve *Helicobacter pylori* ile ilişkili hastalık yükü nedeniyle mide kanserine bağlı mutlak vaka ve ölüm sayılarının küresel ölçekte klinik önemini koruyacağını göstermektedir [14,15].

2.3.2. Coğrafi dağılım ve bölgesel farklılıklar

Mide kanseri insidansı dünya genelinde belirgin coğrafi farklılıklar göstermektedir. GLOBOCAN 2024 verilerine göre yaşa standardize insidans hızları en yüksek Doğu Asya’da görülmekte, bu bölgeyi Doğu Avrupa ve Güney Amerika izlemektedir. En düşük insidans hızları ise Malezya, Afrika ve Kuzey Amerika’da bildirilmektedir. Ülke düzeyinde değerlendirildiğinde, her iki cinsiyette de en yüksek insidans hızları Moğolistan’da görülmektedir [1,2]. Özellikle Japonya ve Güney Kore gibi yüksek insidanslı ülkelerde uygulanan ulusal endoskopik tarama programlarının erken evre tanı oranlarını artırdığı ve mide kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasına katkı sağladığı bildirilmektedir [13].

Orta ve Doğu Avrupa ile Güney Amerika’da yüksek insidansın; *H. pylori* enfeksiyonu, yüksek tuz tüketimi, salamura ve tütülenmiş gıda alışkanlıkları, düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [3,13]. Buna karşılık Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya gibi bölgelerde genel mide kanseri insidansı daha düşük seyretmektedir. Ancak bu bölgelerde gastroözofageal bileşke ve kardiya yerleşimli adenokarsinomların göreceli artışı ayrı bir epidemiyolojik eğilim olarak öne çıkmaktadır [3,16,17].

Tablo 2.1.Coğrafi bölgelere göre mide kanseri yaşa standardize insidans özellikleri

Bölge / Ülke	Erkeklerde ASR (100.000’de)	Kadınlarda ASR (100.000’de)
Doğu Asya	21,8	8,9
Kore	28,6	11,9
Çin	22,7	10,3
Doğu Avrupa	17,2	8,1
Güney Amerika	13,3	7,0
Batı Asya	10,2	5,3
Batı Avrupa	7,2	3,7
Kuzey Amerika	5,2	3,1
Afrika	3,9–4,6	1,9–3,7

Not: ASR: yaşa standardize insidans hızı. Bölgesel değerler GLOBOCAN 2024 verilerinden; seçili ülke örnekleri ve açıklayıcı notlar IARC Global Cancer Observatory, ESMO kılavuzu ve epidemiyolojik derlemelerden uyarlanmıştır [1,2,3,13].

2.3.3. Türkiye’de mide kanseri epidemiyolojisi

Türkiye, mide kanseri açısından Doğu’nun yüksek insidanslı bölgeleri ile Batı’nın daha düşük insidanslı toplumları arasında geçiş özelliği gösteren bir coğrafyada yer almaktadır [13]. Ülke içinde de belirgin bölgesel farklılıklar söz konusudur. Özellikle Doğu Anadolu ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde mide kanseri sıklığının daha yüksek olduğu; bu durumun beslenme alışkanlıkları, geleneksel gıda saklama yöntemleri, H. pylori prevalansı ve sosyoekonomik koşullar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir [13].

Türkiye verileri değerlendirildiğinde mide kanserinin erkeklerde ve kadınlarda önemli kanser türleri arasında yer aldığı; özellikle bazı bölgelerde üst gastrointestinal sistem kanserlerinin toplam kanser yükü içinde dikkat çekici bir paya sahip olduğu görülmektedir [13]. Bu nedenle Türkiye’de mide kanseri, yalnızca küresel epidemiyolojinin bir parçası olarak değil, bölgesel risk faktörleri ve sağlık hizmetlerine erişim farklılıkları bağlamında da değerlendirilmelidir.

2.3.4. Anatomik lokalizasyona göre epidemiyolojik farklılıklar

Mide kanseri anatomik lokalizasyona göre temel olarak kardiya ve non-kardiya mide kanserleri şeklinde değerlendirilebilir. Bu ayrım yalnızca anatomik değil, aynı zamanda epidemiyolojik ve etiyolojik açıdan da önemlidir. Non-kardiya mide kanseri dünya genelindeki gastrik tümörlerin yaklaşık %80’ini oluşturmakta olup daha çok H. pylori enfeksiyonu, yüksek tuz alımı, alkol kullanımı ve düşük sebze-meyve tüketimi ile ilişkilidir [3,16,17]. Buna karşılık proksimal/kardiya yerleşimli mide kanserleri obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı ile daha güçlü ilişki göstermekte; Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da daha sık görülmektedir [3,16,17].

2.3.5. Mide kanseri risk faktörleri

Mide kanseri gelişiminde çevresel, enfeksiyöz, genetik ve konağa ait çok sayıda faktör birlikte rol oynar. Bu risk faktörlerinin etkisi tümörün anatomik yerleşimine ve histolojik alt tipine göre değişebilir [3,11]. Helicobacter pylori enfeksiyonu, mide kanseri için en iyi tanımlanmış ve en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir [3,13]. Özellikle non-kardiya intestinal tip mide kanserlerinde, normal mukozadan kronik non-atrofik gastrite, ardından atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve

invaziv kansere ilerleyen Correa kaskadı patogenez açısından temel modeli oluşturur [3,18]. *H. pylori* eradikasyonunun sağlıklı bireylerde, gastrik atrofi saptananlarda ve aile öyküsü bulunan yüksek riskli kişilerde mide kanseri insidansını azalttığına ilişkin kanıtlar giderek güçlenmiştir [19,20].

H. pylori ilişkili hastalık yükü yalnızca bireysel risk düzeyinde değil, toplum düzeyinde de belirgindir. 27 ülkeyi kapsayan güncel bir çalışmada, 2022 yılı mide kanseri yükünün ortalama %69,7'sinin *H. pylori* enfeksiyonuna atfedilebileceği bildirilmiştir [21]. Bu nedenle *H. pylori* tarama ve eradikasyon stratejileri, özellikle yüksek insidanslı bölgelerde mide kanseri önleme politikalarının temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Diyet ve yaşam tarzı faktörleri mide kanseri riskinde önemli yer tutar. Yüksek tuz içeriğine sahip gıdalar, salamura ve tütsülenmiş ürünler, işlenmiş et tüketimi ve düşük sebze-meyve alımı risk artışıyla ilişkilendirilmiştir [3,13]. Sigara kullanımı mide kanseri için önlenabilir risk faktörlerinden biridir. Obezite ise özellikle kardiya yerleşimli tümörlerle daha yakından ilişkilidir [3,16].

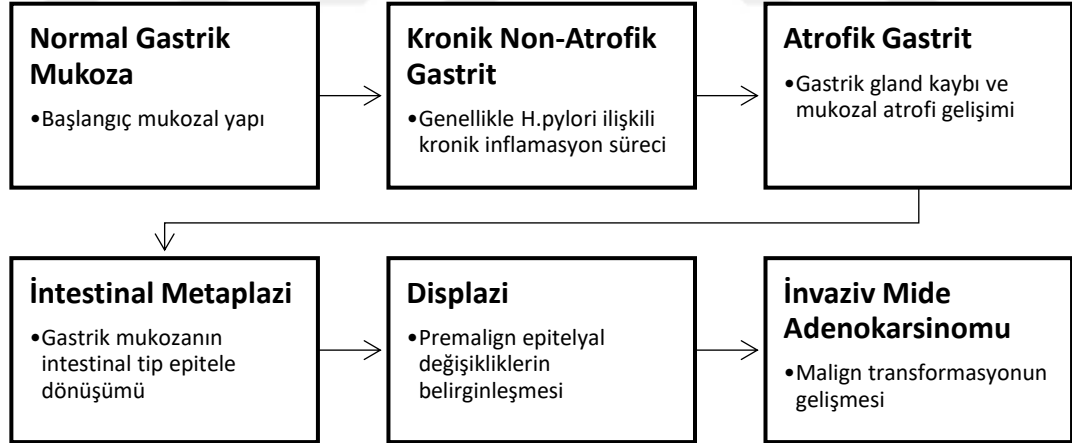
Genetik yatkınlık mide kanserlerinin daha küçük bir bölümünden sorumlu olmakla birlikte, özellikle genç yaşta tanı alan, diffüz histoloji gösteren veya aile öyküsü bulunan olgularda önem taşır [3,22,23]. Mide kanserinde ailesel kümelenme olguların yaklaşık %10'unda izlenirken, kalıtsal genetik predispozisyonun olguların yaklaşık %3'ü kadarından sorumlu olduğu bildirilmektedir [3,22,23]. *CDH1* ve *CTNNA1* germline varyantları herediter diffüz mide kanseri sendromu ile ilişkilidir [3,22].

Diğer risk faktörleri ve prekürsör durumlar arasında atrofik gastrit, intestinal metaplazi, parsiyel gastrektomi öyküsü, Ménétrier hastalığı, immünsüpresyon ve Epstein–Barr virüsü enfeksiyonu yer almaktadır [3,11,18,24]. Epstein–Barr virüsü pozitif mide kanseri, özellikle fundus ve korpus yerleşimli tümörlerde daha sık görülmekte ve moleküler sınıflandırmada ayrı bir alt grup olarak değerlendirilmektedir [3,24].

Tablo 2.2. Mide kanseri risk faktörleri

Risk faktörü grubu	Örnekler	İlişkili mekanizma / klinik önem
Enfeksiyöz faktörler	Helicobacter pylori, Epstein-Barr virüsü	Kronik inflamasyon, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve moleküler alt tip gelişimi
Diyet faktörleri	Tuzlu, salamura ve tütülenmiş gıdalar; düşük sebze-meyve tüketimi	Mukozal hasar, nitrozamin maruziyeti, oksidatif stres
Yaşam tarzı faktörleri	Sigara, alkol, obezite	Genel mide kanseri riski ve özellikle kardiya tümörleri ile ilişki
Premalign lezyonlar	Atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi	Correa kaskadının basamakları
Genetik yatkınlık	CDH1, CTNNA1, Lynch sendromu, FAP, Li-Fraumeni sendromu	Erken başlangıçlı ve/veya diffüz tip mide kanseri riski
Klinik durumlar	Parsiyel gastrektomi öyküsü, Ménétrier hastalığı, immünsüpresyon	Kronik mukozal değişiklikler ve artmış malignite riski

Not: ESMO kılavuzu ve güncel epidemiyolojik derlemelerden uyarlanmıştır [3,13,21,22,23,24].



Not: Non-kardiya intestinal tip mide kanserinde, özellikle H. pylori ile ilişkili kronik inflamasyon zemininde gelişen premalign ilerleme süreci Correa kaskadı olarak tanımlanmaktadır [3,18].

Şekil 2.3. Correa kaskadı ve mide adenokarsinomu gelişim süreci

Tablo 2.3. Kalıtsal mide kanseri ile ilişkili genetik sendromlar

Gen / mutasyon	İlişkili sendrom	Klinik önem
CDH1, CTNNA1	Hereditör diffüz mide kanseri	Diffüz tip mide kanseri ve bazı ailelerde lobüler meme kanseri riski
APC	Ailesel adenomatöz polipozis	Gastrointestinal polipozis ve malignite riski
APC promoter 1B	Gastrik adenokarsinom ve proksimal mide polipozisi	Proksimal mide polipozisi ve adenokarsinom riski
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Lynch sendromu	Kolorektal kanser başta olmak üzere çoklu malignite riski
SMAD4, BMPR1A	Juvenil polipozis sendromu	Gastrointestinal polipler ve malignite riski
STK11	Peutz-Jeghers sendromu	Hamartomatöz polipler ve çoklu kanser riski
TP53	Li-Fraumeni sendromu	Erken yaşta çoklu kanser gelişim riski

Not: ESMO kılavuzundaki kalıtsal mide kanseri yatkınlığı tablosundan uyarlanmıştır [3,22,23].

2.3.6. Histolojik ve makroskopik sınıflandırma

Mide kanserlerinin yaklaşık %90'ı adenokarsinom histolojisindedir [3,11]. Daha nadir gastrik maligniteler arasında gastrointestinal stromal tümörler, lenfomalar ve nöroendokrin tümörler bulunmakla birlikte, klasik mide kanseri kılavuzları temel olarak adenokarsinoma odaklanmaktadır [3].

Histopatolojik sınıflandırmada Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması ve Laurén sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır [3]. WHO sınıflamasına göre mide adenokarsinimleri başlıca tübüler, papiller, müsinöz, az koheziv ve mikst adenokarsinom alt tipleri şeklinde değerlendirilmektedir. Az koheziv adenokarsinom grubu, taşlı yüzük hücreli karsinimleri da içermekte olup hücreler arası adezyon kaybı ve infiltratif büyüme paterni ile karakterizedir. Tübüler ve papiller tipler daha çok glandüler yapı oluşturma eğilimindeyken, müsinöz tipte ekstrasellüler müsin komponenti ön plandadır. Mikst adenokarsinom ise glandüler ve az koheziv/signet-ring hücreli komponentlerin birlikte bulunduğu tümörleri tanımlar [3]. Laurén sınıflamasına göre mide adenokarsinimleri başlıca intestinal, diffüz ve mikst tip olarak ayrılır [3,11]. İntestinal tip genellikle H. pylori enfeksiyonu, kronik gastrit, atrofi,

intestinal metaplazi ve çevresel risk faktörleri ile ilişkilidir [11,18]. Diffüz tip ise daha genç yaşlarda ortaya çıkabilir, genetik yatkınlıkla daha yakın ilişki gösterebilir [3,11]. Herediter diffüz mide kanseri, özellikle germline CDH1 patojenik varyantlarıyla ilişkilidir [22]. Hücreler arası adezyon kaybı ve infiltratif büyüme paterni nedeniyle diffüz tip tümörler daha agresif klinik seyir gösterebilir [11].

Makroskopik değerlendirmede erken mide kanserleri Paris sınıflamasına göre protrüde, yüzeysel ve çökük tipler şeklinde sınıflandırılırken, lokal ileri tümörlerde Borrmann sınıflaması kullanılabilir [3]. Borrmann sınıflamasında tümörler polipoid/fungatif, ülserovejetan, ülseroinfiltratif ve diffüz infiltratif tipler olarak ayrılır [3]. Bu sınıflamalar endoskopik değerlendirme, cerrahi planlama ve patolojik raporlama açısından önem taşır.

Tablo 2.4. Mide kanserinde histolojik ve makroskopik sınıflandırma

Sınıflandırma sistemi	Alt tipler	Klinik / patolojik önem
Laurén sınıflaması	İntestinal, diffüz, mikst	Epidemiyolojik özellikler, yayılım paterni ve prognoz açısından önemlidir
WHO sınıflaması	Tübüler, papiller, az koheziv/signet-ring hücreli, müsinöz, mikst adenokarsinom	Patoloji raporlamasında yaygın kullanılır
Borrmann sınıflaması	Tip I polipoid/fungatif, Tip II ülseratif-sınırlı, Tip III ülseroinfiltratif, Tip IV diffüz infiltratif	Lokal ileri tümörlerin makroskopik değerlendirmesinde kullanılır
Paris sınıflaması	0-I protrüde, 0-II yüzeysel, 0-III çökük	Erken mide kanserlerinin endoskopik sınıflamasında kullanılır

Not. ESMO kılavuzu; erken mide kanserlerinde Paris sınıflamasını, lokal ileri tümörlerde Borrmann sınıflamasını, histopatolojik değerlendirmede ise WHO ve Laurén sınıflamalarını öne çıkarmaktadır [3].

2.3.7. Moleküler sınıflandırma ve biyobelirteçler

Son yıllarda mide kanseri yalnızca anatomik ve histolojik özelliklerine göre değil, moleküler profiline göre de sınıflandırılmaktadır. The Cancer Genome Atlas (TCGA) çalışması mide adenokarsinomlarını dört ana moleküler alt tipe ayırmıştır: Epstein-Barr virüsü pozitif tümörler, mikrosatellit instabilite-yüksek tümörler, genomik olarak stabil tümörler ve kromozomal instabilite gösteren tümörler [24]. Bu moleküler ayırım, hastalığın biyolojik davranışını anlamada ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir çerçeve sağlamaktadır [3,24].

Moleküler sınıflandırma yaklaşımları TCGA ve ACRG modellerinden başlayarak daha güncel konsensus alt tip modellerine doğru evrilmektedir. Lee'nin güncel derlemesinde, HER2, MSI-H/dMMR, PD-L1 ve CLDN18.2 gibi biyobelirteçlerin yalnızca tümör biyolojisini tanımlamakla kalmadığı, aynı zamanda metastatik hastalıkta kişiselleştirilmiş tedavi seçiminde giderek daha merkezi bir rol kazandığı vurgulanmıştır [25].

Kromozomal instabilite gösteren tümörlerde HER2, EGFR, FGFR2 ve MET gibi reseptör tirozin kinaz genlerinde kopya sayısı değişiklikleri daha sık izlenebilir [24,25]. HER2 aşırı ekspresyonu mide kanserlerinin yaklaşık %10–20'sinde saptanmakta olup özellikle proksimal/gastroözofageal bileşke tümörlerinde ve Laurén intestinal tipte daha sık görülmektedir [3,26]. Metastatik hastalıkta HER2 pozitifliği, trastuzumab temelli tedavi seçenekleri açısından klinik önem taşır [26].

Metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen mide kanserinde tedavi planlaması açısından HER2 durumu, PD-L1 kombine pozitif skoru ve MSI/MMR durumu değerlendirilmelidir [3]. ESMO kılavuzu, HER2 ekspresyonu/amplifikasyonu, PD-L1 CPS ve MSI-H/dMMR durumunu sistemik tedavi seçiminde doğrulanmış prediktif biyobelirteçler olarak tanımlamaktadır [3].

Tablo 2.5. TCGA moleküler sınıflandırmasına göre mide kanseri alt tipleri

Moleküler alt tip	Temel özellik	Klinik önem
EBV pozitif	Epstein-Barr virüsü ilişkili tümör biyolojisi, immün aktivasyon	İmmünoterapi yanıt potansiyeli açısından önemlidir
MSI-H / dMMR	Yüksek mutasyon yükü, immün infiltrasyon	Lokale evrede daha iyi prognoz; metastatik evrede immünoterapi yanıtı ile ilişkili olabilir
Kromozomal instabilite	HER2, EGFR, FGFR2, MET gibi reseptör tirozin kinaz değişiklikleri	HER2 hedefli tedavi ve diğer hedefe yönelik yaklaşımlar açısından önemlidir
Genomik stabil	Diffüz tip histoloji ile daha ilişkili	Daha agresif biyoloji ve infiltratif büyüme paterni gösterebilir

Not. TCGA sınıflaması ve ESMO kılavuzundaki moleküler biyoloji bölümü temel alınarak düzenlenmiştir [3,24,25].

Tablo 2.6. Metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen mide kanserinde klinik önemi olan biyobelirteçler

Biyobelirteç	Değerlendirme yöntemi	Klinik önem
HER2	İmmünohistokimya ve/veya in situ hibridizasyon	HER2 pozitif hastalarda trastuzumab temelli tedavi seçimi
PD-L1 CPS	İmmünohistokimya	İmmünoterapi eklenmesi açısından prediktif değer
MSI-H / dMMR	PCR, immünohistokimya veya yeni nesil dizileme	İmmünoterapi yanıtı ve prognoz açısından önemlidir
EBV	EBER in situ hibridizasyon veya moleküler testler	Moleküler alt tip ve immün yanıt potansiyeli açısından önemlidir
CLDN18.2	İmmünohistokimya	Yeni hedefe yönelik tedaviler açısından önem kazanmıştır (Zolbetuksimab gibi).
FGFR2, MET	Moleküler testler	Araştırılmakta olan hedefe yönelik tedavi seçenekleri açısından önemlidir (Bemarituzumab gibi).

Not: ESMO kılavuzunda HER2, PD-L1 CPS ve MSI-H/dMMR sistemik tedavi seçiminde doğrulanmış prediktif biyobelirteçler olarak belirtilmektedir [3,24,26,27,28].

2.3.8. Tanı ve evreleme

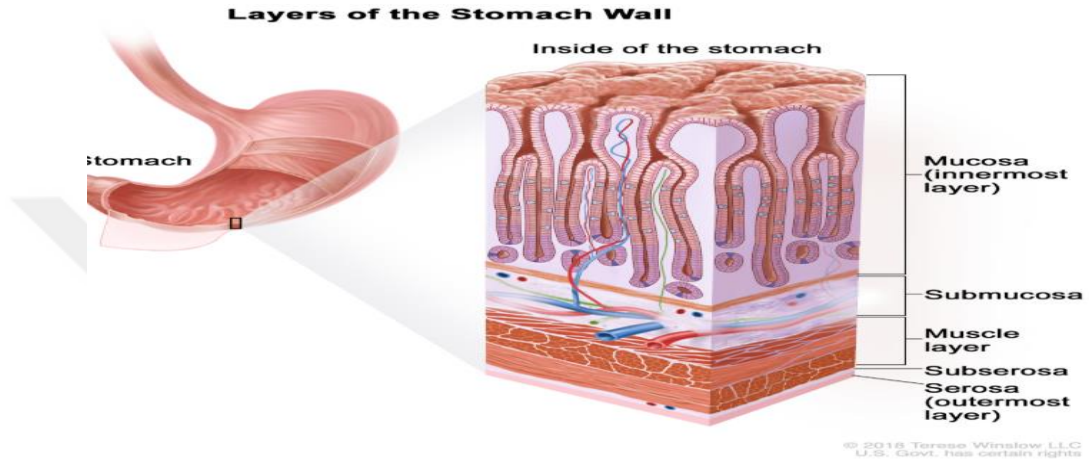
Mide kanseri erken evrede çoğu zaman asemptomatik seyreder. İleri evrede disfaji, halsizlik, dispepsi, kusma, kilo kaybı, erken doyma ve demir eksikliği anemisi gibi nonspesifik bulgular görülebilir [3]. Bu semptomların özgül olmaması, tanıda gecikmeye ve hastaların önemli bir bölümünün küratif tedavi şansını kaybetmiş olarak başvurmasına neden olabilir [3].

Endoskopik inceleme ve biyopsi, mide kanseri tanısında altın standart yöntemdir [3]. Histolojik ve moleküler değerlendirme için özellikle ülseratif lezyonlarda yeterli doku örneği alınmalı; doğruluğu artırmak amacıyla çoklu biyopsi yapılmalıdır [3]. Evreleme süreci tedavi kararlarının temelini oluşturur. Başlangıç değerlendirmesinde fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, üst gastrointestinal endoskopi, biyopsi ve toraks-abdomen-pelvis kontrastlı bilgisayarlı tomografi yer alır [3].

Seçilmiş hastalarda endoskopik ultrasonografi, tanısal laparoskopi ve peritoneal yıkama sitolojisi evreleme doğruluğunu artırabilir [3]. Özellikle potansiyel rezektabl evre IB–III hastalarda okkült peritoneal metastazın dışlanması amacıyla tanısal laparoskopi ve sitolojik değerlendirme önerilmektedir [3]. FDG PET-BT, mide kanserinde rutin evreleme yöntemi olarak önerilmemektedir; çünkü özellikle diffüz tip ve müsinöz tümörlerde düşük FDG tutulumu nedeniyle duyarlılığı sınırlı olabilir.

Bununla birlikte, seçilmiş olgularda okkült uzak metastazın araştırılması veya tedavi planını değiştirebilecek ek hastalık odağının değerlendirilmesi amacıyla tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir [3].

Mide kanserinde evreleme, tümörün mide duvarındaki invazyon derinliği (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığına (M) göre yapılır. ESMO kılavuzunda, mide kanserinde evrenin AJCC/UICC TNM 8. baskı sistemine göre kaydedilmesi önerilmektedir [3].



Şekil 2.4. Mide duvarının katmanları: mukoza, submukoza, muskularis propria, subseroza ve seroza

Kaynak: National Cancer Institute [7]; çizer: Terese Winslow. Telif bilgisi görsel üzerinde korunmuştur.

Tablo 2.7. Mide kanserinde primer tümör (T) kategorileri

T kategorisi	Tanım
TX	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümöre ait kanıt yoktur.
Tis	Karsinoma in situ; lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör / yüksek dereceli displazi.
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze eder.
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze eder.
T1b	Tümör submukozayı invaze eder.
T2	Tümör muskularis propriayı invaze eder.
T3	Tümör visseral periton veya komşu yapı invazyonu olmaksızın subserozal bağ dokusuna ulaşır.
T4	Tümör serozayı (visseral periton) veya komşu yapı/organları invaze eder.
T4a	Tümör serozayı, yani visseral peritonu invaze eder.
T4b	Tümör komşu yapı veya organları invaze eder.

Not. Komşu yapılar arasında dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince bağırsak ve retroperiton yer alır. Duodenum veya özofagusu intramural uzanım komşu organ invazyonu olarak kabul edilmez; evreleme en derin invazyon düzeyine göre yapılır. AJCC/UICC 8. baskı temel alınarak düzenlenmiştir [29,30].

Tablo 2.8. Mide kanserinde bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) kategorileri

Kategori	Tanım
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N2	3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N3a	7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz vardır.

Not. N kategorisi bölgesel lenf nodu sayısına göre belirlenir. M1 varlığında hastalık evre IV olarak sınıflandırılır. AJCC/UICC 8. baskı temel alınarak düzenlenmiştir [29,30].

Tablo 2.9. Mide kanserinde patolojik TNM evre gruplaması

Evre	TNM kombinasyonu	Açıklama
0	Tis, N0, M0	Karsinoma in situ; bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yoktur.
IA	T1, N0, M0	Tümör mukoza/submukozayla sınırlı; lenf nodu ve uzak metastaz yoktur.
IB	T1,N1,M0 T2, N0, M0	Erken duvar invazyonu ile sınırlı nodal tutulum veya muskularis propria invazyonu; uzak metastaz yoktur.
IIA	T1,N2,M0 T2,N1,M0 T3, N0, M0	Daha ileri lokal invazyon veya sınırlı nodal tutulum; uzak metastaz yoktur.
IIB	T1,N3a,M0 T2,N2,M0 T3,N1,M0 T4a, N0, M0	Nodal tutulumun arttığı veya serozal invazyonun bulunduğu, uzak metastazsız hastalık.
IIIA	T2,N3a,M0 T3,N2,M0 T4a,N1,M0 T4a,N2,M0 T4b, N0, M0	Lokal ileri veya daha belirgin nodal tutulum gösteren, uzak metastazsız hastalık.
IIIB	T1,N3b,M0 T2,N3b,M0 T3,N3a,M0 T4a,N3a,M0 T4b,N1,M0 T4b, N2, M0	Belirgin nodal yük veya komşu organ invazyonu ile ilişkili, uzak metastazsız lokal ileri hastalık.
IIIC	T3,N3b,M0 T4a,N3b,M0 T4b,N3a,M0 T4b, N3b, M0	Çok yüksek nodal yük ve/veya ileri lokal invazyon; uzak metastaz yoktur.
IV	Herhangi T, herhangi N, M1	Uzak metastaz varlığı; primer tümör derinliği ve nodal durumdan bağımsız olarak evre IV kabul edilir.

Not. Bu tablo patolojik TNM evre gruplamasını özetlemektedir. Klinik evreleme tedavi öncesi değerlendirmeye, patolojik evreleme ise cerrahi rezeksiyon sonrası histopatolojik bulgulara dayanır. AJCC Cancer Staging Manual 8. baskı ve NCI PDQ verileri temel alınarak Türkçeleştirilmiş ve yazar tarafından düzenlenmiştir [29,30].

2.3.9. Mide kanserinde prognoz

Mide kanserinde prognoz; tümörün tanı anındaki evresi, mide duvarındaki invazyon derinliği, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığı, histolojik alt tip, moleküler özellikler, hastanın performans durumu, nutrisyonel rezervi ve uygulanan tedavi modaliteleriyle yakından ilişkilidir. Prognozu belirleyen en temel çerçeve hastalığın evresidir; bu sistemde T evresi tümörün mide duvarına invazyon derinliğini, N evresi metastatik bölgesel lenf nodu sayısını, M evresi ise uzak metastaz varlığını tanımlar [29].

NCI PDQ verilerine göre mide kanserinde sağkalımı etkileyen başlıca unsurlar tümör yaygınlığı, lenf nodu tutulumu, mide duvarı dışına doğrudan yayılım ve tümör derecesidir [30]. Erken evre ve lokalize hastalıkta küratif tedavi olasılığı daha yüksek olmakla birlikte, hastaların önemli bir kısmı tanı anında bölgesel veya uzak metastatik hastalıkla başvurmaktadır. Bu nedenle mide kanseri, erken tanı olanaklarının sınırlı olduğu toplumlarda yüksek mortalite yükünü korumaktadır [3,30].

SEER verileri evrenin prognoz üzerindeki belirleyici etkisini açık biçimde göstermektedir. Güncel SEER verilerine göre mide kanserinde tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık relatif sağkalım yaklaşık %39,8 olarak bildirilmiştir. Lokalize hastalıkta bu oran belirgin şekilde yükselirken, uzak metastatik hastalıkta sağkalım %8,1 ile tek haneli değerlere düşmektedir [31]. Bu tablo, mide kanserinde tanı anındaki evrenin sağkalım açısından taşıdığı merkezi önemi ortaya koymaktadır.

Metastatik mide kanseri kötü prognozlu bir hastalık grubudur. Karaciğer, periton, uzak lenf nodu, akciğer, kemik ve over gibi organlara metastaz gelişebilir. Özellikle peritoneal metastaz, mide kanserinde sık görülen ve prognozu olumsuz etkileyen yayılım biçimlerinden biridir. Peritoneal tutulum radyolojik olarak olduğundan düşük değerlendirilebilir; pozitif peritoneal sitoloji M1 hastalık kabul edilir ve tedavi planını belirgin şekilde değiştirir [3,11,30].

Histolojik alt tip de prognoz üzerinde etkilidir. Laurén sınıflamasına göre diffüz tip tümörler hücreler arası adezyon kaybı, infiltratif büyüme paterni, linitis plastica eğilimi ve peritoneal yayılım potansiyeli nedeniyle daha agresif klinik seyir gösterebilir [3,11]. Taşlı yüzük hücreli veya az koheziv histoloji, serozal tutulum,

lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon gibi özellikler kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

Moleküler alt tipler de prognozu ve tedavi yanıtını etkileyebilir. TCGA sınıflamasında mide adenokarsinomları EBV pozitif, MSI-H/dMMR, kromozomal instabil ve genomik stabil alt gruplara ayrılmıştır [24]. MSI-H/dMMR tümörler yüksek mutasyon yükü ve immün yanıt potansiyeli nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlı olabilirken, genomik stabil tümörler daha çok diffüz histolojiyle ilişkilendirilir ve daha agresif biyoloji gösterebilir [24,25]. HER2 pozitifliği, PD-L1 CPS düzeyi, MSI/MMR durumu ve CLDN18.2 ekspresyonu ise güncel pratikte çoğunlukla tedavi seçiminde prediktif değer taşıyan biyobelirteçler olarak öne çıkar [3,25].

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda rezeksiyonun radikalitesi sağkalım açısından belirleyicidir. R0 rezeksiyon küratif yaklaşımın temel hedefidir. R1 veya R2 rezeksiyon, yetersiz lenf nodu diseksiyonu, yüksek lenf nodu oranı, serozal invazyon ve pozitif cerrahi sınır kötü prognostik faktörler arasında değerlendirilir [3,29,30].

Hastaya ait faktörler de prognozu doğrudan etkiler. ECOG performans skoru, yaş, komorbiditeler, kilo kaybı, sarkopeni, serum albümin düzeyi, anemi, inflamatuvar belirteçler ve tedavi toleransı sağkalım üzerinde rol oynayabilir. Mide kanserinde malnütrisyon sık görülür ve hem cerrahi morbiditeyi hem de sistemik tedaviye uyumu olumsuz etkileyebilir [3,30].

Sonuç olarak mide kanserinde prognoz çok boyutlu bir yapı gösterir. Metastatik mide kanserinde gastrektominin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirirken yalnızca cerrahi varlığı değil; metastaz lokalizasyonu, sistemik tedavi kullanımı, performans durumu, nutrisyonel durum, biyobelirteç profili ve cerrahiye hasta seçimi de birlikte analiz edilmelidir.

2.3.10. Mide kanserinde tedavi yöntemleri

Mide kanserinde tedavi yaklaşımı; hastalığın evresi, tümörün anatomik lokalizasyonu, histolojik ve moleküler özellikleri, hastanın performans durumu, komorbiditeleri, nutrisyonel rezervi ve tedaviden beklenen hedefe göre belirlenir. Bu nedenle tedavi kararı cerrahi, medikal onkoloji, gastroenteroloji, radyoloji, patoloji, radyasyon

onkolojisi ve beslenme ekiplerinin birlikte değerlendirdiği multidisipliner bir süreç içinde verilmelidir [3,26].

Tedavi genel olarak erken evre hastalık, lokal ileri rezektabl hastalık, lokal ileri anrezektabl hastalık ve metastatik hastalık olarak dört klinik senaryo üzerinden planlanır. Erken evrede endoskopik-cerrahi rezeksiyon küratif olabilirken; lokal ileri rezektabl hastalıkta cerrahiye perioperatif veya adjuvan sistemik tedavi eklenir. Metastatik hastalıkta ise temel yaklaşıml sistemik tedavidir; cerrahi çoğu zaman küratif değil, seçilmiş hastalarda palyatif veya bireyselleştirilmiş bir stratejidir [3,30].

2.3.10.1. Erken evre hastalıkta tedavi

Erken mide kanseri, tümörün lenf nodu durumundan bağımsız olarak mukoza veya submukozaya sınırlı olduğu hastalık olarak tanımlanır. Lenf nodu metastaz riski düşük olan seçilmiş erken evre olgularda endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon küratif tedavi seçeneği olabilir. Endoskopik tedavi özellikle iyi diferansiye, yüzeyel, küçük boyutlu, ülserasyon göstermeyen ve lenfovasküler invazyon bulgusu olmayan tümörlerde değerlendirilir [3,30].

Endoskopik rezeksiyon sonrası histopatolojik değerlendirme zorunludur. Submukozal invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, rezeksiyon sınırları ve diferansiasyon derecesi ayrıntılı incelenmelidir. Küratif rezeksiyon kriterleri karşılanmıyorsa ek cerrahi rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu gündeme gelir [3].

2.3.10.2. Cerrahi tedavi

Cerrahi rezeksiyon, lokalize ve lokorejyonel mide kanserinde küratif tedavinin temel basamağıdır. Cerrahi yaklaşıml tümör lokalizasyonuna göre belirlenir. Distal mide tümörlerinde subtotal/distal gastrektomi tercih edilebilirken; proksimal, korpus yerleşimli veya yaygın infiltratif tümörlerde total gastrektomi gerekebilir. Cerrahinin temel hedefi makroskopik ve mikroskopik tümör kalıntısı bırakmadan R0 rezeksiyon elde etmektir [3,30].

Lenfadenektomi kapsamı prognostik ve terapötik açıdan önemlidir [8,32]. D1 diseksiyon, gastrektomi tipine göre tanımlanan perigastrik ve sol gastrik arter çevresindeki lenf nodu istasyonlarını içerir. D2 lenfadenektomi ise D1 alanına ek olarak ortak hepatik arterin n yüzündeki (No. 8a), lyak trunkus çevresindeki (No. 9), splenik arterin proksimal bölümündeki (No. 11p; total gastrektomide ayrıca distal

bölümündeki No. 11d) ve hepatoduodenal ligaman içinde proper hepatik arter boyunca yerleşen lenf nodlarının (No. 12a) çıkarılmasını kapsar. D2 diseksiyonun kesin kapsamı uygulanan gastrektomi tipine göre değişmektedir. Deneyimli ve yüksek hacimli merkezlerde, uygun hasta seçimi ve kabul edilebilir cerrahi morbidite koşullarında D2 lenfadenektomi standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir [3,8].

2.3.10.3. Lokal ileri rezeke edilebilir hastalıkta perioperatif ve adjuvan tedavi

Lokal ileri rezeke edilebilir mide kanserinde yalnız cerrahi tedavi, mikrometastatik hastalık riski nedeniyle çoğu hasta için yeterli değildir. Bu nedenle perioperatif kemoterapi veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi yaklaşımları tedavi standartları arasına girmiştir [3,30].

Batı pratiğinde perioperatif kemoterapi yaklaşımının tarihsel temelini MAGIC çalışması oluşturmuştur. Bu çalışmada perioperatif epirubisin, sisplatin ve fluorourasil içeren ECF rejimi, yalnız cerrahiye kıyasla sağkalım avantajı sağlamıştır [33]. Daha sonra FLOT4-AIO çalışması, lokal ileri rezektabl mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında FLOT rejiminin eski epirubisin bazlı rejimlere üstün olduğunu göstermiştir [34].

Doğu Asya pratiğinde ise D2 gastrektomi sonrası adjuvan kemoterapi yaklaşımı güçlü kanıtlara sahiptir. CLASSIC çalışmasında D2 gastrektomi uygulanan evre II-IIIB mide kanserli hastalarda adjuvan kapesitabin-oksaliplatin tedavisi, yalnız cerrahiye kıyasla hastalıksız sağkalımı anlamlı biçimde artırmıştır [35].

2.3.10.4. Metastatik ve rezeke edilemeyen hastalıkta sistemik tedavi

Metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen mide kanserinde tedavinin temel amacı tümör yükünü kontrol altına almak, semptomları azaltmak, yaşam kalitesini korumak ve sağkalımı uzatmaktır. Bu hasta grubunda sistemik tedavi temel yaklaşımdır. Tedavi seçiminde HER2 durumu, PD-L1 kombine pozitif skoru, MSI/MMR durumu ve uygun hastalarda CLDN18.2 ekspresyonu dikkate alınmalıdır [3,30,36].

HER2 negatif metastatik mide kanserinde temel kemoterapi omurgası genellikle fluoropirimidin ve platin kombinasyonlarından oluşur. Kapesitabin veya 5-

fluorourasil ile oksaliplatin, sisplatin veya seçilmiş hastalarda karboplatin kombinasyonları kullanılabilir. NCI PDQ, ileri/metastatik mide kanserinde fluorourasil veya kapesitabin ile oksaliplatin ve nivolumab kombinasyonunu HER2 negatif hastalarda birinci basamak seçeneklerden biri olarak belirtmektedir [30].

CheckMate 649 çalışması, daha önce tedavi almamış ileri/metastatik HER2 negatif mide, gastroözofageal bileşke veya özofagus adenokarsinomunda nivolumabın kemoterapiye eklenmesinin özellikle PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından fayda sağladığını göstermiştir [27].

HER2 pozitif metastatik mide kanserinde trastuzumab, platin-floropirimidin temelli kemoterapiye eklenerek kullanılır. ToGA çalışması, HER2 pozitif ileri mide veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomunda trastuzumab + kemoterapi kombinasyonunun yalnız kemoterapiye kıyasla genel sağkalımı artırdığını göstermiştir [26].

CLDN18.2 hedefli tedaviler de güncel tedavi paradigmasına eklenmiştir. SPOTLIGHT çalışmasında CLDN18.2 pozitif, HER2 negatif, lokal ileri rezeke edilemeyen veya metastatik mide/gastroözofageal bileşke adenokarsinomunda zolbetuksimab + mFOLFOX6 kombinasyonu, plasebo + mFOLFOX6'ya kıyasla progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fayda sağlamıştır [28].

Bu tez çalışmasında sistemik tedavi yaklaşımları, güncel kılavuzlarda yer alan genel seçenekler çerçevesinde ele alınmakla birlikte, istatistiksel analizlerde merkezin gerçek yaşam pratiğinde kullanılan ajan ve rejimler esas alınacaktır. Literatürde tanımlanmış olmakla birlikte çalışma kohortunda yer almayan veya hasta sayısı analiz için yetersiz olan tedaviler ayrı değişken olarak değerlendirilmeyecektir.

2.3.10.5. Palyatif ve destekleyici tedaviler

Metastatik mide kanserinde sistemik tedaviye ek olarak semptom kontrolü, beslenme desteği ve yaşam kalitesinin korunması tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kanama, obstrüksiyon, perforasyon, ciddi ağrı, disfaji, kusma, kilo kaybı ve malnütrisyon palyatif girişim gerektirebilir [3,30].

Pilorik obstrüksiyon veya çıkış yolu darlığı olan hastalarda endoskopik stentleme veya cerrahi gastrojejunostomi uygulanabilir. Kanama durumunda endoskopik hemostaz,

palyatif radyoterapi veya seçilmiş hastalarda cerrahi girişim gerekebilir. Beslenme desteği, özellikle gastrektomi geçiren veya obstrüksiyon-kusma nedeniyle oral alımı bozulan hastalarda tedavi toleransı açısından kritik öneme sahiptir [3,30].

2.3.11. Tedavilerde kullanılan ajanlar ve yan etki profilleri

Mide kanserinde kullanılan sistemik tedaviler sitotoksik kemoterapiler, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerden oluşur. Bu tez çalışmasında tedavilerin değerlendirilmesinde, yalnızca literatürde yer alan tüm ajanlar değil, merkez kohortunda gerçek karşılığı bulunan tedavi rejimleri temel alınacaktır.

Fluoropirimidinler mide kanseri tedavisinin temel ilaç gruplarından. İntravenöz 5-fluorourasil ve oral kapesitabin bu grupta yer alır. Başlıca yan etkileri mukozit, diyare, bulantı-kusma, miyelosupresyon, el-ayak sendromu ve nadiren kardiyotoksitesidir. Kapesitabin kullanımında el-ayak sendromu ve diyare daha belirgin olabilir [3].

Platin bileşikleri arasında sisplatin, oksaliplatin ve seçilmiş hastalarda karboplatin yer alır. Oksaliplatinin en belirgin toksisitesi periferik duyuşal nöropatidir. Sisplatin nefrotoksosite, ototoksosite, bulantı-kusma, nöropati ve elektrolit bozuklukları ile ilişkilidir [3]. Karboplatinde ise temel doz sınırlayıcı toksisite miyelosupresyondur; trombositopeni, nötropeni ve anemi klinik izlemde önem taşır [37].

Taksanlar mikrotübül stabilizasyonu üzerinden etki eder. Dosetaksel FLOT rejiminin bir bileşeni olarak, paklitaksel ise seçilmiş metastatik tedavi kombinasyonlarında kullanılabilir. Başlıca yan etkileri nötropeni, febril nötropeni, alopesi, mukozit, periferik nöropati, yorgunluk ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır [3].

İrinotekan topoizomeraş I inhibitörüdür ve bazı hastalarda ikinci veya sonraki basamak tedavilerde kullanılabilir. Başlıca yan etkileri diyare, nötropeni, bulantı-kusma, karın ağrısı, alopesi ve yorgunluktur. Geç başlangıçlı diyare ciddi sıvı-elektrolit kaybına yol açabileceği için yakın takip gerektirir [3].

Trastuzumab HER2 pozitif metastatik mide kanserinde kemoterapiye eklenerek kullanılan hedefe yönelik ajandır. En önemli yan etkilerinden biri kardiyotoksitesidir; bu nedenle tedavi öncesi ve sırasında kardiyak fonksiyonlar izlenmelidir [26]. Nivolumab ve pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörleri klasik sitotoksik kemoterapi değil, sistemik immünoterapi ajanlarıdır. İmmün ilişkili kolit, hepatit, pnömonit, dermatit, tiroidit ve diğer endokrinopatiler görülebilir [3,27].

2.3.12. Metastatik mide kanserinde cerrahinin yeri

Metastatik mide kanserinde temel tedavi sistemik tedavidir. Bu hasta grubunda cerrahi rezeksiyon, lokalize hastalıktaki gibi standart küratif yaklaşımın parçası değildir. Gastrektomi; kanama, obstrüksiyon veya perforasyon gibi semptomların kontrolü amacıyla palyatif olarak uygulanabilir ya da çok seçilmiş hastalarda sistemik tedaviye iyi yanıt sonrası konversiyon cerrahisi kapsamında değerlendirilebilir [3,30].

Palyatif gastrektomi, metastatik mide kanserinde kanama, obstrüksiyon veya perforasyon gibi primer tümöre bağlı komplikasyonların kontrolü amacıyla uygulanabilir. Buna karşılık asemptomatik hastalarda, metastatik odaklar rezeke edilmeksizin yalnızca primer tümörün çıkarılmasına dayanan redüksiyon gastrektomisinin sağkalıma katkısı belirsizdir [3,30]. Bu konudaki temel randomize kanıt olan REGATTA çalışmasında, küratif rezeksiyonu engelleyen yayılımın karaciğer, periton veya paraaortik lenf nodu metastazlarından yalnızca birinin olduğu hastalarda, gastrektomi ve kemoterapi ile yalnız kemoterapi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Metastatik odakların rezeke edilmediği bu çalışmada, gastrektomi genel sağkalım üstünlüğü sağlamamıştır [38].

Bununla birlikte REGATTA çalışmasının günümüz pratiğine doğrudan aktarılmasında bazı sınırlılıklar vardır. Çalışma modern immünoterapi, HER2 hedefli tedavi ve CLDN18.2 hedefli tedaviler öncesi dönemde yapılmıştır. Ayrıca çalışma tasarımı ve hasta seçimi, güncel multidisipliner değerlendirme yaklaşımlarından farklılık gösterebilir. Bu nedenle güncel klinik pratikte metastatik hastalıkta cerrahi kararı, hastanın semptom durumu, metastatik yükü, sistemik tedaviye yanıtı ve performans durumu birlikte değerlendirilerek verilmelidir [28,36,38].

Konversiyon cerrahisi, başlangıçta rezeke edilemeyen veya metastatik kabul edilen mide kanserinde sistemik tedavi sonrası belirgin yanıt alınması ve R0 rezeksiyon olasılığının ortaya çıkması durumunda uygulanan cerrahi yaklaşımı ifade eder. Bu yaklaşımın amacı palyasyon değil, seçilmiş hastalarda makroskopik tümör yükünü ortadan kaldırarak uzun dönem sağkalım olasılığını artırmaktır. Ancak bu alandaki kanıtlar çoğunlukla retrospektif seriler, faz II çalışmalar ve meta-analizlerden oluştuğu için konversiyon cerrahisi standart tedavi olarak değil, seçilmiş hastalarda

multidisipliner kurul kararıyla değerlendirilebilecek bireyselleştirilmiş bir yaklaşım olarak kabul edilmelidir [3,30,36].

Bu hipotezi destekleyen önemli prospektif verilerden biri AIO-FLOT3 çalışmasından gelmektedir. Bu faz II çalışmada sınırlı metastatik mide veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomu olan hastalarda FLOT temelli sistemik tedavi sonrası cerrahi uygulanabilen seçilmiş olgularda sağkalım sonuçlarının daha olumlu olduğu bildirilmiştir; ancak çalışma randomize faz III düzeyinde olmadığından bu bulgular hasta seçimi yanlılığı olasılığıyla birlikte yorumlanmalıdır [39]. Bu nedenle aynı konsepti daha güçlü kanıt düzeyinde sınamak amacıyla RENAISSANCE (AIO-FLOT5) çalışması tasarlanmıştır. RENAISSANCE, sınırlı metastatik mide veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomunda kemoterapiye devam ile kemoterapi sonrası primer tümör ve metastatik odakların cerrahi rezeksiyonunu karşılaştıran prospektif, çok merkezli, randomize faz III bir çalışmadır [40]. Çalışmanın daha sonra bildirilen sonuçlarında, indüksiyon tedavisi sonrası progresyon göstermeyen ve randomize edilen hastalarda cerrahinin sistemik tedaviye devam edilmesine kıyasla genel sağkalım üstünlüğü sağlamadığı gösterilmiştir [41]. Bununla birlikte, yalnız retroperitoneal lenf nodu metastazı bulunan hastalarda cerrahi lehine daha olumlu sonuçlar gözlenirken, peritoneal metastazı bulunan veya sistemik tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda benzer bir yarar izlenmemiştir. Bu alt grup bulguları keşifsel nitelikte değerlendirilmelidir. Bu çalışmalar birlikte ele alındığında, metastatik mide kanserinde cerrahinin rutin bir tedavi yaklaşımı olmadığı; olası rolünün sınırlı metastatik yük, sistemik tedaviye yanıt ve tam rezeksiyon olasılığı gibi özelliklerle tanımlanan seçilmiş hasta gruplarında araştırılmaya devam ettiği görülmektedir.

Yoshida ve arkadaşları, evre IV mide kanserini makroskopik peritoneal yayılımın bulunup bulunmaması ve metastazların teknik/onkolojik olarak rezeke edilebilirlik temelinde dört biyolojik kategoriye ayırmıştır: kategori 1, peritoneal yayılım olmaksızın teknik olarak rezeke edilebilir metastazı; kategori 2, peritoneal yayılım olmaksızın marjinal veya teknik olarak rezeke edilemeyen metastazı; kategori 3, yalnız peritoneal yayılımı; kategori 4 ise peritoneal yayılımla birlikte diğer uzak metastazları tanımlar [42]. Bu sınıflama, evre IV mide kanserinin heterojenliğini peritoneal yayılım ve metastazların rezeke edilebilirliği temelinde değerlendiren onkolojik-cerrahi bir çerçeve sunmakta; ancak cerrahi yararı kanıtlayan bir tedavi algoritması oluşturmamaktadır.

Peritoneal metastaz mide kanserinde kötü prognozla ilişkili yayılım paternlerinden biridir. Sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi peritoneal metastazlı mide kanserinde araştırılmış tedavi seçenekleridir. GASTRIPEC-I çalışması, senkron peritoneal metastazlı mide kanserinde sitoredüktif cerrahiye HIPEC eklenmesini değerlendiren faz III bir çalışmadır [43]. Peritoneal metastazlı hastalarda cerrahi kararı verilirken peritoneal kanser indeksi, sistemik tedaviye yanıt, sitoredüksiyonun tamlığı, performans durumu ve beklenen cerrahi morbidite dikkate alınmalıdır [36,43].

Metastatik mide kanserinde gastrektominin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek metodolojik olarak zordur. Retrospektif çalışmalarda cerrahi yapılan hastalar genellikle daha genç, performans durumu daha iyi, metastatik yükü daha düşük, sistemik tedaviye daha iyi yanıt vermiş veya semptomatik primer tümörü olan hastalardan seçilir. Bu durum seçim yanlılığına yol açar. Ayrıca cerrahiye ulaşan hastaların belirli bir süre yaşamış olmaları gerekir; bu durum immortal-time yanlılığı (immortal-time bias) olarak bilinen metodolojik yanlılığa yol açabilir.

Bu nedenle metastatik mide kanserinde gastrektominin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirirken yalnızca “gastrektomi yapıldı/yapılmadı” değişkeni yeterli değildir. Hastaların yaş, ECOG performans durumu, metastaz yeri, periton metastazı varlığı, sistemik tedavi kullanımı, hedefli tedavi veya immünoterapi alıp almadığı, cerrahi tipi, rezeksiyon sınırı ve takip süresi gibi değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerekir.

2.3.13. Tez konusu açısından klinik çıkarım

Mide kanseri, evreye ve biyolojik özelliklere göre tedavi yaklaşımı belirgin şekilde değişen heterojen bir hastalıktır. Erken ve lokal ileri evrede cerrahi tedavi küratif yaklaşımın temelini oluştururken, metastatik hastalıkta sistemik tedavi standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte metastatik mide kanserinde seçilmiş hastalarda gastrektomi uygulanabilmekte; bu uygulamanın sağkalım üzerine gerçek katkısı hasta seçimi, metastatik yük, sistemik tedavi kullanımı ve cerrahinin amacı gibi çok sayıda değişkenden etkilenmektedir.

Bu tez çalışmasında metastatik mide kanseri tanılı hastalarda gastrektomi uygulanmasının sağkalım üzerindeki etkisi, klinik, patolojik ve tedavi ilişkili değişkenler eşliğinde retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın amacı,

gastrektominin mutlak etkisini tek başına göstermekten ziyade, gerçek yaşam pratiğinde cerrahiye yönlendirilen hasta grubunun özelliklerini ve bu yaklaşımın sağkalım ile ilişkisini değerlendirmektir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Analiz Popülasyonu

Bu çalışma, retrospektif kohort tasarımında yürütülmüştür. Haziran 2013–Kasım 2025 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve metastatik seyirli mide kanseri tanısı alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hasta verileri; hastane bilgi yönetim sistemi, operasyon ve patoloji raporları, kemoterapi protokolleri ve e-Nabız kayıtları üzerinden toplanmıştır.

Hasta tanımlaması yapılırken “başlangıç AJCC evre IV” kaydı ile “başlangıç/erken metastatik hastalık” ayrı değişkenler olarak değerlendirilmiştir. Başlangıç AJCC evre IV, anatomik evreleme sistemindeki evre IV kaydını; başlangıç/erken metastatik hastalık ise tanıdan sonraki ilk 90 gün içinde klinik ya da radyolojik olarak saptanmasını ifade etmektedir. Bu değişkenler birbirini dışlamadığından aynı hasta her iki ölçütü de karşılayabilir. İlk 90 gün içinde saptanan metastazların, geç dönemde gelişen bir nüksten çok, tanı sırasında mevcut olup başlangıç değerlendirmelerinde henüz gösterilememiş senkron metastazları temsil ettiği kabul edilmiştir. Bu sınıflandırmada patolojik M1 kaydı zorunlu tutulmamıştır. İki değişken farklı kayıt bilgilerini yansıttığından sayılarının birebir örtüşmesi beklenmemektedir. 90 günlük tanım yalnızca metastaz zamanlamasının sınıflandırılması amacıyla kullanılmıştır.

Bu çalışmada metastatik hastalık, tanı anında klinik ve/veya radyolojik olarak M1 hastalık varlığının gösterilmesi veya tanıdan sonraki ilk 90 gün içinde uzak metastaz saptanması olarak tanımlanmıştır. Ana analiz popülasyonunu bu tanımları ve çalışmanın dahil etme kriterlerini karşılayan 247 hasta oluşturmuştur.

Tanıya esas preoperatif biyopsi veya görüntüleme kaydı bulunmayan ve tanısı cerrahi materyalin histopatolojik incelenmesiyle kesinleşen bazı olgularda, kayıtlı tanı tarihi cerrahi tarihinden sonra yer almıştır. Bu durum veri hatası olarak değil, tanının cerrahi materyal üzerinden kesinleşmesine bağlı kayıt zamanlamasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz öncesinde veri seti gözden geçirilmiş, eksik veya tutarsız kayıtlar kontrol edilmiş, değişken tanımları standartlaştırılmış ve analizlerde kullanılacak veri

yapısı temizlenmiştir. Böylece analizlerin aynı veri seti üzerinden tekrarlanabilir biçimde yürütülmesi amaçlanmıştır.

3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 18 yaş ve üzerinde olmak,
- Histopatolojik olarak mide adenokarsinomu tanısı almış olmak,
- UICC/AJCC 8. baskı evreleme sistemine göre evre IV hastalık tanısı almış olmak,
- Haziran 2013 – Kasım 2025 tarihleri arasında tanı almış olmak,
- Uzak organ metastazı, peritoneal tutulum, malign asit veya uzak lenf nodu tutulumunun görüntüleme ya da histopatolojik yöntemlerle belgelenmiş olması.

Uzak metastaz kapsamında karaciğer, akciğer, over, beyin ve kemik metastazları ile peritoneal tutulum, malign asit ve supraklaviküler, paraaortik ya da aksiller gibi uzak lenf nodu tutulumları değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise şunlardır:

- Tanının net olmaması veya evreleme bilgilerinin eksik olması,
- Dosya ve takip bilgilerinin analiz için yetersiz olması,
- Histolojik alt tipin adenokarsinom dışında olması,
- Mide adenokarsinomu dışında ikinci bir primer malignitenin bulunması,

3.3. Ana Maruziyet ve Karşılaştırma Grupları

Çalışmanın ana maruziyet değişkeni gastrektomi uygulanmasıdır. Hastalar, tedavi süreçlerine göre iki ana grupta değerlendirilmiştir: gastrektomi uygulanan hastalar ve gastrektomi uygulanmayıp yalnızca sistemik tedavi alan hastalar. Bu karşılaştırma ile metastatik mide kanseri tanısı alan hastalarda primer tümöre yönelik cerrahinin genel sağkalım üzerindeki olası etkisi araştırılmıştır.

3.4. Sonlanım Değişkeni

Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalımdır. Genel sağkalım, tanı tarihinden ölüm tarihine veya hastanın son kontrol tarihine kadar geçen süre ay olarak tanımlanmıştır. İzlem süresi sonunda hayatta olduğu bilinen hastalar, son kontrol tarihleri esas alınarak sansürlenmiştir.

3.5. Kovaryatlar ve Değişken Tanımları

Çok değişkenli analizlerde sağkalımı etkileyebileceği düşünülen klinik, demografik, tümöre ait ve laboratuvar temelli değişkenler değerlendirilmiştir. Bu kapsamda yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, Charlson komorbidite indeksi, başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve HER2 durumu modele dahil edilmiştir.

Yaş değişkeni 10 yıllık artışlar üzerinden değerlendirilmiştir. ECOG performans durumu, klinik anlamlılık göz önünde bulundurularak $ECOG \geq 2$ olacak şekilde kategorize edilmiştir. PNI için kötü prognostik grup $<42,75$; SII için yüksek inflamatuvar grup $>1028,4$ olarak tanımlanmıştır.

Ana çok değişkenli Cox regresyon modelinde metastaz bölgeleri üç ana kategori altında değerlendirilmiştir: karaciğer $\pm$ akciğer metastazı, periton $\pm$ karaciğer metastazı ve kemik/lenfatik/diğer metastaz bölgeleri. Karaciğer $\pm$ akciğer metastazı, yeterli hasta ve ölüm olayı içermesi nedeniyle referans kategori olarak belirlenmiştir. Bu seçim prognostik bir üstünlük veya istatistiksel anlamlılık varsayımına dayanmamakta, yalnızca diğer metastaz kategorilerine ait tehlike oranlarının (HR) yorumlanacağı karşılaştırma temelini tanımlamaktadır. Referans kategorinin değiştirilmesi modelin uyumunu ve gastrektomiye ait düzeltilmiş tehlike oranını etkilememektedir.

Ek metastaz yeri analizinde ise daha ayrıntılı bir sınıflama yapılmış ve metastaz bölgeleri beş grupta incelenmiştir: periton, periton + karaciğer, karaciğer $\pm$ akciğer, kemik/lenfatik ve diğer metastaz bölgeleri. Bu ayrıntılı sınıflamada karaciğer $\pm$ akciğer grubu, 89 hasta ve 82 ölüm olayıyla en geniş metastaz kategorisini oluşturmuş; bu dağılım, söz konusu kategorinin referans grup olarak seçilmesini ayrıca desteklemiştir.

PNI ve SII için kullanılan kesim noktaları veri seti üzerinden belirlenmiş olup sırasıyla 42,75 ve 1028,4 olarak tanımlanmıştır. Bu eşikler dış bir kohortta doğrulanmadığından veri temelli ve keşifsel nitelikte kabul edilmiştir. Ek tedavi ayarlı modelde ise ana modele ek olarak hedefe yönelik tedavi ve radyoterapi değişkenleri de dahil edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler dağılım özellikleri dikkate alınarak medyan ve çeyrekler arası aralık ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiş; gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, beklenen hücre sayılarının düşük olduğu durumlarda ise Fisher’in kesin testi tercih edilmiştir. Başlangıç grup dengesizliği, p değerlerine ek olarak standartlaştırılmış fark (standardized mean difference, SMD) ile değerlendirilmiş ve SMD’nin mutlak değerinin 0,10’dan büyük olması anlamlı dengesizlik göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Genel sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edilmiş, gruplar arası sağkalım farkı log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Medyan genel sağkalım %95 güven aralıkları ile raporlanmıştır. Ayrıca 3, 6, 9, 12 ve 24. aylara ait sağkalım oranları hesaplanmış; izlem süresinin yeterli olduğu analizlerde 36. ay sağkalım oranı da sunulmuştur. Bu zaman noktaları landmark analizi olarak değil, Kaplan–Meier eğrilerinden elde edilen sağkalım olasılıkları olarak değerlendirilmiştir. Cox regresyon analizlerini tamamlayıcı bir sağkalım ölçütü olarak 24 ve 36 aya kadar kısıtlanmış ortalama sağkalım süresi (RMST) analizleri gerçekleştirilmiştir.

Gastrektomi ile ölüm riski arasındaki ilişki Cox orantısal risk regresyon modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Ana çok değişkenli model; yaş, cinsiyet, ECOG ≥ 2 , Charlson komorbidite indeksi, başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, PNI, SII ve HER2 durumu için ayarlanmıştır. Tedavi değişkenlerinin olası etkisini değerlendirmek amacıyla ana modele hedefe yönelik tedavi ve radyoterapinin eklendiği ayrı bir duyarlılık modeli oluşturulmuştur. İlk basamak kemoterapi rejiminin olası etkisini incelemek amacıyla rejimler fluoropirimidin/kapesitabin temelli platin bazlı rejimler, taksan-platin ve triplet rejimler şeklinde gruplandırılarak ek bir ayarlı modelde değerlendirilmiştir. Gastrektomi sonrasında başlanmış olabilecek kemoterapi

rejimlerinin gerçek bir başlangıç kovaryatı olmayabileceği göz önünde bulundurularak, bu model ana analizden ayrı bir duyarlılık analizi olarak yorumlanmıştır.

Cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığını değerlendirmek amacıyla gastrektomi zaman-bağımlı bir maruziyet olarak modellenmiş ve zaman-bağımlı Cox regresyon analizi uygulanmıştır. Cerrahi tarihi kayıtlı tanı tarihinden önce olan olgularda gastrektomi maruziyeti takip başlangıcında mevcut kabul edilmiştir. Ayrıca sağkalım analizinin başlangıç noktası tanı tarihi yerine metastaz tarihi olarak alınarak ayrı bir ayarlı Cox modeli oluşturulmuştur. Landmark analizi yalnızca üçüncü ay için gerçekleştirilmiştir. Bu analizde, tanıdan sonraki üçüncü ayda hayatta olan ve izlemi devam eden hastalar değerlendirmeye alınmış; hastalar bu tarihe kadar gastrektomi uygulanıp uygulanmadığına göre sınıflandırılmış ve sağkalım süresi üçüncü aydan itibaren yeniden hesaplanmıştır. Böylece tüm hastalar için ortak bir başlangıç noktası oluşturularak cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığının azaltılması amaçlanmıştır. Başlangıç AJCC evre IV hastalarla sınırlı analiz de ek bir duyarlılık analizi olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi seçimine bağlı olası yanlılığın değerlendirilmesi amacıyla eğilim skoru analizleri gerçekleştirilmiştir. Her hastanın ölçülen başlangıç özelliklerine göre gastrektomi grubunda yer alma olasılığını temsil eden eğilim skoru; yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, Charlson komorbidite indeksi, başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, PNI, SII, albümin, CRP, LDH ve HER2 durumu kullanılarak lojistik regresyon modeliyle hesaplanmıştır. Eğilim skorunun kovaryat olarak Cox modeline eklendiği analize ek olarak, stabilize edilmiş ters tedavi olasılığı ağırlıklandırması (inverse probability of treatment weighting, IPTW) uygulanmış ve aşırı ağırlıklar 99. persentilde budanmıştır. Ağırlıklandırma sonrasında kovaryat dengesi, SMD'nin mutlak değerleriyle değerlendirilmiştir. Ayrıca logit eğilim skoru üzerinden 1:1 en yakın komşu ve tekrarsız eşleştirme yöntemi kullanılarak eğilim skoru eşleştirmesi (propensity score matching, PSM) gerçekleştirilmiş; kaliper genişliği, logit eğilim skorunun standart sapmasının 0,2 katı olarak belirlenmiştir. IPTW ve PSM analizleri, tedavi grupları arasındaki başlangıç farklılıklarının sonuçlar üzerindeki olası etkisini değerlendiren keşifsel duyarlılık analizleri olarak ele alınmıştır.

PNI ve SII için kullanılan kategorik eşik değerlerine bağımlılığı değerlendirmek amacıyla her iki değişkenin sürekli biçimde modele alındığı ek çok değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar standart sapma başına değişim ile klinik olarak yorumlanabilir birim değişimleri üzerinden raporlanmıştır.

Cox regresyon modellerinin orantısal risk varsayımı Schoenfeld artıkları kullanılarak değerlendirilmiştir. Varsayım ihlali saptanan değişkenlere ait hazard oranları, zaman boyunca sabit bir etkiyi temsil eden ölçütler olarak değil, izlem süresi boyunca elde edilen özet ilişki ölçüleri olarak yorumlanmıştır. Bu nedenle Cox regresyon sonuçları Kaplan–Meier analizleri, RMST, zaman-bağımlı Cox modeli, landmark analizi ve diğer duyarlılık analizleri ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Analizlerin tekrarlanabilirliğini sağlamak amacıyla Python, R ve SPSS sözdizimi dosyaları hazırlanmış; ana tablolar ve grafikler aynı temizlenmiş analiz veri seti üzerinden oluşturulmuştur.

4. BULGULAR

Bu bölümde çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun genel özellikleri, gastrektomi uygulanan ve yalnız sistemik tedavi alan hasta gruplarının başlangıç özellikleri, genel sağkalım sonuçları ve gastrektomi ile sağkalım arasındaki ilişkinin farklı istatistiksel modellerdeki değerlendirmesi sunulmuştur. Sürekli değişkenler dağılım özellikleri dikkate alınarak medyan ve çeyrekler arası aralık (ÇAA), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Retrospektif ve randomize olmayan çalışma tasarımı nedeniyle, p değerlerine ek olarak gruplar arasındaki klinik dengesizliği değerlendirmek amacıyla SMD'nin mutlak değerleri de dikkate alınmıştır.

4.1. Analiz Popülasyonu ve Veri Seti Kontrol Özeti

Toplam 247 metastatik mide kanseri tanılı hasta analize dahil edilmiştir. Hastaların 85'i gastrektomi, 162'si yalnız sistemik tedavi grubunda yer almıştır. İzlem sürecinde 228 ölüm gerçekleşmiş; 19 hasta son izlem tarihinde sağ olup sansürlü olarak değerlendirilmiştir.

Başlangıç AJCC evre IV kodu ile klinik/radyolojik başlangıç/erken metastatik hastalık tanımı birebir aynı değişkenler olmadığından, tanı anında M1 olan hastalar ile tanıdan sonraki ilk 90 gün içinde metastaz saptanan hastalar ana analizde birlikte değerlendirildi.

4.2. Başlangıç Özellikleri ve Grup Dengesizliği

Gastrektomi uygulanan hastalar ile yalnız sistemik tedavi alan hastaların başlangıçtaki demografik, klinik ve tedaviye ilişkin özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1). Sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiş; ayrıca klinik dengesizliğin değerlendirilmesi amacıyla SMD'nin mutlak değerleri dikkate alınmıştır.

Tablo 4.1. Başlangıç özellikleri ve grup dengesizliği

Değişken	Gastrektomi (n=85)	Sadece sistemik (n=162)	p	Mutlak SMD
Yaş, yıl	60,0 (52,0–65,0)	62,0 (52,2–68,0)	0,434	0,09
Beden kitle indeksi (BMI)	23,4 (22,0–26,1)	22,8 (21,3–25,1)	0,172	0,21
Charlson komorbidite indeksi	8,0 (7,0–8,2)	8,0 (7,0–9,0)	0,590	0,10
PNI	50,9 (45,9–52,9)	44,2 (40,1–50,2)	<0,001	0,64
SII	628,1 (405,6–977,4)	1235,7 (731,5–1869,7)	<0,001	0,75
Albümin	4,0 (3,7–4,3)	3,7 (3,3–4,1)	<0,001	0,49
Hemoglobin	11,7 (10,7–13,0)	11,1 (9,5–12,8)	0,009	0,38
CEA	2,15 (1,15–4,16)	6,73 (2,14–53,89)	<0,001	0,25
CA 19-9	15,45 (7,59–158,28)	34,02 (5,34–650,41)	0,303	0,16
LDH	176,0 (148,0–204,0)	215,0 (170,0–338,0)	<0,001	0,53
CRP	0,91 (0,34–5,68)	6,80 (1,90–41,85)	<0,001	0,58
Cinsiyet, n (%) -Erkek	64 (75,3)	113 (69,8)	0,359	0,12
Kadın	21 (24,7)	49 (30,2)		
ECOG ≥ 2 , n (%)	12 (14,1)	36 (22,2)	0,126	0,21
Kayıtlı başlangıç AJCC evre IV, n (%)	16 (18,8)	161 (99,4)	<0,001	2,86
Tanı–metastaz aralığı ≤ 90 gün, n (%)	78 (91,8)	159 (98,1)	0,035	0,29
Metastaz bölgesi — Karaciğer $\pm$ akciğer	25 (29,4)	64 (39,5)	0,218	0,21
Periton $\pm$ karaciğer	35 (41,2)	63 (38,9)		
Kemik/lenfatik/diğer	25 (29,4)	35 (21,6)		
PNI $< 42,75$, n (%)	10 (11,8)	64 (39,5)	<0,001	0,67
Yüksek SII $> 1028,4$, n (%)	19 (22,4)	97 (59,9)	<0,001	0,82
HER2-pozitif, n (%)	2 (2,4)	15 (9,3)	0,042	0,30
Hedefe yönelik tedavi, n (%)	5 (5,9)	25 (15,4)	0,029	0,31

Not: Sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki klinik dengesizliğin değerlendirilmesinde mutlak SMD değerleri kullanılmış; mutlak SMD $> 0,10$ klinik olarak anlamlı dengesizlik göstergesi kabul edilmiştir. Kayıtlı başlangıç AJCC evre IV anatomik/patolojik evre kaydını, tanı–metastaz aralığı ise metastazın klinik/radyolojik olarak saptanma zamanını göstermektedir. Bu nedenle iki değişkenin sayılarının birebir örtüşmesi beklenmemektedir. ÇAA: çeyrekler arası aralık; SMD: standartlaştırılmış fark.

İstatistiksel anlamlılık düzeyine göre PNI, SII, albümin, hemoglobin, CEA, LDH, CRP, kayıtlı başlangıç AJCC evre IV durumu, tanı–metastaz aralığının ≤ 90 gün olması, kötü PNI ($< 42,75$), yüksek SII ($> 1028,4$), HER2 pozitifliği ve hedefe yönelik tedavi alma durumu açısından gastrektomi ve yalnız sistemik tedavi grupları arasında

anlamli fark saptanmifstir ($p<0,05$). Buna karşılık yaş, beden kitle indeksi, Charlson komorbidite indeksi, CA 19-9 düzeyi, cinsiyet, ECOG ≥ 2 durumu ve metastaz bölgesi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamli fark izlenmemiştir.

Gastrektomi grubunda PNI, albümin ve hemoglob n değerlerinin daha yüksek; SII, CRP, LDH ve CEA değerlerinin ise daha düşük olduğu g r lm ştir. Ayrıca kötü PNI ve yüksek SII oranları yalnız sistemik tedavi grubunda daha fazladır. Bu bulgular, gastrektomi uygulanan hastaların başlangıçta daha iyi nutrisyonel ve inflamatuvar profile sahip, klinik olarak daha seçilmiş bir hasta grubu olabileceğini düşündürmektedir.

Kayıtlı başlangıç AJCC evre IV durumu açısından gruplar arasında belirgin fark bulunmuştur. Gastrektomi grubunda kayıtlı başlangıç AJCC evre IV oranı daha düşük görünürken, yalnız sistemik tedavi grubunda bu oran belirgin olarak daha yüksektir. Gastrektomi grubunda AJCC evre kaydı patolojik/anatomik evreyi yansıtırken, başlangıç/erken metastatik hastalık sınıflaması tanı anında veya ilk 90 gün içinde saptanan klinik/radyolojik uzak metastaz bulgularına dayandığından iki değişken birebir örtüşmemektedir. Bu nedenle söz konusu farklılık doğrudan bir çelişki olarak değil, evreleme kaynağı ve metastatik hastalık tanımındaki farklılığın bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte bu belirgin dengesizlik, gruplar arasındaki hasta seçimine bağlı yanlılığın önemli bir göstergesi olduğundan kayıtlı başlangıç AJCC evre IV değişkeni çok değişkenli analizlerde kovaryat olarak modele dahil edilmiştir.

Metastaz bölgesi dağılımı açısından p değeri istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa da mutlak SMD değerinin 0,10'un üzerinde olması gruplar arasında klinik düzeyde dengesizlik olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde cinsiyet, ECOG ≥ 2 , beden kitle indeksi ve CA 19-9 gibi bazı değişkenlerde p değeri anlamli olmamakla birlikte mutlak SMD değerlerinin 0,10'un üzerinde olması, yalnızca p değerine dayalı yorum yapmanın yeterli olmayacağını göstermektedir. Bu nedenle metastaz bölgesi ve klinik açıdan anlamli olabilecek diğer değişkenler çok değişkenli modellerde dikkate alınmıştır.

HER2 pozitifliği ve hedefe yönelik tedavi alma durumu açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgu, sağkalım sonuçlarının yalnızca gastrektomi uygulanıp uygulanmaması ile açıklanamayabileceğini; tümör biyolojisi, tedavi erişimi, tedavi seçimi ve hasta özellikleri ile değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu tablo gastrektomi ve yalnız sistemik tedavi gruplarının başlangıçta tamamen dengeli olmadığını göstermektedir. Özellikle nutrisyonel durum, inflamatuvar yük, başlangıç evre IV durumu ve bazı tedavi değişkenleri açısından saptanan farklılıklar, gastrektomi grubunun daha seçilmiş bir hasta popülasyonunu temsil edebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle ham sağkalım farkı doğrudan cerrahinin nedensel etkisi olarak yorumlanmamış; sonraki analizlerde çok değişkenli Cox regresyonu, RMST analizi, zaman-bağımlı Cox modeli, landmark analizi ve eğilim skoru temelli duyarlılık analizleri ile bu başlangıç dengesizliğinin etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

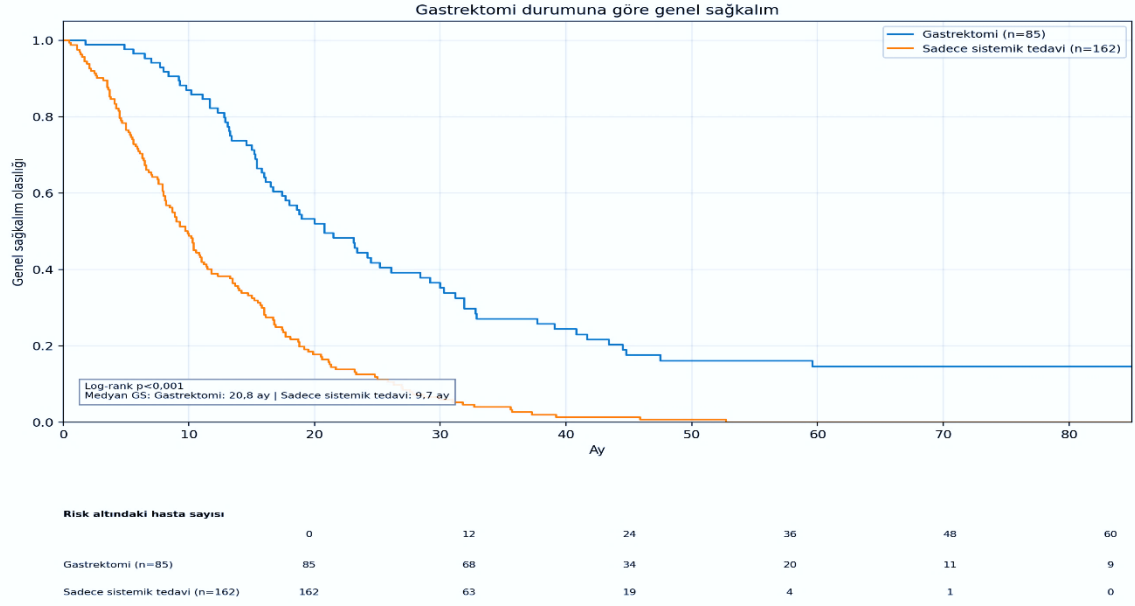
4.3. Gastrektomi Durumuna Göre Genel Sağkalım Analizi

Gastrektomi uygulanan hastalar ile yalnız sistemik tedavi alan hastaların genel sağkalım sonuçları Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ana Kaplan–Meier analizinde medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 ay (%95 GA: 16,7–28,4), yalnız sistemik tedavi grubunda ise 9,7 ay (%95 GA: 8,2–11,0) olarak bulunmuş; gruplar arasındaki fark log-rank testi ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Gastrektomi grubunda 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %82,2 ve %44,4 iken, yalnız sistemik tedavi grubunda bu oranlar %38,9 ve %12,5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2. Gastrektomi durumuna göre Kaplan–Meier genel sağkalım sonuçları

Grup	N	Ölüm	Medyan OS, ay (%95 GA)	12. ay OS, %	24. ay OS, %	36. ay OS, %	Log-rank p
Gastrektomi	85	69	20,8 (16,7–28,4)	82,2	44,4	27,1	<0,001
Sadece sistemik tedavi	162	159	9,7 (8,2–11,0)	38,9	12,5	2,6	

Not: 12, 24 ve 36. ay sağkalım oranları landmark analizi değildir; Kaplan–Meier eğrisinden elde edilen sağkalım olasılıklarını ifade etmektedir. OS: genel sağkalım; GA: güven aralığı.



Şekil 4.1. Gastrektomi durumuna göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrisi

Kaplan-Meier eğrisinde gastrektomi uygulanan hastalar ile yalnız sistemik tedavi alan hastalar arasında sağkalım olasılıklarının erken dönemden itibaren ayrıştığı izlenmektedir. İzlem süresi boyunca gastrektomi grubunda genel sağkalım olasılığı daha yüksek seyretmiş olup, bu bulgu medyan genel sağkalım ve belirli zaman noktalarındaki sağkalım oranları ile de uyumludur. Bununla birlikte, Kaplan-Meier analizi ham sağkalım karşılaştırmasına dayandığından ve gruplar başlangıç özellikleri açısından belirgin dengesizlikler içerdiğinden, bu fark tek başına cerrahinin nedensel etkisi olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin yönü ve tutarlılığı, izleyen analizlerde çok değişkenli Cox regresyon modeli, RMST analizi ve farklı duyarlılık analizleri ile ayrıca değerlendirilmiştir.

4.4. RMST Analizi

Cox regresyon analizlerine ek olarak, belirli zaman sınırlarına kadar beklenen ortalama sağkalım süresini değerlendirmek amacıyla kısıtlanmış ortalama sağkalım süresi analizi yapılmıştır. RMST sonuçları 24 ve 36 aylık zaman sınırları için Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. RMST analizi

Tau, ay	Gastrektomi RMST, ay	Sadece sistemik RMST, ay	Fark, ay	p
24	18,5 (17,2–19,8)	11,4 (10,4–12,6)	7,1 (5,3–8,8)	<0,001
36	22,7 (20,5–25,0)	12,3 (10,9–13,7)	10,4 (8,1–13,3)	<0,001

Not: RMST, belirli bir zaman sınırına kadar beklenen ortalama sağkalım süresini ifade eder. Cox modelindeki orantısal risk varsayımıyla ilişkili sınırlılıklar nedeniyle destekleyici sağkalım ölçütü olarak değerlendirilmiştir.

RMST analizinde 24 aylık zaman sınırında gastrektomi grubunda beklenen ortalama sağkalım süresi 18,5 ay, yalnız sistemik tedavi grubunda ise 11,4 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark 7,1 ay olup istatistiksel olarak anlamlıdır (%95 GA: 5,3–8,8; $p<0,001$).

36 aylık zaman sınırında ise RMST gastrektomi grubunda 22,7 ay, yalnız sistemik tedavi grubunda 12,3 ay olarak hesaplanmış; gruplar arasındaki fark 10,4 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 8,1–13,3; $p<0,001$). Bu sonuçlar, Kaplan–Meier analizinde gözlenen sağkalım farkını zaman temelli tamamlayıcı bir ölçütü desteklemektedir.

4.5. Cox Regresyon Analizi

Gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişki öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde gastrektomi daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (HR: 0,34; %95 GA: 0,25–0,46; $p<0,001$). Ardından, sağkalımla ilişkili olabilecek ölçülebilir klinik, laboratuvar ve tümöre ilişkin değişkenler dikkate alınarak çok değişkenli Cox regresyon modeli oluşturulmuştur. Ana modele yaş, cinsiyet, ECOG ≥ 2 , Charlson komorbidite indeksi, kayıtlı başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, PNI, SII ve HER2 durumu dahil edilmiştir. Charlson komorbidite indeksi verisi eksik olan bir hasta tam olgu analizine dahil edilemediğinden ana çok değişkenli Cox regresyon modeli 246 hasta üzerinden yürütülmüştür.

Tablo 4.4. Klinik/bazal çok değişkenli Cox regresyon modeli

Değişken	HR (%95 GA)	p
Gastrektomi (evet / hayır)	0,39 (0,22–0,68)	<0,001
Yaş, her 10 yıl	0,72 (0,59–0,89)	0,003
Erkek cinsiyet	1,12 (0,82–1,52)	0,469
ECOG $\geq$ 2	1,18 (0,80–1,74)	0,395
Charlson komorbidite indeksi	1,29 (1,07–1,56)	0,009
Başlangıç AJCC evre IV	1,00 (0,57–1,74)	1,000
Metastaz: kemik/lenfatik/diğer vs karaciğer $\pm$ akciğer	0,87 (0,61–1,26)	0,467
Metastaz: periton $\pm$ karaciğer vs karaciğer $\pm$ akciğer	1,25 (0,92–1,71)	0,157
Kötü PNI (<42,75)	1,58 (1,14–2,17)	0,006
Yüksek SII (>1028,4)	1,38 (1,02–1,87)	0,036
HER2-pozitif	0,45 (0,26–0,80)	0,006

Not: HR<1 daha düşük, HR>1 daha yüksek ölüm riski yönünde yorumlanmıştır. Model yaş, cinsiyet, ECOG $\geq$ 2, Charlson komorbidite indeksi, başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, PNI, SII ve HER2 durumu için ayarlanmıştır. Ana çok değişkenli analiz 246 hasta ve 228 ölüm olayı üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde gastrektomi daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (HR: 0,39; %95 GA: 0,22–0,68; p<0,001). Yaşın her 10 yıllık artışı için HR 0,72 olarak hesaplanmıştır (%95 GA: 0,59–0,89; p=0,003). Charlson komorbidite indeksindeki artış (HR: 1,29; %95 GA: 1,07–1,56; p=0,009), kötü PNI (HR: 1,58; %95 GA: 1,14–2,17; p=0,006) ve yüksek SII (HR: 1,38; %95 GA: 1,02–1,87; p=0,036) daha yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.

HER2 pozitifliği daha düşük ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (HR: 0,45; %95 GA: 0,26–0,80; p=0,006). Cinsiyet, ECOG $\geq$ 2, başlangıç AJCC evre IV durumu ve metastaz bölgesi değişkenleri ise bu modelde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Yaş ve HER2 değişkenlerine ait katsayıların yönü, çalışma grupları arasındaki başlangıç dengesizliği ve örneklem özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Bu sonuçlar, genel sağkalımın cerrahi durumun yanı sıra komorbidite yükü, nutrisyonel durum, inflamatuvar yanıt ve tümör biyolojisi ile değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

4.6. Duyarlılık Analizlerinde Gastrektomi ile Sağkalım İlişkisi

Gözlemsel ve retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle, gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin farklı modelleme yaklaşımlarında sürüp sürmediğini

değerlendirmek amacıyla duyarlılık analizleri yapılmıştır. Gruplar arasındaki tedavi farklılıklarının sonuçlara olası etkisini incelemek üzere ana Cox modeline hedefe yönelik tedavi ve radyoterapinin eklendiği tedavi ayarlı model ile ilk basamak kemoterapi rejiminin eklendiği ayrı bir model oluşturulmuştur. Kemoterapi rejimi bazı hastalarda gastrektomi sonrasında başlanmış olabileceğinden bu model duyarlılık analizi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca metastaz tarihinden başlatılan analiz, zaman-bağımlı Cox modeli, 3. ay landmark analizi ve eğilim skoru ayarlı Cox modeli uygulanmıştır.

Bu analizlerin temel amacı; başlangıç grup dengesizliği, tedavi seçimi yanlılığı ve cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığının gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişki üzerindeki olası etkisini incelemektir.

Cox modellerinin orantısız risk varsayımı Schoenfeld artıkları kullanılarak değerlendirilmiştir. Gastrektomi için orantısız risk varsayımının ihlaline ilişkin sinyal saptanmıştır ($\rho = -0,23$; $p < 0,001$). Benzer şekilde bazı diğer kovaryatlarda da varsayım ihlaline ilişkin sinyal izlenmiştir (Tablo 4.5). Bu nedenle Cox modellerinden elde edilen HR değerleri, izlem süresi boyunca sabit kalan etkiler olarak değil, takip süresindeki ilişkiyi özetleyen tahminler olarak değerlendirilmiş ve RMST ile diğer duyarlılık analizleriyle birlikte yorumlanmıştır.

Tablo 4.5. Orantısız risk (PH) varsayımı taraması (Schoenfeld artıkları, seçili değişkenler)

Değişken	ρ	p	Yorum
Gastrektomi (evet / hayır)	-0,23	<0,001	PH ihlal sinyali
ECOG ≥ 2	0,47	<0,001	PH ihlal sinyali
Kayıtlı Başlangıç AJCC evre IV	0,34	<0,001	PH ihlal sinyali
HER2-pozitif	-0,56	<0,001	PH ihlal sinyali

Gastrektominin tanıdan sonra gerçekleşen bir tedavi olması nedeniyle, cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığı ayrıca değerlendirilmiştir. Bir hastanın gastrektomi grubunda yer alabilmesi için operasyon zamanına kadar hayatta kalması gerektiğinden, gastrektominin başlangıçtan itibaren

sabit bir maruziyet olarak değerlendirilmesi sağkalım farkını cerrahi grup lehine olduğundan daha büyük gösterebilir. Bu nedenle gastrektomi zaman-bağımlı bir maruziyet olarak modellenmiş ve ayrıca 3. ay landmark analizi uygulanmıştır. Duyarlılık analizlerinin sonuçları Tablo 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Duyarlılık analizlerinde gastrektomi ile genel sağkalım ilişkisi

Duyarlılık analizi	Veri / olay	HR (%95 GA)	p
Tedavi ayarlı Cox modeli (ana model + hedefe yönelik tedavi ve radyoterapi)	246/228	0,40 (0,23–0,69)	0,001
Kemoterapi rejimi ayarlı Cox modeli (ana model + ilk basamak kemoterapi rejimi)	246/228	0,38 (0,22–0,67)	0,001
Metastaz tarihinden başlatılan ayarlı Cox modeli	246/228	0,41 (0,30–0,57)	<0,001
Zaman-bağımlı Cox modeli	293 analitik satır / 228 olay	0,57 (0,35–0,91)	0,018
3. ay landmark Cox analizi	230/211	0,56 (0,40–0,78)	0,001
Eğilim skoru kovaryat ayarlı Cox modeli	246/228	0,51 (0,32–0,81)	0,005

NOT: HR, hazard ratio; GA, güven aralığı. HR <1, gastrektomi uygulanan hastalarda yalnız sistemik tedavi alan hastalara göre daha düşük ölüm riskiyle ilişkiyi göstermektedir. Zaman-bağımlı Cox modelindeki 293 değeri hasta sayısını değil, zaman aralıklarına göre oluşturulan analitik satır sayısını ifade etmektedir. Kemoterapi rejimi ayarlı model, rejimin bazı hastalarda gastrektomi sonrasında başlanmış olabilmesi nedeniyle duyarlılık analizi olarak değerlendirilmiştir.

Duyarlılık modelleri birlikte değerlendirildiğinde, gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişkinin farklı modelleme yaklaşımlarında aynı yönde korunduğu görülmüştür. Hedefe yönelik tedavi ve radyoterapinin eklendiği Cox modelinde HR 0,40 (%95 GA: 0,23–0,69; p=0,001), ilk basamak kemoterapi rejiminin eklendiği modelde 0,38 (%95 GA: 0,22–0,67; p=0,001) ve metastaz tarihinden başlatılan ayarlı analizde 0,41 (%95 GA: 0,30–0,57; p<0,001) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, tedavi farklılıkları ve analiz başlangıç zamanı dikkate alındığında ilişkinin belirgin şekilde değişmediğini göstermektedir.

Zaman-bağımlı Cox modelinde HR 0,57 (%95 GA: 0,35–0,91; p=0,018), 3. ay landmark analizinde 0,56 (%95 GA: 0,40–0,78; p=0,001) ve eğilim skoru kovaryat ayarlı modelde 0,51 (%95 GA: 0,32–0,81; p=0,005) olarak saptanmıştır. Bu modellerde HR değerlerinin ana Cox modeline kıyasla 1’e yaklaşması, cerrahiye

ulaşma süresi ve hasta seçiminin ham sağkalım farkına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişkinin farklı analizlerde de sürdüğünü göstermektedir; ancak retrospektif çalışma tasarımı ve tamamen giderilemeyen hasta seçim yanlılığı nedeniyle gastrektominin sağkalımı doğrudan artırdığını kanıtlamamaktadır.

4.7. Bulguların Genel Değerlendirilmesi

Bu retrospektif kohort çalışmasında gastrektomi uygulanan hastalarda genel sağkalım, yalnız sistemik tedavi alan hastalara göre daha uzun bulunmuştur. Bu ilişki Kaplan–Meier, RMST, klinik/bazal çok değişkenli Cox regresyon modeli, 3. ay landmark analizi ve eğilim skoru temelli duyarlılık analizlerinde aynı yönde kalmıştır.

Bununla birlikte, gastrektomi grubunun başlangıçta daha iyi nutrisyonel ve inflamatuvar profile sahip olması, başlangıç evre IV durumu açısından gruplar arasında belirgin dengesizlik bulunması ve eğilim skoru analizlerinde ortak destek sorunu izlenmesi nedeniyle, bu sonuçlar nedensel cerrahi üstünlük kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Bulgular, seçilmiş hasta grubunda gastrektomi uygulanması ile daha uzun genel sağkalım arasında gözlenen ve farklı analizlerde de yönünü koruyan bir ilişki olarak değerlendirilmelidir.

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif kohort çalışmasında, metastatik mide adenokarsinomu tanılı hastalarda gastrektomi uygulanması ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel bulgusu, gastrektomi uygulanan hastalarda genel sağkalımın yalnız sistemik tedavi alan hastalara kıyasla daha uzun olmasıdır. Kaplan–Meier analizinde medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 ay (%95 GA: 16,7–28,4), yalnız sistemik tedavi grubunda ise 9,7 ay (%95 GA: 8,2–11,0) olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (log-rank $p<0,001$). 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları gastrektomi grubunda sırasıyla %82,2 ve %44,4 iken, yalnız sistemik tedavi grubunda %38,9 ve %12,5 olarak hesaplanmıştır.

Kaplan–Meier analizinde gözlenen bu farklılık, kısıtlanmış ortalama sağkalım süresi (RMST) analizi ile de desteklenmiştir. 24 aylık zaman sınırında gastrektomi grubunda RMST 18,5 ay (%95 GA: 17,2–19,8), yalnız sistemik tedavi grubunda 11,4 ay (%95 GA: 10,4–12,6) olup iki grup arasındaki mutlak fark 7,1 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 5,3–8,8; $p<0,001$). 36 aylık zaman sınırında ise RMST gastrektomi grubunda 22,7 ay (%95 GA: 20,5–25,0), yalnız sistemik tedavi grubunda 12,3 ay (%95 GA: 10,9–13,7) olarak hesaplanmış ve gruplar arasındaki fark 10,4 aya ulaşmıştır (%95 GA: 8,1–13,3; $p<0,001$). RMST, belirli bir zaman sınırına kadar beklenen sağkalım süresini mutlak zaman üzerinden ifade etmesi ve Cox modelindeki orantısal risk varsayımına bağımlı olmaması nedeniyle bu çalışmada tamamlayıcı bir sağkalım ölçütü sağlamaktadır.

Çok değişkenli Cox regresyon modelinde de gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişki devam etmiştir. Yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, Charlson komorbidite indeksi, başlangıç AJCC evre IV durumu, metastaz bölgesi, PNI, SII ve HER2 durumu için yapılan ayarlama sonrasında gastrektomi için HR 0,39 olarak hesaplanmıştır (%95 GA: 0,22–0,68; $p<0,001$). Aynı modelde Charlson komorbidite indeksindeki artış (HR 1,29; %95 GA: 1,07–1,56; $p=0,009$), kötü PNI (HR 1,58; %95 GA: 1,14–2,17; $p=0,006$) ve yüksek SII (HR 1,38; %95 GA: 1,02–1,87; $p=0,036$) daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, metastatik mide kanserinde prognozun yalnızca cerrahi uygulanıp uygulanmamasıyla değil; komorbidite yükü, nutrisyonel rezerv ve sistemik inflamasyon gibi hastaya özgü faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

HER2 pozitifliği aynı modelde daha düşük mortalite ile ilişkili görünmüştür (HR 0,45; %95 GA: 0,26–0,80; p=0,006). Bununla birlikte HER2-pozitif hasta sayısının düşük olması (n=17), bu ilişkinin temkinli yorumlanmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla HER2’ye ilişkin bu sonuç doğrulayıcı bir prognostik bulgu olarak değil, mevcut veri yapısı içerisinde ortaya çıkan ve bağımsız çalışmalarda değerlendirilmesi gereken keşifsel bir ilişki olarak ele alınmalıdır.

Çalışmanın sonuçlarının yorumlanmasında en kritik noktalardan biri, gastrektomi ve yalnız sistemik tedavi gruplarının başlangıçta birbirine eşdeğer hasta popülasyonları olmamasıdır. Gastrektomi grubunda PNI 50,9’a karşı 44,2 (SMD = 0,64), albümin 4,0’a karşı 3,7 g/dL (SMD = 0,49) ve hemoglobin 11,7’ye karşı 11,1 g/dL (SMD = 0,38) ile daha yüksek bulunurken; SII 628,1’e karşı 1235,7 (SMD = 0,75), CRP 0,91’e karşı 6,80 (SMD = 0,58) ve LDH 176’ya karşı 215 (SMD = 0,53) ile daha düşük bulunmuştur. Kötü PNI ve yüksek SII oranları da yalnız sistemik tedavi grubunda belirgin biçimde daha yüksektir. Bu örüntü, gastrektomi uygulanan hastaların başlangıçtan itibaren daha elverişli nutrisyonel ve inflamatuvar özelliklere sahip, klinik olarak seçilmiş bir popülasyonu temsil ettiğini düşündürmektedir. Bu nedenle ham sağkalım farkının tamamının gastrektominin bağımsız etkisine atfedilmesi uygun değildir.

Başlangıç AJCC evre IV durumu açısından gözlenen belirgin dengesizlik de sonuçların yorumlanmasında özel önem taşımaktadır. Başlangıç AJCC evre IV kodu gastrektomi grubunda %18,8 iken yalnız sistemik tedavi grubunda %99,4 olup mutlak SMD 2,86’dır. Ancak burada aynı hastalık durumunu ölçen iki eşdeğer değişken söz konusu değildir. “Başlangıç AJCC evre IV” patolojik/anatomik evre kaydını, çalışmada kullanılan “başlangıç/erken metastatik hastalık” tanımı ise tanı anında veya tanıdan sonraki ilk 90 gün içerisinde klinik ya da radyolojik olarak M1 hastalık saptanmasını ifade etmektedir. Bu nedenle iki değişken arasındaki farklılık doğrudan veri çelişkisi olarak değil, kayıt ve evreleme yaklaşımındaki tanımsal farklılık olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte bu belirgin ayrışma, hasta seçiminin güçlü bir göstergesidir ve sonuçların nedensel değil ilişkisel düzeyde yorumlanması gerektiğini desteklemektedir.

Bu başlangıç dengesizlikleri nedeniyle ana analizin farklı modelleme varsayımlarına ne ölçüde duyarlı olduğu ayrıca değerlendirilmiştir. Tedavi değişkenlerinin eklendiği Cox modelinde gastrektomi için HR 0,40 (%95 GA: 0,23–0,69; p=0,001), ilk basamak

kemoterapi rejiminin eklendiği modelde HR 0,38 (%95 GA: 0,22–0,67; $p=0,001$) ve analiz başlangıcının tanı tarihi yerine metastaz tarihi olarak alındığı ayarlı modelde HR 0,41 (%95 GA: 0,30–0,57; $p<0,001$) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, ölçülebilen tedavi farklılıkları ve kemoterapi rejimi modele eklendiğinde gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişkinin yönünün belirgin biçimde değişmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, özellikle gastrektomi sonrasında başlanan kemoterapi rejimlerinin gerçek bir başlangıç kovaryatı olmayabileceği dikkate alınarak kemoterapi rejimi ayarlı model doğrulayıcı değil, duyarlılık analizi olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığı bu çalışma açısından ayrıca önem taşımaktadır. Bir hastanın gastrektomi grubunda yer alabilmesi için operasyon zamanına kadar hayatta kalması ve cerrahiye uygun klinik durumda bulunması gerekmektedir. Gastrektominin başlangıçtan itibaren sabit bir maruziyet olarak değerlendirilmesi, cerrahi öncesindeki bu sürenin gastrektomi grubu lehine yanlılık oluşturmaya neden olabilir. Bu nedenle gastrektomi zaman-bağımlı bir maruziyet olarak yeniden modellenmiştir. Zaman-bağımlı Cox analizinde gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişki devam etmekle birlikte etki büyüklüğü azalmış ve HR 0,57 olarak bulunmuştur (%95 GA: 0,35–0,91; $p=0,018$).

Tek değişkenli analizde gastrektomi için HR 0,34 iken, klinik/bazal ayarlı modelde 0,39'a ve zaman-bağımlı Cox modelinde 0,57'ye yükselmiştir. Etki büyüklüğündeki bu azalma, ham sağkalım ilişkisinin bir bölümünün hasta seçimi ve cerrahiye ulaşma süresinden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, zaman-bağımlı Cox ve landmark analizlerinde ilişkinin aynı yönde devam etmesi, ilişkinin bu analizlerde de yönünü koruduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, hasta seçimi ve tedavi zamanlamasına ilişkin yanlılık nedenleri daha doğrudan ele alındığında gastrektomi ile daha uzun sağkalım arasındaki ilişkinin büyüklüğü azalmış, ancak yönü korunmuştur.

Cox regresyon sonuçlarının yorumunda orantısız risk varsayımı da dikkate alınmıştır. Schoenfeld artıkları ile yapılan değerlendirmede gastrektomi değişkeni için orantısız risk varsayımının ihlaline ilişkin sinyal saptanmıştır ($\rho = -0,23$; $p<0,001$); benzer bulgular bazı diğer kovaryatlarda da izlenmiştir. Bu nedenle Cox modellerinden elde edilen HR değerleri, tüm izlem süresi boyunca değişmeden kalan tek bir etki ölçüsü olarak değerlendirilmemiş; takip süresindeki ortalama ilişkiyi özetleyen tahminler

olarak yorumlanmıştır. Bu durum, Cox sonuçlarının RMST, zaman-bağımlı Cox ve landmark analizleriyle birlikte değerlendirilmesinin temel gerekçelerinden biridir.

Tedavi seçimine bağlı yanlılığı ayrıca değerlendirmek amacıyla eğilim skoru temelli analizler uygulanmıştır. Eğilim skorunun kovaryat olarak Cox modeline eklendiği analizde gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişki korunmuştur (HR 0,51; %95 GA: 0,32–0,81; p=0,005). Bununla birlikte, bu yöntem yalnızca ölçülen başlangıç özellikleri için istatistiksel düzeltme sağladığından, cerrahi seçiminde rol oynayan ölçülmemiş klinik faktörlerin etkisini tamamen ortadan kaldıramaz.

Eğilim skoru analizlerinin daha ileri değerlendirilmesi, gastrektomi uygulanan hastalar ile yalnız sistemik tedavi alan hastaların başlangıç özellikleri açısından belirgin biçimde farklı olduğunu göstermiştir. IPTW analizinde her hastaya, ölçülen başlangıç özelliklerine göre aldığı tedavinin olasılığının tersine dayanan stabilize bir ağırlık verilerek grupların birbirine benzer hâle getirilmesi amaçlanmıştır; birkaç hastanın sonuçlar üzerinde aşırı etkili olmasını önlemek için yüksek ağırlıklar 99. persentilde sınırlandırılmıştır. Ancak ağırlıklandırma sonrasında 13 değişkenden yalnızca birinde hedeflenen $|SMD| < 0,10$ düzeyine ulaşılmış ve gruplar arasında yeterli denge sağlanamamıştır. Bu nedenle IPTW-ağırlıklı Cox analizinde gastrektomi lehine bir ilişki görülmesine rağmen (HR 0,33; %95 GA: 0,21–0,52), gruplar klinik olarak yeterince benzer hâle getirilemediğinden bu sonuç güvenilir bir nedensel etki tahmini olarak kabul edilmemiştir. Bu bulgu, iki tedavi grubunun başlangıçta belirgin biçimde farklı hasta özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir.

Benzer şekilde, 1:1 eğilim skoru eşleştirmesinde 85 gastrektomi hastasının yalnızca 16'sı uygun bir kontrol hastasıyla eşleştirilebilmiş ve eşleşmiş kohort 32 hastadan oluşmuştur. Bu küçük kohortta medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 17,7 ay, yalnız sistemik tedavi grubunda 10,4 ay olarak bulunmuş; Cox analizinde gastrektomi ile daha uzun sağkalım arasındaki ilişki aynı yönde devam etmiştir (HR 0,43; %95 GA: 0,20–0,94; p=0,034). Bununla birlikte, gastrektomi hastalarının büyük bölümünün eşleşme dışında kalması ve eşleşme sonrasında bazı başlangıç değişkenlerinde dengesizliğin devam etmesi nedeniyle bu sonuç keşifsel bir duyarlılık analizi olarak değerlendirilmiştir.

PNI ve SII için kullanılan kategorik eşiklere bağımlılığı değerlendirmek amacıyla her iki değişken sürekli biçimde de modellenmiştir. PNI'daki her bir standart sapmalılık artış daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (HR 0,75; %95 GA: 0,63–0,89;

p=0,001). Buna karşılık SII sürekli ölçekte anlamlı bulunmamıştır (HR 1,05; %95 GA: 0,89–1,23; p=0,558). Aynı modelde gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişki de devam etmiştir (HR 0,34; %95 GA: 0,20–0,59; p<0,001). PNI ve SII için kullanılan kategorik kesim noktalarının çalışma veri setinde belirlenmiş ve dış bir kohortta doğrulanmamış olması nedeniyle, özellikle SII'ye ilişkin kategorik bulguların keşifsel olarak yorumlanması uygun olacaktır.

Tüm analizler birlikte değerlendirildiğinde, gastrektomi uygulanan hastalarda daha uzun genel sağkalım gözlenmiş ve bu ilişki farklı istatistiksel yöntemlerle yapılan düzeltmeler sonrasında da devam etmiştir. Bununla birlikte, gastrektomi ve yalnız sistemik tedavi gruplarının başlangıçta belirgin biçimde farklı olması, zamanlama ve hasta seçimine bağlı yanlılıkların tamamen giderilememesi ve eğilim skoru analizlerinde yeterli dengenin sağlanamaması nedeniyle, gözlenen sağkalım farkının doğrudan gastrektominin etkisinden kaynaklandığı söylenemez. Bu nedenle çalışmamızın temel bulgusu, gastrektominin sağkalımı artırdığının gösterilmesi değil; seçilmiş metastatik mide kanseri hastalarında gastrektomi uygulanması ile daha uzun genel sağkalım arasında, farklı analizlerde de devam eden bir ilişki saptanmış olmasıdır.

5.1. Literatürle Karşılaştırma

Metastatik mide kanserinde primer tümöre yönelik cerrahinin sağkalımdaki yeri uzun süredir tartışmalıdır. Literatürde özellikle randomize çalışmalar ile retrospektif ve popülasyon temelli çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılık değerlendirilirken cerrahinin kendisinden çok, cerrahiye hangi hastaların seçildiğinin sonuçlar üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu konudaki en önemli randomize çalışmalardan biri REGATTA çalışmasıdır. Tek bir non-küratif faktöre sahip ileri evre mide kanseri hastalarında gastrektomi sonrası kemoterapi ile yalnız kemoterapi karşılaştırılmıştır. Medyan genel sağkalım yalnız kemoterapi kolunda 16,6 ay (%95 GA: 13,7–19,8), gastrektomi ve kemoterapi kolunda ise 14,3 ay (%95 GA: 11,8–16,3) olarak bildirilmiş; gastrektominin eklenmesi genel sağkalım üstünlüğü sağlamamıştır (HR 1,09; %95 GA: 0,78–1,52; p=0,70) [38]. Bu sonuç, metastatik hastalıkta primer tümörün rutin rezeksiyonunun sağkalım amacıyla uygulanmasını desteklememektedir.

REGATTA ile yaptığımız çalışmanın tasarımı ve hasta seçimi farklıdır. REGATTA'da gastrektomi, sistemik tedavi öncesinde planlanan bir tedavi yaklaşımı olarak randomize biçimde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise gastrektomi uygulanan hastalar gerçek yaşam verilerinden retrospektif olarak belirlenmiş ve cerrahi kararı klinik uygulama içinde verilmiştir. Bu nedenle iki çalışmanın sonuçları karşılaştırılırken yalnızca sağkalım sonuçları değil, hasta seçimi ve cerrahinin zamanlamasındaki farklılıklar da dikkate alınmalıdır.

Lasithiotakis ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizinde 19 randomize olmayan çalışma ve toplam 2.911 gastrektomili hasta değerlendirilmiştir. Gastrektomi uygulanan hastalarda bir yıllık genel sağkalım oranı, konservatif tedavi uygulanan kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (OR: 4,9; %95 GA: 3,2–7,5; $p<0,0001$). Benzer şekilde gastrektomi uygulanan hastalar ile rezeksiyon dışı girişim uygulanan hastaların karşılaştırılmasında da gastrektomi lehine anlamlı sağkalım avantajı bildirilmiştir (OR: 2,6; %95 GA: 1,7–4,3; $p<0,0001$) [44]. Bununla birlikte, incelenen çalışmalarda postoperatif ortalama mortalite %14, morbidite %27 olarak bildirilmiş ve yazarlar, randomize olmayan çalışmaların seçim yanlılığı riski taşıması nedeniyle sonuçların temkinli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda da gastrektomi grubunda daha uzun genel sağkalım gözlenmiş olmakla birlikte, başlangıç özelliklerindeki belirgin farklılıklar ve eğilim skoru analizlerinde yeterli dengenin sağlanamaması nedeniyle bu ilişki cerrahinin doğrudan etkisi olarak yorumlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamızın yorumu, Lasithiotakis ve arkadaşlarının seçim yanlılığına ilişkin çekinceleriyle uyumludur.

Ebinger ve arkadaşlarının SEER veri tabanından 8.249 evre IV mide kanseri hastasını değerlendirdiği çalışmada, 1.445 hastaya gastrektomi uygulanmış, 6.804 hasta ise gastrektomi uygulanmadan izlenmiştir. Medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 7 ay, gastrektomi uygulanmayan grupta 3 ay olarak bildirilmiştir. Eğilim skoru yöntemleriyle yapılan analizde gastrektomi daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (HR 0,50; %95 GA: 0,46–0,55; $p<0,001$) [45]. Mevcut çalışmamızda medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 aya karşı 9,7 ay bulunmuş; eğilim skoru kovaryat ayarlı Cox analizinde HR 0,51 (%95 GA: 0,32–0,81; $p=0,005$), cerrahi zamanlamasını dikkate alan zaman-bağımlı Cox analizinde ise HR 0,57 (%95 GA: 0,35–0,91; $p=0,018$) olarak saptanmıştır. Özellikle eğilim skoru ayarlı analizlerdeki

etki tahminlerinin benzer büyüklükte olması dikkat çekicidir. Her iki çalışmanın eğilim skoru ayarlı analizlerinde gastrektomi lehine bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte değerlendirilen sağkalım sonuçlarının, hasta popülasyonlarının ve kullanılan ayarlama yöntemlerinin farklı olması nedeniyle etki tahminlerinin doğrudan karşılaştırılması uygun değildir. Bu benzerlik, gastrektominin nedensel sağkalım etkisinin doğrulanması olarak değerlendirilmemelidir.

Wang ve arkadaşlarının meta-analizi [46], diğer çalışmalardan farklı olarak gastrektomi uygulanmasının sağkalım etkisini değil, gastrektomi uygulanan hastalarda frailty'nin prognoz üzerindeki etkisini incelemiştir. Dahil edilen çalışmalarda frailty; fiziksel işlev ve günlük yaşam aktiviteleri, nütrisyonel durum, komorbiditeler ve bilişsel durumu değerlendiren yedi farklı geçerli ölçek kullanılarak ameliyat öncesinde belirlenmiştir. Sekiz çalışmadan toplam 2.792 hastanın değerlendirildiği analizde frailty daha kötü genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (HR 1,94; %95 GA: 1,55–2,42). Uzun dönem genel sağkalım için de benzer bir ilişki saptanmıştır (HR 1,84; %95 GA: 1,37–2,47) [46]. Bu çalışma, gastrektomi sonrasında prognozun yalnızca cerrahi işleme değil, hastanın başlangıçtaki fizyolojik ve işlevsel rezervine de bağlı olduğunu göstermesi bakımından çalışmamızla ilişkilidir. Çalışmamızda frailty doğrudan ölçülmemiş olmakla birlikte ECOG, Charlson komorbidite indeksi, PNI ve albümin gibi değişkenler bu rezervin bazı boyutlarını yansıtmaktadır. Gastrektomi uygulanan hastaların daha iyi nütrisyonel ve inflamatuvar profile sahip olması da cerrahi hasta seçiminin sağkalım sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle meta-analiz, çalışmamızdaki hasta seçiminin önemini desteklemekte; ancak gastrektomi grubunun daha az frail olduğunu doğrudan göstermemektedir.

Daha güncel bir meta-analizde Luo ve arkadaşları 20 çalışma ve toplam 23.061 hastayı değerlendirmiştir. Ağırlıklı medyan sağkalım palyatif gastrektomi uygulanan hastalarda 13,91 ay (%95 GA: 10,84–16,99), gastrektomi uygulanmayanlarda 7,42 ay (%95 GA: 4,63–10,21) olarak bulunmuştur. Genel sağkalım analizi de gastrektomi lehine sonuçlanmıştır [47]. Bu meta-analizde etki yönü alışılmış Cox gösteriminden farklı tanımlandığından $HR > 1$ gastrektomi lehine yorumlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 aya karşı 9,7 ay bulunmuş ve ana çok değişkenli Cox modelinde gastrektomi daha uzun sağkalım ile ilişkili kalmıştır (HR 0,39; %95 GA: 0,22–0,68; $p < 0,001$). Dolayısıyla iki çalışmada bulguların yönü benzerdir.

Sun ve Nan'ın SEER veri tabanına dayalı çalışmasında 6.284 evre IV mide kanseri hastası değerlendirilmiş; 1:1 eğilim skoru eşleştirmesi sonrasında 432 cerrahi ve 432 cerrahi uygulanmayan hasta karşılaştırılmıştır. Eşleştirme sonrası medyan sağkalım cerrahi uygulanan hastalarda yaklaşık 10 ay, cerrahi uygulanmayanlarda 6 ay olarak bildirilmiştir [48]. Çok değişkenli analizde cerrahi uygulanmayan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda cerrahi zamanlamasını ayrıca dikkate alan zaman-bağımlı Cox analizinde HR 0,57 (%95 GA: 0,35–0,91; p=0,018) bulunmuştur. Farklı veri kaynakları ve analiz yaklaşımlarına rağmen, her iki çalışmada da cerrahi uygulanan hastalarda daha uzun sağkalım yönünde benzer büyüklükte bir ilişki gözlenmesi dikkat çekicidir. Bununla birlikte, bu benzerlik nedensel bir cerrahi etkiyi kanıtlamaz.

Randomize kanıtlar açısından RENAISSANCE/AIO-FLOT5 faz III çalışmasının 2024 yılında sunulan sonuçları bu tartışmaya önemli katkı sağlamıştır. Sınırlı metastatik mide veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomu olan ve indüksiyon sistemik tedavisi sonrasında progresyon göstermeyen hastalar, sistemik tedaviye devam veya primer tümör ile metastazların radikal rezeksiyonu kollarına randomize edilmiştir. Bu analizde cerrahi stratejisi genel sağkalım açısından üstünlük göstermemiştir. Cerrahi uygulanan hastalarda 30 ve 90 günlük mortalite sırasıyla %3 ve %8 olarak bildirilmiş; cerrahi kolundaki artmış erken mortalitenin sağkalım eğrilerinin erken dönemde cerrahi aleyhine seyretmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir [41]. Bununla birlikte, yalnızca retroperitoneal lenf nodu metastazı bulunan hastalarda cerrahi lehine bir sağkalım sinyali gözlenirken, peritoneal hastalığı bulunan veya indüksiyon tedavisine yanıt göstermeyen hastalarda cerrahi lehine sonuç saptanmamıştır [41].

Bu tez çalışmasında hastalar gastrektomi veya yalnız sistemik tedavi gruplarına randomize edilmemiştir. Gastrektomi kararı, rutin klinik uygulama içinde hastanın klinik durumu ve tedavi süreci göz önünde bulundurularak verilmiştir. Medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 ay, yalnız sistemik tedavi grubunda 9,7 ay olarak bulunmuş; ayarlı Cox analizinde gastrektomi daha uzun genel sağkalım ile ilişkili kalmıştır (HR 0,39; %95 GA: 0,22–0,68; p<0,001). Bununla birlikte, cerrahi zamanlamasını dikkate alan zaman-bağımlı Cox analizinde HR 0,57'ye yükselmiş (%95 GA: 0,35–0,91; p=0,018) ve etki büyüklüğü azalmıştır. Ayrıca iki grup arasında başlangıçta belirgin farklılıklar bulunması, gözlenen sağkalım farkının yalnızca gastrektominin etkisiyle açıklanamayacağını göstermektedir. Bu nedenle

RENAISSANCE ile bu tez çalışmasının sonuçları doğrudan çelişkili değildir. RENAISSANCE, sınırlı metastatik hastalarda cerrahi stratejisinin etkisini randomize olarak değerlendirirken; bu tez çalışması, gerçek yaşam koşullarında gastrektomi uygulanan hastalar ile yalnız sistemik tedavi alan hastaların sağkalımını karşılaştırmaktadır.

Tablo 5.1. Mevcut çalışmanın literatürle karşılaştırması

Çalışma / veri	Tasarım	Medyan OS (gastrektomi vs kontrol)	Etki ölçüsü	Not
Bu çalışma (kohort)	Tek merkez retrospektif kohort	20,8 vs 9,7 ay	Zaman-bağımlı HR 0,57 (0,35–0,91); ayarlı HR 0,39 (0,22–0,68)	Hasta seçimi ve cerrahi zamanlaması dikkate alındığında ilişkinin büyüklüğü azalmış, ancak yönü korunmuştur.
REGATTA 2016 [38]	Faz III randomize çalışma	14,3 ay vs 16,6 ay	HR 1,09 (%95 GA: 0,78–1,52)	Rutin gastrektomi lehine genel sağkalım üstünlüğü göstermemiştir
Lasithiotakis 2014 [44]	Sistemik derleme ve meta-analiz (19 çalışma, n=2911)	1-yıl OS %38	OR 4,9 (%95 GA: 3,2–7,5) konservatif tedaviye karşı; OR 2,6 (%95 GA: 1,7–4,3) rezeksiyon dışı girişimlere karşı	Gastrektomi lehine ilişki bildirilmiştir; ancak çalışma randomize değildir ve seçim yanlılığı olasıdır
Ebinger 2016 [45]	SEER kohortu, eğilim skoru yöntemleri	7 ay vs 3 ay	HR 0,50 (%95 GA: 0,46–0,55; p<0,001)	Bu tezdeki PS-kovaryat ayarlı HR (0,51) ve zaman-bağımlı HR (0,57) ile yön ve büyüklük açısından uyumludur
Wang 2022 [46]	Meta-analiz (frailty; 8 çalışma, n=2792)	Gastrektomi uygulanan hastalarda kırılma noktası daha kötü sağkalımla ilişkili	HR 1,94 (%95 GA: 1,55–2,42)	Doğrudan gastrektomi vs kontrol karşılaştırması değildir; hasta seçiminin ve fizyolojik rezervin önemini destekler
Luo 2024 [47]	Meta-analiz (20 çalışma, n=23.061)	13,91 ay vs 7,42 ay	HR 1,49 (%95 GA: 1,12–1,99)*	Gastrektomi lehine ilişki bildirilmiştir; ancak heterojenite çok yüksektir (I ² =%94,4)
Sun ve Nan 2022 [48]	SEER, 1:1 PSM	10 ay vs 6 ay	no-CDS vs CDS için HR 1,78 (%95 GA: 1,58–2,01)**	Referans yönü ters çevrildiğinde yaklaşık HR 0,56; bu tezdeki zaman-bağımlı HR (0,57) ile yakınlık gösterir
RENAISSANCE / AIO-FLOT5 2024 [41]	Faz III randomize çalışma, sınırlı metastatik hastalık	Primer OS sonlanım noktasında genel üstünlük gösterilmemiştir	ITT analizinde cerrahi stratejisi üstün değil; 90 günlük mortalite %8	Rutin cerrahiye desteklemez; yalnız seçilmiş alt gruplarda (özellikle retroperitoneal lenf nodu metastazı olanlarda) yarar sinyali bildirilmiştir

Not: HR: hazard ratio; OR: odds ratio; OS: overall survival (genel sağkalım); PS: eğilim skoru; PSM: eğilim skoru eşleştirmesi; ITT: tedavi niyetine göre analiz; CDS: cancer-directed surgery (kansere yönelik cerrahi); no-CDS: kansere yönelik cerrahi uygulanmaması. HR<1 veya OR>1 değerlerinin klinik anlamı, çalışmada kullanılan referans grubuna göre değişmektedir. Bu nedenle sayısal değerler doğrudan karşılaştırılmamalı; sonuçlar esas olarak ilişkinin yönü, çalışma tasarımı ve yanlılık olasılığı çerçevesinde yorumlanmalıdır.

* Luo ve arkadaşlarının çalışmasında etki yönü ters tanımlandığından HR>1 gastrektomi lehine yorumlanmaktadır.

** Sun ve Nan çalışmasında HR, cerrahi uygulanmayanlar ile cerrahi uygulananlar karşılaştırılarak raporlanmıştır; bu nedenle HR 1,78 cerrahi uygulanmayan grupta daha yüksek mortaliteyi göstermektedir.

Literatür birlikte değerlendirildiğinde, gözlemsel çalışmalarda gastrektomi uygulanan hastalarda daha uzun sağkalım bildirilirken, randomize çalışmalarda cerrahinin genel sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir. Bu tez çalışmasında da gastrektomi daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuş; ancak başlangıç farklılıkları ve cerrahi zamanlaması nedeniyle bu ilişkinin doğrudan cerrahinin etkisi olarak yorumlanamayacağı görülmüştür. Bu nedenle gastrektominin rolü uygun hasta seçimi çerçevesinde değerlendirilmelidir.

5.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Klinik Anlamı

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, gastrektomi ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin yalnızca ham sağkalım karşılaştırmasıyla değerlendirilmemiş olmasıdır. Başlangıçtaki klinik farklılıkları dikkate alan çok değişkenli Cox regresyonuna ek olarak RMST, zaman-bağımlı Cox, landmark ve eğilim skoru temelli analizler uygulanmıştır. Böylece gözlenen ilişkinin farklı istatistiksel yaklaşımlar altında ne ölçüde korunduğu değerlendirilmiştir.

Özellikle cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığının zaman-bağımlı Cox ve landmark analizleriyle ele alınması, retrospektif cerrahi çalışmalarındaki önemli bir yanlılık kaynağının ayrıca değerlendirilmesini sağlamıştır. Bunun yanında gruplar arasındaki başlangıç farklılıklarının standartlaştırılmış farklarla gösterilmesi, gastrektomi uygulanan hastaların daha seçilmiş bir klinik popülasyonu temsil edebileceğini ortaya koymuştur. Eğilim skoru analizlerinde yeterli dengenin sağlanamadığının gösterilmesi de sonuçların nedensel bir cerrahi etki olarak yorumlanmaması gerektiğini desteklemektedir.

Klinik açıdan bu bulgular, metastatik mide kanserinde gastrektominin rutin uygulanmasını desteklememektedir. Bununla birlikte, cerrahiye seçilmiş hastalarda gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasında ilişki saptanması, uygun hasta seçiminin önemini ortaya koymaktadır. Cerrahi kararının performans durumu, nutrisyonel rezerv, metastatik hastalık yükü, sistemik tedaviye yanıt, rezeksiyon olasılığı ve cerrahi riskler birlikte değerlendirilerek multidisipliner biçimde verilmesi uygun olacaktır.

5.3. Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın sonuçları bazı önemli sınırlılıklar çerçevesinde değerlendirilmelidir. Öncelikle çalışma retrospektif, gözlemsel ve tek merkezli bir kohort tasarımıdır. Gastrektomi kararı rutin klinik uygulama içerisinde hastanın klinik durumu, hastalık özellikleri, tedavi süreci ve cerrahi uygunluğu göz önünde bulundurularak verilmiştir. Dolayısıyla karşılaştırılan iki grup başlangıçta eşdeğer hasta popülasyonlarından oluşmamaktadır. Gastrektomi grubunda daha uygun nutrisyonel ve inflamatuvar özelliklerin bulunması da cerrahiye yönlendirilen hastalarda belirgin bir seçim olduğunu göstermektedir. Çok değişkenli modeller ve eğilim skoru temelli yöntemlerle ölçülebilen başlangıç farklılıkları istatistiksel olarak dikkate alınmış olmakla birlikte, tedavi seçimini etkileyen ancak veri setinde yer almayan veya yeterli ayrıntıyla ölçülemeyen klinik faktörlerin etkisi tamamen dışlanamaz.

Kohortun tümünde peritoneal sitoloji, makroskopik peritoneal yayılımın kapsamı ve metastazların teknik rezeke edilebilirliğine ilişkin veriler standart biçimde kaydedilmediğinden, hastalar Yoshida sınıflamasına göre güvenilir biçimde kategorize edilememiştir. Ayrıca sistemik tedaviye yanıtın standart ölçütlerle değerlendirilmemiş olması nedeniyle, gastrektomi ile gözlenen sağkalım ilişkisinin belirli bir Yoshida kategorisinde yoğunlaşıp yoğunlaşmadığı değerlendirilememiştir [42].

Cerrahinin tanıdan sonra gerçekleşen bir tedavi olması, cerrahiye ulaşma süresinden kaynaklanabilecek immortal-time yanlılığı açısından da önem taşımaktadır. Bir hastanın gastrektomi grubunda yer alabilmesi için operasyon zamanına kadar hayatta kalması ve cerrahiye uygun klinik durumda bulunması gerekmektedir. Bu yanlılığın etkisini azaltmak amacıyla gastrektomi zaman-bağımlı bir maruziyet olarak modellenmiş ve ayrıca 3. ay landmark analizi gerçekleştirilmiştir. Her iki analizde de gastrektomi ile daha uzun genel sağkalım arasındaki ilişkinin yönü korunmakla birlikte, etki büyüklüğünün ana analize göre azalması, ham sağkalım farkının bir bölümünün hasta seçimi ve cerrahiye ulaşma süresiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tedavi seçimine bağlı farklılıkları azaltmak amacıyla uygulanan eğilim skoru analizlerinde de gruplar arasında yeterli denge sağlanamamıştır. IPTW sonrasında başlangıç değişkenlerinin önemli bir bölümündeki dengesizlik devam etmiş; 1:1

eğilim skoru eşleştirmesinde ise 85 gastrektomi hastasının yalnızca 16'sı uygun bir kontrol hastasıyla eşleştirilebilmiştir. Eşleşme sonrasında bazı klinik ve laboratuvar değişkenlerinde dengesizliğin devam etmesi nedeniyle IPTW ve PSM sonuçları nedensel etki tahminleri olarak değil, ana bulguların farklı yöntemlerle değerlendirilmesini sağlayan keşifsel duyarlılık analizleri olarak yorumlanmıştır.

Cox regresyon modellerinde gastrektomi ve bazı kovaryatlar için orantısız risk varsayımının ihlaline ilişkin sinyal saptanması da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle Cox modellerinden elde edilen hazard oranları izlem süresi boyunca değişmeyen sabit bir etki ölçüsü olarak değil, takip süresindeki ilişkiyi özetleyen tahminler olarak değerlendirilmiş; sonuçlar RMST, zaman-bağımlı Cox ve landmark analizleriyle birlikte yorumlanmıştır.

Çalışmanın 2013–2025 yılları arasındaki uzun bir dönemi kapsamı diğer bir sınırlılıktır. Bu süreç içerisinde metastatik mide kanserinin sistemik tedavisinde, biyobelirteç kullanımında ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Cerrahi endikasyonlar, perioperatif morbidite ve mortalite, postoperatif komplikasyonlar, semptomatik yarar ve yaşam kalitesi sonuçlarına ilişkin ayrıntılı verilerin bulunmaması, gastrektominin sağkalım dışındaki klinik etkilerinin bütüncül olarak değerlendirilmesini engellemiştir. Özellikle 30 ve 90 günlük postoperatif mortalite ayrı cerrahi güvenlik sonuçları olarak analiz edilemediğinden, RENAISSANCE çalışmasında bildirilen erken dönem olumsuz etkinin bu kohortta gözlenip gözlenmediği değerlendirilememiştir [41]. Benzer şekilde, retrospektif veri yapısı nedeniyle standartlaştırılmış yaşam kalitesi ölçekleri uygulanmamış; dolayısıyla gastrektominin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ortaya konulamamıştır.

Bu sınırlılıklar birlikte değerlendirildiğinde, çalışmanın sonuçları gastrektominin metastatik mide kanserinde nedensel bir sağkalım avantajı sağladığının kanıtı olarak değil; rutin klinik uygulamada cerrahiye seçilmiş hastalarda gastrektomi uygulanması ile daha uzun genel sağkalım arasında gözlenen ve farklı istatistiksel yaklaşımlarda da devam eden bir ilişki olarak yorumlanmalıdır.

6. SONUÇ

Bu retrospektif kohort çalışmasında, metastatik mide adenokarsinomu tanılı hastalarda gastrektomi uygulanması daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Medyan genel sağkalım gastrektomi grubunda 20,8 ay, yalnız sistemik tedavi grubunda 9,7 ay olarak saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Klinik ve prognostik değişkenler için yapılan ayarlama sonrasında da bu ilişki devam etmiştir (HR 0,39; %95 GA: 0,22–0,68; $p<0,001$).

Bununla birlikte, gastrektomi uygulanan ve yalnız sistemik tedavi alan hastalar arasında başlangıç özellikleri açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Cerrahi zamanlamasını dikkate alan zaman-bağımlı Cox analizinde ilişkinin büyüklüğünün azalması (HR 0,57; %95 GA: 0,35–0,91; $p=0,018$) ve 3. ay landmark analizinde benzer bir sonucun elde edilmesi (HR 0,56; %95 GA: 0,40–0,78; $p=0,001$), hasta seçimi ve cerrahiye ulaşma süresinin gözlenen ilişkinin büyüklüğüne katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Eğilim skoru analizlerinde gruplar arasında yeterli dengenin sağlanamaması da bu değerlendirmeyi desteklemektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, gastrektominin metastatik mide kanserinde sağkalımı doğrudan artırdığını göstermemektedir. Bulgular, cerrahiye seçilen hastalarda gastrektomi uygulanması ile daha uzun genel sağkalım arasında, ölçülen klinik ve prognostik değişkenler için yapılan ayarlama sonrasında da devam eden bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Gastrektomi için uygun hasta grubunun daha güvenilir biçimde belirlenebilmesi için hasta seçimi, metastatik hastalık yükü, sistemik tedaviye yanıt ve cerrahi riskleri birlikte değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Sung H, Miranda-Filho A, Laversanne M, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. (2026). Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA Cancer J Clin*, 76(4):e70090. doi:10.3322/caac.70090.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L. (2024). Stomach: Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf> (Erişim: 12.08.2026).
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 33(10):1005–1020. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004.
4. Chaudhry SR, Liman AK, Peterson DC. (2024). Anatomy, abdomen and pelvis: Stomach. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
5. Bazira PJ. (2023). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 41(11):698–702. doi:10.1016/j.mpsur.2023.08.014.
6. Paulsen F, Waschke J, eds. (2011). *Sobotta Atlas of Human Anatomy: Internal Organs*. 15th ed. Munich: Elsevier GmbH, Urban & Fischer.
7. National Cancer Institute. (2023). Stages of Stomach Cancer: Layers of the Stomach Wall. Illustrator: Terese Winslow. <https://www.cancer.gov/types/stomach/stages> (Erişim: 19.08.2026).
8. Japanese Gastric Cancer Association. (2026). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2025 (7th edition). *Gastric Cancer*, 29:271–299. doi:10.1007/s10120-025-01698-4.
9. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. (2004). Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group trial. *J Clin Oncol*, 22(11):2069–2077. doi:10.1200/JCO.2004.08.026.
10. Hsu M, Safadi AO, Lui F. (2025). Physiology, stomach. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
11. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. (2020). Gastric cancer. *Lancet*, 396(10251):635–648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
12. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. (2020). The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(1):42–54. doi:10.1016/S2468-1253(19)30328-0.
13. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. (2023). Global burden of gastric cancer: Epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*, 20:338–349. doi:10.1038/s41571-023-00747-0.
14. Park JY, Georges D, Alberts CJ, Bray F, Clifford G, Baussano I. (2025). Global lifetime estimates of expected and preventable gastric cancers across 185 countries. *Nat Med*, 31:3020–3027. doi:10.1038/s41591-025-03793-6.

15. Yin Y, Zhang X. (2025). The burden and trends of gastric cancer from 1990 to 2021 in China and globally: A cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*, 12:1533544. doi:10.3389/fmed.2025.1533544.
16. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. (2015). Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*, 64(12):1881–1888. doi:10.1136/gutjnl-2014-308915.
17. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I, Laversanne M. (2020). Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*, 69(9):1564–1571. doi:10.1136/gutjnl-2020-321600.
18. Correa P. (2013). Gastric cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2):211–217. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002.
19. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, et al. (2020). Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med*, 382(5):427–436. doi:10.1056/NEJMoa1909666.
20. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. (2020). *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020(7):CD005583. doi:10.1002/14651858.CD005583.pub3.
21. Collatuzzo G, Dajti E, Secco M, Bazzoli F, Boffetta P, Zagari RM. (2026). Burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori* in 27 countries from seven geographic regions in 2022. *Gastric Cancer*, 29:16–26. doi:10.1007/s10120-025-01677-9.
22. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D’Addario JL, van Dieren JM, et al. (2020). Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*, 21(8):e386–e397. doi:10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
23. Rustgi SD, Ching CK, Kastrinos F. (2021). Inherited predisposition to gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 31(3):467–487. doi:10.1016/j.giec.2021.03.007.
24. Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513(7517):202–209. doi:10.1038/nature13480.
25. Lee JS. (2026). Evolving molecular subtypes of gastric cancer: From past classifications to present consensus and future directions for precision therapy. *J Gastric Cancer*, 26(1):16–30. doi:10.5230/jgc.2026.26.e12.
26. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9742):687–697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
27. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. (2021). First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: The CheckMate 649 randomised trial. *Lancet*, 398(10294):27–40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

28. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. (2023). Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 401(10389):1655–1668. doi:10.1016/S0140-6736(23)00620-7.
29. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. (2017). Stomach. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 203–220.
30. National Cancer Institute. (2025). Gastric Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq> (Erişim: 12.08.2026).
31. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html> (Erişim: 12.08.2026).
32. Ji H, Hu C, Yang X, Liu Y, Ji G, Ge S, et al. (2023). Lymph node metastasis in cancer progression: Molecular mechanisms, clinical significance and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*, 8:367. doi:10.1038/s41392-023-01576-4.
33. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531.
34. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 393(10184):1948–1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
35. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. (2012). Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 379(9813):315–321. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
36. Chung HC, Lee KW, Oh DY, Bang YJ, Shitara K, Xu RH, et al. (2024). Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer. *ESMO Open*, 9(2):102226. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102226.
37. National Library of Medicine. (2025). DailyMed: Carboplatin injection, solution—prescribing information. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b4fa7aac-c9d2-4af4-a281-3e6cfc502ff6> (Erişim: 12.08.2026).
38. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. (2016). Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 17(3):309–318. doi:10.1016/S1470-2045(15)00553-7.

39. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, et al. (2017). Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: The AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol*, 3(9):1237–1244. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0515.
40. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, et al. (2017). The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer*, 17:893. doi:10.1186/s12885-017-3918-9.
41. Al-Batran SE, Lorenzen S, Riera J, Caca K, Mueller C, Stange DE, et al. (2024). Effect of chemotherapy/targeted therapy alone vs chemotherapy/targeted therapy followed by radical surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: The IKF-575/RENAISSANCE phase III trial. *J Clin Oncol*, 42(17_suppl):LBA4001. doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4001.
42. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. (2016). Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: The proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer*, 19(2):329–338. doi:10.1007/s10120-015-0575-z.
43. Rau B, Lang H, Koenigsrainer A, Gockel I, Rau HG, Seeliger H, et al. (2024). Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on cytoreductive surgery in gastric cancer with synchronous peritoneal metastases: The phase III GASTRIPEC-I trial. *J Clin Oncol*, 42(2):146–156. doi:10.1200/JCO.22.02867.
44. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. (2014). Gastrectomy for stage IV gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*, 34(5):2079–2085.
45. Ebinger SM, Warschkow R, Tarantino I, Schmied BM, Guller U, Schiesser M. (2016). Modest overall survival improvements from 1998 to 2009 in metastatic gastric cancer patients: A population-based SEER analysis. *Gastric Cancer*, 19(3):723–734. doi:10.1007/s10120-015-0541-9.
46. Wang X, Sun Y, Wang P, Jie Y, Liu G, Gong D, et al. (2022). Impact of frailty on survival and readmission in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: A meta-analysis. *Front Oncol*, 12:972287. doi:10.3389/fonc.2022.972287.
47. Luo D, Xu H, Jiang C, Zheng J, Wu D, Tou L, et al. (2024). The prognostic role of palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 24:1096. doi:10.1186/s12885-024-12860-z.
48. Sun J, Nan Q. (2022). Survival benefit of surgical resection for stage IV gastric cancer: A SEER-based propensity score-matched analysis. *Front Surg*, 9:927030. doi:10.3389/fsurg.2022.927030.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayına Ait Belge

Evrak Tarih ve Sayısı: 25.08.2025-206869	
	BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ T.C. Teknoloji Transfer Ofisi Etik Kurullar Birimi
Sayı : E-54022451-050.04-206869 Konu : 2025/310 Etik Kurul Kararı	 25.08.2025
Sayın Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi	
2025/310 numaralı "Metastatik Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Gastrektominin Sağkalma Etkisi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 30.07.2025 tarihli, 10 sayılı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.	
Prof. Dr. Hayrettin ÖZTÜRK Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı	
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. Doğrulama Kodu : BSD065BLC Pin Kodu : 97152 Belge Takip Adresi : https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSD065BLC&eS=206869 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih/İstanbul Bilgi için: Enes KAMACI Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26 Unvan: Etik Kurul Sekreteri e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:info@bezmialem.edu.tr 	
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.	