

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ MİDE KANSERİNDE
POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİNİN
SAĞKALIMA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ö. Özüm POLAT

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa BENEKLİ**

**ANKARA
2011**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

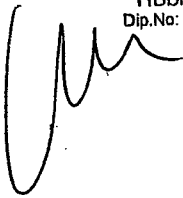
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

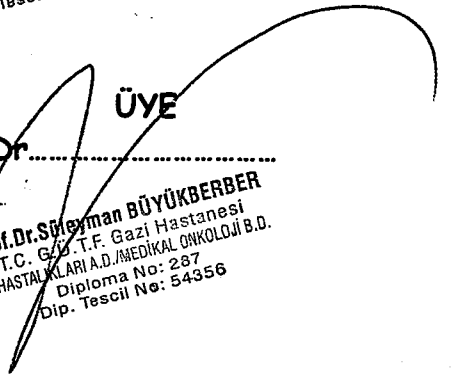
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.....

Prof. Dr. Mustafa BENEKLİ
T.C. G. Ü. T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D./MEDİKAL ONKOLOJİ B.D.
Diploma No: 92-092-058
Dip. Tescil No: 64893

ÜYE
Prof. Dr..... Dr. Uğur COŞKUN
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Öğrt. Üyesi
Dip.No: 94-011-060 Dip.Tes.No: 70047



ÜYE
Prof. Dr..... Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
T.C. G. Ü. T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D./MEDİKAL ONKOLOJİ B.D.
Diploma No: 287
Dip. Tescil No: 54356



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca kliniğinde çalışma şansını bulduğum eğitimimde büyük emeği olan, tecrübesi ile bize örnek olan, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, ufkumu genişleten, iş disiplini, çalışma azmini ve insani yönünü örnek aldığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Benekli'ye,

Tez çalışmamın hazırlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve yazılmasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr.Bülent Çetin'e

Hayatım boyunca bana hep destek olan ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme,

Her zaman yanımda olan, sevgili eşim Ersin Polat'a, hayatımıza katılarak yaşamı anlamlandıran, tüm sıkıntıları unutturan canım, biricik oğlum Armanç'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ö. Özüm POLAT

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etiyoloji ve patogenezi.....	3
2.2. Patoloji.....	7
2.3. Erken mide kanseri	12
2.4. İlerlemiş mide kanseri.....	13
2.5. Mide kanserinin yayılım yolları	14
2.6. Klinik	14
2.7. Tanı	16
2.8. Tümör belirleyicileri	17
2.9. Prognostik faktörler	18
2.9.1. Cerrahi tedavi.....	18
2.9.2. Tümörün evresi.....	18
2.9.3. Tümörün histopatolojik derecesi	19
2.9.4. Primer tümör lokalizasyonu	19

2.10. Evreleme.....	19
2.11. Tedavi	21
2.11.1. Cerrahi	22
2.11.1.1. Subtotal veya total gastrektomi.....	22
2.11.1.2. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu.....	22
2.11.2. Radyoterapi.....	23
2.11.3. Kemoterapi.....	23
3. HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Özellikleri.....	28
3.2. Adjuvan Tedavi Protokolü	31
3.3. İzlem	31
3.4. Klinik Cevap Değerlendirilmesi.....	32
3.5. İstatiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

RT	:	Radyoterapi
KT	:	Kemoterapi
HP	:	Helicobacter pylori
EMK	:	Erken Mide kanseri
CEA	:	Karsinoembriyojenik antijen
FUDR	:	Fluorodeoksiuridine
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
5-FUMe	:	5-Fluorourasil + Metil CCNU
ECF	:	Epirubisin + Cisplatin + 5-Fluorourasil
LV	:	Lökoverin
5-FU	:	5-Fluorourasil
EAP	:	Etoposide + Doksorubisin + Cisplatin
FAMtx	:	5-Fluorourasil + Doksorubisin + Metotreksat
ELF	:	Etoposide + Lökoverin + 5-Fluorourasil
FAM	:	5-fluorourasil + Doksorubisin + Mitomisin C
CFUFA	:	Cisplatin + 5-Fluorourasil + Folinikasil
DCF	:	Dosetoksel + Cisplatin + 5-Fluorourasil
CFU	:	Cisplatin + 5-Fluorourasil

NCI/NIH	:	National Cancer Institute/National Institutes of Health
rTNF	:	Rekombinant Tümör Nekroz Faktör
TNM	:	Tümör-lenf Nodu-Metastaz sınıflaması
ECOG	:	Eastern Cooperative Oncology Group
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
FOLFİRİ	:	Kalsiyum Folinat + Fluorourasil + İrinotekan
RTOG	:	Radiation Therapy Oncology Group
EORTC	:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECUFT	:	Epirubisin +Cisplatin + Urasil tegafur
OS	:	Genel Sağlıkım
PFS	:	Progresyonsuz Sağlıkım

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa No:**

Tablo 2.1.	Mide kanseri için risk faktörleri	4
Tablo 2.2.	Mide adenokarsinomlarında mikroskopik sınıflamalar.....	9
Tablo 2.3.	Mide Tümörlerinde TNM Evrelemesi	20
Tablo 2.4.	Mide Tümörlerinde Evreleme	21
Tablo 3.1.	ECOG performans skalası	29
Tablo 3.2.	Hastaların genel özellikleri.....	30
Tablo 4.1.	Kemoterapiye bağlı yan etkiler	36
Tablo 4.2.	Radyoterapiye bağlı yan etkiler.....	37
Şekil 4.1.	Tüm olgulara ait progresyonsuz sağkalım eğrisi.....	35
Şekil 4.2.	Tüm olgulara ait genel sağkalım eğrisi	36

ÖZET

Amaç: Opere edilebilir ve lokal ileri mide kanserinde postoperatif kemoradyoterapinin sağkalıma etkisinin retrospektif değerlendirilmesi planlandı.

Materyal ve Metod: Histopatolojik olarak kanıtlanmış 101 mide kanserli hasta çalışmaya alındı. Olguların 72'si erkek olup medyan yaş 58 idi (dağılım 33-85 yaş). Radyokemoterapi İntergrup-0116 çalışmasına göre uygulandı. Mide loju ve lenfatiklere 45 Gy, cerrahi sınır pozitif olan olgularda 50 Gy'nin üstünde radyoterapi dozu verildi.

Bulgular: Medyan sağkalım süresi 24 ay (dağılım 5-116 ay) bulundu. 5 yıllık genel sağ kalım oranı %55 bulundu. Olgularda lokal-bölgesel yineleme %11.9 hastada ve uzak metastaz %22.8 hastada gözlemlendi. %69 olguda gastrointestinal yan etki, %18 hematolojik toksite gözlemlendi.

Sonuç: Kemoradyoterapinin lokal kontrol üzerinde etkili olduğu, uzak metastazların kontrolünde ise uygulanan tedavi şemasının yetersizliği gözlemlenmiştir. Serimizde kemoradyoterapi toksitesi gözlemlenmiştir ama hastalar genelde iyi tolere etmişlerdir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, kemoradyoterapi, yan etkiler

SUMMARY

Study aim: Retrospective evaluation of efficacy and safety of postoperative concurrent chemoradiotherapy in operable and locally advanced gastric cancer.

Materials and method: 101 patients with histological diagnosis of gastric cancer were included in the study. Of the patients, 72% were male with a median age of 58 (range 33-85). Radiochemotherapy was applied according to intergroup -0116 study. Radiotherapy was administered to the gastric region including lymphatics at a dose of 45 Gy with greater than 50 Gy to the patients with positive surgical margin.

Findings: Median overall survival was 24 months (range 5-116 months). Five-year overall survival was 55%. Locoregional recurrences were observed in 11.9% of the patients, whereas 22.8% of the patients experienced distant metastases. Gastrointestinal side effects were seen in 69% and hematologic side effects were seen in 18% of the patients.

Conclusion: We have observed that chemoradiotherapy is effective on local control however, treatment was insufficient for the control of distant metastases. In our patients chemotherapy toxicity was observed as expected, but the patients were able to tolerate the toxicity.

Key words: Gastric cancer, chemoradiotherapy, side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserleri tüm dünyada halen en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Batı ülkelerinde azalan sıklığına rağmen, ülkemizde ve Asya ülkelerinde halen önemli sağlık sorunudur. Mide kanseri oluşumunda rolü olan sebepler arasında, çevresel, genetik, ailesel faktörlerin yanısıra, helicobakter pylori (Hp) ve beslenme alışkanlıkları yer almaktadır (1,2).

Mide kanseri, insidansı azalmakla birlikte genellikle ileri evrelerde teşhis edildiği için kanser ölümleri arasında önemli yer tutar. Kanser tedavisinde erken teşhis ve tedavi prognozunu iyi olmasını sağlar. Bu yüzden mide kanseri için risk altındaki hastaları belirlemek ve takip etmek tedavi başarısını artıracaktır.

Mide kanserleri erken evrelerde ya belirti vermezler ya da çok belirsiz semptomlarla seyrederek. Bu durum erken tanıyı zorlaştırır. Daha ileri aşamada şişkinlik, yutma güçlüğü, epigastrik ağrı veya erken doyma hissi ortaya çıkar. Bu nedenle hastaların tüm şikayetleri araştırılmalıdır. Teşhis edilen vakalarda cerrahi ile kür şansı çok yüksektir.

Tedavisinde, cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadır. Erken mide kanserlerinde (tümör mukoza ve submukozada sınırlı) tek başına cerrahi ile kür şansı vardır (3). Küratif cerrahi sonrası mide kanserinde adjuvan radyoterapi ve kemoterapi ile sağkalım oranları artmaktadır. Metastatik evrede KT palyatif amaçlı uygulanmaktadır.

Genel olarak mide kanserleri artık KT'ye duyarlı kanserler arasında yer almaktadır (4,5).

Mide kanserinde lenf nodu metastazı, histopatolojik tip, uygulanan küratif cerrahi, cinsiyet, tümör derecesi gibi bazı faktörler prognozla ilişkili bulunmuştur (6,7). Fakat mide kanserine spesifik tanı, takip ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç tespit edilememiştir (8,9).

Küratif cerrahi rezeksiyonu takiben mide mukozasına sınırlı tümörü olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %85-90 iken, T4 ve lenf nodu pozitifliği olan olgularda lokal ve bölgesel başarısızlık oranı %50-60 ve 5 yıllık sağkalım oranı %15-20'dir. Radikal cerrahi erken evre hastalıkta tek başına tercih edilirken, lokal ileri hastalığı olan hastalarda lokal bölgesel kontrolü ve sağkalımı arttırmak için radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi tedavi yöntemlerinin eklenmesi gündeme gelmiştir. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2003 – 2010 yılları arasında postoperatif kemoradyoterapi uygulanan mide kanserli olguların tedavi sonuçları değerlendirilmiş, yeni literatür verileri ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etyoloji ve patogenezi

Mide kanserleri, tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Dünyada yıllık 750,000 yeni vaka ve 500,000'den fazla ölümlle sonuçlanan en yaygın ikinci malignitedir. Görülme sıklığı bölgeden bölgeye büyük oranda değişir. Japonya, Şili, Finlandiya, Kostarika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde sık görülür. Batı Avrupa, Yeni Zelanda, Avustralya daha nadir görüldüğü ülkelerdir (1).

Mide kanserinin son yıllarda batı ülkelerinde sıklığının azaldığı bildirilmiştir (2,3). Mungan ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 1978'den 1998'e kadar olan dönemde ülkemizde mide kanserinin sıklığında azalma tespit edilmiştir (4). Japonya'da tüm kanser vakalarının yarısını oluşturan mide tümörleri, Türkiye'de akciğer ve meme tümörlerinin ardından kolorektal kanserlerden sonra en sık gastrointestinal sistem tümörü olarak yerini almaktadır (5).

Mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerden, düşük olduğu ülkelere göç eden insanlarda bu kanserin insidansında dikkate değer azalma tespit edilmektedir. Bu da yaşanan ülkenin çevresel faktörlerinin rol oynadığı gibi, göç eden popülasyonun da zamanla diyet alışkanlığını değiştirmesinin ve yeni toplumların yemek kültürlerine uymalarının da önemli rolü vardır (6,7).

Mide karsinomunun etyopatogenezi multifaktöryeldir (6). Bu konudaki çalışmalar epidemiyoloji, beslenme alışkanlıkları, mide mikroçevresindeki değişiklikler temelinde yoğunlaşmaktadır. Mide kanseri için risk faktörleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir (8,9).

Tablo 2.1. Mide kanseri için risk faktörleri

Risk faktörleri

Helikobakter pilori

Geçirilmiş mide operasyonları

Hereditör non-polipozis kolon kanseri

Mide adenomatöz polipleri

Diyet (tuzlu gıdalar, konserve)ler)

Kronik atrofik gastrit

Ebstein-Barr virüs enfeksiyonu

Pernisiyöz anemi

Genetik faktörler

A kan grubu

Sosyo ekonomik durum

Nitrit ve nitratlar

Sigara-alkol

Asbestoz (mesleki mazruziyet)

Mide kanseri 40 yaş altındaki insanlarda seyrek görülür. Kırk yaşının üstündeki bireylerde insidans giderek artar ve 70'li yaşlarda zirve oluşturur. Kadın/erkek oranı 1/2 gibidir. Kurşun, nikel, lastik ve asbest işçilerinde insidansın yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beyaz ırkta, A kan grubunda daha sık görülür (3,10).

Intestinal tip mide karsinomunun epidemik, diffüz tip karsinomun ise endemik olduğu saptanmıştır (8). Diyetle hayvansal yağ ve proteinlerin düşük oranda, kompleks karbonhidratların özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması, taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat alımı midede karsinom gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak sıralanmaktadır (7,10). Bir çalışmada İzlanda'da mide kanserinin tütsülenmiş balık tüketilen bölgelerde daha fazla olduğu ortaya konmuştur (8).

Mide mikroçevre değişiklikleri temelinde en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH'sının yükselmesi, midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerin ve otoimmünitinin (pernisyöz anemi) etkisi ile oluşan atrofik gastrit ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta, bu durum mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çeviren indirgeyiciler üretmektedir. Böylece, mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde metaplazi, displazi ve karsinom gelişmektedir (7,10).

Yüksek riskli toplumlarda en sık görülen mide karsinomu tipi intestinal tip karsinomdur. Bu tip mide karsinomlarının kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gibi mide patolojilerine sekonder olarak geliştiği genel olarak kabul edilen bir durumdur. Mide karsinomu riskinin yüksek olduğu toplumlarda Hp infeksiyonu çok sık görülmektedir (7,9,10). Yukarıda anlatılan çevresel diyet faktörlerinin karsinogenezdeki etkilerinin Helikobakter pilori ile arttığı düşünülmektedir.

Hp sadece mide yüzey epitelinin yüzeyindeki mukus içinde bulunmakta ve intestinal tip karsinom için prekürsör durum olarak kabul edilen metaplastik epitel yüzeyinde saptanmakla birlikte, ya bakteri tarafından üretilen çözünür ürünlerin ve/veya bakterinin oluşturduğu iltihabi infiltrasyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır. Hp ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan üreden serbest amonyak dönüşümüne neden olmaktadır. Amonyak etkisi ile hücre çoğalmasının uyarıldığı gösterilmiştir (7,10). Hp infeksiyonu olan bireylerde mide sıvısında askorbik asit düzeyinin infekte olmayan bireylere göre anlamlı oranda düşük olduğu, Hp eradikasyonundan sonra ise askorbik asit düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (7,10).

Askorbik asit başlıca antioksidan maddelerden biri olup DNA'yı oksidatif zararlardan korur ve böylece antikanserojenik bir rol üstlenir. Onkojenik potansiyeli olan nitrik oksit ve diğer radikaller amino asitleri deamine ederek DNA'da, p53 gibi supressör onkogenlerde mutasyona yol açabilirler (7,10). Bu etki ile epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon, transforme olmuş

hücrelerde de invazyon ve metastaz potansiyelini sağlayacak mutasyonlar gelişebilir (7,10).

Mide kanseri için zemin oluşturan durumlar ve prekanseröz lezyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, Menetrier hastalığı, intestinal metaplazi, kronik peptik ülser, parsiyel mide rezeksiyonu sonrası geriye kalan mide kısmı, neoplastik olmayan mide polipleri, mide adenomları, ağır epitelyal displazi sayılabilir (7,10).

Mide karsinomunda genetik eğilim ve genetik geçiş az da olsa tanımlanmıştır. Kan grubu A olan kişilerde normal popülasyona göre mide kanseri riskinin yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (7). Ailevi kanser sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu olan aile bireylerinde mide karsinomu görülmektedir (7,10). Mide karsinomlarının %60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır (7,10).

2.2. Patoloji

Mide neoplazmalarının çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur (%95). Geri kalan %5'in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (6,8,10,16).

Adenokarsinomlar genellikle ülserle bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skirröz lezyon (%10) veya superfisiyal mukozal lezyon (%5) şeklinde oraya çıkabilir. Midedeki lezyonların 2 cm'den büyük olması, kenarlarının yüzeyden kalkık olması gibi özellikler malignite ihtimalini düşündürür (6,7,10)

Mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır (7). Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır.

Mide kanserinin iki morfolojik tipi vardır. Lauren sınıflaması karşılaştırmalı epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar için en iyi sınıflama olarak kabul edilmiştir. Mide kanserinin intestinal ve diffüz adenokarsinom olmak üzere iki tipi vardır (11).

Mide kanserinin başka sınıflamaları da vardır (12) (Tablo 22.).

Tablo 2.2. Mide adenokarsinomlarında mikroskopik sınıflamalar

<i>Lauren</i>	<i>Ming</i>	<i>Jass</i>	<i>Mulligan</i>	<i>WHO</i>	<i>Japon Araş. Gr.</i>
İntestinal	Ekspansiv	İntestinal	İntestinal hücreli	Papiller tübüler Müsinöz	Diferansiye papiller tübüller müsinöz
Diffüz	İnfiltratif	Gastrik	Müküs hücreli	Taşlyüzük hücreli	Az diferansiye taşlyüzük indiferansiye

Hastalığın histolojik sınıflamasında çeşitli öneriler olmasına rağmen sıklıkla sağkalım üzerine Lauren sınıflaması yeğlenmektedir. Lauren sınıflamasında intestinal tip karsinomda en belirgin özellik tümör hücrelerinin oluşturduğu bez yapıları olup, bu tipte müsin sekresyonu az görülür. Tümör çevre dokudan belirgin ve düzgün sınırla ayrılan kitleler oluşturur. Diffüz tipte ise, tümör hücreleri daha küçük ve üniform olup küçük ya da büyük solid kitleler oluşturur. Müsin daha sık görülür veya taşlyüzük hücreleri biçiminde hücre içi ya da müsin gölleri şeklinde hücre dışındadır. Tümör infiltratif bir büyüme gösterir (12).

İntestinal tip adenokarsinomun kronik gastrit zemininde intestinal metaplaziye uğramış gastrik müküs hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Yüksek riskli popülasyonda rastlanan bu kanser tipi daha iyi differansiye olmaya meyillidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde intestinal tip mide kanserine giderek daha az rastlanmaktadır. Bu durum muhtemelen diyet ve çevresel faktörlerdeki değişikliklere bağlıdır. İntestinal tip adenokarsinoma fazla miktarda tuzlu,

kurutulmuş, tütülenmiş, konserve, turşu ve koruyucu madde olarak nitrat içeren besinlerin tüketimi ile ilişkilidir. Alınan besinler gastrit ve gastrik atrofi oluşumuna sebep olur. Besinler üzerinden bakterilerin etkisiyle karsinojenik nitrojen bileşikleri meydana gelir. Bazı meyveler ve taze sebzelerin az tüketimi ile birlikte vitamin C, diğer vitaminler nitrozlanma işlemini inhibe eden antioksidanların eksikliği sonucunda mutajenik ve karsinojenik olaylar ortaya çıkar (13). İntestinal tip adenokarsinomanın diyetin yanı sıra Hp enfeksiyonu, pernisiyöz anemi, subtotal gastrektomi gibi değişmiş anatomi ilede ilişkisi vardır. İntestinal tip adenokarsinoma genelde 50 yaşından sonra görülür ve erkek/kadın oranı 2/1'dir (11).

Correa ve arkadaşları intestinal tip adenokarsinomanın doğal seyrini Kolombiya'da yüksek riskli bir grupta izlemişler ve malignite gelişmeden önceki mukozal değişiklikleri tanımlamışlardır. En başta normal mukuzada süperfisiyal gastrit gelişmekte (mukozanın lenfosit veya plasma hücreleri ile infiltrasyonu ve epitelde hafif değişiklikler) sonra sırası ile kronik atrofik gastrit (akut ve kronik inflamasyon ile birlikte bez yapılarında atrofi), intestinal metaplazi (mide içinde dağılmış yama tarzında intestinal epitelyum), displazi (artmış nukleus/sitoplazma oranı, artmış mitotik aktivite, polarite kaybı ve nukleer pleomorfizm) ve en sonunda intestinal tip adenokarsinom gelişmektedir (14).

Diffüz tip adenokarsinom normal gastrik müküs hücrelerinden köken alır. Risk faktörleri henüz çok az bilinmektedir. Kronik gastrit ile ilişkisiz olan bu tip andiferansiye olmaya meyillidir. Son 60 yılda diffüz tip adenokarsinom sıklığı

değişmemiştir. ABD’de mide kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Kan gurubu A olanlarda hafif artmış ilişki vardır. Hp enfeksiyonu ve kronik gastrit genellikle yoktur. Diffüz tip adenokarsinom daha erken yaşlarda görülür ve erkek/kadın görülme oranı eşittir (11).

Mide adenokarsinomlarında tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak anti-CEA, anti-epitelyal membran antijen ve anti-keratin antikorları ile pozitif reaksiyon görülmesi koşuldur. Bir adenokarsinomun midenin primer tümörü olduğunu destekleyen immünohistokimyasal destekleyiciler pepsinojen1, pepsinojen 2 ve kimosin gibi mide proteazlarıdır (6,7,10).

Mide kanseri, lokalizasyonu açısından genellikle 1/3 proksimal, 1/3 orta ve 1/3 distal olarak ayrılmaktadır. Ülkemizde mide kanserleri en sık 1/3 distal bölümde görülmekte, bunu 1/3 proksimal bölüm takip etmektedir. Midede aynı anda birden çok odakta karsinom gelişmesi de çok nadir bir durum değildir (15).

Mide kanserleri lokalizasyonları sırasıyla %55-60 pilor ve antrum civarı, %25 kardiya civarı, geri kalanıda mide korpus ve fundusudur. Küçük kurvatur %40, büyük kurvatur %12 oranında etkilenmiştir. Sonuçta en sık bölge antropilorik bölgenin küçük kurvatur bölümüdür (11).

2.3. Erken mide kanseri

İlk defa 40 yıl önce Japon araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır. Erken mide kanseri (EMK) lenf nodu metastazı yapmış olsun veya olmasın mukoza ve submukozaya lokalize kanserdir (17). EMK'nın üç tipi vardır (15):

TİP 1: Mukozadan kabarık, 0.5-2 cm büyüklüğünde, üzerinde yer yer eritem ve erozyonlar bulunan lezyonlardır. Çevre mukoza normaldir.

TİP 2A: Mukozadan kabarıklığı 0.5 cm'yi geçmeyen lezyonlardır. Mukoza üzerinde yer yer eritem ve erozyonlar mevcuttur. Çevre mukoza normaldir.

TİP 2B: Mukoza seviyesinde ve sadece renk solukluğu ile ayırt edilebilen lezyonlardır. Lezyonun sınırlarını tayin etmek ve tanımak çok zordur.

TİP 2C: Mukozaya oranla çökük ve ülser lezyonlardır. Lezyon çevresindeki mukozada papillerin aniden kesilmesi, kalınlaşması ve birbirleriyle kaynaşmaları karakteristiktir.

TİP 3: Beningn ülser tipindeki bir lezyondur ve sadece kıyılarında kanser dokusu vardır.

2.4. İlerlemiş mide kanseri

Submukoza altına kas tabakasına kadar veya daha fazla ilerlemiş tümörler için kullanılır. Gastrik mukozal displazi EMK için öncül lezyondur. EMK zaman içerisinde ilerlemiş mide kanserine dönüşür (11).

Mide kanserlerinde makroskopik, morfolojik sınıflama ilk kez 1926'da Borrmann tarafından yapılmıştır. Borrmann sınıflamasına göre polipoid, ülseratif, ülser, ve infiltratif, yaygın infiltratif olarak sınıflandırılır. Mide duvarının geniş bir bölgesi veya tüm mide malign bir tümör tarafından infiltre edilmiş olabilir. Sert ve kalınlaşmış mide, matara mide veya linitis plastika olarak adlandırılır. Dört tipi vardır (12):

TİP 1: 2 cm'den büyük, polipoid, karnabahar şeklinde bir lezyondur. Lezyon üzerindeki mukoza fragil, eritemli yer yer erozyone ve ülser olabilir. Lezyonun tabanı infiltredir.

TİP 2: Molar diş manzarasında olup mukozadan kabarık bir kitle üzerinde derin ülserasyon şeklindedir.

TİP3: Benign ülser görünümünde ve sıklıkla 2 cm'den büyük, derin yanardağ krateri şeklinde kenarları kalkık, tabanı infiltredir.

TİP 4: Lümene doğru vejetan kitleler ve ülserasyonlar şeklinde yaygın olarak mideyi infiltre eden tiptir (linitis plastika).

2.5. Mide kanserinin yayılım yolları

Erken ve ilerlemiş mide kanserlerinde tümörün yayılımı, diğer organ kanserleri ile benzerdir. Tümör direkt invazyon ile mideden çevreye ve mide duvarı katlanma derinlemesine yayılırken, bir yandan da komşu organları infiltre eder. 1/3 proksimalde lokalize olan mide kanserleri özefagusa, 1/3 distalde lokalize olan mide kanserleri de dudenuma invaze olur. Ayrıca direkt invazyon yolu ile omentum, pankreas, dalak ve karaciğere yayılımı olur (12).

Mide mukoza ve submukozada lenf damarları oldukça bol olduğu için, hem erken mide kanserlerinde hemde ilerlemiş mide kanserlerinde lenf damarları yolu ile lenf düğümü metastazı sık görülmektedir. Erken mide kanserlerinde Venöz yolla olan hematojen yayılım çok nadirdir. İlerlemiş mide kanserlerinde hematojen yayılım daha sık görülmekte olup, en sık karaciğer metastazı ile karşılaşılmaktadır. Akciğer, sürrenal bezleri, kemik ve beyin hematojen metastazların görüldüğü diğer organlardır. İlerlemiş mide kanserinde periton tutulumu sık görülür. Bu direkt invazyonla, lenfojen yolla, hematojen yolla olabilir (12).

2.6. Klinik

Erken evrelerde belirgin bir semptom vermez; bu dönemde dikkati çekecek tek belirti inatçı hazımsızlık olup vakaların yaklaşık %50'sinde görülür (18). İlk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı konulması arasında ortalama 6-9 aylık

bir süre geçer (6,18). Semptomatik olanlarda en sık belirtiler epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve halsizliktir. Hematemez ve melana seyrek görülür. Hastalığın ilerlemesi ile lokal ve sistemik yayılım ile semptomlar belirginleşir. Kilo kaybı insanların %70-80'nin de görülür. Karın ağrısı hastaların %70'de ortaya çıkar ve epigastrik bölge, substernal bölge ve sırtta hissedilebilir. Pilor bölgesinde yerleşen tümörlerde obstruktif bulgular, kardiada yerleşenlerde disfaji semptomları görülür. Tümöre bağlı olarak mide hacmi küçüldüğü için şişkinlik hissedilir. Terminal dönemde metastaza bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Periton metastazına bağlı asit, karaciğer metastazına bağlı hepatomegali ve sarılık, kronik kan kaybına bağlı anemi, halsizlik, taşikardi, vertebral metastaz ve sinir basısına bağlı sırt ağrıları veya beyin metastazına bağlı nörolojik belirtiler görülebilir. Mide kanseri, nefrotik sendrom, tromboflebit veya nöromyopatiyle birlikte olabilir (12).

Over metastazına bağlı Krukenberg tümörü, kemik iliği metastazlarında peteşi ve purpuralar, metastaz olan vakalarda solda supraklavikuler bölgede (Virchow nodülü), sol anterior aksiler bölgede (Irish nodülü), umblikusun infiltrasyonu (Sister Joseph-marry nodülü) dikkatle aranmalıdır. Çünkü bu bulgular tümörün rezektabl olmadığını göstermektedir. Deride metastaza bağlı nodüller veya Lasert-Trelat belirtisi (kaşıntı ile birlikte siğil benzeri keratozlar) aniden ortaya çıkabilir (12).

2.7. Tanı

Mide kanseri teshis edildiğinde %50 metastatik olmaktadır (19). Erken evredeki tümörlerin yakalanmasında tarama amaçlı endoskopi yapılması önemlidir. Gaitada gizli kan sıklıkla pozitifdir. Mide kanserinin sık görüldüğü Japonya başta olmak üzere bazı ülkelerde endoskopi kitle taramaları yapılmaktadır. Japonya’da erken tanı alan vakaların ameliyattan sonra beş yıllık sağkalım oranlarının %90’nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Endoskopi ve endoskopik biyopsi tanıda altın standarttır (19).

Mide kanserinde tanı amacıyla ayrıca direkt grafiler, baryumlu incelemeler, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Mide suyunda malign hücre aranması (sitoloji), yalnızca ilerlemiş mide kanserinde yararlı bir tanı yöntemidir. Pratikte yararı sınırlıdır. Bilgisayarlı tomografi, spiral tomografi ve arterografi gibi yöntemler tümör evrelemesi ve prognoz tayininde kullanılabilir (6,7).

Hastalık rutin tarama yapılmayan çoğu ülkede ve ülkemizde ileri evrelerde saptanabilmektedir. Konvansiyonel radyoloji ile %15 vakanın atlandığı bildirilmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Günümüzde geliştirilen endoskopik ultrasonografi yöntemi ile saptanan mide duvarına invazyon derecesi (T evresi) ölçülerek operabilite sansı doğru değerlendirilebilmektedir (6,16,20).

2.8. Tümör belirleyicileri

Karsinoembriyonik antijen (CEA): Gastrointestinal kanserlerin immünohistokimyasal ve immünolojik analizlerinde kullanılır. Sigara içen kişilerde, ülseratif kolitte, pankreatitte, tüberküloz dahil akciğer infeksiyonlarında, kolorektal polipli hastaların %15-20'sinde, travma ve kollajen doku hastalıklarındada artabilir. Buda testin malignitelerde duyarlı ve özgün olmadığını göstermektedir. Metastatik hastaların %100'ünde CEA düzeyleri çok yüksektir.

CA19-9: Gastrointestinal tümörlerde yüksek tanı spesifikliğı göstermesine rağmen, kronik pankreatit, safra kesesi taşları, biliyer darlıklar, kolestaz ve hepatik bozukluklarda da CA19-9'un yalancı pozitiflik oranı yüksek olduğu bildirilmektedir.

CA72.4: Mide kanserlerinde özgülüğü %95, primer tanıda duyarlılığı %48 ve uzak metastazlardaki duyarlılığı ise %69'dur.Yapılan çalışmalar sonucunda, duyarlılığı yüksek olan CA72.4'ün ancak CEA ve CA19-9 ile birlikte tanıya ve tedaviye yardımcı olacağı saptanmıştır.

CA50: CA19-9 ile birlikte kullanılmaktadır. Fakat benign hastalıklarda da yüksek serum düzeylerinin bulunmasından dolayı duyarlılığı düşüktür. Metastazlı hastalarda ise serum düzeyi çok yüksek olarak bulunur.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsünde yapılan bir çalışmada CEA ve CA 19-9 düzeyleri 126 mide kanserinde retrospektif değerlendirilmiş ve metastatik mide kanserlerinde CA19-9 sensitivitesi yüksek,

remisyondaki mide kanserlerinde CA19-9 spesifitesi yüksek bulunmuştur. Mide kanseri takibinde CA 19-9 daha önemli bulunmuştur (21).

2.9. Prognostik faktörler

2.9.1. Cerrahi tedavi

Mide kanserinde tedavi önemli bir prognostik faktördür. Küratif radikal cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda prognoz, rezeksiyon yapılamayan veya rezeksiyonun palyatif olduğu hastalara göre daha iyidir. Cerrahi rezeksiyon uygulanamayan hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi 3-11 ay arasında değişmektedir.

2.9.2. Tümörün evresi

Mide kanserinde prognozu etkileyen bir faktörde tümörün evresidir. Tümörün mide duvarındaki invazyon derinliği arttıkça sağkalım kısalmaktadır. En güçlü prognostik faktör ise bölgesel lenf nodu metastazının varlığı ve yaygınlığıdır. Metastatik bölgesel lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın kısaldığı görülmektedir. Uzak organ metastazının olmasında prognozu kötü yönde etkilemektedir.

2.9.3. Tümörün histopatolojik derecesi

Kötü diferansiye veya anaplastik tümörlerde pognoz daha kötüdür.

2.9.4. Primer tümör lokalizasyonu

Proksimal yerleşimli tümörlerde prognoz kötüdür.

Bunların dışında hastanın performans durumu, yaşı (genç yaşlarda prognoz kötü), operasyon öncesi hastanın kilo kaybı olması, uygulanan kemoterapiye alınan yanıt, dört veya daha fazla lenf nodu tutulumu, epidermal büyüme faktörü veya P-glikoprotein seviyesinde yükselme, aşırı timidilat sentetaz ekspresyonu, P21 ve P27 kaybı prognozla ilişkili bulunmuştur (22,23,24).

2.10. Evreleme

Mide kanserlerinde, diğer tüm kanserlerde olduğu gibi yeni ve kombine tedavi modellerinin geliştirilmiş olması, evrelemeyi daha önemli kılmıştır. Hastanın evresinin tam olarak yapılabilmesiyle, en uygun tedavinin seçilebilmesi mümkün olmaktadır.

Hastalığın evrelemesi ile ilgili halen kullanılan şema 1988 yılında AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından eski evreleme sisteminin revizyonu ile elde edililen TNM evreleme sistemidir (Tablo 2.3). Bu sistemde T evrelemesi basitleştirilmiş, N3 kategorisi elimine edilmiştir. Bu sistemin

kullanılabilirliği, prognoz ve sağkalım ile korelasyonu birçok çalışma ile açıkça gösterilmiştir (10).

Tablo 2.3. Mide Tümörlerinde TNM Evrelemesi (10)

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Primer tümör saptanamıyor

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: "Carsinoma in situ": İntraepitelyal tümör, lamina propria invazyonu yok

T1: Tümör lamina propria ya da submukozaya infiltre

T2: Tümör muscularis propria'ya infiltre

T3: Tümör subserozal bağ dokuya infiltre

T4: Tümör çevresel yapı ve organlara infiltre

T4a: Tümör serozaya infiltre (visseral periton)

T4b: Tümör çevre yapılara infiltre

BÖLGESEL LENF BEZLERİ (N)

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf bezlerinde tutulum yok

N1: 1–2 bölgesel lenf nodu tutulumu

N2: 3–6 bölgesel lenf nodu tutulumu

N3: 7'den fazla bölgesel lenf nodu tutulumu

N3a: 7-15

N3b: 16 ve fazla

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz saptanamıyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz

Tablo 2.4. Mide Tümörlerinde Evreleme

EVRELEME			
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE IA	T1	N0	M0
EVRE IB	T1	N1	M0
	T2	N0	
EVRE 2A	T1	N2	M0
	T2	N1	
	T3	N0	
EVR 2B	T4a	N0	
	T3	N1	
	T2	N2	
	T1	N3	
EVRE 3A	T2	N3	M0
	T3	N2	
	T4a	N1	
EVRE 3B	T3	N3	M0
	T4a	N2	
	T4b	N0	
	T4b	N1	
EVRE 4	Herhangi T ve N ve M1		

2.11. Tedavi

Mide kanseri tedavisinde ana kural, yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde adjuvan

tedavilerin eklenmesidir (18). Hastaların %80 kadarı opere edilmekle birlikte küratif rezeksiyon oranı %31–61 olarak bildirilmektedir (25). Küratif rezeksiyonu takiben beş yıllık sağkalım %30–40 kadardır (25). Palyatif rezeksiyonu takiben medyan sağkalım 5–6 ay olup, hastaların çok azı 2 yıl yasar (26).

2.11.1. Cerrahi

2.11.1.1. Subtotal veya total gastrektomi

Subtotal gastrektomi: Fundus ve kardioözafagial bileşkenin tutulmadığı proksimal kardiya vakalarında veya distal lezyonlarda uygulanabilir.

Proksimal gastrektomi: Yüksek postoperatif komplikasyon, mortalite ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir ve total gastrektomiyi kapsamlı bir şekilde göz önünde tutma gereksiminini doğurmaktadır.

Total gastrektomi: Tümör tutulumu yaygınsa ve tümör korpustan kaynaklanarak kardiyanın 6 cm'sine uzanım gösteriyorsa daha uygundur.

2.11.1.2. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu:

Bölgesel lenf nodları, N1 ve N2 lenf nodu gruplarını (perigastrik küçük ve büyük kurvaturaları, sol gastrik, hepatik, splenik ve çölyak aks nodları) içermektedir. D2 lenfadenektomi daha geniş bir N2 lenf nodu grubu

rezeksiyonunu kapsamaktadır ve T1, T2 ve bazı serozaya invaze T3 lezyonlu hastalarda sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir. Genişletilmiş lenfnodu diseksiyonunu en büyük faydası, küçük tümörlü ve yüzeysel mukozal tutulumlu erken gastrik kanserlerde lezyonların yaklaşık % 20'si gizli lenf nodu tutulumuna sahiptirler (27,28,29).

2.11.2. Radyoterapi

Radyoterapi (RT) sınırlı endikasyonlarda palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Cerrahi sonrasında endikasyonu olan hastalara adjuvan olarak verilir. Burada amaç lokal rejyonel rekürrensi azaltmaktır. Üst abdomen organlarının ışın hassasiyeti radyoterapiyi sınırlandıran en önemli faktördür. Ayrıca adenokanserler ışına orta derecede hassastır. Radyoterapiyi savunanların temel dayanağını ise otopsi serilerinde %80 vakada hastalığın lokal (submukozal, subserozal) yayılımının saptanması ve buna bağlı ölüm olmasıdır (27,30,31).

2.11.3. Kemoterapi

Kemoterapi (KT) etkinliği düşük olmasına rağmen sıklıkla palyatif amaçlı, semptomların kontrolü için kullanılmaktadır. Hastaların yaşlı olması, ileri evre hastalığı olması, performans durumlarının düşük olması nedeni ile genellikle eş zamanlı tedaviler tolere edilememektedir. Bu nedenle ardışık tedavi modaliteleri

tercih edilir. Bu hastalarda ilk sırada tolere edilebilen en etkili tedavi seçeneği kullanılmaktadır.

Adjuvan tedavi; metastazı olmayan hastalara, tüm tümör dokusunun küratif rezeksiyonla çıkarılmasını takiben uygulanan tedavidir. Mide rezeksiyonlarından sonra sağ kalım oranlarının %5–30 arasında değişmesi adjuvan kemoterapi uygulamasını gündeme getirmiştir (32). 1957’lerde başlayan denemelerde ilk kez tiyotepa kullanılmış ancak başarı elde edilememiştir. İkinci deneme 1967 yılında fluorodeoksiuridine (FUDR) ile postoperatif ilk üç gün uygulanarak yapılmış, bu çalışma da anlamlı sonuç vermemiştir (16). İlk olumlu sonuçlar 5-fluorourasil+Metil CCNU (5-FUme) kombinasyonu ile sağlanmıştır (16).

İngiliz MAGIC çalışmasında 503 rezeke edilebilir mide kanserli hastalarda tek başına cerrahi tedavi ile cerrahi öncesi ve sonrası ECF verilen gruplar karşılaştırılmıştır. ECF kolunda ortanca sağkalım süresi yalnız cerrahi koluna göre anlamlı olarak daha uzun tesbit edilmiştir. Bu çalışmayla ECF’nin hasta sağkalımını artıran güvenilir bir neoadjuvan tedavi kombinasyonu olduğu gösterilmiştir (33).

Radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+)/ yakın olan olgularda lokal nüks yüksektir. Tedavi başarısını artırmak üzere Adjuvant kemoradyoterapi uygulamalarının etkinliğini değerlendiren en geniş hasta serisine sahip olan intergrup 0116 çalışmasıdır. İntergrup 0116 çalışmasında küratif rezeksiyon uygulanmış Evre IB-IV 556 mide karsinomlu olgu randomize edilerek ameliyat sonrası kemoterapi + kemoradyoterapi alan

grup yalnızca cerrahi uygulanmış grupla karşılaştırılmıştır. Genel ve hastalısız sağkalım oranları kombine tedavi kolunda daha yüksektir (27 aya karsın 36 ay). Sağkalım avantajı nedeniyle adjuvant kemoradyoterapi tedavisi standart uygulama halini almıştır (34).

Metastatik mide kanserinde monokemoterapiler ve kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Monokemoterapiler etkinlik açısından oldukça sınırlıdır. Sık olarak 5-FU monoterapide tek veya kalsiyum lökoverin (LV) ile kombine olarak kullanılmaktadır. İrinotekanla yapılan monoterapide %25 yanıt oranı bildirilmiştir (35). Tek ajan tedavileri içinde en etkili ajan mitomisin-C gözükmemektedir. İkinci ve üçüncü sırada 5-FU ve adriamisin gelmektedir (25). Son zamanlarda sisplatinin de etkili bir ajan olduğu ortaya konmuştur (36). Metastatik mide tümörlerinde, 5-FU'in tek ajan veya LV ile kombine kullanımı sık yapılan bir uygulamadır. 5-FU+LV kombinasyonunun metastatik hastalıkta %38 yanıt oranı bildirilmiştir (37).

Metastatik mide tümörlerinde tek ajan olarak ayrıca, trimetraksat, triazinat, etoposid denenmiş ancak hiçbirisiyle istenen yanıt düzeyine ulaşılamamıştır.

Diğer solid tümörlerde olduğu gibi metastatik mide kanserlerinde de kombine kemoterapilerle daha başarılı olabileceği düşünülerek kombine rejimlere yönelinmiştir. Kombine rejimlerde sisplatin içeren tedavi şemalarının diğerlerine göre daha iyi cevap oranları olmaktadır. Sık olarak EAP (Etoposid + Doksorubisin + Cisplatin), FAMTX (5-FU + Doksorubisin + Metotreksat), ELF (Etoposide + Lökoverin + 5-FU), 5-FU+FA ve FAM (5-FU + Doksorubisin + Mitomisin C),

CFUFA (Cisplatin + 5-FU + LV) metastatik mide kanserinde kullanılmaktadır. FAMTX ile yapılan çalışmalarda %33–46 arasında değişen yanıt oranları bildirilmiştir (38,39).

Yeni kemoterapi ilaçları içeren kombinasyon tedavilerin çalışmaları devam etmektedir. Cisplatin + irinotekan uygulanan hastalarda %51'e varan cevap oranları bildirilmiştir. Myelosupresif etkisi ve gastrointestinal yan etkileri majör toksisitesidir (40). Dosetaksel, sisplatin içeren faz II bir çalışmada cevap oranı %37 ve genel sağkalım süresini 9 ay olarak tesbit etmişler. Fakat %79 gibi yüksek oranda grade 3-4 nötropeni izlenmiştir (41). DCF (Dosetaksel + Cisplatin + 5-FU) ile Cisplatin+5-FU'nun (CFU) karşılaştırıldığı faz III çalışmada cevap oranı DCF kolunda CFU ya göre anlamlı olarak yüksek tesbit edilmiştir (%37 ye karşın %25). Fakat DCF kolunda %95 oranında kemik iliği toksitesi gözlenmiştir (42).

Mide kanserlerinde mevcut KT şemalarıyla %50-70'lere varan cevap oranları bildirilmesine rağmen, çoğunlukla parsiyel cevap söz konusudur ve yaşam sürelerinde belirgin uzama gözlenmemiştir. Randomize çalışmalarında sonuçları tartışmalıdır ve kullanılan protokollerin birbirine kesin üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumda yeni ilaçların denenmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesi gündeme gelirken hedefe yönelik tedavi ajanlarının KT kombinasyonlarına eklenmesi ile etkinliğinin arttığını gösteren faz II çalışmaları vardır. Anjiogenez inhibitör olan bevasizumab (anti-vasküler endotel büyüme faktör) + İrinotekan + Cisplatin kombinasyonu kullanılan faz II çalışmada cevap oranı %46 ve genel sağkalım 12 ay olarak bulunmuştur (44).

Diğer malignansilerde olduğu gibi mide kanserlerinde de normal ve tümörlü dokunun antijenik farklılıkları araştırılarak, bu farklılıklardan yararlanarak immünoterapi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. İmmünolojik ajanlar, tek başlarına veya diğer KT ajanlarıyla birlikte hem ilerlemiş hastalığın tedavisinde, hem de kombine tedavinin bir parçası olarak adjuvan amaçlı mikroskobik rezidüel hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu amaçla BCG, BCG hücre duvarı süspansiyonları, rTNF alfa, OK-432, interferon, IL-2, levamisol, bestatin gibi bir çok ajan kullanılmaktadır (45-46). Ancak bu çalışmaların çoğunda hasta sayısı azdır ve yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri

Bu çalışmada Temmuz 2003-Haziran 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran, adjuvan kemoradyoterapi uygulanıp takibi yapılan 101 mide kanserli olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 75'i erkek, 26'sı kadın olup medyan yaş 58 idi. Hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi (Tablo 3.1) (48). Adjuvan kemoradyoterapi başlanan hastalardan 73 (%72.3) performans statusu ECOG kriterlerine göre 0, 28 (%27.7) 1 idi. Performans statusu 2 olan hastamız yoktu.

AJCC 2002 evreleme sistemine (47) göre tanı anında olguların %11.9'u evre II, %73.2'i evre III ve %14.9'u evre IV idi. Olguların 39'una (%67.8) subtotal gastrektomi ve 33'üne (%32.7) total gastrektomi uygulandı. Hastaların 5'ine (%5) D1 lenf nodu diseksiyonu uygulanırken, 96'sına (%95) D2 rezeksiyon uygulandı. Tutulu lenf nodu sayısı ortalama 6 (dağılım 0-41) idi. Patolojik olarak olguların tümü adenokarsinom idi. Olguların %60.8 orta differansiye (intestinal tip), %39.2 az differansiye (diffüz tip) özelliği olduğu saptandı. Hastaların 14'ünün (%13.9) patoloji raporunda cerrahi sınır pozitif idi. Olgularda en sık

tümör yerleşim yeri 41 olguyla (%40.7) antrum olup, diğer yerleşim yerleri 16 (%15.9) korpus, 18 (%17,9) kardiya, 5 (%5) pilor, 4 (%4) fundus, 17 (%16.5) küçük ve büyük kurvatur şeklinde idi. Hasta özellikleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. ECOG performans skalası

	Aktivite derecesi
0	Normal aktivite
1	Semptom var fakat hasta ayaktadır ve hafif iş yapabilir
2	Vaktinin <%50 yatakta/oturarak geçer, yardım gerekir
3	Vaktinin >%50 yatakta/oturarak geçer, tıbbi destek gerekir
4	Yatağa bağımlı, tıbbi tedavi ile yasar, pre ex

Tablo 3.2. Hastaların genel özellikleri

Özellik	n=101 (%)
Cinsiyet	
Erkek	75 (74.3)
Kadın	26 (25.7)
Ortanca yaş	58 yıl (sınırlar 33–85 yıl)
Histopatolojik tip	
Az diferansiye (Diffüz)	40 (39.2)
Orta diferansiye(İntestinal)	61 (60.8)
Baslangıç tanı evreleri	
Evre II	12 (11.9)
Evre III	74 (73.2)
Evre IV	15 (14.9)
Metastaz bölgeleri	
Karaciğer	11 (10.1)
Akciğer	1 (0.9)
Over	2 (1.8)
Periton	1 (0.9)
Pankreas	1 (0.9)
Kemik	3 (2.8)
Beyin	1 (0.9)
Birden fazla	4 (3.7)
Performans durumu (ECOG)	
0	73 (72.3)
1	28 (27.7)
Uygulanan neo(adj) KT	
Floropirimidin-temelli	82
Cisplatin-temelli	19
Tümör yerleşim yeri	
Kardiya	18(17.9)
Antrum	41 (40.7)
Pilor	5 (5)
Korpus	16 (15.9)
Fundus	4 (4)
Küçük ve Büyük kurvatur	17 (16.5)
Cerrahinin tipi	
Subtotal gastrektomi	68 (68.7)
Total gastrektomi	33 (31.3)
Cerrahi sınır	
Negatif	87 (86.1)
Pozitif	14 (13.9)
Lenf nodu rezeksiyonu	
D1 rezeksiyon	5 (5)
D2 rezeksiyon	96 (95)

3.2. Adjuvan Tedavi Protokolü

Cerrahi sonrası T3-T4, lenf nodu metastazı saptanan, cerrahi sınır pozitif veya yetersiz rezeksiyon yapılmış hastalara adjuvan kemoradyoterapi önerildi. Postoperatif kemoterapi INT-0116 çalışmasına göre uygulandı (49). Adjuvan kemoterapiye cerrahiden 4-8 hafta sonra başlandı. Postoperatif 1-2 kür kemoterapi (5-FU-temelli veya cisplatin-temelli) sonrasında 5-FU temelli kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi uygulandı. Radyoterapinin ilk 4 günü ve son 3 günü 5-FU 400 mg/m²/gün ve LV 20 mg/m²/gün eş zamanlı uygulandı. Radyoterapi tamamlandıktan 4 hafta sonra kemoterapi radyoterapi öncesi uygulanan dozda ve sürede verilerek toplam 6 küre tamamlandı.

Radyoterapi uygulaması intergrup protokolü ile benzerlik göstermekte olup olgulara günlük 180 cGy fraksiyonlarla, haftada 5 fraksiyon olmak üzere 45 Gy radyoterapi uygulandı. Cerrahi sınır pozitif olan olgularda anastomoz bölgesine alan küçültülerek ve 2 lateral alan eklenerek toplam 50-54 Gy radyoterapi dozu verildi.

3.3. İzlem

Radyoterapi süresince olgular haftada bir kere klinik muayene ve hemogram, gerekli olgularda biyokimya tetkikleri ile birlikte değerlendirildi. Hastaların tedavi bitiminden 1 ay sonra ilk kontrolleri yapıldı. Daha sonraki izlem ve kontrolleri tüm abdomen BT ve/veya endoskopi ile ilk 2 yıl 3-4 ayda bir ay, 2-

5 yıl 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir olacak şekilde yapıldı. Radyoterapiye bağlı gelişen erken ve geç yan etkilerin değerlendirilmesinde RTOG-EORTC erken ve geç radyasyon morbidite skorlama sistemi kullanıldı (50). Total gastrektomili olgulara B12 vitamini, demir ve pankreas enzim desteği verildi. İzlem sırasında lokal, bölgesel veya uzak yineleme şüphesinde klinik, radyolojik, gerektiğinde histolojik incelemeler yapıldı.

3.4. Klinik Cevap Değerlendirilmesi

Hastalığın anastomoz hattı, mide yatağı, D1-2 lenfatik alanlarında yinelemesi lokal-bölgesel, uzak lenfatik alanlar, periton, karaciğer, akciğer tutulumları uzak metastaz olarak değerlendirildi. Cevap değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı (51). **Tam cevap;** hastalığın ve metastazların kaybolması, **kısmi cevap;** ölçülebilir lezyonların toplamında %50 ve daha fazla gerileme veya daha önceki lezyon haricinde yeni lezyon oluşmaması, **stabil hastalık;** lezyon boyutlarında % 25'den daha az gerileme olması veya en az dört hafta lezyon boyutlarında herhangi bir değişiklik olmaması, **ilerleyici hastalık (progresyon);** yeni lezyonların ortaya çıkması veya ölçülebilen tümör alanlarında %25'den daha fazla büyüme olması.

Kemoradyoterapinin başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar olan süre genel sağkalım süresi (overall survival, OS), tedavinin

başlangıcından progresyona kadar geçen süre progresyonsuz yaşam süresi (progression-free survival, PFS) olarak hesaplandı.

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Sağkalım analizleri ameliyat tarihinden itibaren olaya dek olan süreler dikkate alınarak Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı (52). Potansiyel prognostik öneme sahip değişkenlerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli analizde Long-Rank testi kullanarak değerlendirildi (53). İstatiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Değerlendirmeye 101 hasta alındı. Hastalar radyoterapi ile eş zamanlı 5FU-tabanlı kemoterapi tedavisi aldı. İki hasta kabul etmediği için, 4 hasta da grade 4 toksisite geliştiği için radyoterapiyi tamamlayamadı.

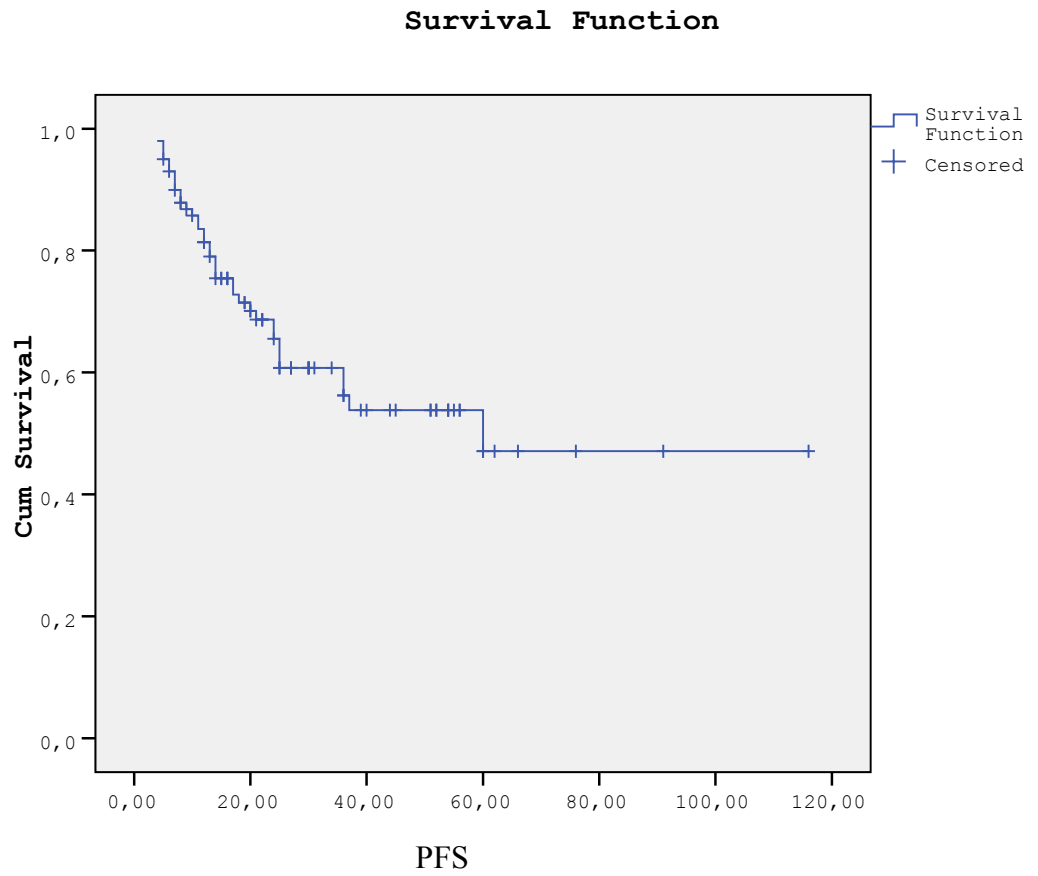
Yaşayan olgularda medyan takip süresi 25 ay (dağılım 4-116 ay) idi. Toplam 12 hastada medyan 18 ayda (dağılım 4-36) lokal-bölgesel yineleme görüldü. Uzak metastaz gözlenen olgu sayısı 23 (%22.8) idi. Üç olguda eş zamanlı hem lokal-bölgesel yineleme hem de uzak metastaz saptandı. En sık metastaz yerleri karaciğer (%13.8) idi.

Medyan OS süresi 24 ay idi (dağılım 5-116 ay). Postoperatif kemoradyoterapi sonrası 5 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %53 ve %55 olarak bulunmuştur (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

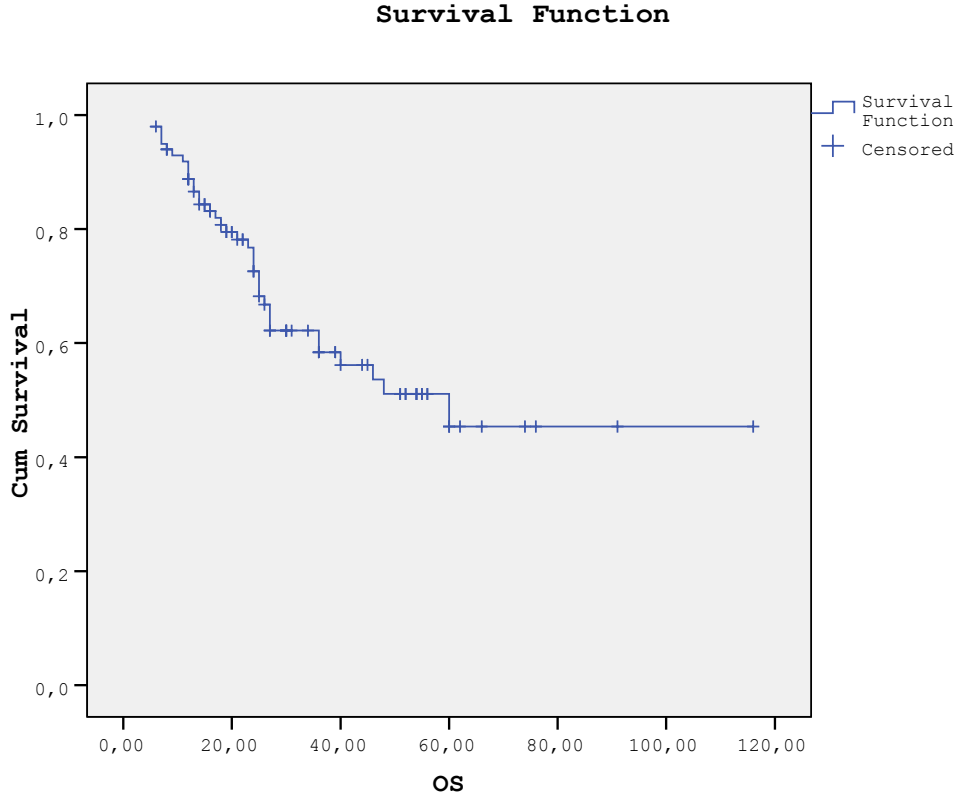
Tek değişkenli analizde lokal bölgesel yineleme, uzak metastazın, tedavi yanıtının, performans durumunun PFS ve OS'yi etkilediği, operasyon tipi, evre, tutulan lenf nodu sayısı, HP, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, rezeksiyon tipinin PFS ve OS'yi anlamlı olarak etkilemediği saptandı.

Hastalarda gelişen yan etkiler NCI/NIH (National Cancer Institute / National Institute of Health) ortak toksisite kriterlerine göre belirlendi. Hastalardaki belirtiler; grade 0'da yan etki yok, grade 1'de hafif yan etki, grade 2'de orta derece, ılımlı yan etki, grade 3'de şiddetli yan etki ve grade 4'de yaşamı tehdit eden yan etki olarak kabul edildi. Erken yan etki değerlendirilmesinde en

sık görülen yan etki bulantı/kusma, nötropeni idi. Genel olarak hastalar kemoterapiyi ve radyoterapiyi tolere etti. Yan etkiler Tablo 4.1 ve 4.2’de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Tüm olgulara ait progresyonsuz sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. Tüm olgulara ait genel sağkalım eğrisi

Tablo 4.1. Kemoterapiye bağlı yan etkiler.

Yan etki	n	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bulantı-kusma	21	17	2	-	2
Nötropeni	6	5	-	-	1
Anemi	1	1	-	-	-
Nötropenik ateş	1				
Trombositopeni	2		1	1	
Diyare	3	1	1	1	

Tablo 4.2. Radyoterapiye bağlı yan etkiler.

Yan etki	n	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bulantı-kusma	37	30	5	-	2
Nötropeni	5	4	-	-	1
Anemi	2	2	-	-	-
Nötropenik ateş	1				
Trombositopeni	2		2		
Diyare	2	2			
Nefropati	1				

5. TARTIŞMA

Lokal ileri evre mide kanserinde kemoterapi, palyatif amaçlı olarak sık kullanılmaktadır. Bu evrede yine palyatif amaçlı olarak cerrahi rezeksiyonlar uygulamak ve radyoterapi yapmak mümkündür. Tüm tedavi yaklaşımlarının sağkalıma katkıları sınırlı olup lokal ileri mide kanserinde kür elde etmek mümkün değildir (54,55,76,77).

İlk yıllarda sık denenen tek ajan tedavilerde yaygın olarak fluorourasil, mitomisin C, adriamisin ve diğer antrasiklin antibiyotikler, sisplatin kullanılmıştır. Tek ajan ile elde edilen cevap oranları %20 civarındadır. Tek ajanlı tedavilerin sağ kalıma katkısı ile ilgili veri yoktur (56, 57, 80, 81). Kombine tedaviler tek ajanlı tedavilerden daha iyi sonuçlar vermektedir. Kombine tedavilerde içerisinde tam cevap bildiren yüksek cevap oranları yayınlanmıştır. Bu sonuçların her zaman doğrulanması mümkün olmamıştır. FU, mitomisin C ve Adriamisinden oluşan FAM kombinasyonu ilk kez 1980'li yıllarda kullanılmıştır. İlk raporda bildirilen cevap oranı %42'dir ve genel sağ kalım süresi 12 aydır. FAM ve benzeri kombine kemoterapilerin genel cevap oranları %30 civarındadır (58,59,78,79).

Son yıllarda mide kanserlerinin rezektabilite oranında artış olmasına, postoperatif mortalite oranının düşmesine rağmen, 5 yıllık sağ kalım oranları yalnız cerrahi ile %8 ile 26 arasında değişmektedir. Kötü prognoz sıklıkla yüksek oranda görülen lokal bölgesel, sistemik metastazlara ve tanının ileri evrede konmasına bağlıdır. Çalışmalarda, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel

lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) yakın olan olgularda lokal bölgesel başarısızlık oranının yüksek olduğu saptanmıştır (60,61,62,63,64,82,83).

Midenin yerleşimi ve çevre dokuların radyasyon tolerans dozu nedeniyle radyoterapinin kemoterapi ile beraber kullanımı araştırılmıştır. Mide kanserinde cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapinin yalnız cerrahi yapılanlara göre sağkalım üstünlüğü prospektif randomize çalışma ile ortaya konmuştur (49). INT-116 çalışmasında cerrahi uygulanmış evre IB-IV 556 mide adenokarsinomlu olgular randomize edilerek ameliyat sonrası takip edilen grup ile 5-FU lökovorin kalsiyum ile kombine postoperatif radyoterapi (45Gy, 1.8 Gy/fx) uygulanan grup karşılaştırılmıştır (49). Üç yıllık hastalıksız sağkalım, kemoradyoterapi grubunda %48, gözlem grubunda %31 bulunmuştur. Üç yıllık genel sağ kalım, sırasıyla %50 ve %41 olarak saptanmıştır. Medyan 7.5 yıl takip sonrası sonuçlarında da kemoradyoterapi kolunda genel sağ kalımda (28.4'e karşın %40), relapsız sağ kalımda (%25'e karşın %31) olarak saptanmıştır (65, 84). Bu çalışma sonrası dünyanın birçok yerinde mide kanserli olgulara postoperatif kemoradyoterapi önerilmeye başlanmıştır. Ancak INT-0116 çalışması birçok nedenden dolayı eleştirilmiştir. Bunlardan biri çalışmada olguların %54'üne D0, %36'sına D1 rezeksiyonu yapılmasından dolayı, kemoradyoterapinin yetersiz lenf nodu diseksiyonunun etkisini artırdığı öne sürülmüştür. Fakat bu çalışmanın alt grup analizinde hem D1 hemde D2 rezeksiyon yapılan hastaların adjuvan tedaviden fayda gördüğü gösterilmiştir (66, 85).

Batı ülkelerinde yapılan D1 ile D2 rezeksiyonunu karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda D2 rezeksiyonla anlamlı sağ kalım artışı gösterilememesinin yanı sıra morbidite oranının arttığı tespit edilmiştir (68,69,86,87,88). Kore ve Japonya'da daha iyi evreleme, lokal kontrol ve sağkalım oranı için radikal gastrektomi ile beraber D2 lenf nodu rezeksiyonu standart cerrahi yöntem kabul edilmektedir (71,90,91). Maruyama ve arkadaşları, D0, D1, D2 rezeksiyonlardan sonra 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %20.3, %41.2 ve %63.8 olarak bildirmişlerdir (70,89,90). Randomize olmayan Kore çalışmasında ise evre II-IV 990 olgu D2 rezeksiyon sonrası, INT-0116 protokolüne benzer kemoradyoterapi protokolü ile tedavi edilen 544 hasta, sadece cerrahi uygulanan 446 hasta ile karşılaştırılmıştır (72,92, 93). Kemoradyoterapi kolunda 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %66 ve %57 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak sadece cerrahi kola göre anlamlı olarak bulunmuştur. Bu çalışma randomize olmamasına rağmen D2 lenf nodu rezeksiyonu ile birlikte kemoradyoterapinin sağkalıma etkisini göstermiştir.

Japonya'da yapılan diğer bir randomize faz III çalışmada evre II/III mide kanserli olgular yalnız cerrahi kol, postoperatif kemoterapi (S-1, 80 mg/m² 1 yıl süre ile) kolu ile karşılaştırılmıştır (73). Bu çalışmada tüm olgulara D2 rezeksiyon yapılmıştır. Üç yıllık genel sağ kalım oranının S-1 ile tedavi edilen kolda sadece cerrahi kola göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (%80.5'e karşın %70.1). Bu araştırmada elde edilen 3 yıllık sağ kalım oranının Kore çalışmasından daha iyi olması üzerine Japonya'da D2 rezeksiyon sonrası farklı adjuvan kemoterapi rejimleri araştırılmaktadır (71).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kemoradyoterapi sonrası 5 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %53 ve %55 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın %11.9 lokal-bölgesel yineleme görülürken, bu oran kore çalışmasında %14.9, INT-0116 çalışmasında ise %19'dur (49,72,94). Çalışmamızda olguların %22.8'de uzak metastaz saptanırken INT-0116 çalışmasında bu oran kemoradyoterapi alan grupta %33'dür. INT-0116 çalışmasında, kemoradyoterapi ile metastaz görülme oranında anlamlı fark saptanmamasına rağmen sağkalımdaki anlamlı artış, uygulanan kemoterapi rejiminin radyoduyarlaştırıcı etkisi nedeni ile lokal ve bölgesel kontrol oranındaki artışa bağlı olabilir.

Metastaz oranını azaltmak ve daha iyi tedavi sonucu elde etmek için lokal ileri veya metastatik mide kanserinde etkinliği kanıtlanan daha etkili ve daha az toksik kemoterapi rejimleri ve/veya hedefe yönelik tedavilerin adjuvan veya neoadjuvan mide kanseri tedavisine eklenmesine yönelik birçok çalışma devam etmektedir (74,94).

Kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi ile erken yan etki gelişme olasılığında artma olmaktadır. Tedavi sırasında bulantı, kusma, lökopeni ve anemi en sık karşılaşılan yan etkilerdir. INT-0116 çalışmasında 3. ve 4.derece erken yan etki oranları sırasıyla %41 ve %32 olarak bildirilmiştir. Kemoradyoterapi sonrası gastrointestinal yan etki %69 ve hematolojik toksite %18 oranında saptanmıştır. Üçüncü derece hematolojik toksisite %54 ve gastrointestinal yan etki %33 oranında görülmüştür. Toksisite nedeniyle kemoradyoterapi grubundan olguların %17'si planlanan radyoterapiyi tamamlayamazken, %1 oranında tedaviye bağlı

ölüm tespit edilmiştir. INT-0116 çalışmasında geç yan etki detayları belirtilmemiştir (49). Çalışmamızda 6 hasta planlanan radyoterapiyi tam alamamışlardır. 1 olguda nefropati görülmüş olup diğer olgularda nefropati, hepatit, veya bağırsak tıkanıklığı gibi ciddi geç yan etkiler görülmemiştir.

Mide kanserinde metastazlı lenf bezlerinin sayısı ve tümör dokusunun mide duvarındaki invazyon derecesi prognozu olumsuz etkilemektedir (61,63,64,75). Çalışmamızda lokal bölgesel yineleme, uzak metastaz, tedavi yanıtı ve performans durumu progresyonsuz sağ kalımı ve genel sağkalımı istatistiksel olarak etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Bundan başka, cerrahideki en önemli unsurlardan biri negatif cerrahi sınırın elde edilmesidir. Ancak bazen frozen değerlendirmedeki negatif sonuçlara rağmen parafin kesitlerde pozitif cerrahi sınır tesbit edilebilmektedir. Ek cerrahi girişim patolojik evreye ve hastanın mortalite riskine göre önerilmektedir. Cerrahi sonrası makroskopik kalıntı kalan veya mikroskopik cerrahi sınır pozitif olan hastaların birçoğunda ilk 2 yıl içinde lokal bölgesel yineleme görülmekte ve sağ kalım oranları R0 rezeksiyon yapılanlara göre daha düşüktür (63, 64,95). Cerrahi sınırın pozitif veya negatif olmasının lokal bölgesel kontrol ve sağ kalım oranını anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. Beşe ve arkadaşlarının çalışmasında da olguların %50'den fazlasında cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen tedavi sonuçlarının radyoterapi doz artımı yapılsa bile ile diğer sonuçlarla değişmediği görülmüştür (76).

Çalışmamızda erken sağkalım sonuçları değerlendirildiğinde, cerrahi sonrası T3-T4. lenf nodu pozitifliği veya cerrahi pozitifliği saptanan mide kanserli hastalarda uygulanan kemoradyoterapinin ekip ve gerekli destekleyici tedaviler ile ayaktan güvenle uygulanabilecek tedavi olduğu görülmektedir. Ayrıca, bu uygulanan tedavi şemasının lokal kontrol üzerinde etkili olduğu, ancak INT-0116 çalışmasında olduğu gibi uzak metastazların kontrolünde yetersiz kaldığı gözlenmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmaya alınan 101 mide kanserli olgunun, % 11.9'unda lokal-bölgesel yenileme, %22.8'inde uzak metastaz saptadık. Lokal – bölgesel yineleme, uzak metastaz, performans durumu, tedavi yanıtının istatistiksel olarak genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım arasında ilişki olduğunu saptadık.

Mide kanserli olguların, H.pylori pozitifliği, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi tipi, evresinin istatistiksel olarak genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım arasında ilişki olmadığını saptadık.

Opere mide kanserli olguların 5 yıllık PFS oranı %53, ve OS oranı %55olarak saptandı. Kemoradyoterapi alan olguların %69 gastrointestinal yan etkiler, %18 hematolojik yan etkiler gözlemlendi.

Çalışmamız postoperatif kemoradyoterapinin PFS ve OS iyileştirdiğini düşündürmekle birlikte ülkemizde çok sayıda vaka içeren çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999), T.C Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara 2002:12-16.
- 2- Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. Eur J Cancer 1999; 35: 371-379.
- 3- Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. J Cancer Res Clin Oncol. 1991;117(2):133-143.
- 4- Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin degisen sıklığı. Turk J Gastroenterol.1999;10(supp2):4.
- 5- Tuncer M. Gastrik Karsinoma. Yan dal uzmanlık tezi, _stanbul,1993
- 6- Akdogan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, YılmazU(edi).Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2002;ss107-112.
- 7- Göksel S Mide Kanserinde etyoloji, Patogenez ve patoloji. TopuzE, Akyan NF (edi) Sindirim sistemi kanserleri. _stanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul 1998: ss.181-216
- 8- Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol. 2003 Jan;56(1):1-9.

- 9- Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? *Surg Oncol.* 1997 Aug;6(2):111–124.
- 10- Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;pp.1092-1126.
- 11- Çevikbaş, Uğur(Çeviri Editörü), *Gastrik Karsinom: Basic Paphology (Temel patoloji)*, Altıncı Edisyon, W. B. Saunders Company, Nobel Tıp Kitapevleri, Yüce Reklam/Yayın/Dağıtım a.ş., Philadelphia, İstanbul, 2000, 488-489.
- 12- Bykal, Y.: *Mide Kanseri Ders Notları*, 2003.
- 13- Roman, J. H. M., Sera, L., Cerdo, C.. Dietary Factors and Gastric Cancer Risk. A Case Control Study in Spain. *Cancer*, 71:1731-1735, 1993.
- 14- Correa, P., Haensel, W., Cuello C.: Gastric Precancerous Process in a High Risk Population Cohort Follow up. *Cancer Res.*, 50:4737, 1990.
- 15- 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 Aug;11(8):1441-1447.
- 16- Eckhardt, V.F., Giebler, W., Kanler, G.: Clinical and Morphological Characteristics of Early Gastric Cancer. *Cancer*, 98:708-714, 1990.

- 17- Sökücü N, Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin tansı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul 1998; ss. 217-229.
- 18- Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer*. 2002 Feb 1; 94(3):641-646.
- 19- Teixeira C R, Haruma K, Teshima H, et al. Endoscopic therapy for gastric cancer patients more than 80 years old. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 725-728.
- 20- Haznedaroglu S, Güllü H, Haznedaroglu . ve ark. Gastrointestinal sistem kanserlerinde CEA ve CA 19-9 tümör belirleyicilerinin klinik ve tedavideki önemi. *Acta Oncologica Turcica* 1994; 27(3-4):53-59.
- 21- Brucner HW, Morris JC, Mansfield P. Neoplasms of the stomach. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbawn RR, Holland JF, Frei E (eds): *Cancer medicine* 5 th ed. Hamilton, London: BC Decker. 2000:1355-1391.
- 22- Alexandar HR., Kelsen DG, Teper JC. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS (eds): *Cancer, principles and practice of oncology* 5 th ed. Lipincot-Raven, 1997:1225-1226
- 23- Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric Carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333(1):32-41

- 24- Topuz E, Salepçi T, Aydın A, Mide kanserinde kemoterapi. Topuz E, Akyan NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1998; ss.230-243
- 25- Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989 Feb;209(2):162-166.
- 26- Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89(7): 1418-1424
- 27- Chang HM, Jung KH, Kim TY, et al. A phase III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer. *Ann Oncol* 2002;13(11):1779-1785.
- 28- Earle CC, Maroun JA, Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1059-1064.
- 29- 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):725-730.

- 30- Waters JS, Normann A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80(1-2):269-272.
- 31- Serlin O; Keehn RJ, Higgins GA; et al. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. *Cancer*, 1977;40: 1318.
- 32- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23:308s
- 33- 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.
- 34- Viste A, Eide GE, Halvorsen K, The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1986 Jun;12(2):135-141
- 35- Leichman L, Berry BT: Cisplatin Therapy for Adenocarcinoma of the Stomach. *Semin Oncol* 1991;18 (suppl 3): 25-33.
- 36- Machover D, Goldschmidt E, Chollet P. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high dose folinic acid. *J Clin Oncol*, 1986;4: 685

- 37-Preusser P, Wilke H, Achterrath W. Phase II study with the combination etoposide doxorubicine and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1310
- 38-Klein HO, Wickramanayake PD, Dieterle F, et al. [Chemotherapy Schedule for the management of metastasizing gastric cancer. Methotrexate, adriamycin and 5-fluorouracil] *Dtsch Med Wochenschr*. 1982 Nov 12;107(45):1708-1712.
- 39-Boku N, Ohtsu A, Shimada Y. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319-323
- 40-Roth AD, Maibach R, Fazio N. 5-Fluorouracil protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 2004;15:759-764
- 41-Moiseyenko V, Ajan J, Tjulandin SA. Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C), and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V-325). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22:249
- 42-Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5201-6.

- 43- Gohmann JJ, Macdonald JS: Chemotherapy of Gastric Cancer. *Cancer Invest* 1989; 7(1):39-52.
- 44- Popiela T, Zembala M, Kulig J, Postoperative immunochemotherapy (BCG + 5-FU) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 1988;8(6):1423-1427
- 45- Stomach. In American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002.
- 46- Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;pp.1092-1126.
- 47- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, 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.
- 48- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
- 50- WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
- 51- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.

- 52- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):163-70
- 53- Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp 1092-1126.
- 54- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:163-168.
- 55- Preusser P, Achterrath W, Wilke H, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15:257-277.
- 56- Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1263-1266.
- 57- MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5- Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:533-536.
- 58- Klein HO. Long-term results with FAMTX (5- fluorouracil, adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1989;9:1025-1026.
- 59- Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):150-61.

- 60- Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(1):1-11.
- 61- Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1357-62.
- 62- Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. German Gastric Carcinoma Study Group: Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228 (4):449-61
- 63- Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1(2):125-133.
- 64- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) [Abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium Program/ Proceedings, American Society of Clinical Oncology;2005. p 106.*

- 65- Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T; Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):278-86.
- 67- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069-77.
- 68- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(4):309-15.
- 69- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, et al. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34(10):1480-9.
- 70- Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13(2):117-20.

- 71-Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1279-85.
- 72- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357(18):1810-20.
- 73-Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253:2061-2067.
- 74- Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F, Köhne CH, Cascinu S, et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008;44(2):182-94.
- 75-Hartley LC, Evans E, Windsor CJ. Factors influencing prognosis in gastric cancer. *Aust N Z J Surg* 1987;57(1):5-9.

- 76- Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):589-98.
- 77- Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):283-93.
- 78- Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996;23(3):352-9.
- 79- Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.
- 80- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a metaanalysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11(7):837-43.
- 81- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1441-7.

- 82-Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88(1):21-7.
- 83-Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979;44(2):385- 91.
- 84-Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2(11):1249-54.
- 85-Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343(8909):1309-12.
- 86-Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):187-95.
- 87-Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer—results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.

- 88- Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.
- 89- Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):732-8.
- 90- Wieland P, Dobler B, Mai S, Hermann B, Tiefenbacher U, Steil V, et al. IMRT for postoperative treatment of gastric cancer: covering large target volumes in the upper abdomen: a comparison of a step-and-shoot and an arc therapy approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1236-44.
- 91- Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 2006;79(942):497-503.
- 92- Brandner ED, Wu A, Chen H, Heron D, Kalnicki S, Komanduri K, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):554-60.

- 93- Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):562-6.
- 94- Beşe NS, Büyükkunal E, Ozgüroğlu M, Demir G, Yildirim A, Mandel NM, et al. Toxicity and survival results of a phase II study investigating the role of postoperativechemo radioimmunotherapy for gastric adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181(10):652-9.
- 95- Nam H, Lim do H, Kim S, Kang WK, Sohn TS, Noh JH, et al. A new suggestion for the radiation target volume after a subtotal gastrectomy in patients with stomach cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):448-55.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Önder Özüm Polat

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya, 18.02.1976

Eğitim Bilgileri:

Tıpta Uzmanlık Eğitimi:

2006 – 2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD’da iç Hastalıkları İhtisası

Üniversite:

1994-2002 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce Tıp)

(Mezuniyet Tarihi: Temmuz 2002)

Lise:

1991-1993 İstanbul Şehremini lisesi

Ortaokul:

1989-1991 İstanbul Çapa Ortaokulu

İlkokul:

1984-1989 Malatya Atatürk İlkokulu

Yabancı Dil: İngilizce