

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Nurullah ZENGİN

**METASTATİK MİDE KANSERİNDE MODİFİYE
DOSETAKSEL-SİSPLATİN-5-FLUOROURASİL
KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ VE TOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRMESİ**

UZM. DR. TÜLAY EREN

TIBBİ ONKOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2014



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

**METASTATİK MİDE KANSERİNDE MODİFİYE
DOSETAKSEL-SİSPLATİN-5-FLUOROURASİL
KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ VE TOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRMESİ**

UZM. DR. TÜLAY EREN

TIBBİ ONKOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR

ANKARA-2014

TEŞEKKÜR

Yandal asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok değerli hocam Prof. Dr. Nurullah ZENGİN 'e çok teşekkür ederim.

Tezimin yapım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm, her zaman desteğini hissettiğim Doç. Dr. Nuriye YILDIRIM ÖZDEMİR'e çok teşekkür ederim.

Yan dal asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Doğan UNCU'ya, Doç. Dr. Mutlu DOĞAN'a, Uzm. Dr. Doğan YAZILITAŞ'a çok teşekkür ederim.

Yandal uzmanlık asistanları arkadaşlarıma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nin çok değerli hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardım ve emeğini esirgemeyen sevgili ablam Sevilay CANPOLAT'a çok teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda desteklerini esirgemeyen anneme, babama şükranlarımı sunarım.

Değerli eşim Emre EREN, kızım Sezen EREN'e sabırları ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Tülay EREN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1. Epidemiyoloji.....	1
1.2. Risk Faktörleri	2
1.2.1. Kazanılmış Faktörler	2
1.2.2. Genetik Faktörler.....	4
1.2.3. Prekürsör Lezyonlar.....	5
1.3. Patogenez.....	7
1.4. Patoloji.....	7
1.5. Mide Adenokanserlerin Sınıflaması.....	8
1.5.1. Makroskopik Görünümlerine Göre	8
1.5.2. Mikroskopik Özelliklerine Göre	8
1.5.3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırmasına Göre	9
1.5.4. Diferansiasyon Derecelerine Göre	10
1.6. Mide Kanserinde Tarama	10
1.7. Evreleme.....	11
2. KLİNİK BULGULAR	14
2.1. Laboratuar Bulguları	15
2.2. Görüntüleme Yöntemleri	16

2.2.1. Endoskopi.....	16
2.2.2 Bilgisayarlı Tomografi.....	16
2.2.3. Endoskopik Ultrasonografi	16
2.2.4. Tanısal Laparoskopi	16
2.2.5 Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	17
2.2.6. Diğer Yöntemler	17
2.3. Prognoz.....	18
2.4. Mide Kanserinde Tedavi Yaklaşımı.....	19
2.4.1 Perioperatif ve Neoadjuvan Tedavi	20
2.4.2 Adjuvan Tedavi	22
2.4.3 Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Tedavi	26
2.4.4. Mide Kanseri Tedavisinde En Sık Kullanılan Kombinasyon Rejimleri	32
2.4.5. Mide Kanserinde Hedefli Tedaviler	35
3. MATERYAL METOD	38
3.1. Hastalar.....	38
3.2. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	53

ÖZET	54
ABSTRACT	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

- 5-FU: 5-Fluorourasil
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC: American Joint Committee on Cancer
APC: Adenomatosis polyposis coli
BSC: Best Supportive Care
BT: Bilgisayarlı tomografi
CF: Sisplatin - Fluorourasil
DCC: Deleted in colorectal carcinomas
DCF: Dosetaksel- Sisplatin- Fluorourasil
DNA: Deoksiribonükleik asit
DPİC: Geç postoperatif intraperitoneal kemoterapi
EBV: Epstein-Barr virüs
ECF: Epirubicin - Sisplatin - 5-Fluorourasil
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
ECX: Epirubisin + Sisplatin + Kapesitabine
EGF: Epidermal growth factor
EGFR: Epidermal growth factor receptor
EGJ: Özefagogastrik junction
EOF: Epirubisin + Oksaliplatin + 5-Fluorourasil
EOX: Epirubisin + Oksaliplatin + Kapesitabin
EPİC: Erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
FAM: Mitomisin-C - Doksorubisin - 5-Fluorourasil
FAMTX: Fluorouracil - Doksorubicin - Metotreksat
FOLFIRI: Irinotekan -5-FU -Leucovorin
FOLFOX: 5-Fluorourasil-Leucovorin-Oksaliplatin
FUFOX: Oksaliplatin +İnfüzyonel 5-FU + Folinik Asit
GİS: Gastrointestinal sistem
HDMK: Herediter diffüz mide kanseri
HER-1: Human epidermal growth factor receptor 1

HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2
HIPEC: Hipertermik intraoperatif peritoneal kemoterapi
Hp: Helicobacter pylori
IF: Irinotekan - 5-Fluorourasil
İOKT: İntra operatif kemoterapi
İORT: İntra operatif radyoterapi
KRT: Kemoradyoterapi
KT: Kemoterapi
LVI: Lenfovasküler invazyon
MCF: Mitomisin-C - Sisplatin - 5-Fluorourasil
mDCF: Modifiye Dosetaksel- Sisplatin- Fluorourasil
MR: Magnetic resonance
mTOR: mammalian Target of rapamycin
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NIIC: Normotermik İntrooperatif İntroperitoneal Kemoterapi
OS: Overal Survival
PDGFR: Platelet derived growth factor receptor
PET: Pozitron emisyon tomografi
PFS: Progresyon free survival
PNI: Perinöral invazyon
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT: Radyoterapi
TGF: Transforming growth factor
UICC: International Union Against Cancer
VEGF-A: Vascular endothelial growth factor A
VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor
WHO: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Olguların Kümülatif Progresyonsuz Sağkalım Hızlarını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi..... 43

Şekil 2: Olguların Kümülatif Genel Sağkalım Hızlarını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi..... 44

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Mide Kanseri Risk Faktörleri	6
Tablo 2: TNM Evreleme Sistemi AJCC + UICC 7. Edisyon (C105).....	12
Tablo 3: TNM Evreleme AJCC + UICC 7. Edisyon	13
Tablo 4: Mide Kanserli Hastalarda Sıklıkla İzlenen Başvuru Semptomları	15
Tablo 5: Olguların Demografik Ve Klinik Özellikleri	41
Tablo 6: Olguların Aldıkları Tedavi, Tedavi Yanıtları, Progresyon ve Sağkalım Durumları Açısından Frekans Dağılımı.....	42
Tablo 7: Olguların Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Sonuçları	42
Tablo 8: Hematolojik Toksikite Tablosu.....	45
Tablo 9: Hematolojik Olmayan Toksikite Tablosu.....	46
Tablo 10: Kemoterapi Erteleme Sebepleri	47
Tablo 11: Doz Modifikasyonu Sebepleri	47

1. GİRİŞ

1.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen 4. kanser türüdür ve kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1).

2008 yılında yaklaşık olarak 989,600 yeni hastaya mide kanseri tanısı konulup, bu hastaların 738,000'i bu hastalık sebebi ile ölmektedir. Bu sayı kansere bağlı tüm ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır (2). Türkiye'de ise mide kanseri tüm kanserler arasında kadın ve erkeklerde en sık görülen 2. kanser türüdür (3, 4). Türkiye'de mide kanseri insidansı erkeklerde 9,6/100,000 ve kadınlarda ise 5,7/100,000'dir. Ölüm oranları erkeklerde 5,84/100,000, kadınlarda ise 3,7/100,000 olarak bildirilmiştir. Ortalama tanı alma yaşı ise 56'dır. Türkiye bu verilerle mide kanseri açısından Doğu ile Batı arasında bir geçiş bölgesi olarak yer almaktadır (5).

Mide kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek oranda; Doğu Asya, Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa 'da görülürken ülkemizde ise; Doğu Anadolu, Orta ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde daha sık karşımıza çıkmaktadır (5, 6).

Mide kanserinin sık görüldüğü bölgelerden daha düşük olduğu bölgelere göç eden insanlarda mide kanseri görülme sıklığında önemli derecede azalma görülmektedir. Sıklığın azalmasında yaşanan bölgenin çevresel faktörleri rol oynadığı gibi, göç eden popülasyonun zamanla diyet alışkanlığını değiştirmesinde önemli rolü vardır (7, 8). Düşük mide kanseri insidansı olan ülkelere göç eden Japonlarda göç ettikleri ülke ile Japonya arasındaki bir insidansda mide kanseri gözlenmektedir (9). Japon göçmenlerde ikinci kuşakta Japon tipi beslenmeyi sürdürenlerde mide kanseri insidansı yüksek olmasına karşın göçmen ikinci kuşaklarda batı tarzı beslenmeyi benimseyenlerde mide kanseri riskinde azalma görülmektedir (10).

Tüm dünyada son 30 yılda mide kanseri görülme sıklığında bir azalma izlenmektedir (11, 12). Mide kanseri görülme sıklığındaki bu azalma *Helikobakter*

pylori (*Hp*) ve diyetel risk faktörlerinin tanınmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca görülme sıklığındaki bu azalmada buzdolabı kullanımının yaygınlaşmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Buzdolapları yiyeceklerin tuzlanarak saklanması yöntemlerinin kullanımını azaltmış ve böylelikle bakteriyel ve fungal kontaminasyonun azalmasına katkıda bulunmuştur. Buzdolabı kullanımı ayrıca insanların sebze ve meyvelere daha taze iken ulaşmasına imkan sağlamıştır (13, 14).

1.2. Risk Faktörleri

Mide kanserinde hem kazanılmış hem de genetik faktörler etyolojide rol almaktadır.

1.2.1. Kazanılmış Faktörler

Diyet: Fazla karbonhidrat ve tuz alımı ile meyve, sebze ve C vitamini alımındaki azlığın kanser riskini artırdığı kabul edilir (15). Huang ve arkadaşlarının Japon çalışmasında mide kanserli 877 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Taze sebze ve meyve ile sık beslenmenin mide kanseri ile ilişkili ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu besinlerin ve C vitamininin besinlerle alınan karsinogenlerin etkisini azalttığı düşünülmektedir (16). Mide kanseri ile diyet arasındaki en belirgin ilişki nitratların tüketiminden sonra oluşan N-nitroz bileşikler (-NO grubu içeren bileşikler) ile mide kanseri arasındaki ilişkidir (17). Mide nitritinde artışın intestinal metaplazisi, displazisi ve mide kanseri ile ilişkisi ortaya konulmuştur (18, 19). Nitratlı bileşikler içeren salamura yiyeceklerin tüketimi mide kanseriyle yakın ilişkilidir. Binici ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı araştırmada da buzdolabı kullanımının azlığı, düşük taze sebze ve meyve içeriği, kızarmış tereyağı kullanımı ve tütülenmiş gıda alışkanlıklarının mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (20).

Obezite: Obezite artmış gastroösefagial reflü hastalığı ile ilişkili olarak mide kanserinde artışa neden olabilir (21). Artmış vücut kitle indeksi, yüksek kalorili ve yüksek glukozlu beslenme distal ösefagus ve mide kardial adenokarsinomu ile ilişkili olabilir (22, 23). Çalışmalarda semptomatik reflüsü olanlarda özellikle distal ösefagus ve mide kardial tümörlerinin arttığı gözlenmiştir (24).

Meslek: Bazı meslek ve iş kollarında mide kanseri görülme sıklığı fazladır. Seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, maden, kömür, tekstil, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinojenlere maruz kalması sonucu bu karsinojenlerin etkisi ile midelerinde kanser gelişebilmektedir (25).

Sigara ve Alkol: Sigara ve alkolün mide kanseri gelişiminde etkin olabileceği düşünülmektedir (26). La Torre'nin 2009 yılında yaptığı metaanalizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve mide kanseri ile sigara kullanımı ilişkisinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (27). Fazla tüketilen alkolün ve özellikle de sigaranın mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (28).

Helikobakter Pylori(Hp): Hp mide kanserinde en önemli etyolojik faktörlerden biri kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) Hp'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (29). Hp primer olarak çocukluk çağında kazanılmış ve hayat boyu devam eden kronik gastrit ile ilişkilendirilmiştir. Hp enfeksiyonu multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve kanser gelişimini izleyen kronik gastrite neden olur. Bununla birlikte mide kanserini Hp ile enfekte olan kişilerin az bir kısmında gelişir. Bu durum Hp'nin patojenitesine, çevresel faktörlere, konağın yatkınlığına ve bunlar arasındaki ilişkiye bağlıdır (30, 31). Yapılan çalışmalarda Hp ile kronik enfekte olan bireylerde mide kanseri riskinin 2-6 kat arttığı gösterilmiştir (32, 33).

Epstein-Barr Virüs (EBV) Enfeksiyonu: Epstein-Barr virüsün (EBV) birçok kanserle özellikle nazofarenks kanseriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda dünyadaki mide kanserlerinin %5-10'nun EBV ile ilişki olduğu tahmin edilmektedir (34). EBV ile ilişkili mide kanserlerinin farklı klinikopatolojik özellikleri vardır. Büyük çoğunluğu diffüz tip histolojisindedir, erkeklerde daha sıktır, kardiya ve cerrahi güdük bölgesi yerleşimlidir, lenfositik infiltrasyon gözlenebilmektedir ve daha iyi prognozla birlikte (35-37).

Radyasyon Maruziyeti: Özellikle genç yaşlarda olan radyasyon maruziyetinin gastrik kanser için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir (38). Hodgkin hastalığı

nedeniyle radyoterapi alan çocuklarda 12-14 yıl sonra mide kanseri gelişebildiği bildirilmiştir (39).

Mide Cerrahisi: Mide operasyonlarından sonra mide kanseri riskinin arttığı ve risk artışının en fazla operasyondan 15-20 yıl sonraki dönemde olduğu ve zamanla daha da arttığı bilinmektedir. Billroth II operasyonunda Billroth I'e göre daha fazla risk mevcuttur. Risk artışının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, alkali safra ve pankreas salgısının mide boşluğuna kaçışına bağlı olabileceği düşünülmektedir (40).

1.2.2. Genetik Faktörler

Kan Grubu: A kan grubuna sahip bireylerin diğer kan grubu olanlara göre %20 daha fazla mide kanseri riski taşıdığı bilinmektedir (41). Risk diffüz tip mide kanserinde belirgindir (42).

Pernisyöz Anemi: Pernisyöz anemisi olanlarda hastalık süresi ve coğrafi bölge ile değişkenlik göstermekle birlikte intestinal tip mide kanseri riski artmıştır. İlave olarak pernisiyöz anemide mide karsinoid tümör riski de artmaktadır (43).

Aile Öyküsü: Mide kanserinde ailesel yatkınlık birçok çalışmada gösterilmiştir (44, 45). Yapılan bir çalışmada bir ya da daha fazla birinci derece akrabasında mide kanseri öyküsü olan kişilerde Hp diğer faktörlere göre eşleştirildikten sonra artmış mide kanseri riski saptanmıştır (46). Mide kanserinin bazı kanser sendromlarıyla da ilişkisi tanımlanmaktadır. Herediter Diffüz Mide Kanseri (HDMK); diffüz tip mide kanserinin kalıtsal formudur, otozomal dominant olarak geçmektedir, çok invazivdir, geç bulgu vermesiyle ve kötü prognozla karakterizedir. Bu hastalarda hücre adhezyon molekülü olan E-kadherin eksprese edilememektedir (46).

Mide kanseri gelişiminde onkogenlerin etkisi, mutasyon yoluyla tümör baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesi, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlarda heterojenite kaybı ve DNA replikasyonunda hataların oluşması (özellikle basit tekrarlayan sekanslarda) tartışılmıştır (47). P53 mutasyonu, p16 kaybı ve hipermetilasyonu, adenomatosis polyposis coli (APC), retinoblastoma (RB1) ve deleted in colorectal carcinomas (DCC) gibi tümör baskılayıcı genlerin

inaktivasyonu, cyclin D1 ve c-met gibi bazı onkogenlerin overekspresyonu, EGF, TGF, c-erb- B2 gibi büyüme faktörlerinin overekspresyonu, E-cadherin, alfa-katenin kaybı ve β -katenin ekspresyonu, 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q ve y gibi kromozomlardaki heterojenite kaybının mide kanseri gelişiminde rolleri olduğu düşünülmektedir (48, 49).

1.2.3. Prekürsör Lezyonlar

Mide Polipleri: Mide polipleri genel olarak adenomatöz ve hiperplastik polip olarak ikiye ayrılır. Çapı 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde ve çapı 2 cm'den büyük mide adenomlarında kanser riski artmaktadır (50).

İntestinal Metaplazi ve Kronik Atrofik Gastrit: İntestinal metaplazi ile mide kanseri arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir. Mide kanseri sıklığı gibi intestinal metaplazi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip mide kanserinde, diffüz tip mide kanserine göre intestinal metaplazi varlığı daha sıktır. Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir ve bunun sonucunda mukoza inceler. Mide kanserli olguların %80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların ise %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir (51, 52).

Hipertrofik Gastrit: Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (53).

Gastrik Displazi: Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında %40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında %5-80, peptik ülserli vakalarda ise %1 oranında görülmüştür (54). Ağır displazi varlığında sık aralıklar ile kontrol öneren merkezler olduğu gibi doğrudan cerrahi girişim de önerilebilmektedir (55).

Mide kanseri risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Mide Kanseri Risk Faktörleri

A—KAZANILMIŞ FAKTÖRLER	
I	Beslenme ile ilişkili Yüksek tuz tüketimi Yüksek nitrat tüketimi Diyet te düşük vit A ve vit C miktarı Kötü yiyecek hazırlanış şekilleri (tütsülenme, tuzlama vb) Soğutma yetersizliği Sağlıklı su tüketim azlığı
II	Mesleki maruziyet Lastik, kauçuk sanayisinde çalışanlar Kömür işçileri
III	Sigara içme
IV	<i>Hp</i> enfeksiyonu
V	<i>Epstein Bar Virüs</i> enfeksiyonu
VI	Radyasyon maruziyeti
VII	Gastrik ülser nedeni ile uygulanan gastrik cerrahi operasyonları
VIII	Mukoza ile ilişkili lenfoma (MALToma) nedeni ile tedavi edilmiş olmak
B— GENETİK FAKTÖRLER	
I	A kan grubu
II	Pernisiyöz anemi
III	Birinci derece akrabalarında bilinen mide kanseri öyküsü olması
IV	Ailesel gastrik kanserler
V	Herediter non polipozis kolon kanserleri
VI	Familiyal adenomatöz polipozis sendromu
VII	Li-Fraumeni sendromu
VIII	BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları
C-PREKÖRSÖR LEZYONLAR	
I	Adenomatöz gastrik polipler
II	Kronik atrofik gastrit
III	Displaziler
IV	İntestinal metaplazi
V	Menetrier hastalığı
D-ETNİK FAKTÖRLER	
I	Mide kanseri Amerikalılarda; Asya, Pasifik Adaları, İspanyollardan daha sık gözlenir

1.3. Patogenez

Mide kanseri mide epitelinin patolojik değişimleri sonucunda meydana gelir. Mide epitelindeki değişikliklerin çoğu intestinal tip mide kanseri olarak adlandırılan lezyonların öncüleri olarak belirlenir. Mide mukozasının intestinal epitel özelliklerini gösteren bu değişimlerine genel olarak intestinal metaplazi denir ve metaplazi displaziye dönüőerek kansere ilerleyebilir. Ancak diffüz tip mide kanserlerinde karsinogenez tek bir hücre değişikliğinden başlamakta ve bu hücrenin proliferasyonu ile birlikte lamina propriada yayılım gerçekleşmektedir (56, 57).

1.4. Patoloji

Mide kanserlerinin %90-95'i münin salgılayan hücrelerden köken alan adenokarsinomdur. Lenfoma ikinci en sık rastlanan malignitedir. Diğerleri ise leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom ve skuamöz hücreli karsinomdur (58).

Mide kanseri mide duvarındaki invazyon derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide kanseri olarak ayrılmaktadır (8). Erken mide kanseri lenf nodu metastazı olup olmadığına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlıdır. Erken mide kanserleri genellikle ileri yaşta gözlenir, cerrahi prognoz çok iyidir, beş yıllık sağkalım oranı %95'tir. İlerlemiş mide kanserleri; submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış kanserlerdir. Genellikle orta ve ileri yaşlılarda görülür (59, 60).

Mide kanseri en sık antrum ve küçük kurvaturda görülür (7, 8, 61). Mide kanserleri lokalizasyonlarına göre ikiye ayrılır. Buna göre; gastroözafageal (GE) bölge, kardial ve fundusta oluşan karsinoma proksimal mide kanseri, korpus ve antrumda oluşan karsinoma ise distal mide kanseri denir. Genel olarak değerlendirildiğinde mide kanserleri %50-60 oranında en sık pilor ve antrum civarında bulunurlar (62).

Mide kanseri, komşu organlara lokal olarak yayılabildiği gibi lenfatik, peritoneal ve uzak metastaz da yapabilir (63). Uzak lenf nodu metastazlarından sol

supraklavikular lenf nodu (Virchow düğümü), sol aksiller nodu (Irish nodülü) ve umbilikal lenf nodu (Sister Mary-Joseph nodülü) görülebilir. Hematojen yayılım erken mide kanserlerinde nadirken, ilerlemiş mide karsinomlarında daha sık olup en sık karaciğer metastazı ile karşımıza çıkar. Ayrıca akciğer, sürrenal bezler, kemik ve beyine hematojen yayılımlar görülebilir. Mide karsinomları overlere (Krukenberg tümörü) ve Douglas boşluğuna (Blummer Shelf) metastaz yapabilmektedir, bunun peritoneal boşluk aracılığı ile implantasyon şeklinde olduğuna inanılmaktadır (7, 8, 61).

1.5. Mide Adenokanserlerin Sınıflaması

1.5.1. Makroskopik Görünümlerine Göre

Çeşitli evreleme şemaları, gastrik tümörlerin morfolojik özelliklerine dayanarak ileri sürülmüştür. Borrmann sınıflamasında mide kanseri makroskopik görünümüne bağlı olarak 5 gruba ayrılır (64).

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

Tip II: Ülserasyonlu, yükseltilmiş sınırları ile çevrili lezyonları kapsar

Tip III: Mide duvarını infiltre eden ülsere lezyonları temsil eder

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

Tip V: Sınıflandırılmayan mide kanserlerini temsil eder

1.5.2. Mikroskopik Özelliklerine Göre

Mide kanserinde en yaygın kullanılan sınıflandırma Lauren sınıflandırmasıdır (65). İntestinal ve diffüz adenokarsinom olmak üzere iki tipi vardır. Mide kanserlerinin %70'ini intestinal tip mide kanseri, %30'unu ise diffüz tip mide kanseri oluşturur (62, 66, 67).

İntestinal Tip: Gastrointestinal sistemin, özellikle kolon tipinde olmak üzere diğer bölgelerine benzeyen bezler oluşturmaya eğilimli diferansiye kanseri temsil

eder. İntestinal tip kanserlerin kronik gastrit zemininde intesinal metaplaziye uğramış gastrik mukus hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Sıklıkla mide distalinde yerleşirler ve hematojen yolla uzak organlara yayılma eğilimi gösterirler. Yüksek riskli popülasyonda rastlanan bu kanser tipi daha iyi diferansiye olma eğilimindedir. Ortalama görülme yaşı 55'dir. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Beş yıllık sağkalım oranı %20 civarındadır. İntestinal metaplazi ve *Hp* enfeksiyonu ile arasında hemen hemen %100'lük bir ilişki bulunmuştur. Diyet ve çevresel faktörlerin de intestinal tip mide kanserinin gelişiminde etkili olduğuna inanılmaktadır (67).

Diffüz Tip: Normal mukus hücrelerinden köken alır. Risk faktörleri henüz çok az bilinmektedir. Kronik gastrit ile ilişkisiz olan bu alt tip az diferansiye olma eğilimindedir. Gastrik duvarda büyümenin diffüz infiltratif bir paterni ile birlikte ülseratif ve infiltratif görülürler. Özellikle kardiya bölgesinde duvar kalınlaşmasına yol açar ve transmural ve lenfatik yolla yayılırlar. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. Erkek ve kadında görülme sıklığı eşittir. İntestinal metaplazi ve *Hp* enfeksiyonu ile daha düşük oranda bir ilişkiye sahiptir. Oluşumunda diyet ve çevreden daha çok genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Diferansiyasyon derecesi düşük olduğu için mide kanserinin bu tipinde beş yıllık yaşam oranı %10'dur (59, 62, 68).

1.5.3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırmasına Göre

Günümüzde en sık kullanılan klasifikasyondur. Aynı spesmen içerisinde farklı histolojik özelliklerde tümöral hücreler bir arada bulunabilir ancak genellikle aşağıda tanımlanan 4 paternden biri daha baskındır. Tanı baskın olan histolojik patern göz önüne alınarak belirlenir. Aşağıda bahsedilecek adenokanser alt tipleri dışında ayrıca adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom alt tipleri de bulunmaktadır (69).

- Tübüler Adenokanser
- Papiller Adenokanser
- Müsinöz Adenokanser
- Taşlı Yüzük Hücreli Kanser

1.5.4. Diferansiyasyon Derecelerine Göre

Mide kanserleri iyi derece, orta derecede, az diferansiye veya andiferansiye olabilir. İyi diferansiye tümörlerde %95'den fazla gland yapıları bulunur. Orta derece diferansiye tümörlerde %50-95 arasında gland yapıları varken, az diferansiye tümörlerde %5 ila %50 arasında gland yapıları bulunur (69).

1.6. Mide Kanserinde Tarama

Mide kanserinde tarama prevalansının yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde önerilmektedir (70). Tarama amaçlı kullanılan yöntemler üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisini, serolojik *Hp* aranmasını, çift kontrast baryum grafisini içerir. Endoskopi erken mide kanserini saptamak için en kullanışlı araçtır. Bu yüzden her ne kadar etkinliği konusunda hala anlaşmazlıklar olsa da, erken mide kanseri insidansının düşük olduğu ülkelerde semptomatik hastaların seçici olarak taranması mide kanserinin erken saptamada ve küratif tedavi uygulamada bir araç olarak kabul edilmektedir. Kromoendoskopi gibi yeni endoskopi teknikleri neoplastik değişikliklerin yol açtığı yapısal farklılıkları göstermeye ve uygun yerden biyopsi almaya yardımcı olabilir (71).

Erken evre mide kanserlerinde cerrahi ile tam kür olma olasılığı çok yüksek olduğundan endemik toplumlarda tarama çalışmaları çok önemlidir. Son veriler, tarama programların etkinlik ve maliyet açısından sadece yüksek riskli popülasyonlarda uygulanabileceğini göstermiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bu tür tarama programları sonucu *Hp* eradikasyonunun mide kanserini önlemede Japonlar ve Amerikalılarda etkin olduğu bulundu (72). Ayrıca benzer bulgular İngiliz çalışmalarında gözlemlenmiştir (73, 74).

Erken mide kanserli hastaların çoğunun benign mide ülseri semptomları ile başvurduğu bildirilmiştir. Ülser semptomları olan hastalara, semptomları ilaç tedavisi sonrası geçtikten sonra en az bir kere endoskopi ve biyopsi yapılması şiddetle önerilmektedir. Mide ülseri varlığında biyopsi örneklerinin yeri ve sayısı önemlidir. Mide kanseri saptama duyarlılığı biyopsi sayısı ile orantılı olarak artar ancak yeterli biyopsi sayısı tartışmalıdır (75, 76). Erken mide kanserinin tanınması endoskopik

mukozal rezeksiyon gibi yeni tedavi modalitelerinin gastrektominin yerini almasına yol açmıştır. Gastrektominin ilk başlarda optimal tedavi olarak benimsendiği Japonya ve diğer Asya ülkelerinde endoskopik mukozal rezeksiyon giderek daha çok hastada kullanılmaktadır (77).

1.7. Evreleme

Mide kanserinde doğru evreleme ile en uygun tedavinin seçilebilmesini mümkün kılmaktadır. Günümüzde mide kanseri için kullanılan iki adet sınıflama sistemi bulunmaktadır. Japon sınıflaması anatomik lokasyona özellikle de lenf nodu bölgelerine dayanmaktadır (78). Daha yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi ise AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union Against Cancer) tarafınca oluşturulmuştur. AJCC/UICC'nin evreleme şeması TNM evreleme kriterleri olarak isimlendirilmektedir. T tümörü, N lenf nodunu, M ise metastazı göstermektedir (79). AJCC'ye göre evreleme Tablo 2 ve Tablo 3 de gösterilmiştir.

Mide kanserinde Japon evreleme sistemi, UICC/AJCC evreleme sisteminden daha ayrıntılıdır. Japon evreleme sisteminde klinik, cerrahi, patoloji daha ayrıntılı olarak ele alınır. Japon evreleme sisteminde de AJCC/UICC evrelemesine benzer şekilde primer tümörün T_i invazyon derinliği ve çevre dokulara uzanımına göre belirlenir, N_i ise primer tümörün anatomik konumu ve ilişkilerine bağlı olarak 18 lenf nodu bölgesi ile 4 N evresine (N₀-N₁-N₂-N₃) ayrılır (80).

Mide kanseri cerrahisinde lenf nodlarının yeterli sayıda çıkarılması ve incelenmesi son derece önemlidir. Bu sebeple 15 ve altında lenf nodu incelenmesi yetersiz olarak tanımlanmıştır (81, 82). Tutulan lenf nodu sayısı sağkalım ile ilişkilidir (83, 84, 85). Pozitif peritoneal sitoloji M1 olarak sınıflandırılır. Sun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada küratif gastrektomi yapılan hastaların metastatik lenf nodu oranını incelediler. Metastatik lenf nodu oranının sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterdiler (86, 87).

Tablo 2: TNM Evreleme Sistemi AJCC-UICC 7. Edisyon (88)

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör
T1	Tümörün lamina propria, muskularis mukoza ya da submukoza işgali
T1a	Tümörün lamina propria veya muskularis mukoza işgali
T1b	Tümörün submukoza işgali
T2	Tümör muskularis propria'yı işgal etmiş
T3	Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze
T4a	Tümörün seroza (visseral periton) işgali
T4b	Tümör komşu yapılara invaze
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ile 2 Bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3 ila 6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a	7-15 bölgesel lenf nodlarına metastaz
N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3: TNM Evreleme AJCC-UICC 7. Edisyon (88)

		T	N	M
0		Tis	0	0
I	IA	1	0	0
	IB	2	0	0
		1	1	0
II	IIA	3	0	0
		2	1	0
		1	2	0
	IIB	4a	0	0
		3	1	0
		2	2	0
		1	3	0
III	IIIA	4a	1	0
		3	2	0
		2	3	0
	IIIB	4b	0	0
		4b	1	0
		4a	2	0
		3	3	0
	IIIC	4b	2	0
		4b	3	0
4a		3	0	
IV		Herhangi	Herhangi	1

2. KLİNİK BULGULAR

Mide kanseri erken evrelerde belirgin bir bulgu vermez. Mide kanserindeki bulgular ve semptomlar sıklıkla hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir. Erken evrede dikkati çekecek en önemli belirti dispeptik şikayetler olup hastaların yaklaşık %50'sinde görülür (89). Genellikle ilk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı arasında ortalama 6-9 aylık bir süre geçer (7, 89). Mide kanserlerinin en sık karşılaşılan belirtileri iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı ve karın ağrısıdır. Kilo kaybı genellikle yetersiz kalori alımına bağlı olarak meydana gelmektedir. Karın ağrısı genellikle epigastrik olma eğilimindedir ve hastalığın başlangıcında müphem ve hafiftir. Hastalığın ileri dönemlerinde ağrı sabit ve şiddetli hale gelebilmektedir. Kilo kaybının prognostik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ileri evre mide kanseri olan hastaların %80'inde tanı öncesi %10'dan daha fazla kilo kaybı olduğunu tespit edilmiştir (90). Ayrıca kilo kaybı fazla olan hastalarda yaşam süresinin kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa olduğuda gözlenmiştir (91).

Bulantı, mide yanması, yemeklerden sonra dolgunluk hissi diğer yakınmalardır. Kardia ve pilor çevresinde yerleşen tümörler tıkanmaya yol açarlar, bunlarda disfaji ve kusma görülebilir (89). Gastroözefagial bileşkedeki tümörlerin uzanımıyla Auerbach pleksusu tutulumu sonucu psödoakalazyaya sendromu gelişebilmektedir. Bundan dolayı, akalazyaya ile başvuran yaşlı hastaların ayırıcı tansında mutlaka mide kanseri yer almalıdır (92).

Belirgin mide kanaması vakaların %20'den azında görülürken, demir eksikliği anemisi olsun ya da olmasın gizli GİS kanaması seyrek değildir. Fizik muayenede en sık rastlanan bulgu ele gelen abdominal kitledir ve hastada kitle bulunması hastalığın genellikle uzun zamandır mevcut olduğuna ve ileri evre hastalığa işaret etmektedir (92). Asid, sarılık, ya da palpe edilebilen kitle varlığı kürabl olmayan bir hastalığın göstergesidir (91). Peritoneal yayılım sonucu intestinal obstrüksiyon gözlenebilir. Overian kitle (Krukenberg tümörü) ya da peritoneal implantlar (Blummer shelf) sonucu rektal tıkanıklık, rektal ya da pelvik muayenede sertlik gözlenebilir (93, 94). Göbek çevresindeki yumuşak dokuya nodüler metastaz (Sister Mary Joseph nodu)

ya da periferik lenf nodu (supraklavikular lenf nodu metastazı, Virchow nodülü) morbiditesi minimal olan doku tanı bölgeleri olabilir (95).

Mide kanserinde sıklıkla görülen başvuru semptomları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Mide Kanserli Hastalarda Sıklıkla İzlenen Başvuru Semptomları (92)

Semptom	Yüzde
Kilo kaybı	62
Karın ağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erken doyma hissi	18
Ülser tipi ağrı	17

Mide kanserine bağlı paraneoplastik bulgular ilk başvuruda nadiren görülür. Aniden ortaya çıkan diffüz seboreik keratoz (Leser-Trelat bulgusu) ya da akantozis nigrikans gibi dermatolojik bulgular saptanabilir. Mide kanserinde oluşabilen diğer paraneoplastik anormallikler: mikroanjiyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati ve hiperkoagülasyon durumlarıdır (96, 97).

2.1. Laboratuvar Bulguları

Mide kanseri olan hastalarda gaitada gizli kan pozitifliği sıklıkla görülür. Anemi görülebilir. Elektrolit, serum albümin, karaciğer fonksiyon testleri, serolojik incelemeler normal olabileceği gibi bozukluklara da rastlanılabilir. Bu bulguların hiçbiri mide kanserine özgül değildir. Çoğu mide kanserlerinde en az bir yüksek tümör belirteci vardır. Mide kanserlerinde tümör belirteçlerinin tanısal açıdan yararı sınırlıdır. Asıl rolleri takip açısından faydalı olmalarıdır. Mide kanserinde sıklıkla kullanılan tümör belirteçleri CEA, CA 19-9, CA 50, CA 72-4 dür. Genel olarak mide kanseri tanısında tek başına tümör belirteç duyarlılığı düşüktür. Fakat tümör belirteçlerinin düzeyleri yüksek olarak bulunduğu tümör evresi de genelde yüksek olarak saptanır. CEA’nın diğer markırlar yükselmeden tek başına artışı mide kanseri tanısında daha sensitivdir (98, 99).

2.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.1. Endoskopi

Gastrointestinal sistem şikayetleri olan hastalara üst GİS endoskopisi yapılması, erken dönemde yakalanan mide kanserlerinin oranında artış sağlamaktadır. Endoskopi ve doku biyopsisi, primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesi ve doku tanısı için en sensitif ve spesifik yöntemdir. Endoskopik biopsi ile %80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır (100-102).

2.2.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Mide kanserinin evrenmesinde en sık kullanılan yöntem BT dir. Mide kanseri şüphesi sonrasında; göğüs, batin ve pelvis bölgelerinin kontrastlı BTi çekilmelidir. Torakoabdominal BT ile primer tümöral dokunun yanı sıra bölgesel ve uzak metastazlar ve komşu dokulara direkt invazyon saptanabilmektedir. Yediyüzdoksan hastada cerrahi öncesi BT ile yapılan bir çalışmada, BT'nin T evresi için doğruluk oranı %74 (T1 %46, T2 %53, T3 %86 ve T4 %86), N evresi için doğruluk oranı %75 (N0 %76, N1 %69 ve N2 %80) olduğu gözlemlendi. Bilgisayarlı tomografinin doğruluk oranı erken mide kanseri için %41, ileri evre mide kanseri için %96 olarak hesaplanmıştır (103).

2.2.3. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS tümörün invazyon derinliğini belirlemek için yardımcıdır. Bu açıdan hassasiyeti 0,1 mm'ye kadar ulaşabilir. Preoperatif EUS bulgularının T evrelemesindeki doğruluğu %65 ile %92 arasında, lenf nodu evrelemesindeki doğruluğu ise %50 ile %95 arasında değişmektedir (104, 105).

2.2.4. Tanısal Laparaskopi

Laparaskopi, çok küçük, gizli peritoneal veya hepatik metastazları belirler. Laparaskopi, BT veya EUS yöntemine göre daha invaziv olmasına rağmen, karaciğer yüzeyi, periton ve lenf nodlarının direk değerlendirme avantajına sahiptir. Karaciğer metastazlarının tanısında orta derecede sensitiftir (56, 68)

2.2.5 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Metabolik açıdan aktif hücrelerin artmış glukoz kullanımını yansıtan ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olan PET/BT, pek çok malign hastalığın evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve yeniden evrenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (106).

Preoperatif evreleme açısından değerlendirildiğinde; mide kanserinde PET/BT'nin doğruluk oranı tek başına BT ya da PET kullanımına göre yüksektir ve bu oranın %70'lere ulaştığını bildiren yayınlar mevcuttur. Primer tümörün saptanmasında %90'lara çıkan duyarlılık ile BT ile benzer sonuçlar vermektedir. Özellikle lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT ile karşılaştırıldığında %56'ya karşılık %78 gibi bir oranla belirgin düşük duyarlılık göstermesine karşılık, özgüllüğü %92'ye karşılık %62 gibi bir oran ile BT'den anlamlı olarak yüksektir. Uzak metastazların değerlendirilmesindeki ve eşlik eden ikincil malignitelerin saptanmasındaki etkinliği ise diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasındadır. Buna karşılık PET/BT'nin özellikle primer tümörün değerlendirilmesindeki düşük duyarlılığı sebebiyle tanısal prosedürler ve preoperatif evreleme için tek başına yeterli olmadığını, şüpheli durumlarda tanısal BT ile birlikte kullanıldığında yararlı olduğunu bildiren yayınlar da literatürde karşımıza çıkmaktadır (107-110).

2.2.6. Diğer Yöntemler

Magnetik rezonans görüntüleme (MR) preoperatif BT ile tespit edilen karaciğer lezyonlarının karakterini bildirmesi açısından yararlı bir yöntemdir. MR mide kanserinin preoperatif evrelemesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Kemik sintigrafisi kemik metastazı semptomları gösteren hastalar için kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak direkt batın grafileri ve baryumlu incelemeler; gastroözafageal bileşke kanserlerinde striktürü, gastrik duvar boyunca olan dolma defektini veya linitis plastikaya bağlı daralmayı gösterebilir (111, 112).

2.3. Prognoz

Mide kanserinin prognozu genellikle kötüdür. Prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri hastalığın evresidir (7, 89). Erken evrelerde opere olan hastalarda prognoz daha iyi olmasına rağmen olguların %60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir.

Genellikle Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım %90-100 arasında olmakta iken, evre IV hastalar için bu oran %10 düzeyindedir (113).

Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (114). Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağkalım ile D2 radikal lenfadenektomi arasında korelasyon olduğu ve sağkalımda bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir (115).

Kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe göre, iyi diferansiye tümörler az diferansiyelere göre daha iyi prognozludur (116, 117).

Tümör boyutunun prognozla ilişkisi tartışılmıyken, tümör volümü prognostik olarak önemli bulunmuştur. Tümörün yerleşim bölgesi de prognostik olarak önemlidir. Proksimal (kardiya, gastroözefagiyal) tümörlerin prognozu distal yerleşimli tümörlere göre daha kötüdür (118). Mide karsinomlarında tümör müsküler tabakada sınırlı iken, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (119).

Genç yaş birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak gösterilse de bir çalışmada genç hastaların prognozunun yaşlı hastalardan farklı olmadığı gösterilmiştir (120).

Metastatik küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda prognozu etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karaciğere metastaz varlığı, serum bilirubin seviyesi, asit varlığı, zayıflama, anemi

gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumu gibi faktörlerdir (7, 61).

2.4. Mide Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

Mide kanseri tedavisinde temel kural, yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması ve bu tedavilere gerektiğinde adjuvan tedavilerin eklenmesidir (89). Tedavide cerrahi, kemoterapi (KT), kemoradyoterapiden (KRT) oluşan multidisipliner bir tedavi yaklaşımı uygulanır. Tedavi hastalığın evresine göre planlanır. Cerrahi tedavi, küratif veya palyatif amaçlarla yapılabilmektedir. Küratif cerrahide total veya subtotal mide rezeksiyonu ile birlikte bölgesel lenf nodları çıkarılmaktadır (122).

Hastaların %80 kadarı opere edilmekle birlikte küratif rezeksiyon oranı %31-61 olarak bildirilmektedir. Küratif rezeksiyonu takiben 5 yıllık sağkalım %30-40'dır (123).

Distal yerleşimli tümörlerde uygulanan total gastrektominin subtotal gastrektomiye sağkalım açısından avantaj sağlamadığı ve morbidite, mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (124, 125). Lenf nodu diseksiyonu olarak D1, D2, D3 diseksiyon uygulanabilmektedir. D1 diseksiyonda perigastrik, D2 diseksiyonda hepatic, sol gastrik, çölyak, splenik arter ve splenik hilus bölgesindeki lenf nodları çıkarılmaktadır. D3 diseksiyon ise D2 diseksiyona ilaveten porta hepatic ve periaortik lenf nodlarının çıkarılmasıdır (126).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda D1 diseksiyon ile D2 diseksiyon karşılaştırılmıştır. Veriler genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun (D2) uzun süreli sağkalım ile ilişkisini destekler niteliktedir. Wu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada D1 ve D3 diseksiyonu karşılaştırmışlardır. Postoperatif komplikasyon oranları D1 diseksiyon grubunda %10,1 ve D3 diseksiyon grubunda %17,1 olarak bulunmuş. Beş yıllık sağkalım D1 diseksiyon grubunda %53,6 ve D3 diseksiyon grubunda %59,5 olarak tespit edilmiş. Sonuçta 5 yıl izlemde D3 diseksiyon daha iyi sağkalım sunduğu gözlenmiştir (127).

Adjuvan tedavi metastazı olmayan hastalara, tüm tümör dokusunun küratif rezeksiyonla çıkarılmasını takiben uygulanan tedavidir. Rezeksiyon sonrası mikroskopik ya da kitlesel tümör varlığında adjuvan tedavi uygulanmaz (128). Sadece cerrahi uygulanan hastalarda mide kanseri rekürrens riski oldukça yüksektir. Rekürrensi azaltmak için adjuvan tedaviler denenmiştir (129).

Cerrahi sonrası lokal nüks önemli bir sorundur. Tümör yatağı, anastomoz hattı, bölgesel lenf nodları en sık nüks gözlenen bölgelerdir. Nüks oranları tümör yatağında %50, bölgesel lenf nodlarında %40 ve anastomoz hattında %25 olarak saptanmıştır (130-134).

AJCC evre I ve bazı evre II hastaların tek başına cerrahi ile kür şansları vardır. Bununla birlikte Japon S1 adjuvan çalışmalarında evre II mide tümörlü hastaların sistemik KT ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (135).

Mide kanseri genelde lokal ileri evrede tanı aldığı için R0 rezeksiyon her zaman mümkün olmamaktadır. Potansiyel küratif cerrahi öncesi R0 rezeksiyonu artırmak için uygulanan sistemik KT'ye neoadjuvan tedavi denir. Perioperatif tedavide amaç R0 rezeksiyon ihtimalini artırmak ve erken mikrometastatik hastalığı tedavi etmektir.

2.4.1 Perioperatif ve Neoadjuvan Tedavi

Birçok mide kanserli hasta tanı anında lokal ileri hastalığa sahip olduğu için R0 cerrahi şansını artırmak için perioperatif (pre-post operatif) kemoterapi uygulamaları denenmektedir (136).

Kelsen ve arkadaşları neoadjuvan tedavi olarak 5-FU, doksorubisin ve metotreksat (FAMTX) uygulanan hastalarda patolojik evreyi objektif olarak endoskopik ultrason ile değerlendirmişler. Hastaların %51'inde neoadjuvan tedavi sonrası endoskopik ultrasonografi ile T evresinde gerileme gözlenmiştir (136).

Brenner ve arkadaşlarının çalışmasında lokal ileri, yüksek riskli mide kanserli hastalarda preoperatif 2 kür sisplatin-5-FU ardından, radikal gastrektomi ve D2 lenfadenektomi yapılmış, R0 rezeksiyon yapılan hastalara 3 kür postoperatif

intraperitoneal kemoterapi uygulanmıştır. Preoperatif tedavi verilen hastaların %23'ünde T evresinde gerileme tespit edilmiş. R0 rezeksiyon oranı %84 olarak bulunmuş. Ortalama yaşam süresi 30,3 ay olarak belirtilmiş. Sonuç olarak neoadjuvan KT ile R0 rezeksiyon şansının arttığı belirtilmiş (137).

Ajani ve arkadaşlarının yürüttüğü RTOG 9904 çalışmasında; 5-FU, lökoverin ve sisplatin ile indüksiyon sonrası, infüzyonel 5-FU ve paklitaksel ile eş zamanlı Radyoterapi (RT) uygulanan 49 hastalık Faz 2 çalışması sonuçlarını yayınladı. Rezeksiyon, RT ve KT'den 5-6 hafta sonra denendi. Patolojik tam yanıt ve R0 rezeksiyon oranları sırasıyla %26 ve %77 idi. Bir yılsonunda, patolojik tam yanıt gösteren hastaların %89'u daha az yanıt gösteren hastaların %66'sı hayattaydı. Grade 4 toksisite hastaların %21'inde meydana geldi (138).

Cunningham ve arkadaşlarının mide, özefagogastrik bileşke, alt ösefagus adenokanserli rezektabl hastalardan oluşan toplam 503 hasta ile yaptıkları MAGIC çalışmasında hastalar 2 kol ayrılmış. Bir kola preoperatif 3 siklus epirubisin, sisplatin, infüzyonel 5-FU (ECF) protokolü ardından cerrahi ardından postoperatif 3 siklus daha ECF protokolü uygulanmış, diğer kola sadece cerrahi uygulanmış. Birincil sonlanım noktası genel sağkalım idi. ECF kemoterapisi iyi tolere edildi ve cerrahi mortalite, morbidite artışı yapmadı. Perioperatif kemoterapi alan hastalarda evre düşüşü gözlenmesi yanı sıra R0 rezeksiyon oranları da artmış idi. Dört yıllık takip sonuçlarında preoperatif kemoterapi uygulanan grupta hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalımda önemli derecede iyileşme saptandı. Beş yıllık yaşam oranları preoperatif kemoterapi gören grupta %36, yalnız cerrahi olan grup da %23 idi (p =0,009). Perioperatif uygulanan ECF tedavisi rezektabl mide kanserinde genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımda iyileşme sağlarken morbidite ve mortalite oranlarını artırmadığı sonucuna varıldı (139).

Boige ve arkadaşlarının yaptığı ACCORD 07-FFCD 9703 çalışmasında rezektabl mide ve alt özefagus adenokanserli hastalarda preoperatif sisplatin-5-FU'nun (CF) etkinliği araştırıldı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Yalnızca cerrahinin olduğu gruba 111 hasta, preoperatif kemoterapi alan gruba 113 hasta alındı. Preoperatif tedavi verilen grupta cerrahi öncesi 2 ya da 3 siklus CF kemoterapisi sonrasında cerrahi, sonrasında da 3 ya da 4 siklus CF kemoterapisi uygulandı. Üç yıllık hastaliksız sağkalım

yalnızca cerrahi uygulanan grupta %25 iken, preoperatif tedavi uygulanan grupta %40 idi. Beş yıllık hastalısız sağkalım yalnızca cerrahi uygulanan grup ta %24 iken, preoperatif tedavi uygulanan grupta %30 idi. Sonuçta preoperatif tedavi ile 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının anlamlı derecede arttığı, küratif rezeksiyon oranlarının daha iyi olduğu gözlemlendi (140)

2.4.2 Adjuvan Tedavi

Adjuvan Sistemik Tedaviler: Mide kanserinde tek başına cerrahi ile cerrahiye eklenen adjuvan tedavinin karşılaştırıldığı çeşitli randomize kontrollü çalışmalar vardır. Japonya'da Sakuramoto ve arkadaşlarının yaptığı S-1 çalışmasında toplam 1,059 evre II ve IIIB hasta alınmış. Hastalar iki gruba ayrılmış. İlk grupta 530 hastaya sadece operasyon yapılmış. İkinci grupta 529 hastaya operasyon sonrası adjuvan S-1 tedavisi verilmiş. Çalışmanın birinci yılı sonunda adjuvan tedavi verilen grup daha iyi olduğu için güvenlik ve izlem komitesi tarafından çalışma durdurulmuş. Sadece operasyon uygulanan grupta 3 yıllık sağkalım %70,1 iken operasyon sonrası S-1 uygulanan grupta %80,1 idi. 5 yıl hastalısız sağkalımda sadece operasyon uygulanan grupta %61,1 iken operasyon sonrası S-1 uygulanan grupta %71,7'idi. Çalışmanın sonunda D2 diseksiyon yapılan doğu Asyalı lokal ileri mide kanserli hastalarda cerrahi sonrası uygulanan S1 adjuvan tedavisinin etkili bir tedavi olduğu sonucuna varıldı (135).

Adjuvan kapesitabin-oksaliplatin çalışmasında D2 diseksiyon yapılan evre II-IIIB mide kanserli hastalar iki kola ayrılmış. Birinci kolda 520 hastaya adjuvan 6 ay kapesitabin/oksaliplatin, diğer kolda 515 hastaya postop sadece gözlem yapılmış. Üç yıllık hastalısız sağkalım yalnız cerrahi uygulanan kolda %59, cerrahi sonrası adjuvan tedavi verilen kolda %74'idi. Sonuçta küratif D2 gastrektomi uygulanmış mide kanseri tedavisinde adjuvan kapesitabin-oksaliplatin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamıştır (141).

Paoletti ve arkadaşlarının yaptıkları GASTRIC çalışma grubu meta analizinde toplam 17 çalışma, 3,838 hasta değerlendirildi. Bu meta analizin sonucunda cerrahiye adjuvan tedavi eklemenin sağkalım yararını gösterdi (142). Bu çalışma

verileri ışığında, opere mide kanserinde adjuvan tedavi ile yaklaşık %10 nüks riskinin azaldığı gösterilmiştir (143).

Güncel bilgiler ışığında kütatif rezeksiyon yapılan lokal ileri mide kanserlerinde sistemik adjuvan tedavi kullanımı standarttır (143).

Adjuvan Radyoterapi ve Kemoradyoterapi: Mide kanserinde cerrahi sonrası lokal nüksün yüksek oranlarda görülmesi nedeni ile adjuvan tedavide KT ile birlikte veya tek başına RT kullanımını gündeme getirmiştir (144).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı Faz 3 çalışmada, mide kanserli hastalarda preoperatif RT etkinliği araştırılmış (144). Mide kanserli 370 hasta sadece cerrahi olan grup ile 40 Gy, 20 fraksiyon, 4 hafta preoperatif RT uygulanmış ardından cerrahi olmuş grup ile karşılaştırılmış. Beş yıllık hayatta kalım oranları preoperatif RT alan grupta %30 iken sadece cerrahi olan grup da %20, on yıllık sağkalım oranları preoperatif RT alan grupta %20, sadece cerrahi olan grupta %13 (p= 0,009) olarak tespit edilmiş.

Allum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar sadece cerrahi, cerrahi sonrası RT ve cerrahi sonrası KT olmak üzere 3 kola ayrılmış. Postoperatif RT toplam 45-50 Gy ve sitotoksik KT olarak mitomisin-C-doksorubisin-5-FU (FAM) tedavisi verilmiş. Beş yıllık sağkalım analizleri yalnızca cerrahi olan grup da %20, cerrahi-adjuvan RT grubunda %12, cerrahi-KT grubunda %19 idi. Bu çalışmada cerrahiye eklenen postoperatif adjuvan RT'nin sağkalım yararının olmadığı gözlemlendi. Alt grup analizlerinde adjuvan RT grubunda hastalığın lokal kontrolünde belirgin bir iyileşme gözlemlendi. Bu bakımdan lokal kontrol için RT'nin adjuvan tedaviye eklenebileceği önerildi (145).

Mide kanserinde intraoperatif RT (İORT) çalışmaları yapıldı (146). Bu yöntemle çevre dokuları koruyarak tümör ve tümör yatağına tek bir seferde yüksek dozda RT verilebilmektedir (146). Japonya'da Abe ve arkadaşlarının çalışmasında; yalnız cerrahi ile cerrahi-İORT karşılaştırılmış. Mide duvarına sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarında fark izlenmemiştir (147).

Macdonald ve arkadaşlarının yaptığı intergrup 0116 çalışması (INT 0116) mide kanserinde postoperatif adjuvan RT'nin önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmaya mide veya gastroözefageal bileşkede evre IB-IV, M0 adenokanserli 558 hasta dahil edilmiştir. Tam rezeksiyon sonrası hastalar adjuvan KRT veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Hastaların %85'inde lenf nodu metastazı tespit edilmiş. Adjuvan tedavi olarak 5 gün, günlük 5-FU ve lökoverin, arkasından 25 fraksiyonda 45 Gy RT ve RT'nin ilk 4 günü ile son 3 gününde 5-FU ve lökoverin, RT sonrası 2 kür daha 5-FU ve lökoverin uygulanmıştır. Tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiş. Yalnızca 3 hastada (%1) toksisiteye bağlı ölüm gözlenmiş. Üç yıllık hastalıksız sağkalım adjuvan KRT alan kolda %48, gözlem kolunda %31 (p = ,001) olarak tespit edilmiş. Üç yıllık genel sağkalım KRT kolunda %50, gözlem kolunda %41 (p=0,005) olarak tespit edilmiş. Ortalama hastalıksız sağkalım süreleri operasyon sonrası KRT kolunda 30 ay, yalnız opere olan kolda 19 ay olarak tespit edilmiş. Ortalama genel sağkalım KRT kolunda 36 ay, gözlem kolunda 27 ay olarak tespit edilmiş. Hastalık nüksü KRT kolunda anlamlı şekilde düşüktü (p<0,001). Lokal nüks cerrahi sonrası KRT uygulanan kolda %19, yalnız cerrahi olan kolda %29, uzak metastaz cerrahi sonrası KRT uygulanan kolda %33, yalnızca cerrahi uygulanan kolda %18 olarak tespit edilmiş. Bu çalışma ile yüksek riskli gastroesefageal bileşke ve mide kanserli hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan postoperatif kemoradyoterapi ile sağkalım avantajı ortaya kondu (148).

Intergroup CALGB 80101 çalışmasında mide ve özefagogastrik bileşke adenokanserlerde farklı KT rejimleri ile uygulanan KRT tedavisi karşılaştırılmış. Hastalar 2 kola randomize edilmiş. Birinci kolda 5-FU-lökoverin (5-FU 425 mg/m²/gün-lökoverin 20 mg/m²/gün ayda 5. gün) sonrasında radyoterapi ile eşzamanlı 5-FU (200 mg/m²/gün) RT 45 Gy sonrasında iki siklus daha 5-FU-lökoverin (5-FU 425 mg/m²/gün-lökoverin 20 mg/m²/gün ayda 5 gün) uygulandı. İkinci kolda postoperatif bir siklus ECF tedavisi uygulandı (epirubisin 50 mg/m²/gün ve sisplatin 60 mg/m²/gün birinci gün, 5-FU 200 mg/m²/gün 1-21 günlerde sürekli infüzyon) ardından 45 Gy RT ile eş zamanlı infüzyonel 5-FU (200 mg/m²/gün RT süresince, ardından iki kür daha düşük doz ECF (epirubisin: 40 mg/m²/gün ve sisplatin 50 mg/m²/gün 1.gün, 5-FU 200 mg/m²/gün 1-21 günlerde sürekli infüzyon) uygulandı. Birinci kolda ortalama genel sağkalım 37 ay, ikinci kolda ise 38 ay olarak

tespit edilmiş. Çalışmanın sonucunda küratif rezeksiyon yapılmış mide ve özefagogastrik bileşke tümörlü hastalarda postoperatif kemoradyoterapi öncesine ya da sonrasına ECF kemoterapisi eklenmesinin sağkalım da iyileşme göstermediği kanaatine varıldı (149).

ARTIST çalışması küratif cerrahi rezeksiyon ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif adjuvan KRT'nin etkinliğini göstermek için yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmaya toplam 458 hasta alınmış. Çalışmada D2 diseksiyon yapılmış mide kanserli hastalar 2 kola ayrılmış. Bir kola 6 kür kapesitabin-sisplatin (XP), diğer kola 2 kür XP ardından RT ile eş zamanlı kapesitabin ardından 2 kür XP verilmiş. Çalışmada XP koluna kapesitabin 2000 mg/m² 1-14. günler-sisplatin 60 mg/m² 1.gün, 3 haftada bir, diğer kola 2 kür XP ardından 45 Gy kemoradyoterapi (1650 mg/m² kapesitabin hergün 5 hafta) ardından 2 kür XP verilmiş. Radyoterapi tümör yatağı, anastomoz hattı, regional lenf nodları, rezeksiyonun 2 cm distal ve proksimal alanına uygulanmış. Sonuç olarak D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış mide kanserli hastalara adjuvan XP tedavisine KRT eklenmesiyle hastaliksız sağkalımda katkısı olmadığı belirtildi (150).

Adjuvan İntraperitoneal Tedavi: Küratif cerrahi olmuş mide kanserli hastalarda peritoneal nüks sık görülür. Peritoneal nüks olan hastalarda ortalama sağkalım 3-6 aydır. Yapılan çalışmalarda oral ya da intravenöz KT ilaç uygulanması ile peritoneal kaviteye direkt KT ilaç verilmesi karşılaştırıldığında; oral ya da intravenöz ilaç kullanımı ile peritoneal kavitedeki ilaç konsantrasyonları intraperitoneal ilaç kullanımının altında kalmaktadır (151). İOKT uygulamaları farklı yöntemler ile olabilir: Hipertermik İntraoperatif Peritoneal Kemoterapi (HIPEC), Normotermik İntraoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (NIIC), Erken Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (EPIC), Geç Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (DPIC). Peritoneal KT de kullanılan ajanlar: mitomisin-C, sisplatin, 5-FU ya da floksuridine'dir.

Yapılan bir meta analizde 10 çalışma, toplam 1,474 hasta incelendi. Sadece opere olan 775 hasta ile operasyona ilave olarak HIPEC tedavisi yapılan 873 hasta değerlendirildi. HIPEC uygulanan grupta yaşam süresini iyileştirdiği, fakat intraabdominal apse, nötropeni gibi komplikasyonların arttığı gözlemlendi (152).

2.4.3 Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Tedavi

Günümüzde metastatik mide kanseri kür şansı olmayan bir hastalıktır ve ortalama yaşam süresi 6-9 aydır (153). Kür şansının olmaması ve kısa yaşam süresi nedeni ile metastatik mide kanserinde palyatif KT'nin faydalarını belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda metastatik mide kanserinde palyatif KT ile en iyi destek tedavisi (Best supportive care) karşılaştırıldığında, KT ile yaşam kalitesi iyileşmiş hemde yaşam süresinde uzama sağlanmıştır (154).

Murad ve arkadaşları ileri mide kanserli hastalarda birinci basamakta FAMTX KT 'si ile BSC yi karşılaştırmış. Otuz hastaya KT verilmiş, 10 hastaya BSC uygulanmış. Ortalama genel sağkalım KT verilen kolda 9 ay, BSC kolunda 3 ay olarak tespit edilmiş ($p=0,001$) (155).

Wagner ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir meta analizde BSC ile KT, monoterapi ile kombinasyon tedavileri ve farklı kemoterapi kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Toplam 35 çalışma ve 5726 hasta incelenmiştir. Yüzseksendört hastada sistemik kemoterapi ve destekleyici bakım karşılaştırılmış. Genel sağkalım açısından kemoterapi kolunun anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlemlendi (HR 0,37; %95CI 0,24-0,55) . Medyan sağkalım KT için yaklaşık 11 ay, BSC için 4,3 ay olarak saptandı. Ayrıca yaşam kalitesi değerlendirilmesinde KT gören hastalar için ortalama sağkalımın, BSC ile izlenen hastalara göre (6 aya karşın 12 ay) daha üstün olduğu gösterildi. Daha önemlisi 2 yıllık sağkalım bildirilen (24 ay veya daha fazla) hastaların hepsi KT alan hastalardan oluşuyordu. İki yıllık sağkalım oranı BSC ile izlenen hastalarda %0 iken kombine KT alan hastalar için %5 - 14 idi (154).

Metastatik Mide Kanserinde Tek Ajan Kemoterapisi: Birçok sitotoksik ajan ileri evre mide kanserli hastalarda çalışılmış ve tek ajan olarak kullanıldığında aktivitesi bilinen 5 farklı sınıfta kemoterapi ilacı tanımlanmıştır. Yakın zamanda, hedefli tedaviler de metastatik mide kanserinin tedavisinde kullanılmaya başlamıştır.

Metastatik mide kanserinde floropirimidinler (5-FU, S1 veya kapesitabin), platinler (sisplatin veya oksaliplatin), taksanlar (dosetaksel veya paklitaksel), epirubisin ve irinotekan tek ajan veya kombinasyon tedavileri olarak birinci basamakta kullanılabilir (1).

Metastatik mide kanserinde palyatif kemoterapisinde uluslar arası kabul edilmiş standart bir kemoterapi rejimi yoktur. NCCN rehberi dosetaksel-sisplatin-5-FU (DCF), epirubisin-sisplatin-5-FU (ECF), floropirimidin-sisplatin kombinasyonlarını kategori 1 olarak önermektedir.

5-FU antimetabolit bir ilaçtır. Değişik doz ve yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu yöntemler günlük bolus uygulama, günlük veya haftalık infüzyon uygulamadır. Mide kanserinde, sürekli infüzyon şeklinde 5-FU yakın zamanda daha sık kullanımdadır. 1990'lı yıllarda, çeşitli çalışmalarda 5-FU lökoverin ile kombine kullanımı daha etkin olduğu gözlemlendi. 1990'lardaki bu çalışmalarla, metastatik mide kanserinde median yanıt süresi yaklaşık 4 ay oldu. Toplam yanıt oranları %10-20 olarak gözlemlendi. Mide kanserinde 5-FU kullanımında yan etki olarak mukozit, diyare, hafif miyelosupresyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. Oral fluorouropirimidin analogları mide kanserinde etkin başka bir gruptur. Bunlar UFT (tegafur ve urasil), S-1, ve kapesitabin'dir. S1 oral floropirimidindir, büyük oranda Japonya'da geliştirilmiştir. İleri mide kanserinde S1'in etkin olduğunu gösteren Faz 2 çalışmaları vardır, bu çalışmalarda yanıt oranı %44'dür (157).

Kapesitabin farklı ilaç kombinasyonları ile birlikte metastatik mide kanserinde kullanılmaktadır. Kapesitabinin monoterapide yanıt oranları %6 ile %32 arasındadır (158).

REAL-2 çalışması ile Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda metastatik mide kanserinde palyatif tedavisinde kapesitabinin 5-FU yerine kullanılabileceği belirtildi (159, 160).

Mide kanserince kullanılan bir diğer grup ilaç platinlerdir. Sisplatin için bildirilen önemli toksisiteler; bulantı ve kusma, periferik nöropati, ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Güçlü antiemetik ajanların gelişimi ile belirgin bulantı ve kusma

kontrolü sağlamıştır. Bu hastalıkta daha az aktiviteye sahip olan bir analog olan karboplatin, mide kanserinde daha az çalışılmıştır. Oksaliplatin özellikle kolorektal kanserler olmak üzere birçok kanser türünde aktif bir ilaçtır. Oksaliplatin kullanılan birçok Faz 2 çalışmada yanıt oranları %38 ile %55, median PFS 5 ile 7 ay olarak belirtilmiştir (162-166). 2008 yılında Al-Batran ve arkadaşlarının yaptığı Faz 3 çalışma 5-FU-lökoverin kombinasyonuna oksaliplatin veya sisplatin ekleyerek, oksaliplatin ile sisplatinin etkinlik ve toksisitesini karşılaştırmış, genel sağkalımda anlamlı olmayan katkının yanında daha az toksisite olduğu belirtilmiştir (166).

Sisplatin yüksek düzeyde emetojenik ve nefrotoksiktir, oksaliplatin ise benzer etkinliğe sahipken toksik yan etkiler daha azdır.

Mide kanserinde kullanılan sitotoksik ajanların üçüncü sınıfı taksanlardır. Paklitaksel ve yarı sentetik türevi dosetaksel antitümör etkilerini, hücrede mikrotübüllerin toplanmasını arttırmak ve depolimerizasyonunu önleyerek stabil mikrotübül toplulukları oluşturmak suretiyle göstermektedir (167, 168).

Faz I ve II çalışmalarında her iki bileşiğin aynı yan etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişen nötropeni, saç dökülmesi, gastrointestinal sistem etkileri ve hipersensitivite reaksiyonları görülen başlıca yan etkilerdir. Nötropeni her iki ilaç içinde doz sınırlayıcı toksisitedir. Dosetaksel'in kısa süreli uygulamalarında paklitaksele göre daha şiddetli nötropeni gelişmektedir. Bunun sebebi her iki taksol bileşiğinin intrasellüler tutulumlarının ve tubulin formasyonuna olan etkilerinin birbirinden farklı olmasındandır. Her iki bileşikte stomatit görülmekte, özellikle bu uzun süreli uygulamalarda ortaya çıkmaktadır (169-171).

Hem paklitaksel hem de dosetaksel mide kanserinde tek ajan olarak incelenmiştir. Dosetaksel daha kapsamlı ele alınmıştır.

Metastatik mide kanserinde dosetaksel diğer ajanlarla kombine edilebildiği gibi, tek ajan olarak etkinliğine dair çalışmalar vardır (172).

Dosetakselin tek ajan olarak metastatik mide kanserinin 2. basamak tedavisinde etkinliği Faz 2 çalışmalarla gösterilmiştir. Vanhoefer ve arkadaşlarının yaptığı 25 hastalık çalışmada, ikinci basamakta, 100 mg/m² dosetaksel verilmiş yanıt oranları %20 olarak bulunmuştur (173).

Yine Taguchi ve arkadaşlarının yaptığı 66 hastalık bir çalışmada, 2. basamakta 60 mg/m² dosetaksel 3 - 4 haftada bir verilmiş. Tüm yanıt oranı %23,7 (%95 CI 13,6-36,6), grade 3 - 4 lökopeni %56,3 ve nötropeni %81,3 olarak belirlenmiş. Bu çalışmada dosetakselin metastatik mide kanserinde etkin bir tedavi olduğu belirtilmiştir (174).

Di Cosimo ve arkadaşlarının dosetakselin tek ajan olarak kullanıldığı 8 Faz 2 çalışmayı değerlendirdikleri meta analizde toplam 262 hasta değerlendirilmiş, ortalama yanıt oranı %19 (%95 CI 14-24) olarak tespit edilmiş. Dosetakselin iyi tolere edildiği ve önemli toksisitelerin nötropeni, alopesi ve dem olduğu gözlenmiş. En sık kullanılan tedavi şeması, üç haftada bir dosetaksel 100 mg/m² idi. Progresyona kadar geçen medyan süre 6 aydı. Mide kanserinde paklitaksel için daha az sayıda çalışma olmakla beraber, benzer aktivite göstermektedir (175).

Mide kanserinde aktif olan bir diğer ajan irinotekandır. İrinotekan, kamptotektin analogu ve topoizomeraz 1 inhibitörüdür, kolorektal kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılır (176). İrinotekanın ileri mide kanserinde yanıt oranları bir çok Faz 2 çalışmada %15- %23 olarak gösterilmiştir (177-179). Bu ajan, hem tek hem de kombinasyon şeklinde kullanımına dair veriler mevcuttur. Wagner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada irinotekan içeren kombinasyonlar ile irinotekan içermeyen diğer kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sağkalım yararı bulunduğu sonucuna varmışlardır. İrinotekan'ın en önemli toksisitesi miyelosupresyon ve ishal olarak bildirilmiştir (154).

Fransada 2004 yılında yapılan Faz 2 çalışmada 136 hasta 3 kola ayrılmış. A kolunda 5-FU-lkoverin, B kolunda 5-FU-lkoverin-sisplatin, C kolunda 5-FU-lkoverin-irinotekan yer almıştır. Yanıt oranları sırasıyla %13, %27, ve %40 idi.

Ortalama genel sağkalım 6,8, 9,5, 11,3 ay idi. Bu çalışma ile irinotekanın birinci basamak tedavide aktif bir rejim olduğu belirlendi (181).

Antrasiklinler de mide kanseri tedavisinde kullanılmaktadırlar. Yapılan tek ajanlı çalışmalarda, yanıt oranı doksorubisin için %17 ve epirubicin için yaklaşık %19 olarak gösterilmiştir. Antrasiklinler ile ilgili kombine kemoterapi şeklinde daha fazla çalışma mevcuttur (182). Metastatik mide kanserinde, Avrupalı hastalarda ECF veya ECF modifikasyonları, epirubicin-oksaliplatin-kapesitabin kombinasyonu standart KT rejimleri olarak kullanılmaktadır (183).

Metastatik Mide Kanserinde Kombinasyon Tedavileri: Metastatik mide kanserinde kombine tedavilerin katkısını Wagner'in yaptığı meta analiz ortaya koydu. 1980 ile 1990 yılları arasında yapılan 11 randomize çalışmada 1472 hasta tek ajan tedavileri ile kombinasyon tedavileri açısından değerlendirildi. Çalışmaların büyük bir kısmında tek ajan kolu 5-FU'dan oluşuyordu. 5-FU bolus veya infüzyon olarak verilmişti. Ortalama yaşam süresi kombinasyon kemoterapisi kolunda 8,3 ay, tek ajan kolunda 6,7 aydı (HR=0,82 CI %95 0,74-0,90). Beklendiği gibi kombinasyon kolunda toksisite daha fazla idi. Tedavi ile ilişkili mortalite her 2 grupta benzerdi (%1.1 vs %1.5) (183).

Koizumi ve arkadaşlarının yaptığı Faz 3 SPIRITS çalışmasında ileri mide kanseri olan hastalar iki kola ayrılmış. Toplam 298 hastanın alındığı çalışmada bir kola S1-sisplatin diğer kola sadece S1 verilmiş. 148 hasta kombinasyon kolunda, 150 hasta sadece S1 alan kola alınmış. Median sağkalım S1-sisplatin kombinasyonu kolunda 13 ay, diğer kolda 11 ay olarak tespit edilmiş (HR 0,77, %95 CI 0,61- 0,98, p=0,04). Progresyonsuz sağkalım kombinasyon kolunda 6 ay, tek ajan kolunda 4 ay olarak bulunmuş (HR 0,57, %95 CI 0,44-0,73, p=0,0001). Bu çalışma ile sisplatin kombinasyonunun S1 monoterapisine üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada S1'e sisplatin eklenmesinin grade 3 - 4 toksisitede artmaya neden olduğuda gözlenmiştir (184).

İstatistiksel olarak faydası gösterilmesine rağmen metastatik mide kanserinde kombinasyon kemoterapisi sadece performansı iyi olan hastalara uygulanmalıdır (183).

Sisplatin-5-FU kombinasyonu mide kanseri ve diğer üst gastrointestinal malignitelerde en yaygın olarak kullanılan kombine kemoterapi rejimlerinden biridir. Kontrol grubunun sisplatin-5-FU olduğu çok sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır.

Kang ve arkadaşlarının yaptığı ileri evre mide kanserinde ilk basamak tedavi olarak XP ile FP karşılaştırmasında sisplatin 80 mg/m² 1. gün verilmiştir. Kapesitabin 1000 mg/m² günde 2 kez 1-14 gün veya 5-FU 800 mg/m² 1-5. günler devamlı infüzyon olarak verilmiş, tedavi 3 haftada bir uygulanmış. Toplam 316 hastanın alındığı çalışmada 160 hasta XP koluna, 156 hasta FP koluna alınmış. Ortalama hastaliksız sağkalım XP kolunda 5,6 ay, FP kolunda 5,0 ay olarak saptanmış. Median genel sağkalım XP kolunda 10,5 ay, FP kolunda 9,3 ay olarak saptanmış (p=0,008). Sonuç olarak XP kombinasyonunun, FP kombinasyonundan hastaliksız sağkalım açısından daha kötü olmadığı gösterilmiştir (160).

Vanhoefter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileri evre mide kanserinde CF, FAMTX ve Etoposid-lökoverin-5-FU kombinasyonlarını karşılaştırdı. Üç grup arasında sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmadı (186).

Yine Ohtsu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka üç kollu çalışmada 5-FU, CF ve urasil-tegafur-mitomisin-C kombinasyon kemoterapileri karşılaştırıldı. Bu çalışmada, CF kombinasyonunun tek başına 5-FU'ye göre bir üstünlüğü görülmedi (187).

Faz 3 randomize FLAGS çalışmasında, ileri gastrik kanserli 1029 hastada, sisplatin-S1 kombinasyonu ile sisplatin-infüzyonel 5-FU karşılaştırılmış, genel sağkalım sisplatin-S1 kolunda 8,6 ay, sisplatin-infüzyonel 5-FU kolunda 7,9 ay olarak saptanmış (HR 0,92 %95 CI 0,8-1,05; P=0,20). sisplatin-S1 kolunda önemli güvenlik avantajı ve grade 3 - 4 nötropeni, stomatit, tedaviye bağlı ölüm daha az tespit edilmiş (188).

Van Cutsem ve arkadaşları tarafından yapılan TAX325 çalışmasında, dosetaksel-sisplatin-5-FU (DCF) tedavisi, CF kombinasyonu ile karşılaştırıldı. DCF kombinasyonunda; dosetaksel 75 mg/m² ve sisplatin 75 mg/m² 1. gün, 5-FU 750 mg/m²/gün 1-5 günlerde olmak üzere 21 günde bir şema tekrarlandı. Çalışmanın sonuçlarında CF kombinasyonuna dosetaksel eklenmesinin hastaliksız sağkalımı,

genel sağkalımı, cevap oranlarını iyileştirdiği ve ileri evre mide kanserinde yeni bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (189).

CF toksisitesi tüm çalışmalarda benzer ve genellikle tolere edilebilir olmakla birlikte, bazı durumlarda şiddetli olabilir. TAX325 çalışmasında grade 3 - 4 toksisite CF alan hastaların 3/4'ünde görüldü. FLAGS çalışmasında, tedaviye bağlı mortalite CF alan hastaların %4,9'unda oluştu. Bazı toksisiteler gelişmiş destek tedavisi ile hafifletilebilir. Örneğin, aprepitant ve benzeri yeni antiemetikler, şiddetli bulantı ve kusma kontrolünü sağlayabilir. Destekleyici sitokin ajanların daha yaygın kullanımı nötropenik ateş insidansını azaltabilir. Yine de CF kombinasyonunun daha önce tarif edilen dozlar ve programların ışığında, bazı hastalarda önemli toksisite ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

2.4.4. Mide Kanseri Tedavisinde En Sık Kullanılan Kombinasyon Rejimleri

DCF Kombinasyonu: Van Cutsem ve arkadaşları DCF kombinasyonunu, tek başına CF kontrol kolu ile karşılaştıran geniş ölçekli randomize çalışmalarının sonuçlarını bildirmişlerdir (TAX325 çalışması). Önceden tedavi uygulanmamış ileri evre mide kanserli hastalar, CF kolunda (224 hasta) ve DCF kolunda (221 hasta) olarak randomize edildiler. Çalışmanın primer sonlanım noktası progresyona kadar geçen süre (progresyonsuz sağkalım süresi) idi. DCF kolunda progresyona kadar geçen sürede ortalama 4 - 6 aylık bir artış tespit edildi. Çalışmanın her iki kolu, kilo kaybı, performans durumu ve hastalığın yaygınlığı gibi prognostik faktörler açısından dengelenmişti. Medyan progresyona kadar geçen süre CF kolunda 3,7 ay, DCF kolunda ise 5,6 aydı (HR, 1.47 p<0,001). Sekonder sonlanım noktası genel sağkalım oranı CF kolunda 8,6 ay, DCF kolunda 9,2 ay olarak hafif artmıştı. İki yıllık sağkalım oranı CF kolunda %8,8, DCF kolunda %18,4 olarak hesaplandı. Tedaviye yanıt DCF kolu için %37, CF kolu için %25 DCF kolu lehineydi. Bu çalışmada üçlü ilaç kombinasyonunun yaşam süreleri konusundaki avantajına rağmen toksisitede belirgin artış gözlenmiştir. DCF alan hastaların %81'inde en az bir Grade 3 ya da 4 non hematolojik toksisite ve daha fazla ciddi hematolojik toksisite görüldü. Nötropenik ateş CF kolunda %12, DCF kolunda %29 oranında gözlemlendi. Ancak iki

kol için tedaviye bağı mortalite oranı açısından fark yoktu (189). Bu çalışma ile mide kanseri tedavisinde CF ile verildiğinde dosetaksel'e onay verildi. Sonuçta epirubicin gibi, dosetaksel'inde CF eklenmesi ile etkinlikte sınırlı bir iyileşme sağlandı. DCF rejiminin toksisitesi, kombinasyonun genel kullanımına ilişkin endişelere yol açmıştır. Birçok çalışmada ilacın daha iyi tolere edilebilmesi için, DCF modifikasyonları denenmektedir. Daha düşük dozlarda dosetaksel ve 5-FU, 5-FU infüzyonunun süresi veya sisplatin dozunun zamanlaması gibi bazı stratejiler takip edilmiştir (190).

Orijinal DCF programı ile modifiye DCF (mDCF) rejimlerinden birini karşılaştıran bir faz 2 çalışmanın ön sonuçlarında etkinlik benzer iken modifiye tedavide toksisitenin daha az olduğu gösterilmiştir (190).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde metastatik mide kanserinde taksan içermeyen kemoterapilerle, DCF protokolü alanlar etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılmış. Oniki randomize çalışma ve toplam 1089 hasta analiz edilmiştir. DCF rejiminin kontrol kolundaki rejimlere göre parsiyel yanıt oranlarında artma (%38,8 vs %27,9, $p=0,0003$), progresif hastalık oranlarında azalma (%18,9 vs %33,3, $p=0,0005$) sağladığı tespit edilmiş. İki yıllık genel sağkalımda belirgin iyileşme tespit edildi ($p=0,006$). Genel sağkalımda DCF daha iyi iken ($p=0,039$), ortalama progresyona kadar geçen süre benzerdi ($p=0,054$). Toksikite oranları açısından DCF rejimi alanlarda febril nötropeni oranları yüksekti (RR=2.33, $p<0,00001$). Ayrıca lökopeni, nötropeni ve ishal oranları DCF kolunda daha yüksekti. Sonuçta bu meta analizde DCF rejiminin taksan içermeyen KT kemoterapi rejimlerine göre daha iyi yanıtı neden olduğu, sağkalıma katkısı olduğu, ancak DCF kolunda kemoterapiye bağı toksisitelere dikkat çekildi (191).

İsviçre onkoloji grubunun dosetaksel ile sisplatin kombinasyon çalışmasında, dosetaksel 85 mg/m² ve sisplatin 75 mg/m² 3 haftada bir verilmiş. Toplam 48 hastalık Faz 2 çalışmada tüm yanıt oranları %52 olarak belirtilmiş, 2 hastada ise tam yanıt elde edilmiş. Ortalama progresyona kadar geçen süre 6,6 ay, ortalama genel sağkalım 9 ay bulunmuş. Grade 3 lökopeni %40, grade 3 nötropeni %24 olarak bulunmuş (192).

İrinotekan-5-FU-lökoverin (FOLFİRİ) Kombinasyonu: FOLFİRİ

kombinasyonu metastatik kolorektal kanserli hastalarda incelenmiştir. Pozzo ve arkadaşlarının yaptığı Faz 2 çalışmada, metastatik mide kanserli hastalarda birinci basamak palyatif KT'de sisplatin-irinotekan ile FOLFİRİ tedavileri karşılaştırılmış. Progresyona kadar geçen süre ve ortalama genel sağkalım FOLFİRİ kolunda anlamlı daha iyi tespit edilmiş (193). Sonrasında yapılan bir Faz 3 çalışmada daha önce kemoterapi almamış metastatik mide kanserli hastalarda irinotekan-5-FU (IF) ile CF kombinasyonları karşılaştırıldı. 170 hastaya IF ve 163 hastaya CF verildi. Primer sonlanım noktası hastaliksız sağkalım süresi idi. Çalışmada iki kol arasında prognostik göstergeler dengeli idi; hastaların yaklaşık %20inde ösefagogastrik bileşke kanseri vardı. Objektif yanıt oranları (IF %31,8 ve CF %25,8), ortalama hastaliksız sağkalım süreleri (CF için 4,2 ay ve IF için 5 ay) benzerdi. Ortalama sağkalımda (CF için 8,7 ay ve IF için 9 ay) fark gözlenmedi. Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre sırasıyla IF'de 4,0 ay, CF'de 3,4 ay olmuştur (p=0,018). IF kolu toksik ölüm (%3'e karşın %0,6), toksisite nedeniyle tedavinin kesilmesi (%21,5'e karşın %10), nötropeni, trombositopeni ve stomatit açısından daha iyiydi ama ishal için değildi. Sonuçta IF'nin CF'ye göre üstün olmadığı ancak daha az toksik olduğu sonucuna ulaşıldı (194).

ECF Kombinasyonu: İngiliz araştırmacılar, üç ilacın kombine edildiği ECF'yi geniş olarak incelediler. İki randomize Faz 3 çalışma sisplatin-siz kombinasyon FAMTX veya mitomisin-C-sisplatin-5-FU (MCF) kombinasyonu ile ECF karşılaştırıldı. İlk çalışmada, ECF, FAMTX rejimine göre hem tedaviye yanıtta hem de ortalama sağkalımda (8,7-6,1 ay) daha etkiliydi. İki yıllık sağkalımda ECF kolunda (%5'e karşın %14) daha üstün bulundu. İkinci çalışmada, Ross ve arkadaşları ECF'yi MCF ile karşılaştırdı. Bu büyük çalışmada, 574 hasta tedavi edildi. Primer sonlanım noktası 1 yıllık sağkalım oldu. Genel objektif yanıt oranları iki kolda (ECF %49,6, MCF %55,4) ile benzer bulunmuştur. Miyelosupresyon deneysel kolda daha fazla olmasına rağmen toksisite tolere edilebilir derecedeydi. ECF için ortalama sağkalım süresi (9,4'a karşın 8,7 ay) ve 1 yıllık sağkalım (%40 vs %32) biraz daha iyiydi. İki yıllık sağkalım, her iki kol için aynı ve yaklaşık olarak %15 olarak saptandı (195).

FOLFOX Kombinasyonu: İrinotekan içeren rejimlerde olduğu gibi, oksaliplatin-5-FU'da metastatik ve lokal ileri kolon kanseri hastaları için standart bir tedavi seçeneklerinden biridir. İlk olarak birkaç Faz 2 çalışmada 5-FU-lökoverin-oksaliplatin (FOLFOX) rejiminin etkinliği gösterilmiştir. Genel yanıt oranı yaklaşık %50, ortalama progresyona kadar geçen süre 5-6 ay, ortalama genel sağkalım 10-12 ay olarak bildirilmiştir (196). Sonrasında Cunningham ve arkadaşları tarafından bir Faz 3 çalışma (REAL çalışması) dizayn edilmiştir. Bu çalışmada kontrol kolu olarak ECF alınmış ve üç tanede araştırma kolu belirlenmiştir. Toplam 1,002 hasta çalışmaya alınmış. Bu çalışmanın merkezi sorusu kapesitabinin 5-FU yerine ve/veya oksaliplatin'in sisplatin yerine kullanılabilirliğini araştırmak idi. Birinci kolda: ECF, ikinci kolda: epirubicin-oksaliplatin-5-FU (EOF), üçüncü kolda; epirubicin-sisplatin-kapesitabin (ECX), dördüncü kolda; epirubicin-oksaliplatin-kapesitabin (EOX) yer aldı. Hastalar performans durumları ve hastalıklarının yaygınlıkları için derecelendirildi. Primer sonlanım noktası genel sağkalım idi. Çalışmada, kapesitabin 5-FU ya göre ve oksaliplatin'in sisplatinine göre daha az etkili olmadığını göstermek için güçlendirildi. Her grupta yaklaşık 250 hasta vardı. Çalışmanın tasarımı ikiye iki karşılaştırma olarak yapıldı. Hastaların %40'ında primer mide kanseri vardı ve diğer hastalarda ya ösefagogastrik bileşke kanseri (EGJ) ya da %10'u özofagusun skuamöz hücreli kanser olan özofagus kanseri vardı. Kollar arasında ortalama genel sağkalım açısından fark yoktu (ECF 9,9 ay, EOF 9,3 ay, ECX 9,9 ay ve EOX 11,2 ay). Kollar arasında 1 yıllık genel sağkalımında benzerdi (%37,7 'den %46,8' e değişiyordu). En iyi sonuç EOX ve en düşük sonuç ECF alan kontrol grubunda görüldü. Araştırmacılar oksaliplatin sisplatin yerine ve kapesitabin'nin 5-FU yerine palyatif tedavide kullanılabileceği sonucuna vardı (159).

2.4.5. Mide Kanserinde Hedefli Tedaviler

Trastuzumab: Gastrik kanserlerde Human Epidermal Growth Factor Receptör-2 (HER-2) tümörögenizde anahtar role sahiptir. Retrospektif serilerde mide kanserinde HER-2 amlifikasyon oranı %7-34 arasındadır (197, 198). HER-2 tedavisinin klinik etkinliğini araştırıldığı ilk çalışma olan TOGA Faz 3 randomize bir çalışmadır. HER-2 pozitif 594 mide veya özefagogastrik bileşke kanserli hastada, transtuzumab-kemoterapi ve sadece kemoterapi koluna randomize edilmiştir.

Kemoterapi olarak floroprimidin (kapesitabin veya 5-FU) ve sisplatin verildi. Ortalama genel sağkalım tek başına KT alanlarda 11,1 ay iken kemoterapiye Trastuzumab eklen hastalarda 13,5 ay idi (HR, 0,74 p = 0,0048). Yanıt oranı sırasıyla %35'e karşı %47 idi. Toksikite açısından anlamlı fark yoktu. Trastuzumab Avrupa'da HER-2 pozitif mide kanseri için onaylanmıştır. HER-2 pozitifliği distal tümörlerle karşılaştırıldığında EGJ tümörlerinde daha sıktır (%20'e karşı %33), diffüz gastrik kanserli hastalarda HER-2 pozitifliği çok daha azdır (%6) (199).

Setuksimab: Setuksimab, Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne (EGFR) karşı bir antikordur. Bir çalışmada Setuksimab-FUFOX (haftalık oksaliplatin-infüzyonel 5-FU-Folinik Asit) birleştirerek ileri evre mide kanserli 46 hasta tedavi edildi. Toksikite tolere edilebilir, yanıt oranı %56 idi. Ancak genel sağkalım 9,5 aydı. K-Ras mutasyonları nadirdi (200). Bu sonuçlar ile Setuksimab standart kullanımda yer bulamadı.

Bevasizumab: Bevasizumab anti Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) monoklonal antikordur. Bevacizumabın kolorektal, meme, over ve küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi birçok solid tümörde aktivitesi gösterilmiştir (176). AVAGAST çalışmasında bevacizumab eklenmiş sisplatin-kapesitabin, tek başına sisplatin-kapesitabin ile karşılaştırıldı (201). Çalışmanın birincil hedefi genel sağkalım idi. Çalışmada birincil hedefe ulaşamadı. Ancak KT'ye Bevacizumab'ın eklenmesi ile PFS ve cevap oranlarında umut verici ilerlemeler gösterildi. PFS değerleri 6,7 ay vs 5,3 ay, HR 0,80; p= 0,0037 idi. Yanıt oranları 46%vs 37,4%; p=0,032 idi (202).

Panitumumab: Panitumumab EGFR reseptörlerini bloke eden insan monoklonal antikordur, kolorektal kanserlerde aktif bir ajan olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (202-204). REAL-3 çalışmasında EOX rejimine panitumumab eklenmesi ile survival katkısı olmadığı belirtilmiş, ancak panitumumab kolunda oksaliplatin ve kapesitabin dozlarının daha düşük olmasından dolayı bu sonuca ulaşılabilceği belirtilmiştir (203).

Sunitinib: Sunitinib, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) 1-2-3 ve Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) α ve β , ve c-kit'in oral

inhibitörüdür. Bang ve ark. İleri evre mide kanserinde ikinci basamak tedavi olarak sunitinib kullandıkları bir Faz 2 çalışma bildirdiler (206). Progresyonsuz sağkalım 11,1 ve genel sağkalım 47,7 hafta idi.

Sorafenib: Multi - tirozin kinaz inhibitörüdür (VEGFR - 2, VEGFR -3, PDGFR - β , Flt - 3, Raf - 1, c - kit). ECOG 5203 mide kanserinde dosetaksel-sisplatin-Sorafenib'i araştıran Faz II çalışmalarında yanıt oranları %38,6, PFS 5,8 ay, genel sağkalım 15,9 ay idi (207)

Everolimus: Everolimus oral kullanılan mTOR inhibitörüdür. Faz 3 randomize GRANİTE-1 çalışmasında Everolimus ile plasebo karşılaştırılmıştır. Daha önce bir veya iki basamak tedavi alan hastalarda Everolimusun plaseboya karşı genel sağkalım farkı saptanmazken, ortalama progresyonsuz sağkalımda minimal fayda gözlenmiştir (1.68 ay Everolimus, 1.41 ay plasebo, $p < 0,0001$) (208).

Özetle, regülasyon yollarını hedefleyen yeni ajanlar artık mide kanserinde çalışılmaktadır. Şu anda, trastuzumab mide kanserinde sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde etkinliği gösterilmiş tek hedefli tedavidir.

3. MATERYAL METOD

3.1. Hastalar

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) Tıbbi Onkoloji Kliniğın de 2008-2013 yılları arasında metastatik mide kanseri tanısı ile izlenen hastalar alındı. Tanı anında metastatik veya takipte metastaz gelişmiş, metastatik hastalık için birinci basamakta modifiye DCF (mDCF) kemoterapisi ile tedavi edilmiş toplam 190 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yanıt oranları, progresyona kadar geçen süre, genel sağkalım ve tedavi toksisiteleri açısından değerlendirildi.

Çalışmada metastatik mide kanserinde birinci basamakta uygulanan mDCF kemoterapisinin, etkinliğinin ve toksisitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda dozlar mDCF kolunda dosetaksiel 60 mg/m² 1. gün, sisplatin 60 mg/m² 1. gün ve 5-FU 600 mg/m²/gün (1-5 gün arası) her 3 haftada bir olarak verildi. Hastalara primer büyüme faktörü proflaksisi yapılmadı.

Hastaların mDCF kemoterapisi sonrası yanıt değerlendirmesi Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST ver.1.1) kriterlerine göre yapılmıştır.

Hastaların toksisite derecelendirilmesi National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC ver. 2.0) verilerine göre yapılmıştır.

Hastaların yaşam süreleri hesaplanırken hastanemiz işletim sistemi kullanılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (en küçük-en büyük) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Tüm olguların progresyonu ve genel sağkalım düzeyleri Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak araştırıldı. 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık, 1 yıllık, 2 yıllık ve 3 yıllık kümülatif progresyonsuz ve genel sağkalım hızlarıyla beraber ortalama yaşam süreleri ve bu sürelere ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 190 hasta dahil edildi, ortalama yaş 53,4 (min:23 max:76) idi. Olguların 141'i (%74,2) erkek, 49'u (%25,8) kadındır.

Tanı anında 111 hastada (%58,4) kilo kaybı şikayeti vardı.

Hastaların tanı alma yöntemleri incelendiğinde; 173 (%91,1) hastaya endoskopi ile 9 (%4,7) hastaya cerrahi ile, 8 (%4,2) hastaya ise uzak metastaz noktalarından tanı konulmuştur.

Tanı anında 110 (%57,9) hastada anemi varken, 80 (%42,1) hastada anemi yoktur.

Tümör yerleşim yeri incelendiğinde; 86 (%45,3) hastada korpus, 45 (%23,7) hastada fundus, 29 (%15,3) hastada tüm mide, 18 (%9,5) hastada ise kardial olarak gözlenmiştir.

Hastaların ilk başvuru anındaki TNM evrelerine bakıldığında; 151 (%79,5) hasta tanı anında metastatik idi.

Takibinde metastaz gelişen hastaların tanı anındaki evrelerine bakıldığında, 4 (%2,1) hasta evre IIIC, 13 (%6,8) hasta evre IIIB, 14 (%7,4) hasta evre IIIA, 7 (%3,7) hasta evre IIB, 1 (%0,5) hasta ise evre IB olarak tespit edildi.

Lenfovasküler invazyon (LVI) durumuna bakıldığında 62 (%32,6) hastada LVI pozitif, 14 (%7,4) hastada ise negatif olduğu, 114 (%60) hastanın LVI durumlarının bilinmediği tespit edildi.

Perinöral invazyona bakıldığında (PNI), 58 (%30,5) hastada PNI var, 16 (%8,4) hastada PNI yok, 116 (%61,1) hastada ise PNI bilinmiyordu.

Tümörün metastaz yerleri incelendiğinde en sık metastaz yerinin 74 (%38,9) hasta ile karaciğer olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n	%
Tanı Yaşı (yıl)	53,4±10,8	
<i>Tanı Yaşı Aralığı (yıl)</i>	23-76	
Cinsiyet		
<i>Erkek</i>	141	74,2
<i>Kadın</i>	49	25,8
Mide ca Tanı Şekli		
<i>Endoskopi</i>	173	91,1
<i>Cerrahi</i>	9	4,7
<i>Uzak Metastaz-Diğer</i>	8	4,2
Tümör Yerleşim Yeri		
<i>Kardiya</i>	18	9,5
<i>Fundus</i>	45	23,7
<i>Korpus</i>	86	45,3
<i>Pilor</i>	12	6,3
<i>Tüm Mide</i>	29	15,3
Grade		
<i>I</i>	12	6,3
<i>II</i>	41	21,6
<i>III</i>	96	50,5
Histolojik Tip		
<i>Diffüz</i>	19	10
<i>İntestinal</i>	27	14,2
<i>Bilinmiyor</i>	144	75,8
Metastaz Anında ECOG		
<i>0</i>	13	6,8
<i>1</i>	133	70
<i>2</i>	40	21,1
<i>3</i>	4	2,1
Adjuvan KT		
<i>Tedavi Alan</i>	35	20,5
<i>Tedavi Almayan</i>	155	79,5
Adjuvan KRT		
<i>KRT Alan</i>	34	17,8
<i>KRT Almayan</i>	156	82,2

Tüm hastaların aldığı ortalama kür sayısı 5 idi (min:2- max:10). Çalışmaya konu olan hastalarda mDCF kemoterapisine gözlenen en iyi yanıtlar; tam yanıt 6 (%3,2) hastada, parsiyel yanıt 43 (%22,6) hastada, stabil hastalık 85 (%44,7) hastada tespit edildi. Progresyon ise 56 (%29,5) hastada tespit edilmiştir. Takip süreleri boyunca 190 hastanın 182'sinde (%95,8) progresyon gelişmiştir. Sekiz (%4,2) hasta ise halen progresyonsuz izlenmektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların Aldıkları Tedavi, Tedavi Yanıtları, Progresyon ve Sağkalım Durumları Açısından Frekans Dağılımı

mDCF En İyi Yanıt	n:190	
<i>Tam Yanıt</i>	6 (%3,2)	134 (%70,5)
<i>Parsiyel Yanıt</i>	43 (%22,6)	
<i>Stabil Hastalık</i>	85 (%44,7)	
<i>Progresif Hastalık</i>	56 (%29,5)	56 (%29,5)

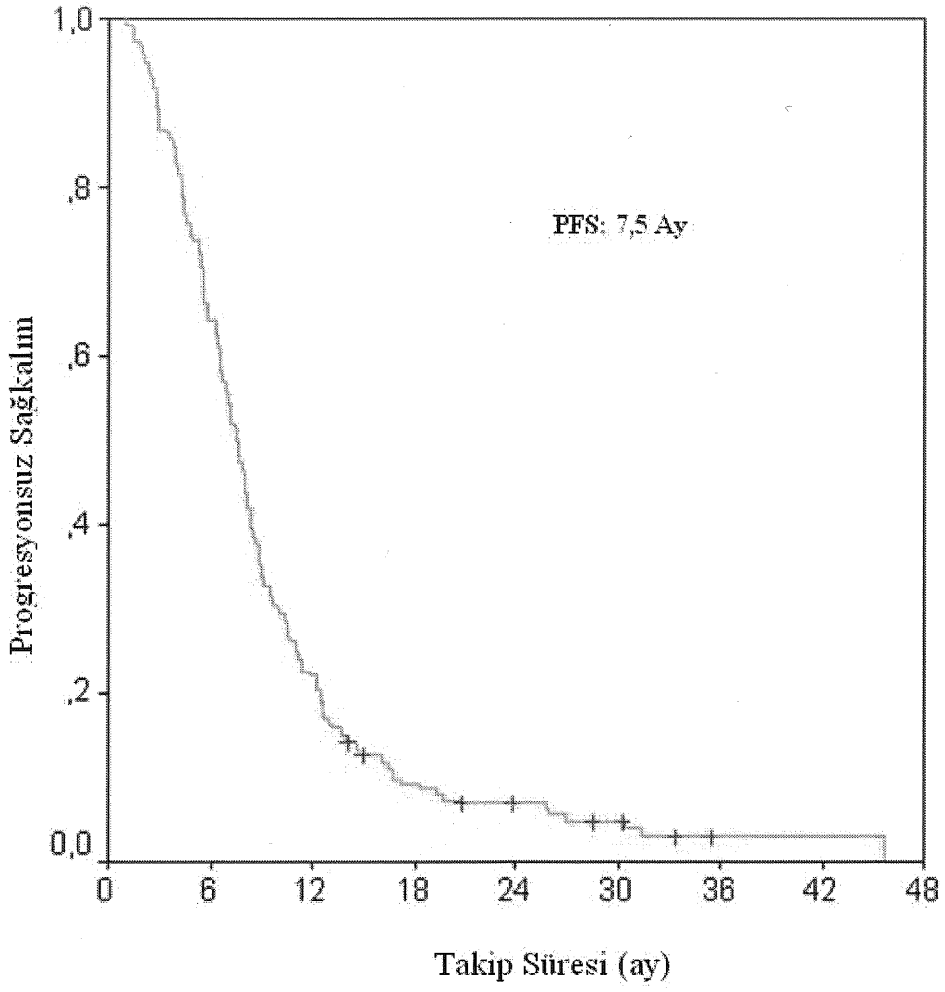
Değerlendirmeler yapıldığında 190 hastadan 171'i (%90) yaşamını yitirmiş, 19 (%10) hasta ise yaşıyordu.

Hastaların ortanca takip süresi 14,1 aydır. Ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 7,5 (min:1-max:29) ay, genel sağkalım süresi 10,07 (min:1-max:50) ay olarak bulunmuştur (Tablo 7).

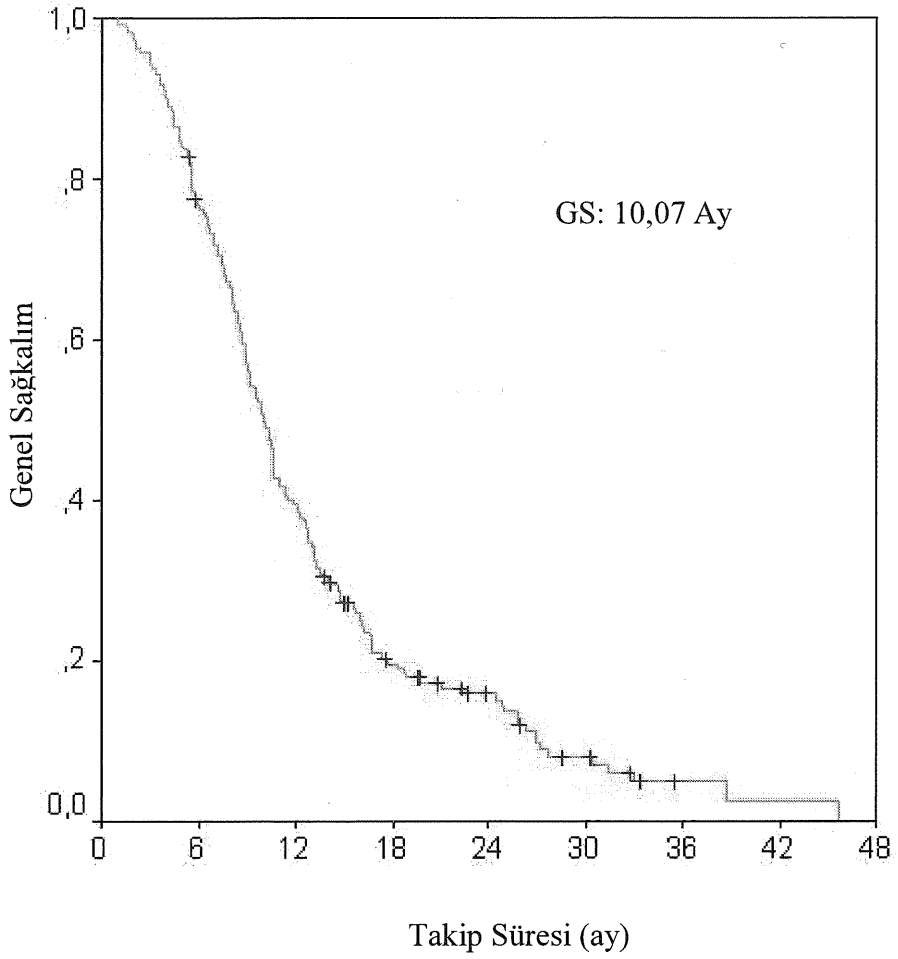
Tablo 7: Olguların Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Sonuçları

Sağkalım Hızları	Progresyonsuz Sağkalım	Genel Sağkalım
<i>Median</i>	7,5 ay	10,07 ay
<i>6 Aylık</i>	%64,2	%76,8
<i>1 Yıllık</i>	%22,1	%39,5
<i>2 Yıllık</i>	%6,9	%15,8

Hastaların progresyonsuz ve genel sağ kalım eğrileri, Şekil 1 ve Şekil 2 'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Olguların Kümülatif Progresyonsuz Sağkalım Hızlarını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 2: Olguların Kümülatif Genel Sağkalım Hızlarını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi

Hastalar mDCF kemoterapisi sonrası grade 3-4 hematolojik yan etkiler açısından incelendiğinde; grade 3 anemi 13 (%6,8) hastada, grade 4 anemi 4 (%2,1) hastada tespit edildi.

Grade 3 nötrojeni 22 (%11,6) hastada, grade 4 nötrojeni 28 (%14,7) hastada saptandı.

Grade 3 trombositopeni 4 (%2,1) hastada, grade 4 trombositopeni 2 (%1,1) hastada görüldü.

Hastaların hematolojik toksisite oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hematolojik Toksikite Tablosu

Değişkenler	n	%
Anemi		
<i>Yok</i>	18	9,5
<i>Grade I</i>	92	48,4
<i>Grade II</i>	63	33,2
<i>Grade III</i>	13	6,8
<i>Grade IV</i>	4	2,1
Nötropeni		
<i>Yok</i>	81	42,6
<i>Grade I</i>	36	18,9
<i>Grade II</i>	23	12,1
<i>Grade III</i>	22	11,6
<i>Grade IV</i>	28	14,7
Trombositopeni		
<i>Yok</i>	150	78,9
<i>Grade I</i>	33	17,4
<i>Grade II</i>	1	0,5
<i>Grade III</i>	4	2,1
<i>Grade IV</i>	2	1,1

Hastalar hematolojik olmayan toksisiteler açısından incelendiğinde, 5 (%2,6) hastada grade 1 nefrotoksisite, 4 (%2,1) hastada grade 2 nefrotoksisite gözlemlendi.

Hepatotoksisite ise 4 (%2,1) hastada grade 3, 2 (%1,1) hastada grade 1 olarak saptandı.

Grade 3 bulantı 2 (%1,1) hastada saptandı.

Grade 3 kusma 1 (%0,5) hastada, grade 2 kusma 14 (%7) hastada, grade 1 kusma 114 (%60) hastada gözlemlenmiştir.

Grade 2 ishal 4 (%2,1) hastada, grade 1 ishal 94 (%49,5) hastada görülmüştür.

Hastaların hematolojik olmayan toksisitelerin oranları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hematolojik Olmayan Toksisiteler Tablosu

Nefrotoksisite	n	%
<i>Yok</i>	181	95,3
<i>Grade I</i>	5	2,6
<i>Grade II</i>	4	2,1
Hepatotoksisite		
<i>Yok</i>	184	96,8
<i>Grade I</i>	2	1,1
<i>Grade III</i>	4	2,1
Bulantı		
<i>Yok</i>	23	12,1
<i>Grade I</i>	145	76,3
<i>Grade II</i>	20	10,5
<i>Grade III</i>	2	1,1
Kusma		
<i>Yok</i>	61	32,1
<i>Grade I</i>	114	60,0
<i>Grade II</i>	14	7,4
<i>Grade III</i>	1	0,5
İshal		
<i>Yok</i>	92	48,4
<i>Grade I</i>	94	49,5
<i>Grade II</i>	4	2,1

Nötropenik ateş oranlarına bakıldığında, mDCF kemoterapisi sonrası 7 (%3,7) hastada nötropenik ateş gelişmiş ve bu 7 hasta nötropenik ateş nedeniyle hospitalize edilmiştir. Büyüme faktörü 13 (%6,8) hastada kullanılmıştır.

Gelişen toksisiteler nedeni ile 29 (%15,2) hastada kür ertelenmesi meydana gelmiştir, ensik kür erteleme nedeni ise 13 (%6,8) hasta ile nötropeni olarak tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Kemoterapi Ertelenme Sebepleri

	N	%
<i>DVT</i>	1	0,5
<i>Nötropenik Ateş</i>	6	3,2
<i>Anemi</i>	9	4,7
<i>Nötropeni</i>	13	6,8

Toksisite nedeni ile 18 (%9,4) hastada doz modifikasyonu gereksinimi olmuştur, ensik modifikasyon nedeni ise 14 (%7,3) hasta ile nötropeni olarak tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Doz Modifikasyonu Sebepleri

	N	%
<i>Bulantı</i>	2	1,05
<i>Nefrotoksisite</i>	2	1,05
<i>Nötropeni</i>	14	7,3

Tedavi sırasında hiç bir hastada toksik ölüm olmamıştır.

5. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığı açısından önemli bir sorundur. Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. Epidemiyolojik verilere göre 2011 yılında dünya genelinde mide kanseri akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer almaktadır (2). Tüm dünyada yaklaşık olarak yıllık 989,600 yeni vaka tanı almakta, 738,000 vakada mide kanseri sebebi ile ölüm gözlenmektedir. Bu da tüm kansere bağlı ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır (2). Metastatik mide kanseri kötü prognozlu bir hastalıktır ve tedavi edilmediği takdirde ortalama yaşam süresi 3 ile 5 ay arasındadır (155, 209, 211). Randomize çalışmalar ve meta analizlerin sonuçlarına göre metastatik mide kanseri olgularında, KT destek tedaviye göre gerek yaşam kalitesini gerekse hayatta kalma süresini arttırması bakımından daha etkindir (183, 213). Doksetselin mide kanserinde monoterapide etkinliğinin gösterilmesiyle (214-219), diğer ajanlarla kombine edilmeye başlanmıştır (192, 212, 220, 221). Metastatik mide kanseri tedavisinde henüz standart bir KT rejimi belirlenememiştir (185). 5-FU ve platinler en sık kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda bu ilaçlara taksan grubu kemoteropatiklerin (doksetsel veya paklitaksel) eklenmesinin tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği ortaya konmuştur. Araştırmacılar mide kanserinde referans rejim olan CF kombinasyonuna doksetsel eklenmesi (DCF rejimi) ile ilgili olarak TAX 325 çalışmasını dizayn etmişlerdir (189, 210).

Çalışmamızda metastatik mide kanserinde etkinliği gösterilmiş ancak toksik bir rejim olan DCF rejiminin dozlarını modifiye ederek mDCF kombinasyonunun etkinlik ve toksisite oranlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla sonuçlarımız standart DCF çalışması ile yanıt ve toksisite oranları açısından kıyaslanıp tartışılacaktır.

DCF metastatik mide kanserinde etkinliği gösterilmiş bir rejimdir. İlk olarak Van Cutsem ve arkadaşları TAX 325 çalışması ile etkinliğini gösterdikten sonra farklı sıklularda modifiye edilmiş DCF protokolü ile çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Bu anlamda bizde kliniğimizde metastatik mide kanserli hastalarda

metastatik birinci basamak tedavide DCF dozlarını modifiye ederek etkinlik ve toksisite sonuçlarını değerlendirdik.

Van Cutsem ve arkadaşları DCF kombinasyonunu, CF kontrol kolu ile karşılaştıran geniş ölçekli randomize çalışmalarının sonuçlarını bildirmişlerdir (TAX 325 çalışması). Önceden tedavi uygulanmamış ileri evre mide kanserli hastalar, 224 hasta CF kolunda ve 221 hasta DCF kolunda olmak üzere randomize edilmiş. DCF kolunda dozetaksel 75 mg/m², sisplatin 75 mg/m² 1. gün ve 5-FU 750 mg/m²/gün (1-5 gün arası) her 3 haftada bir olarak verilmiş. CF kolunda ise sisplatin 100 mg/m² 1. gün ve 5-FU 1000 mg/m²/gün (1-5 günler arası) her 4 haftada bir olarak verildi. TAX 325 çalışmasının primer sonlanım noktası progresyona kadar geçen süre, sekonder sonlanım noktası ise genel sağkalım idi. TAX 325 çalışması CF tedavisine dozetaksel eklenmesinin yüksek toksisite oranlarına rağmen progresyona kadar geçen süre, genel sağkalım ve yanıt oranlarını önemli derecede artırdığını göstermiştir.

TAX325 çalışmasında yanıt oranlarına bakıldığında tam yanıt %2, parsiyel yanıt %35, stabil hastalık %30, tüm hastalık kontrol oranı %67 olarak tespit edilmiş. Çalışmamızda yanıt oranları ise tam yanıt %3,2, parsiyel yanıt %22,6, stabil hastalık %44,7, tüm hastalık kontrol oranı %70,5 olarak bulundu. Çalışmamızda objektif yanıt oranlarının orijinal çalışmaya göre artmadığı ancak hastalık kontrolünün aynı kaldığı gözlemlenmiştir. TAX 325 çalışmasında medyan progresyona kadar geçen süre (PFS) DCF kolunda, 5,6 ay, medyan genel sağkalım 9,2 ay olarak tespit edildi. Çalışmamızda ise medyan PFS 7,5 ay, medyan genel sağkalım 10,07 ay olarak bulundu. TAX325 ile karşılaştırıldığında mDCF protokolünün yanıt oranlarının en az standart tedavi dozları kadar etkin olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeni modifiye dozlarda verilen tedavi sonucunda doz redüksiyonu ile kür ertelemelerinin daha az oranda olması, düşük toksisite nedeni ile hastaların planlanan tedavilerini alabilmeleri, mDCF ile verilen kümülatif KT dozunun standart DCF'den düşük olmamasına bağlı olabileceği şeklinde düşünülmüştür. Bu sonuç DCF tedavi protokolünde doz modifikasyonu yapılmasının tedavi etkinliğinde azalmaya yol açmadığı, standart tedavi dozları kadar etkinlik elde edilebileceği şeklinde yorumlanabilir.

TAX 325 çalışmasında DCF kolunda hastalara verilen ortalama KT kür sayısı 6 kür olarak tespit edildi. Kür ertelenmesi oranı DCF kolunda %64 idi, kür ertelenmesinin en sık nedeni ise letarji idi. Doz redüksiyon oranlarına bakıldığında DCF kolunda %41 idi. Doz redüksiyonuna neden olan en sık neden gastrointestinal toksisiteler idi.

Çalışmamızda dozlar modifiye edilerek dosetaksel 60 mg/m², sisplatin 60 mg/m² 1. gün ve 5-FU 600 mg/m²/gün (1-5 gün arası) her 3 haftada bir olarak verildi. Hastalara büyüme faktörü ile primer profilaksi yapılmadı. Hastalara verilen KT kür sayısı ortalama 5 olarak tespit edildi. Kür ertelenmesi %15,3 hastada gerçekleşti. Kür ertelemesine en sık neden nötropeni idi. Doz redüksiyon oranlarına bakıldığında %9,5 hastada doz redüksiyonu yapıldı. Doz redüksiyonuna en sık neden nötropeni idi. TAX 325 çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında KT doz redüksiyonu (%41 vs %9,5) ve kür erteleme (%64 vs %15,3) oranları çalışmamızda daha düşük oranda bulunmuş, bu sonucun mDCF protokolünde verilen dozların daha tolerabl sınırdan olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

TAX 325 çalışmasının grade 3-4 hematolojik toksisiteleri oranlarına bakıldığında; grade 3-4 nötropeni %82, anemi %18, trombositopeni %8 olarak bulundu. Nötropenik ateş oranı ise %29 idi. Çalışmamızda ise grade 3-4 nötropeni %26,3, anemi %8,9, trombositopeni %3,2 olarak bulundu. Febril nötropeni oranı ise %3,7 olarak tespit edildi. TAX 325 çalışmasında grade 3-4 hematolojik olmayan toksisiteler oranlarına bakıldığında; bulantı %14, kusma %14, diyare %19 idi. Çalışmamızda ise grade 3-4 bulantı %1,1, kusma %0,5 olarak tespit edilmiş, grade 3-4 diyare ise tespit edilmemiştir. Bu sonuç çalışmamızda toksisite sonuçlarının retrospektif olarak toplanmasına bağlı olabileceği gibi tedavinin daha düşük dozlarda kullanılmasındanda kaynaklanıyor olabilir.

TAX 325 çalışmasında DCF kolunda tedaviye bağlı toksik ölüm %2,7 hastada görüldü. Çalışmamızda ise tedaviye bağlı toksik ölüm gerçekleşmedi. Bu sonuç diğer toksisitelerde olduğu gibi mDCF'nin daha tolerabl dozlarda olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuçta TAX 325 çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında ortalama kür sayıları, TAX 325 de 6, çalışmamızda 5 olarak tespit edildi. Kür erteleme oranlarına bakıldığında TAX 325 de %64, çalışmamızda %15,3 olarak tespit edildi. Doz redüksiyon oranlarına bakıldığında TAX 325 de %41, çalışmamızda %9,5 olarak tespit edildi. Çalışmamızda büyüme faktörü ile primer profilaksi yapılmamıştır, komplike nötropeni % 3,7 hastada görülmüştür. TAX 325 çalışmasında ise çalışmanın dizaynında primer profilaksi planlanmamış ancak ilk kürden sonra grade 3-4 nötropeni gelişen veya hayatı tehdit edici enfeksiyon gelişen hastalara sekonder profilaksi yapılmıştır, büyüme faktörü profilaksisi yapılmaksızın komplike nötropeni oranı %27, sekonder profilaksi ile komplike nötropeni oranı %12 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda büyüme faktörü ile primer profilaksi yapılmaması tedavi maliyeti açısından düşünüldüğünde daha maliyet etkin sonuçlara neden olmaktadır.

Metastatik mide kanserinde mDCF tedavisi konusunda yurtdışı çalışmaları dışında ülkemizde de çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Özdemir ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada mDCF tedavisi verilen metastatik mide kanserli hastalarda tedavi etkinliği ve toksisiteleri değerlendirilmiş, çalışmada dozlar dosetaksel 60 mg/m² 1. gün, sisplatin 60 mg/m² 1. gün ve 5-FU 600 mg/m²/gün (1-5 gün arası) her 3 haftada bir olarak verildi (180). Hastalara büyüme faktörü ile primer profilaksi yapılmadı. Toplam hasta sayısının 37 olduğu çalışmada, tam yanıt %5,4, parsiyel yanıt %21,6, stabil hastalık %37,9 olarak tespit edilmiş. PFS 6,7 ay, genel sağkalım 10 ay olarak bulundu. Çalışmanın grade 3-4 hematolojik toksisite değerlendirmesinde ise nötropeni %8,1, anemi %5,4, trombositopeni %0 oranında tespit edildi. Hematolojik olmayan toksisiteleri ise bulantı %5,4, kusma %0, diyare %5,4 olarak tespit edildi.

İstanbul Üniversitesi'nden Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mDCF tedavisinin standart DCF kadar etkin olabileceğinden bahsetmektedir. İnoperabl veya metastatik mide kanserli 54 hastaya mDCF rejimi uygulandı (156). Kemoterapi dozları dosetaksel 60 mg/m², sisplatin 60 mg/m² 1. gün ve 5-FU 600 mg/m²/gün (1-5 gün arası) her 3 haftada bir olarak verildi. Hastalara büyüme faktörü ile primer profilaksi yapılmadı. Çalışmanın sonuçlarında PFS 6,8 ay, genel sağkalım 10,7 ay

olarak bulundu. Toksikite değerlendirmesinde grade 3-4 n6tropeni %4, anemi %11 tespit edildi. Grade 3-4 bulantı- kusma %15 hastada g6r6ld6, sonuç olarak modifiye rejimin orijinal rejim kadar etkin ve yan etkilerinin daha tolerabl olduğu belirtildi.

Dicle 6niversitesinden İnal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise metastatik mide kanserli 107 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada mDCF ile standart DCF rejimleri karşılaştırıldı (121). Dozlar; mDCF kolunda dosetaksel 60 mg/m², sisplatin 60 mg/m² 1. g6n ve 5-FU 600 mg/m²/g6n (1-5 g6n arası) her 3 haftada bir olarak verildi. Standart DCF kolunda dosetaksel 75 mg/m², sisplatin 75 mg/m² 1. g6n ve 5-FU 750mg/m²/g6n (1-5 g6n arası) her 3 haftada bir olarak verildi. Standart DCF koluna 85 hasta, mDCF koluna 22 hasta alındı. Toksikite sonuçları değerlendirildiğinde grade 3-4 n6tropeni standart DCF kolunda %48,2, mDCF kolunda %13,6 (p=0,003) olarak tespit edildi. Çalışmada toksikite değerleri açısından metastatik mide kanserinde birinci basamakta mDCF rejiminin standart DCF protokol6ne g6re daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

Yukarıdaki t6m diğer mDCF çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu olarak mDCF kemoterapisinin en az standart dozlar kadar etkin olduğu ve toksikite değerlerinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak metastatik mide kanseri k6r şansı olmayan bir hastalıktır, tedavide temel amaç palyasyon ve yaşamı uzatmak olmalıdır.

Tedavi rejimlerinde etkinlik kadar toksisitede 6nemlidir. Çalışmamızda mDCF kemoterapi protokol6n6n daha az toksikite ile en az standart DCF kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda metastatik mide kanserli hasta grubunda uyguladığımız modifiye dozlarda DCF kemoterapisinin yanıt oranlarının standart DCF rejimi kadar iyi olduğu ve grade 3-4 yan etki profilinin daha düşük ve tolere edilebilir olduğu sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen 4. kanser türüdür ve kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Mide kanseri prognozu kötü bir hastalıktır. Prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri hastalığın evresidir. Erken evrelerde opere olan hastalarda prognoz daha iyi olmasına rağmen olguların %60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Tedavide cerrahi, kemoterapi (KT), kemoradyoterapiden (KRT) oluşan multidisipliner bir tedavi yaklaşımı uygulanır. Taksan grubu kemoterapötiklerin metastatik mide kanserinde monoterapide etkinliği kanıtlandıktan sonra kombinasyon tedavisi olarak kullanımı denenmiştir. TAX 325 çalışması ile metastatik mide kanserinde DCF (dosetaksel-sisplatin-Fluourasil) protokolünün etkinliği gösterilmiş ancak toksisite yüksekliği vurgusu yapılmıştır. Yüksek toksisite oranları nedeni ile modifiye dozlarda DCF protokolleri denenmiştir. Tezimizde ANEAH Tıbbi Onkoloji polikliniğince takipli metastatik mide kanseri tanısı olan hastalarda modifiye DCF (mDCF) kemoterapisine yanıt ve toksisite oranları, standart DCF kemoterapisine ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak mDCF tedavisi standart DCF ile benzer etkinlik gösterdiği ve toksisite profilinin daha iyi olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Metastatik mide kanseri, modifiye DCF, toksisite.

ABSTRACT

Across the worldwide, gastric cancer remains the 4th most common cancer. The gastric cancer is the second leading cause of cancer related deaths. The prognosis of gastric cancer is worse. One of the most important factors that decide the prognosis is stage of the gastric cancer. When the patients operated in early stages of disease, better prognosis is obtained. However, at the time of diagnosis 60 %of the cases are inoperable. The treatment of gastric cancer is multidisciplinary, which includes surgery, chemotherapy and chemoradiotherapy. It has been demonstrated that taxane monotherapy was effective in treatment of advanced gastric cancer. After that discovery, taxanes were investigated as a part of combination regimens. In TAX 325 trial, DCF (dozetaxel-sisplatin-Fluorouracil) regimen was effective in treatment of patients with advanced gastric cancer. However, the trial emphasized that DCF had high toxicity profile. Due to high toxicity rates, modified dose DCF regimens were investigated. In this thesis, we retrospectively compared the standard dose DCF regimen with modified DCF (mDCF) regimen in patients with advanced gastric cancer who admitted to Medical Oncology Department of Ankara Education and Research Hospital. In current study, we demonstrated that mDCF regimen had similar efficacy with better toxicity profile compared to standard dose DCF regimen.

Key Words: Advanced Gastric Cancer, modified DCF, toxicity.

7. KAYNAKLAR

- 1- Sung Chul Park and Hoon Jai Chun, Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer: Review and Update of Current Practices, Gut and Liver. 2013;7(4):385-93
- 2- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics CA Cancer J Clin 2011;61(2): 69-90, [PMID: 21296855]
- 3- Türkiye sağlık istatistikleri. Türk Tabipleri Birliği Yayınları. Birinci baskı. 2005;60-61.
- 4- Őengelen M. Türkiye’de kanser istatistikleri (Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü; 2002.
- 5- Yalcin S. Gastric cancer in Turkey- a bridge between west and East. Gastrointestinal Cancer Res 2009;3(1):29-32.
- 6- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2002;55(2):74-108.
- 7- Akdogan RA, Aslan M, Özden A. Mide Tümörleri. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2002;107-12.
- 8- Göksel S. Mide Kanserinde etyoloji, patogenezi ve patoloji. Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1998:181-86.
- 9- Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, et al. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control 1999;10(1):77-83. [PMID: 10334646]
- 10- Dunn JE. Cancer epidemiology in populations of the United States—with emphasis on Hawaii and California—and Japan. Cancer Res 1975;35 (11 Pt. 2):3240-45. [PMID: 1192400]
- 11- Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. Cancer Res, 1975. 35(11 Pt. 2): p. 3460-63.

12- Waterhouse J, Muir C, Correa P, et al. Cancer incidence in five continents. 1976, IARC Scientific International Agency for Research on Cancer.

13- Coggon D, Barker DJ, Cole RB et al. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst*, 1989. 81(15): p. 1178-82.

14- La Vecchia, C, Negri E, D'Avanzo B, et al. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer*, 1990, 62(1): p. 136-37.

15- Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10(2):75-83.

16- Huang XE, Tajima K, Hamajima N, et al. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer* 2000;38(1):30-36.

17- Bulay O, Mirvish SS, Garcia H, et al. Carcinogenicity test of six nitrosamides and a nitrosocyanamide administered orally to rats. *J Natl Cancer Inst* 1979;62(6):1523-28.

18- Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(1):89-104.

19- You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkirs Prev* 1996;5(1):47-52.

20- Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary habits, demographical, and socio-economical risk factors of the newly diagnosed gastric cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: An Endemic Upper Gastrointestinal Cancer Region. *Dig Dis Sci* 2009 Dec;54(12):2629-33.

21- Ye W, Chow WH, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121(6):1286-93. [PMID: 11729107]

22- Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2867-73. [PMID: 19427197]

23- Bertuccio P, Praud D, Chatenoud L, et al. Dietary glyceemic load and gastric cancer risk in Italy. *Br J Cancer* 2009;100(3):558-61. [PMID: 19190635]

24- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825-31. [PMID: 10080844]

25- Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC, et al. Gastric Cancer: a 25 year review. *Br J Surg* 1989;76(6): 535-40,

26- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54(3):209-41.

27- La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009;95(1):13-22.

28- Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165(12):1424-33.

29- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, liver Flukes and Helicobacter pylori. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994

30- Pelayo Correa, Jeanmarie Houghton. Carcinogenesis of Helicobacter Pylori, *Gastroenterology* 2007; 133(2):659–72.

31- An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341(8857):1359-62.

32- G. Nardone, A. Rocco, P. Malfertheiner, Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(3): 261–270.

33- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325(16):1127-31.

34-Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*, 2009. 101(3): p. 530-33.

35- Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):2995-3002.

36- Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006 1 ;106(7):1467-79.

37- Murphy G, Pfeiffer R, Camargo C, et al Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009;137(3):824-33.

38- Jacob P, Walsh L, Eidemuller M. Modeling of cell inactivation and carcinogenesis in the atomic bomb survivors with applications to the mortality from all solid, stomach and liver cancer. *Radiat Environ Biophys* 2008;47(3):375-88. [PMID: 18481074]

39- Tarbl NJ, Gelber RD, Weinstein HJ: Sex differences in second cancer after Hodgkin disease in childhood. *Lancet* 1993, 341(8858): 1428-30.

40- Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol*, 1996. 23(3): 281-91.

- 41- Arid I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953;1(4814):799-801.
- 42- Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172(11):1280-85.
- 43-Hsing AV, Hansson, Mc Laughlin, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*, 1993. 71(3):745-50.
- 44- Zhang L, Leke WJ, Sen WC, et al. Serum micronutrients in relation to pre-cancerous gastric lesions. *Int J Cancer*, 1994. 56(5):650-4.
- 45- Hemminki K, Sundquist J, Ji J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer*, 2007. 96(8):1272-7.
- 46- Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A et al. Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer*, 2004. 91(5):929-34.
- 47- Stadlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20(12):2195–2208.
- 48- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(22):1680-87
- 49- Moss S.F. Review article: cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(1):91–109.
- 50- Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, et al. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90(12):2152-59
- 51- Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(7):1209-16.

52- Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenterol 2005;11:791-96.

53- Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropathy. Clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 1991;15(6):577-85.

54- Meister H, Holubarsch C, Haferkamp O, et al. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma a histotopographical study. Pathol Res Pract 1979;164(3):259-69.

55- Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. Hum Pathol 1994;25(10):994-1005.

56- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;71(2):127-164.

57- Busuttil RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(2):193-201.

58- Edward CH, Perez CA, Brady WL. Principles and Practice of Radiation Oncology, Lippincott Williams and Wilkins, fifth edition, 2004:267-75.

59- Weidner N. Modern Surgical Pathology. 2009:673-718.

60- Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. Lancet. 1997;349(9067):1725-1729.

61- American Joint Committee on Cancer(AJCC), TNM Staging Classification for Carcinoma of the Stomach (7th ed., 2010).

62- Chandrasoma P. Gastrointestinal Pathology. Appleton&Lange. 1999:105-144.

63- Zininger MM, Collins WT. Extension of Carcinoma of the Stomach into the Duodenum and Esophagus. *Ann Surg* 1949;130(3):557-66. [PMID: 18148264]

64- Borrmann R. Geschwülse des Magens. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie IV/I*. Berlin: Julius Springer; 1928:68-87

65- Laurén P. The Two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49. [PMID: 21411630]

66- Inberg MV, Laurén P, Vuori J, et al. Prognosis in intestinal-type and diffuse gastric carcinoma with special reference to the effect of the stromal reaction. *Acta Chir Scand*. 1973;139(3):273-8.

67- Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparasion between studies from high- and low-risk areas. *Cancer*. 1993;71(10):2926-2933.

68- Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook (4th ed.). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2006:205-240.

69- Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. *World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon. 2000:37- 52.

70- Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990;65(5):1255-60. [PMID: 2302674]

71- Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; 36(12):1080-84.

72- Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348(9021):150-54. [PMID: 8684154]

73- Roderick P, Davies R, Raftery J, et al. Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003;10(3):148. [PMID: 14561268]

74- Mason J, Axon AT, Forman D, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(3):559-68. [PMID: 11876711]

75- Bytzer P. Endoscopic follow-up study of gastric ulcer to detect malignancy: is it worthwhile? *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1193.

76- The role of endoscopy in the management of the patient with peptic ulcer disease. Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1988; 34(3):21-22.

77- Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(5): 708-13.

78- The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. 12 edition. Tokyo. Japanese Research Society for Gastric Cancer. 1993;125-28.

79- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-74.

80- Sayegh ME, Sano T, Dexter S, et al. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer* 2004;7(3):140-48. [PMID: 15449201]

81- Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, et al. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3647-50. [PMID: 14512396]

82- Aurello P, D'Angelo F, Rossi S, et al. Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and review of the literature. *Am Surg* 2007;73(4):359-66. [PMID: 17439029]

83- Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):317-28. [PMID: 17094022]

84- Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, et al. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg* 2003;27(3):330-33. [PMID: 12607061]

85- Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1(2):125-133. [PMID: 11957056]

86- Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):775-84. [PMID: 12374661]

87- Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol* 2009;20(5):897-905. [PMID: 19179553]

88- American Joint Committee on Cancer Staging of Gastric Cancer, 2010- Definition of Tumor, Nodes, Metastasis [AJCC / UICC 7th edition]

89- Sökücü N. Mide Kanserinin Tanısı ve Cerrahi Tedavisi. Sindirim Sistemi Kanserleri. İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1998:217-29.

90- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980;69(4):491-97. [PMID: 7424938]

91- Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. World J Gastroenterol 2008;14(8):1149-55. [PMID: 18300338]

92- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al., Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg, 1993. 218(5):583-92.

93- George Blumer. Classic articles in colonic and rectal surgery. Dis Colon Rectum 1980;23(6):445-48.

94- Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. Br J Surg 1992;79(12):1364-66. [PMID: 1336701]

95- Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. Am J Surg 1979;138(5):703. [PMID: 386813]

96- Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al., Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. Medicine (Baltimore), 1979. 58(5):377-84.

97- Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. Gastroenterology, 1980;78(4):749-56.

98- Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. Oncology 1999;57(1):55-62. [PMID: 10394126]

99- Park SH, Ku KB, Chung HY, et al. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008;40(1):16-21. [PMID: 19688060]

100- Karpeh MS, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(7):650-56.

101- Sadowski DC, Rabeneck L. Gastric ulcers at endoscopy: brush, biopsy or both. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(4):608-13.

102- Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not. *Acta Cytol*. 1991;35(2):195-198.

103- Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009;100(3):205-14. [PMID: 19530124]

104- Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2000;35(5):326-31.

105- Tsenduren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(1):43-47.

106- Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T, et al. Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(5):297-302.

107- Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005;103(11):2383-90.

108- Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):449-55.

109- Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006;26(1):143-156.

110- Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):183-88

111- Halvorsen RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996;23(3):325-35.

112- Motohara T, Semelka RC. MRI in staging of gastric cancer. *Abdom Imaging*. 2002;27(4):376-83.

113- Viste A, Eide GE, Halvorsen K. The prognostic value of Lauren histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1986;12(2):135-41.

114- Wu CY, Chen JT, Chen GH, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer: a clinicopathological analysis. *Hepatogastroenterology* 2002;49(47):1465-68.

115- Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002;131(1):85-91

116- Salvon-Harman IC, Cady B, Nikulasson S, Khet et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994;129(4):381-89.

117- Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after R0 surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):633-36.

118- Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, et al. Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J. Cancer* 2000;83(8):986-91.

119- Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73(3):550-55.

120- Moriguchi Y, Maehara Y, Korenaga D, et al. Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1993;52:119-23.

121- A. Inal, M. A. Kaplan, M. Kucukoner, et al. doetaksel and sisplatin Plus Fluorouracil Compared With Modified doetaksel, sisplatin, and 5-Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Analysis of Single Institution. *Neoplasma* 2012;59(2):233-36.

122- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Surgical treatment of gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 1996;23(3):360-368.

123- Topuz E. Mide kanserinde kemoterapi. Topuz E, Aykan NF(edi). *Sindirimi Sistemi Kanseri*. İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1998:230-43.

124- Bozetti F, Marubini E, Bonfati G, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group *Ann Surg* 1997;226:613-20

125- Bozetti F, Marubini E, Bonfati G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group *Ann Surg* 1999;230:170-8.

126- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(5):453-62.

127- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(4):309-15. [PMID: 16574546]

128- Serlin O, Keehn RJ, Higgins GA, et al. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. *Cancer* 1977;40:1318-29.

129- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-47.

130- Zahra Kassam, Gina Lockwood, Catherine O'Brien. Conformal Radiotherapy in the Adjuvant Treatment of Gastric Cancer: review of 82 cases; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006. 65 (3):713-19.

131- Gunderson LL. Gastric Cancer – Patterns of Relapse After Surgical Resection: *Seminars in Radiation Oncology* 2002. 12(2):150-61.

132- Christopher G. Willet. Results of Radiation Therapy in Gastric Cancer: *Seminars in Radiation Oncology* 2002;12 (2):170-175.

133- Leonard L. Gunderson, Matthew D. Callister. Localized Gastric or Gastroesophageal Cancer – Chemoradiation Is a Pertinent Component of Adjuvant Treatment for Patients at High Risk of Relapse: *Gastrointestinal Cancer Research* 2009;3(2);26-32.

134- Eric K. Hansen, Mack Roach. *Handbook of Evidence-based Radiation Oncology*.2010.

135- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357(18):1810-20. [PMID: 17978289]

136- Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-sisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1818-28. [PMID: 8656250]

137- Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, et al. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-lökoverin in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2006;17(9):1404. [PMID: 16788003]

138- Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3953-58. [PMID: 16921048]

139- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20. [PMID: 16822992]

140- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):4510.

141- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315-21. [PMID: 22226517]

142- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 303;(17):1729-37.

143- Buyse ME, Pignon J. Meta-analyses of randomized trials assessing the interest of postoperative adjuvant chemotherapy and prognostic factors in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):4539.

144- Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):929-34. [PMID: 9869212]

145- Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989;60(5):739-44. [PMID: 2508737]

146- Gunderson L, Willet G, Harrison B, et al. *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999.

147- Abe M, Takahashi M, Ono K, et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1431-33. [PMID: 3198440]

148- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30. [PMID: 11547741]

149- Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 2011;29(15):abs 4003

150- Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30(3):268-73

151- Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(4):233-48. [PMID: 14648781]

152- Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2702-13. [PMID: 17653801]

153- D. Roth, J. Ajani. dozetaksel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2003;(Supplement 2):ii41-44

154- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(3):CD004064. pub3.

155- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doksorubisin, and ^{Metotreksat} in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72(1): 37–41.

156- S. Keskin I, Yıldız F, Sen F, et al. Modified DCF (mDCF) regimen seems to be as effective as original DCF in advanced gastric cancer (AGC) *Clin Transl Oncol* DOI 10.1007/s12094-012-0942-8.

157- Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58(3):191–97.

158- Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal and esophageal cancer. *Cancer* 2006;107:221–31.

159- Cunningham D, Okines AF, Ashley S, et al. Capecitabine and oksaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46. [PMID: 18172173]

160- Kang Y-K, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/sisplatin versus 5-fluorouracil/sisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-73. [PMID: 19153121]

161- Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oksaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543–48.

162- Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oksaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:658–63.

163- De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase II study of biweekly oksaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005;92(9):1644–49.

164- Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al. Phase II study of weekly oksaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005;93(2):190–94.

165- Kim DY, Kim JH, Lee SH, et al. Phase II study of oksaliplatin, 5-fluorouracil and lökoverin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14(3):383–87

166- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluouracil, lökoverin plus either oksaliplatin or sisplatin: a study of the arbeitgemeinschaft internistische onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435–42.

167- Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;277(5698):665-67.

168- Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(4):288-91.

169- Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, et al. Clinical toxicities encountered with paklitaksel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20(3):1-15.

170- Lubejko BG, Sartorius SE. Nursing considerations in paklitaksel (Taxol) administration. *Semin Oncol* 1993;20:26-30.

171- Arbusk SG, Canetta R, Onetto N, et al. Current dosage and schedule issues in the development of paklitaksel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20:31-39.

172- Eric Van Cutsem. The Treatment of Advanced Gastric Cancer: New finding on the activity of the taxanes. *The Oncologist* 2004;9 (suppl 2):9-15.

173- Vanhoefer U, Wilke H, Harstrick A et al. Phase II study of dosetaxel as second line chemotherapy (CT) in metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1163 (Abstr).

174- Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R et al. Late phase II clinical study of RP56976 (dosetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25(12):1915–24.

175- Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N, et al. dosetaxel in advanced gastric cancer-review of the main clinical trials. *Acta Oncol* 2003;42(7):693-700. [PMID: 14690154]

176- Cervantes, D. Roda, N. Tarazona, et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(1):60–67.

177- Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, et al. Late phase II study of irinotekan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994;21:1033–38.

178- Kohne CH, Catane R, Klein B, et al. irinotekan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer* 2003;89(6):997–1001.

179- Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A phase II trial of irinotekan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2005;50(12):2218–23

180- Ozdemir NY, Abali H, Oksüzöğlü B, et al. The efficacy and safety of reduced-dose dosetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in the first-line treatment of advanced stage gastric adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2010;27(3):680-84.

181- Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and lükoverin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotekan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study – FFCO 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319–28.

182- Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. In: Itzhak A, editör. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health; 2011:947

183- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903–09.

184- Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9(3):215–21.

185- Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6(2):199-208.

186- Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose ^{Metotrekstat}, fluorouracil, and doksorubisin versus etoposide, lükoverin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2648. [PMID: 10894863]

187- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21(1):54. [PMID: 12506170]

188- Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of cisplatin/S-1 With cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced

Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-53. [PMID: 20159816]

189- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of doxorubicin and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-97. [PMID: 17075117]

190- Shah MA, Stoller R, Shibata S, et al. Random assignment multicenter phase II study of modified doxorubicin, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (G-CSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). Poster session A Cancers of Esophagus and stomach abstract:46 *J Clin Oncol* 2010;28.

191- Q-Chen XL, Chen XZ, Yang C, et al. doxorubicin, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e60320, doi: 10.1371/journal.pone.0060320.

192- Roth AD, Maibach R, Martinelli G et al. doxorubicin (Taxotere)–cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol* 2000;11:301–06.

193- Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15(12):1773-81. [PMID: 15550582]

194- Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450, [PMID: 18558665]

195- Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996-2004. [PMID: 11956258]

196- Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007;19(1):85-89. [PMID: 17309856]

197- Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19(9):1523-29.

198- Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.

199- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.

200- Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Setuksimab plus oksaliplatin/lökoverin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010;102(3):500, [PMID: 20068568]

201- Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: a randomized, double blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:18(suppl):LBA4007.

202- Ohtsu A, Van Cutsem E, Shah M, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968-76.

203- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, l koverin, and oksaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697–705.

204- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, l koverin, and irinotekan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706–13.

205- Wadell TS, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oksaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric c ncer (REAL3). *J Clin Oncol* 2012;30:18. Suppl. LBA4000

206- Bang Y, Kang Y, Kang W, et al. Preliminary results from a phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer Suppl*, 2007;5:272-78.

207- Sun W, Powell W, O'Dwyer P, et al. A phase II study: Combination of sorafenib with dosetaksel and sisplatin in the treatment of metastatic or advanced unresectable gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (ECOG 5203). *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):2947-51.

208- Van Cutsem E, Yeh K-H, Bang Y-J, et al. Phase III trial of everolimus in previously treated patients with advanced gastric c ncer: GRANITE-1. *J Clin Oncol* 2012;30, Suppl. 4; abstr LBA3.

209- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8(2):163-68.

210- Nishiyama M, Wada S. dosetaksel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12(3):132-41.

211- Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al: Randomised comparison of fluorouracil, epidoksorubisin and ^{Metotreksat} (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:58-91.

212- Hawkins R, Cunningham D, Soerbye H, et al: Randomized phase II trial of dosetaksel plus irinotekan v dosetaksel plus 5-fluorouracil in patients with untreated advanced gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:257(abstr 1032).

213- Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(4):431-40.

214- Bang YJ, Kang WK, Kang YK, et al: dosetaksel 75 mg/m² is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: A phase II trial. *Jpn J Clin Oncol*.2002;32:248-54.

215- Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, et al: PhaseII trial of dosetaksel (Taxotere®) in patients withadenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Med Oncol*. 1996;13(2):87-93.

216- Graziano F, Catalano V, Baldelli AM, et al: A phase II study of weekly dosetaksel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2000;11(10):1263-66.

217- Mai M, Sakata Y, Kanamaru R, et al: A late phase II clinical study of RP56976 (dosetaksel) in patients with advanced or recurrent gastric cancer: A Cooperative Study Group trial (group B). *Jpn J Cancer Chemother*. 1999;26:487-96.

218- Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, et al: Frontline treatment of advanced gastric cancerwith dosetaksel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): A phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:341-44.

219- Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al: dosetaksel (Taxotere™) in advanced gastric cancer: Results of a phase II clinical trial. Br J Cancer. 1994;70(2):380-83.

220- Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, et al: Combination chemotherapy with dosetaksel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. Ann Oncol 12:47-51, 2001

221- Constenla M, Garcia-Arroyo R, Lorenzo I, et al: dosetaksel, 5-fluorouracil, and lükoverin as treatment for advanced gastric cancer: Results of a phase II study. Gastric Cancer 2002;5:142-47.