



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**5-FLUOROURASİLE BAĞLI ARTERYEL
VAZOKONSTRİKSİYON
ETYOLOJİSİNDE ÜROTENSİN II'NİN ROLÜ**

(İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ)

DR. NİDAL ÇEVİRME

**TEZ DANISMANI : DOÇ.DR.MESUT ŞEKER
İSTANBUL 2017**

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. Nidal ÇEVİRME

Tez Başlığı : 5-Florourasile bağlı arteriyel vazokonstrüksiyon etyolojisinde urotensin-2'nin rolü

Jüri Bşk. (Danışman) Doç. Dr. Mesut ŞEKER
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye

Üye

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nidal ÇEVİRME
İSTANBUL-2017

İTHAF



Şeymus Baraş'a...

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu zamana kadar olan eğitim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana büyük yardımları olan değerli hocam Doç. Dr. Mesut ŞEKER'e şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma disiplini ve azmiyle bana her zaman örnek olan Rektör hocam Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk'e yoğun çalışma temposu arasında güler yüzlülüğünü eksik etmeyen Prof. Dr. Mahmut Gümüş'e, Doç. Dr. Ali Tüzün İnce, Doç. Dr. Güven Çetin, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan ve Doç. Dr. Özcan Karaman'a teşekkür ederim.

Tezimde bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit'e, Arş. Gr. Huri Bulut, Radyoloji Anabilim Dalı Uzm. Dr. Sinem Aydın'a teşekkür ederim.

Benim için çalışma arkadaşından öte dostum, kardeşim olan sevgili eş kıdemlim Dr. Hayati Can İsen'e asistanlık eğitim sürecimin her safhasında yanımda olduğu için ve tezimin oluşumundaki büyük çabası ve yardımı için teşekkür ederim. Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan beraber başlama heyecanını paylaştığım Dr. İrem Yasin, Dr. Tuba Özkan başta olmak üzere tüm eş kıdemlerime, her biriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma- yan dal uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım. Çalışma hayatımı kolaylaştıran tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarım ile diğer branş rotasyonlarındaki çalışma ekiplerine teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan değerli sekreterlerimizden başta Ümmü Koca olmak üzere tüm hemşire, sekreter ve personeli ile rotasyonlarımdaki çalışma ekiplerine teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan sevgili eşim Dr. Mirza Fırat Çevirme'ye ve bugünlere ulaşmamda büyük katkısı olan çok sevgili annem, babam ve kardeşlerime ayrıca çok teşekkür ederim.

Dr. Nidal Çevirme

THE ROLE OF UROTENSIN 2 IN ETIOLOGY OF 5-FLUOROURACIL INDUCED ARTERIAL VASOCONSTRICTION

Background and Aim: 5-Fluorouracil (5-FU) is a widely used drug in many malignancies alone or in multiple drug therapies, including gastrointestinal, breast, head and neck cancers. Cardiac toxicity associated with 5-FU may be rare but life-threatening. Although the pathogenesis of cardiac toxicity has not yet been fully elucidated, coronary vasospasm has long been regarded as the main triggering cause. In studies up to now, continuous 5-FU and bolus 5-FU applications were compared, but the most powerful known vasoconstrictor mediator, urotensin 2, was not considered. We aimed to find the role of urotensin 2 in 5-FU-bound arterial vasoconstriction by looking at brachial artery diameter measurements and urotensin 2 levels in patients treated with 5-FU, bolus 5-FU and 5-FU except (control group) treatment.

Results: A total of 132 patients were included in the study. Of these, 42 were treated with bolus 5-FU (Group 1), 51 were treated with infusional 5-FU (Group 2) and the remaining 39 were treated with 5-FU except treatment (Group 3). 31 patients in Group 1 were treated with FEC chemotherapy, 2 patients received bolus FUFA treatment, 7 patients in Group 2 received FOLFIRINOX treatment and 44 patients received FOLFOX (\pm Bevacizumab) therapy. 13 patients in Group 3 received carboplatin-paclitaxel, 6 patients received cisplatin-gemcitabine, 6 patients received EC, 3 patients received AC, 2 patients received cisplatin-etoposide, 2 patients received gemcitabine, and 7 patients received other treatments. Urotensin II, complete blood cell counts, liver and kidney function tests were analyzed in all blood samples taken before and after the chemotherapy treatment from all the patients participating in the study. There was no significant change in brachial artery diameters before and after chemotherapy. After chemotherapy, the levels of urotensin 2 were increased in all three groups according to baseline, but the increase in Group 1 and 2 was significantly higher. The brachial artery diameters and urotensin 2 levels before and after chemotherapy are shown in.

Conclusion: In conclusion, we showed that the most potent vasoconstrictor, urotensin 2, was increased by bolus or infusional 5-FU administration in this study. It may be that urotensin 2 increases have a role in the pathogenesis of 5-FU-associated cardiac toxicity. We think that the relationship between UII and 5-FU cardiac toxicity needs to be investigated in more detail.

Keywords: Urotensin 2, brachial artery diameter, 5-fluoropyrimidine, vasoconstriction, toxicity

5-FLUOROURASİLE BAĞLI ARTERYEL VAZOKONSTRİKSİYON ETYOLOJİSİNDE ÜROTENSİN II'NİN ROLÜ Abstract

Giriş ve Amaç:5-Fluorourasil (5-FU) gastrointestinal, meme, baş ve boyun kanserleri de dahil olmak üzere birçok malignenside tek başına veya çoklu ilaç terapileri içerisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Kardiyak toksisitesi az görülüyor olsa dahi hayati tehlike oluşturabilmektedir. Kardiyak toksisite patogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olmakla beraber koroner vazospazm eskiden beri ana tetikleyici neden olarak kabul edilmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sürekli 5-FU ve bolus 5-FU uygulamaları karşılaştırılmış ancak bilinen en güçlü vazokonstriktör medyatör olan ürotensin 2 ele alınmamıştır. Biz bu çalışmamızda sürekli 5-FU, bolus 5-FU uygulaması ve 5-FU hariç tedavi uygulanan hastalarda brakial arter çapı ölçümü ve ürotensin 2 düzeylerine bakarak 5-FU bağlı arteriyel vazokonstriksiyonda ürotensin 2'nin rolünü bulmayı amaçladık

Bulgular:Çalışmaya toplam 132 hasta dahil edildi. Bunlardan 42'si bolus 5-FU tedavisi alan grupta (Grup 1), 51'i infüzyonel 5-FU tedavisi alan grupta (Grup 2), geri kalan 39'u (Grup 3) 5-FU dışında tedavi alan grupta(GRUP3) bulunmaktaydı. Grup 1 deki 31 hasta FEC kemoterapi tedavisi, 2 hasta bolus FUFU tedavisi almışken, Grup 2 deki 7 hasta FOLFİRİNOX tedavisi ve 44 hasta FOLFOX (\pm Bevacizumab) tedavisi almışlardı. Grup 3 deki 13 hasta carboplatin-paklitaxel, 6 hasta cisplatin-gemcitabin, 6 hasta EC, 3 hasta AC, 2 hasta cisplatin-etoposid, 2 hasta gemcitabin ve 7 hasta diğer tedavilerden almıştı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan kemoterapi tedavisinden önce ve kemoterapi tedavisinin hemen sonrasında alınan kan numunelerinde Urotensin II, tam kan hücre sayıları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri analiz edildi. Kemoterapi öncesi ve sonrası brakial arter çaplarında anlamlı bir değişiklik yoktu. Kemoterapi sonrası ürotensin2 düzeyleri başlangıca göre her üç grupta artmaktaydı ancak Grup 1 ve 2 deki artış anlamlı olarak daha fazlaydı. Kemoterapi öncesi ve sonrası brakial arter çapları ve ürotensin 2 düzeyleri ölçümleri yapıldı.

Sonuç: Sonuç olarak biz bu çalışmada bolus veya infüzyonel 5-FU uygulamasıyla, en güçlü vazokonstrüktör olan ürotensin 2 değerlerinin artmış olduğunu gösterdik. 5-FU ilişkili kardiyak toksisite patogenezinde ürotensin 2 artışı rol oynuyor olabilir. UII ile 5-FU kardiyak toksisite ilişkisinin daha ayrıntılı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: ürotensin 2, brakial arter çapı, 5-fluoroprimidin, vazokonstriksiyon, toksisite

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	11-69.
2.1. Meme kanseri.....	11
2.1.1. Erken evre meme kanseri	12-13
2.1.2. Lokal ileri evre mem kanseri.....	13-14
2.1.3. Meme kanserlerinde TNM sınıflandırması.....	14-16
2.1.4. Metastatik meme kanseri.....	17
2.1.5. Tek ajan kemoterapisi.....	17-19
2.1.6. Kombinasyon kemoterapileri.....	19
2.2. Kolorectal kanserler.....	19
2.2.1. kolorektal kanserlerde epidemiyoloji.....	20
2.2.2. Kolorektal kanserlerde tanı.....	20-21
2.2.3. Kolorektal kanserlerde tarama.....	21
2.2.4. Kolorektal kanserlerde patoloji.....	22
2.2.5. kolorektal kanserlerde evreleme.....	22-25
2.2.6 kolorektal tümörlerde evrelere göre tedavi.....	25-27
2.3. Mide kanseri.....	27
2.3.1. Mide kanseri tarihçesi.....	27-29
2.3.2. Mide kanserinde epidemiyoloji.....	29-30
2.3.3. Mide kanserinde histoloji.....	30-31
2.3.4. Gastrik karsinom sınıflaması.....	31-37
2.3.5. Mide kanseri klinik özellikler.....	37-38

2.3.6. Mide kanserinde klinik bulgular.....	38
2.3.7. Mide kanserinde tanı.....	39-42
2.3.8. Gastrik karsinomların yayılımı.....	42-43
2.3.9. Mide adenokarsinomlarında evreleme.....	43-44
2.3.10. Mide kanserinde evrelere göre tedavi planı.....	45-48
2.3.11. Yenileyen hastalıkta tedavi.....	48
2.3.11. Mide kanserlerinde prognoz.....	48-51
2.4. 5-fluoroprimidinler.....	51-52
2.4.1. 5-fluoroprimidinleretki mekanizması.....	52-54
2.4.2. 5-fluoroprimidinler direnç mekanizması.....	54
2.4.3. 5-fluoroprimidinler klinik farmakoloji	55
2.4.4. 5-fluoroprimidinler toksisite	55-57
2.4.5. 5-fluoroprimidinler ilaç etkileşimleri.....	57-58
2.5. ÜROTENSİN II	58
2.5.1. Ürotensin II ve ürotensin ilişkili peptidin özellikleri.....	58-59
2.5.2. ürotensin II etkileri.....	59
2.5.3. ürotensin II ve reseptörlerinin vücutta dağılımı.....	59
MATERYAL VE METOD.....	59-61
BULGULAR.....	61-65
TARTIŞMA.....	65-68
KAYNAKLAR.....	69-76

GİRİŞ VE AMAÇ

5-Fluorourasil (5-FU) gastrointestinal, meme, baş ve boyun kanserleride dahil olmak üzere birçok malignenside tek başına veya çoklu ilaç terapileri içerisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır[1]. Kardiyotoksitesi klinisyenler tarafından daha az biliniyor olsa da, ilacın kemik iliği, cilt, mukoza mebranları, intestinal yolak ve merkezi sinir sistemi üzerindeki yan etkileri ile iyi bilinmektedir. 5-FU kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkinin bildirildiği ilk vaka 1975 yılında roth ve ark. Tarafından tanımlanmıştır[2]. Bu vaka sunumundan sonra 5-FU tedavisine bağlı olarak gelişen kardiyovasküler yan etkiler ile ilgili vaka sunumları ve küçük seri araştırmalar daha sık olarak yapılmaya ve paylaşılmaya başlandı[3].

Fluorouracil ile ilişkili kardiyak advers olayların patofizyolojisi tartışmalıdır ve sonuçlar klinik araştırmalara ve vaka sunumlarına katı deneysel kanıtlara kıyasla daha fazla dayanmaktadır. Klinik ve elektrokardiyografik özellikler miyokardiyal iskeminin muhtemelen koroner vazospazmın sebep olduğu başlıca etyolojik faktör olduğunu düşündürürken, histomorfolojik ve biyokimyasal çalışmalar daha doğrudan bir ilaç aracılı sitotoksik etki olduğunu göstermektedir. Florourasil kardiyotoksite genel insidansı% 1.2-18'dir. Hastalar angina benzeri göğüs ağrısı, kardiyak aritmi veya miyokard enfarktüsü ile başvurabilir. Bu sendromda kesinlikle etkili bir profilaksi veya tedavi yoktur. Florourasil uygulaması kesildikten sonra Belirtiler genellikle geri dönüşümlüdür, ancak ölümcül olaylar açıklanmıştır. Genel mortalite oranının% 2.2-13.3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalar önceki kardiyak olayları takiben bu ilaçlara tekrar maruz kaldıklarında nüks riski yüksektir[4].

Urotensin II (UII) gobi balıklarından izole edilmiş olan 11 amino asitli bir siklik peptittir. UII, bugüne kadar keşfedilen en güçlü endojen vazokonstriktör olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik mekanizmaları, bazı açılardan endotelin-1 gibi diğer güçlü medyatörlere benzemektedir. UII aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, fibroblastlar ve kanser hücreleri gibi diğer sistem hücreleri üzerinde de çok çeşitli etkilere sahiptir. Artmış plazma UII seviyeleri ve artmış UII ve UT ekspresyon seviyeleri, hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği ve metabolik sendrom gibi sayısız hastalık durumunda gösterilmiştir. Gerçekten de, bu raporlardan bazıları UII'nin hastalık aktivitesinin bir işareti olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle, UT reseptörü terapötik müdahale için umut verici bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır [5].

5-FU ile ilişkili kardiyotoksisite mekanizmaları henüz tam olarak tanımlanmamış olduğundan, kardiyotoksisitenin önlenmesine yönelik profilaktik seçenekler mevcut değildir.

Biz bu çalışmamızda, bilinen en güçlü endojen vazokonstriktör olan ürotensin 2 (UII) ile 5-Fluorourasile bağlı arteriyel vazokonstriksiyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı ve eğer bir ilişki saptanırsa 5-FU ilişkili kardiyotoksisiteyi önlemek için UII reseptör blokajının hedeflenmesi ile ilgili çalışmaların önünü açmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

Küresel olarak, meme kanseri kadınlarda en çok teşhis edilen ve kansere bağlı kadın ölümlerinin önde gelen nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ise meme kanseri, kadınlarda en çok teşhis edilen ve kansere bağlı ölümlerde en sık 2. kanser türü olmakla birlikte 40-49 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Meme kanseri tedavisinde cerrahi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisini içeren multidisipliner yaklaşım mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir [6].

Epidemiyoloji, klinik manifestasyonlar, tanı, evreleme ve erken evre meme kanseri ile metastatik hastalık konusunda dünya genelinde spesifik tartışmalar devam etmektedir çünkü duktal karsinoma in situ (DCIS) ve invaziv meme kanserinin yönetimi birbirinden farklıdır.

Erken Evre: Klinik olarak Evre I,IIA veya T2N1 olan Evre IIB hastalar

Lokal İleri: T3N0 olan Evre IIB, Evre IIIA ve IIIB hastalar

Hastaların yaklaşık olarak %5 kadarı başlangıçta metastatik olarak prezente olur.

2.1.1 ERKEN EVRE MEME KANSERİ

Genellikle erken evre meme kanseri olan hastalara lumpektomi veya mastektomi şeklinde primer cerrahi ve radyoterapi yapılır. Tümörün boyut, grade, tutulan lenf nodu sayısı,HER2, ER (Östrojen Reseptör) ve PR (Progesteron Reseptör) pozitifliği gibi özelliklerine göre adjuvan kemoterapi verilir.

Meme Koruyucu Tedavi: Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiden oluşur. Meme koruyucu tedavinin amacı mastektomi ile eş değer yaşam beklentisi ile beraber kozmetik olarak kabul edilebilir meme sağlanmasıdır. Başarılı bir tedavi için tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılması ve rezidü hastalığın kabul edilebilir dozda radyoterapi ile eradike edilmesi gerekmektedir.

Meme Koruyucu Tedavinin mümkün olmadığı durumlar:

- 1) Multisentrik hastalık
- 2) Geniş tümör boyutu
- 3) Mamografi veya MR gibi görüntülemelerde yaygın malign kalsifikasyon olması
- 4) Göğüs bölgesine daha önce radyoterapi öyküsü
- 5) Gebelik

Meme koruyucu tedavi olmak isteyen ancak başvuru anında meme koruyucu tedaviye uygun olmayan hastalar için diğer bir yaklaşım neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu tedavi açısından tekrar değerlendirilmeleri olabilir.

Mastektomi: Meme koruyucu tedavinin kontraendike olduğu veya mastektomiye tercih eden hastalara uygulanır.

Radyoterapinin Rolü: Mastektomi sonrası tümörün derin sınırlı veya patolojik aksiller lenf nodu tutumlarının olduğu yüksek nüks riski olan hastalarda endikedir. Operasyon öncesi uygulanması gereken radyoterapi mastektomi tipinin seçimini ve daha sonraki dönemde yapılması planlanan rekonstrüktif cerrahinin zamanlamasını etkileyebilir. Yapılan bir metanalizde aksiller disseksiyon ve mastektomi yapılan 3786 invaziv meme kanserli hastada nükste anlamlı azalma saptanmıştır [7].

Aksiller Lenf Nodu Tutulumunun Değerlendirilmesi: Aksiller lenf nodlarına metastaz riski tümörün boyutu ve lokasyonu, grade ile ilişkilidir. Nadiren aksiller lenf nodu tutulumu olmaksızın internal mamarial ve supraklavikuler lenf nodu tutulumu olabilir.

Aksiller lenf nodu tutulumu klinik olarak şüpheli olan hastalarda ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu veya core biyopsi ile değerlendirme yapılması en iyi cerrahi yaklaşımın kararlaştırılmasında yararlı olacaktır.

Biyopsi pozitif olan hastalarda aksiller lenf nodu disseksiyonu operasyon sırasında uygulanabilir. Biyopsi negatif olan hastalarda ise operasyonda sentinel lenf nodu uygulaması yapılabilir. Klinik olarak aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda operasyonda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Üçten daha az sayıda sentinel lenf nodu tutulumu olan hastalarda total aksiller disseksiyona gerek yoktur.

Adjuvan Kemoterapi: Meme kanserinde sistemik tedavi endokrin, biyolojik ve kemoterapi ajanlarıyla uygulanmaktadır. Tümörün karakteristik özellikleri hastaya uygun tedavi alternatiflerinin seçimini belirlemektedir. Örneğin, hormon reseptör pozitif hastalar endokrin ajanlardan, HER-2 reseptör pozitif hastalar biyolojik ajanlardan fayda görürler.

Yüksek gradeli, boyutu >2 cm, patolojik lenf nodu invazyonu ve/veya 21-gen rekürrens skoru >31 gibi yüksek riskli taşıyan erken evre hormon pozitif meme kanseri hastaları için kemoterapi önerilirken yüksek risk özellikleri taşımayan hastalar için kemoterapisiz takip uygundur. Triple negatif hastalarda tümör boyutu >0.5 cm ise bu hastalar hormonoterapi veya HER-2 yönelik ajanlar alamayacağı için adjuvan kemoterapi verilmesi tercih edilir.

HER-2 ve/veya ER pozitifliği olan hastalarda ise kemoterapiye ek olarak hormonoterapi ve/veya transtuzumab verilmektedir.

2.1.2. LOKAL İLERİ MEME KANSERİ

Neoadjuvan Sistemik Tedavi: Lokal ileri meme kanseri hastaları çoğunlukla neoadjuvan tedavi almaktadır. Bu tedavinin amacı tümör boyutunun küçültülerek meme koruyucu cerrahi şansını ve cerrahinin başarısını artırmaktır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yaklaşım: Neoadjuvan tedavi sonrası tedaviye yanıt tam olsa dahi mümkün olan tüm hastalarda cerrahi uygulanmalıdır.

Primer Tümör: Neoadjuvan tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi veya mastektomi seçimi tedaviye yanıt ve tümörün rezidü boyutu gibi özelliklerine bağlıdır. Benzer kriterler erken evre meme kanserinde de kullanılmakla birlikte geniş kitle (T4) ile prezente olan hastalar neoadjuvan tedavi sonrası mastektomi olmalıdır.

Bölgesel Lenf Nodları: Neoadjuvan tedaviyi takiben tüm hastalarda bölgesel lenf nodu değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Primer Cerrahi: Bazı hastalar başlangıçta primer cerrahiye aday olmalarına rağmen, lokal ileri meme kanseri hastalarında lokal nüks ve uzak metastaz riski yüksektir ve sonuç olarak lokal ileri meme kanseri olan hastalar öncelikle neoadjuvan tedavi tercih edilir.

Adjuvan Tedavi: Neoadjuvan tedavi almayan hastalar adjuvan tedavi almalıdır. Kemoterapi, hormonoterapi veya biyolojik ajanların kullanım prensipleri erken evre meme kanseri ile aynıdır.

Prognoz: Meme kanserinde nüks büyük çoğunlukla tanıdan sonraki 5 yıl içerisinde özellikle de hormon reseptör negatif hastalarda meydana gelmektedir. Bir çalışmada ilk tanıdan sonraki 5 yıl içerisinde nüks bulgusu olmayan Evre I,II ve III meme kanserli hastalarda takip eden 5 ve 10 yıl içindeki nüks riski %11 ve %19 olarak saptanmıştır [8].

Erken evre tanıli meme kanseri hastalarında prognoz, lokal ileri tanıli hastalara göre daha iyidir. TNM Evresine göre 5 yıllık sağ kalım Evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, ve IV hastalar için %95, %85, %70, %52, %48 ve %18 civarında olmakla birlikte tanı anında 35 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olan hastalarda prognoz daha kötüdür.

2.1.3 MEME KANSERİNDE TNM SINIFLAMASI

T: PRIMER TUMOR

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget): Memenin Paget Hastalığı

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic: En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör

T2: En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör

T3: En büyük boyutu 5 cm.den büyük olan tümör

T4: Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılmış

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış ancak göğüs duvarına yayılmış

T4b: Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil olmak üzere) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b birlikte

T4d: Enflamatuvar karsinom

N: BÖLGESEL LENF NODU TUTULUMU

NX: Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Ipsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)

N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı

N3a: Ipsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz

N3b: Ipsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(lar)ında metastaz

N3c: Ipsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

M: UZAK METASTAZ

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.1.4 METASTATİK MEME KANSERİ

Erken tanıdaki tüm gelişmelere rağmen hala %5 oranında hasta ilk başvuruda metastatik meme kanseri olarak gelmekle birlikte tanıda erken evre ve metastatik olmayan hastaların takibinde %30'a varan oranda uzak metastaz gelişebilmektedir. Her ne kadar metastatik meme kanserinin tedavisi mümkün olmasa da tedavideki yeni gelişmeler ile yaşam beklentisinde artış sağlanmaktadır. Metastatik meme kanserinde tedavinin amacı hastanın yaşam beklentisini ve kalitesinin artırmaktır. Triple negatif olan metastatik hastalarda sistemik kemoterapi tek tedavi seçeneğidir.

Hormon reseptör pozitifliği olan metastatik hastalarda endokrin tedavi tercih edilmekle birlikte karaciğer metastazlarına bağlı sağ üst kadranda ağrısı, akciğer metastazlarına bağlı nefes darlığı gibi semptomatik ve/veya çok hızlı progresyon gösteren hastalarda sistemik kemoterapi verilebilir ve bu hastalarda tek ajan tedaviler yerine kombinasyon tedavileri önerilmektedir.

Metastatik hastaya verilen sistemik tedavi eğer hasta tolere edebiliyorsa en iyi yanıt alınana kadar sürdürülebilir ancak tedaviye bağlı etkiler veya nedeni ne olursa olsun hastanın tedaviye devam etmek istememesi durumunda sonlandırılabilir.

2.1.5. TEK AJAN KEMOTERAPİSİ

Taksanlar: Taksanlar metastatik meme kanseri tedavisinde en aktif olarak kullanılan ajanlardır.

Dosetaksel: Dosetaksel üç haftada bir 80-100 mg/m² veya haftalık 30-40 mg/m² şeklinde verilebilir. Üç haftada bir uygulanan tedavinin hastaliksız sağ kalım süresinde haftalık tedaviye göre daha iyi sonuçlar gösterdiği randomize kontrollü bir çalışmaya göre üç haftada bir uygulama önerilmektedir [9]. Dosetaksel kullanımına bağlı anlamlı sıvı retansiyonu olabilmektedir buna karşın deksametazon premedikasyonu ile uygulanabilir.

Paklitaksel: Paklitaksel haftalık olarak 28 günlük siklusun 1. 8. ve 15. günlerinde 80-100 mg/m² veya üç haftada bir 175 mg/m² olarak verilebilir ancak mümkünse haftalık

uygulamanın üç haftada bir olan uygulamaya göre daha iyi genel sağ kalım gösterdiği 2010 meta-analiz sonuçlarına göre haftalık tedavi önerilmektedir. Nöropati ve myalji riski paklitaksel kullanımında dosetaksele göre daha fazla olmakla birlikte üç haftada bir verilen dosetaksel taksan ajanları arasında en myelosüpresif tedavidir.

Antrasiklinler: Antrasiklinler meme kanseri tedavisinde önemli ajanlardır ancak genellikle adjuvan tedavilerde kullanılmaları metastatik hastalıkta uygulamalarını sınırlandırmaktadır.

Doksorubisin: Haftalık 20 mg/m² olarak üç hafta uygulamayı takiben bir hafta ara verilerek veya üç haftada bir 60-75 mg/m² şeklinde uygulanabilir.

Epirubisin Haftalık 20-30 mg/m² olarak üç hafta uygulamayı takiben bir hafta ara verilerek veya üç haftada bir 75-100 mg/m² şeklinde uygulanabilir.

Pegylated Lipozomal Doksorubisin: Her dört haftada bir 40 mg/m² olarak verilir.

Sık aralıklarla tedavi almak istemeyen hastalarda Pegylated Lipozomal Doksorubisin tercih edilebilir. Doksorubisin, Pegylated Lipozomal Doksorubisine göre hafifçe yüksek ortalama yanıt oranına sahipken artmış kardiyak toksisite riskine ve daha yüksek oranda alopesi, bulantı-kusma, nötropeni gibi yan etki profili göstermektedir.

Metastatik hastalarda antrasiklinler ile taksanlar arasında üstünlük açısından herhangi bir kanıt olmamasına rağmen antrasiklin tedavilerinde kümülatif kardiyotoksik risk daha yüksektir.

Kapesitabin: Florourasil anti-metaboliti olan kapesitabin oral alımı mümkündür, diğer ajanlara göre daha az alopesi ve nöropatiye yol açmakla birlikte primer toksisitesi el-ayak sendromu ve ishaldir. İki hafta boyunca günde iki defa 1000-1250 mg/m² tedaviyi takiben bir hafta ara verilerek uygulanan tek ajan kapesitabin tedavisi metastatik meme kanserinin ilk seri tedavisinde özellikle kemik metastazı olan ve/veya hormon reseptörü pozitif olup endokrin tedaviye rağmen ilerleme gösteren hastalarda sıklıkla tercih edilen bir ajandır.

Eribulin: Eribulin mesilat mikrotubullerin polimerizasyonunu inhibe eden ve bir çeşit deniz süngerinden elde edilerek 1.4 mg/m² olarak 21 gün içinde 1. ve 8. günler uygulanan ajandır.

Vinorelbin: 30 mg/m² olarak 21 gün içinde 1. ve 8. günlerde intravenöz uygulanan bir ajandır. Bulantı-kusma ve saç dökülmesine neden olabilir.

Gemsitabin: İlk seri tedavide paklitaksel ile kombinasyon olarak kullanılabilmeyle beraber sıklıkla 1000 mg/m² olarak 21 gün içinde 1. ve 8. günler tek ajan olarak uygulanmaktadır. Gemsitabin kan-beyin bariyerini geçebildiği için merkezi sinir sistemi metastazı olan hastalarda iyi bir tercih olabilir. Genellikle iyi tolere edilebilmesine karşın alopesi ve nöropati gibi yan etkiler gösterebilir.

Ixabepilon: Tubulin polimerizasyonu yapan taksan dışı ajan olarak taksanlara karşı dirençli tümörlerde kullanılabilir. Tek ajan tedavide 21 günde bir 40 mg/m² olarak verilmektedir. Bazı çalışmalara göre taksanlardan daha az aktif olduğu belirtilen Ixabepilonun tolerasyonu daha iyidir. Halsizlik, nöropati veya anemi yapabilir. Kan-beyin bariyerine penetrasyonu olduğu için merkezi sinir sistemi metastazı olan vakalarda kullanılabilir.

Etoposide: Oral etoposide özellikle yavaş progresyon gösteren ve oral tedavi almayı tercih eden hastalarda 3 hafta günde 50 mg/m² alımı takiben bir hafta ara verilerek kullanılmaktadır. Tedavide hematolojik ve/veya gastrointestinal yan etkiler görülebilmektedir.

Platin Ajanlar: Karboplatin ve Sisplatin metastatik meme kanseri hastalarında nadiren tek ajan olarak kullanılmakla birlikte özellikle BRCA1 mutasyonu gibi DNA hasar tamir yollarının bozulmuş olduğu tümörlerde kombinasyon tedavisinde kullanılmaları faydalıdır.

2.1.6. KOMBİNASYON KEMOTERAPİLERİ

Kombinasyon tedavilerinin kullanımı, elde edilebilecek faydaların yan etkilere oranla daha fazla olduğu vakalarda daha uygundur. Sıklıkla Doksorubisin+Siklofosfamid (AC), Epirubisin+Siklofosfamid+Fluorourasil (FEC), Doksorubisin+Dosetaksel+Siklofosfamid (TAC), Doksorubisin+Paklitaksel veya Dosetaksel kombinasyonları tercih edilmekte olup bu kombinasyonların ORR (Genel Yanıt Oranı) AC için %47-54, FEC için %45-55, TAC için %77, Doksorubisin+Paklitaksel/Dosetaksel için %40 civarındadır [10,11,12].

2.2. KOLOREKTAL KANSERLER

2.2.1. KOLOREKTAL KANSERLERDE EPİDEMİYOLOJİ:

Dünya’da tüm kanserlerin %10’u olarak her yıl yaklaşık 800000 yeni kolorektal kanser vakası oluşmaktadır. Yılda tahmin edilen mortalite yaklaşık 450.000’dir. Prevelans tahminleri, 50 yaş ve üzeri taranamamış kişilerin %0,5-%2 invaziv kolorektal kanser, %1-%1,6 insitu ca, %7-%10 1cm den büyük adenoma ve %25-%40 herhangi boyuttaki adenoma barındırma ihtimalini göstermiştir [13].

Yaş kolorektal kanser insidansını diğer demografik faktörlerden daha fazla etkiler. Sporadik kolorektal kanser insidansı tüm gruplar için 45–50 yaş üzerinde dramatik olarak artar. Tüm ülkelerde yaş standardize insidans oranı kadınlarda erkeklerden daha düşüktür. 1990 da erkeklerdeki kolorektal kanser insidansı 19,4/100.000 ve kadınlarda 15,3/100.000 dir [14].

2.2.2. KOLOREKTAL KANSERLERDE TANI

Kolorektal kanser ile ilişkili belirtiler lokalizasyonuna göre değişmekte, genel olarak alt gastrointestinal kanama, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, tam lokalize edilemeyen karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizlik olup özellikle obstrüksiyon belirtileri alarm vericidir. Bununla beraber obstrüksiyon dışındaki belirtiler muhakkak hastalığın evresi ile ilişkili değildir yada özel bir tanıyı önceden haber vermez. Yakın takip önemlidir [15].

Fizik muayene palpabl bir kitle, rektumda taze kanama yada melena (daha az kanama gaita gizli kan testi-GGKT- ile saptanabilir) gösterebilir. Metastatik hastalık LAP, hepatomegali, sarılık, yada pulmoner bulgular ile prezente olabilir. Sigmoid yada sol kolon kanserleri obstrüksiyona neden olup abdominal distansiyon ve konstipasyon ile sonuçlanırken, sağ kolon kanserleri daha sinsi seyirlidir. Kolorektal kanser komplikasyonları akut GİS kanama, akut obstrüksiyon, perforasyon ve uzak organ disfonksiyonu yapan metastazlardır.

Laboratuvar testleri demir eksikliği anemisi, elektrolit bozuklukları ve KCFT (karaciğer fonksiyon testleri) anormallikleri gösterebilir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi yükselebilir ve cerrahi sonrası normal seviyeye inmişse takipte en yararlı göstergedir [16].

Endoskopi kolonun tam değerlendirilerek, eşzaman tümör ve poliplerin ortaya konulmasını sağlar.

Biyopsi kesin tanının konulmasını sağlar.

Radyolojik Görüntüleme tanı konulduktan sonra metastaz şüphesi varlığında yapılır. Batın ve pelvisin kontrastlı BT ile görüntülenmesi karaciğer ve intraabdominal metastazı belirler. Gerekli durumlarda MRG tetkiklerinde başvurulabilir.

Değerlendirme anamnez, aile hikayesi, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi ve tüm vücut BT ile yapılmalıdır. Teşhis ve evreleme tamamlandıktan sonra medikal, radyasyon ve cerrahi onkoloji uzmanların iğerdiği tedavi planı yapılıp yürütülmesi gereklidir [17].

2.2.3. KOLOREKTAL KANSERLERDE TARAMA

Tarih boyunca çeşitli tarama yöntemleri önerilmiştir. Bunlar parmakla rektal muayene, gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, baryum enema testi ve kolonoskopiye içerir. Yaşı 50'nin üzerinde olan erişkinlerde yılda bir kez parmakla rektal muayene ve GGKT, 5 yılda bir çift kontrast baryum enema testi ve 10 yılda bir fleksibl kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Tüm pozitif testler kolonoskopi ile değerlendirilmeli, ailesel kolorektal kanser, polip yada iltihabi barsak hastalığı hikayesi olanlarda, tarama daha önceye alınmalı ve daha sık test yapılmalıdır [18].

2.2.4. KOLOREKTAL KANSERLERDE PATOLOJİ

Kolon karsinomalarının anatomik dağılımı belirgin morfolojik özellikler gösterir. Sağ taraf tümörleri genellikle polipoid, egzofitik vasıfta büyürler, gizli kan kaybına neden olurlar ve nadiren tıkanıklığa yol açarlar. Buna karşılık, sol taraf tümörleri genellikle halka şeklinde gelişirler, hem kanamaya hem de barsak lümeninde daralmaya yol açarlar (peçete halkası veya elma koçanı). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %38'i çekum ve çıkan kolon, %18'i transvers kolon, %18'i inen kolon ve %35'i rektosigmoit de saptanır [19].

Kolorektal kanserlerin neredeyse tamamı değişik düzeylerde glanduler farklılaşma gösteren adenokarsinomalardır; çoğu lezyonun genişlemesi ve prognozunu kötüleşmesine yol açan musin salgılar. Lezyonlar doğrudan yayılımla barsak duvarını geçerek perikolik yağ tabakası ve mezentere ulaşır, hatta komşu organlara ulaşabilir. Ayrıca lenfatik sisteme geçerek lenf nodlarını, venöz sisteme geçerek portal ven aracılığı ile karaciğeri tutabilir. Kolorektal kanserler periton boşluğuna yayılabilir veya kan akımı aracılığı ile akciğer ve kemik iliğine metastaz yapabilir. Rektal kanserler perirektal yağ dokusu, vajina, prostat, mesane, üreter ve kemik pelvis gibi komşu dokulara yayılabilir [19].

2.2.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRELEME

sağ kalım ve nüksün tekralamasında pek çok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, prognostik önem açısından hiçbiri hastalığın evresini geçememiştir. Kolorektal kanserlerinin evrelemede Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen TNM sınıflaması ve evreleme sistemi kullanılmaktadır [13].

1. Dukes Evrelemesi

Evresi A: Mukoza, submukoza, ve muskularis propria tutulmuştur.

Evresi B: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza yani tüm duvar tutulmuştur.

Evresi C: Lenf nodu tutulumu vardır.

Evresi D: Uzak metastaz mevcuttur.

2. Modifiye Astler-Coller (MAC) evrelemesi

A: Tümör sadece mukozadadır.

B1: Muskularis propria tutulmuştur.

B2: Seroza invazedir.

B3: Tümör seroza dışına çıkmış, komşu organ invazyonu vardır.

C1: B1 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C2: B2 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

C3: B3 ilaveten lenf nodu tutulmuştur.

3. TNM evrelemesi

T: Primer tümör

Tx: Primer tümörün belirlenememesi

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör submukozaya invazedir fakat onu geçmemiştir.

T2: Muskularis propria tutulmuştur fakat onu geçmemiştir. Duvar dışına çıkmamıştır.

T3: Tüm barsak duvarı katlarını tutarak dışa çıkmış (seroza ve adventisya tutulmuştur), perikolik yağ dokusu tutulmuştur; periton boşluğuna veya organlara yayılım yada fistül yok

T4: Tümör visseral peritonu perfore etmiş ve komşu organ invazyonu yapmıştır, fistül vardır.

N: Bölgesel lenf nodu tutulması .

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş veya tutulum kaydedilmemiş.

N0: Lenf nodu tutulumu yoktur.

N1: Perikolik veya perirektal 1-3 lenf nodu tutulumu vardır.

N2: Perikolik veya perirektal 4 yada daha fazla lenf nodu tutulumu vardır.

M: Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilmesi.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

AJCC evreleme grupları:

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre 1: T1, N0, M0

T2, N0, M0

Evre 2: T3, N0, M0

T4, N0, M0

Evre 3: Herhangi bir T, N1, M0

Herhangi bir T, N2, M0

Evre 4: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1 olarak belirlenmiştir.

2.2.6. KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE EVRELERE GÖRE TEDAVİ

EVRE 0: Cerrahi sınır temiz olmak şartıyla polipektomi, polipektomiye uygun olmayan vakalar için segmenter kolon rezeksiyonu uygulanır.

EVRE 1: Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanır.

EVRE 2: Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanır. Riskli alt gruba adjuvan kemoterapi verilir.

Riskli alt grup: Perforasyon, tam veya tama yakın tıkanıklık, az diferensiyel histolojik yapı, T4 N0 veya herhangi bir T Nx hastalar.

Adjuvan kemoterapi protokolleri:

- 1) FOLFOX-4 REJİMİ
- 2) FU/FA REJİMİ (mayo rejimi, 6 kür)
- 3) Capesitabine (3 haftada bir 14 gün, 8 kür)
- 4) UFT/FA 5 haftada bir 28 gün, 5 kür

EVRE 3: Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanır. Adjuvan kemoterapi verilir:

- 1) FOLFOX 4 REJİMİ: 2 haftada bir 12 siklus uygulanır. 1 ve 2 gün lökoverin 200 mg/m² saatlik infüzyon + 5 Fluorourasil 400 mg/m² 1 ve 2 gün fluorourasil 600 mg/m², 22 saat infüzyon
- 2) CAPECİTABİNE: 1250 mg/m²/gün x2, 14 gün süreyle, 21 günde bir, 24 hafta süreyle uygulanır.

EVRE 4: Sekonder metastazlı hastalarda cerrahi:

- 1) İzole karaciğer metastazında lezyon basit wedge rezeksiyon veya segmentektomi ile çıkarılabiliyorsa aynı seansta primer tümör ve metastazın rezeksiyonu yapılabilir. Karaciğer metastazı çıkarılmayan hastalarda hastanın klinik tablosuna göre primer tümöre yönelik palyatif cerrahi girişim yapılmalıdır. Hastalar daha sonradan kemoterapi açısından değerlendirilir.
- 2) Over metastazları primer tümör cerrahisi sırasında çıkarılmalıdır. Komşuluk yolu ile over tutulumu peritoneal yayılım ile olan metastazlardan daha iyi prognoza sahiptir. Bu hastalar daha sonra kemoterapi açısından değerlendirilir.
- 3) İlk cerrahi sırasında çıkarılan operabl karaciğer metastazları ve/veya akciğer metastazları kısa süre (1-3 ay) sonra ikinci girişimler ile devam edilir. Bekleme sırasında kemoterapi verilir. İkinci girişim öncesi tekrar genel değerlendirme gereklidir.
- 4) Rezektabl olmayan karaciğer metastazları varlığında primer tümöre yönelik sistemik kemoterapi ile başlanır, daha sonra öncelikli olarak sistemik kemoterapi uygulanır. Operabl hale gelen hastalarda rezeksiyon eçeneği yeniden değerlendirilmelidir. Özel durumlarda hepatik lokal tedaviler, cerrahi ile kombine edilerek uygulanabilir.
- 5) Kanayan ya da tıkaçıcı olan primer lezyonlarda mümkünse cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Mümkün değilse tıkanıklığın giderilmesi için transtümöral stentler ya da fekal diversiyon (ileostomi-kolostomi) uygulanır.
- 6) Palyatif radyoterapi, kanama, tıkanma veya ağrıyı hafifletmek amacıyla yapılabilir.
- 7) Potansiyel küratif karaciğer metastazlarının rezeksiyonundan sonra ek sistemik tedavinin rolü henüz kesinleşmiş değildir.

EVRE 4 tümörde kemoterapi seçenekleri:

1. Basamak tedavi: FOLFIRI+ BEVACIZUMAB (ALTUZAN) olup irinotecan verilemeyecek hastalara FUFA+BEVACIZUMAB (ALTUZAN) veya herhangi bir FOLFOX rejimi uygulanır. (Hasta son 1 yıl içerisinde adjuvan FOLFOX 4 almamış ise) FOLFOX+ALTUZAN çalışmaları henüz sonuçlanmamıştır. Port katater uygulanması mümkün olmayan hastalara kombinasyondaki FUFA yerine CAPACITABINE verilir.

Basamak tedavi: Herhangi bir FOLFOX rejimi uygulanır veya IRINOTECAN+CETUXIMAB kombinasyonu önerilir. Birinci basamakta FOLFOX rejimi uygulanan hastaya 2. Basamakta FOLFIRI uygulanır [20].

2.3. MİDE KANSERİ

2.3.1. MİDE KANSERİ TARİHÇESİ

Eski zamanlardan beri insanların problemi olan mide kanseri iyi dökümante edilmiştir. Hem Hipokrat hem de Galen mide kanseri ile ilgilenmişlerdir. İbni Sina 11. Yüzyılın başlarında mide kanserinin semptom ve patolojik bulgularının inandırıcı, erken ve doğru tanımlamasını bildirmiştir [21].

19. yüzyılın başlarında Aussent, Chardel, Laennec ve Otto gibi kişiler mide kanserinin birçok tanımlamasını yapmışlardır. 1810'da Merrem, doğru olarak deneysel çalışmalarını yayınlayan ilk klinisyendir. Üç köpek üstünde faydalı olan pilorektomiye göstermiştir ve benzer çalışmalar diğer araştırmacılar tarafından bildirilmiştir [21,22].

Mide ülserinin tam ve klasik tanımlamasını Jean Cruveilhier 1830 'lu yılların başlarında yapmıştır. Cruveilhier ayrıca malin ile selim ülser arasındaki ayrımı ilk olarak yapan kişidir.

Bayle 1839 tarihinde “ maladies cancéreuses ” adlı yayınında mide kanserinin patolojik bulgularını ve semptomlarını ayrıca o tarihte bile erken tanının önemini belirtmiştir.

Ocak 1881 tarihinde, Viyana Üniversitesi cerrahi profesörü olan Theodor Billroth, ilk başarılı parsiyel gastrektomiyi yapmıştır. Beraber çalıştığı öğrencileri olan Gussenbauer ve Winiwarter 1874'de laboratuarda parsiyel gastrektomiyi uygulamışlardır, 1876'da Billroth I olarak bilinen gastrik rezeksiyon ve gastroduodenal anastomozu geliştirmişlerdir.

Mide kanserinde reseksiyonu 1879'da Paris'te Pean, 1880'de Polonya'da Rydygier denemiştir. Fakat her ikisinde de anastomoz kaçağından dolayı başarılı olunamamıştır. Ocak 1881'de Thérèse Heller adında bir hasta mide obstrüksiyonu ve epigastriumda ele gelen kitle tanısıyla Billroth'a başvurmuştur. Hasta, gastrik lavaj ve özel mamalar ile operasyon için hazırlanmıştır. Operasyon günü olan 29 Ocak tarihinde, kloroform anestezisi altında, Billroth mide distalinde 5 inç uzunluğunda tıkanıklık yapmış bir tümör bulmuştur. Midenin büyük kurvatur tarafı karbonize edilmiş ipek sütürler ile kapatıldıktan sonra küçük kurvatur tarafı ise duodenumla ekstra mukozal ipek sütürler ile anastomoz edilmiştir. Postoperatif 3. gün hastanın yemesine izin verilmiştir. Hastanın dikişleri 6. günde alınmıştır. Ameliyattan sonraki 22. günde hasta taburcu edilmiştir.

İlk başarılı kısmi mide rezeksiyonundan sonra Billroth'un asistanı Wölfler, köpekler üzerinde yaptığı çalışmalar ile mide distalini tıkayan tümörlerde rezeksiyon yapmadan uygulanabilecek cerrahi teknikleri geliştirmiştir. Wölfler Aralık 1881 de rezeksiyonu mümkün olmayan bir hastaya başarılı gastroenterestomi uygulamıştır. Ocak 1885'de Billroth, distal mide kanseri olan bir hastada rezeksiyon yaptıktan sonra duodenum ve kesilen mide kenarlarını karbonize edilmiş ipek ile kapamıştır. Mide arka yüzünden jejunum kullanarak yaptığı gastroenterestomi ile midenin boşalmasını sağlamıştır. Hasta 1.5 yıl yaşamıştır ve bu girişim Billroth II operasyonu olarak adlandırılmıştır.

Mide kanserine ilk başarılı total gastrektomi + özofagojejunostomi 1897 yılında Schlatter yapmıştır. Hastası 1 yıl 53 gün yaşamıştır.

Parsiyel ve total gastrektomi için bir çok modifikasyonlar geliştirilmesine rağmen 1990'lı yılların mide kanseri cerrahi tedavisinin temelini, 19. yüzyılın son üç dekadındaki çalışmalar oluşturur. Teknolojinin gelişimi ile birlikte cerrahi operasyonlarda kullanılan aletler ve malzemelerde değişmiştir. Çağımızda yaygın olarak kullanılan aletlerden biri staplerdir. Stapler ile dikiş tekniği, 1908 tarihinde bir Macar cerrah olan Hüttl'in mekanik Stapler aletini bulması ile gastrointestinal cerrahiye girmiştir. Stapler 1950 yıllarında Sovyetler tarafından geliştirildi.

2.3.2. MİDE KANSERLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Midenin adenokarsinomu dünyanın en yaygın tümörlerinden biridir [23]. Görülüş sıklığı bölgeden bölgeye büyük oranda değişir; Özellikle Japonya, Şili, Finlandiya, Kostarika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde özellikle yüksek sıklığa sahiptir. A.B.D, İngiltere, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Fransa ve İsveç'te 4- 6 kat daha az yaygındır [24]. Birleşik Devletlerde 1930'dan 1985'e gastrik karsinom insidansı dramatik olarak azalmış ve şimdiye kadar sabit kalmıştır. Son birkaç dekada gastrik karsinomda azalma, hemen hemen bütünüyle intestinal tip karsinom insidansındaki azalmaya bağlı olmuştur. Bunun yanı sıra diffüz tipin insidansı değişmemiştir [25].

İntestinal gastrik karsinomun azalmasında besin koruyucuların kullanımından daha az faydalanılması, soğutma ve taze ürünlerin daha yaygın elde edilebilirliği etkili olmuştur. Gıda koruyucusu olan nitritlerin kullanımı, taze meyve ve sebze elde edilmesindeki yetersizlik nedeniyle oluşan, vitamin C gibi diyet antioksidanlarının yokluğunun midede nitrozo içerikleri gibi karsinojenik maddelerin üretimini artırdığına inanılmıştır. Daha sonra H.Pylori,

gastrik kanser arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalarda İntestinal Tip ile hemen hemen %100'lük ilişki izlenmiş olup, aynı ilişki diffüz tipinde de gözlenmiştir [25].

Gastrik karsinom 40 yaşından daha genç hastalarda yaygın değildir. Yedinci dekatta pik yapmakla beraber, yaşla sıklığı artar [25]. İntestinal tip gastrik karsinom 55 yaşlık bir ortalama yaş ve 2/1'lik bir erkek/kadın oranı sergiler. Diffüz gastrik kanser yaklaşık olarak eşit bir kadın/erkek oranına sahiptir ve hafifçe daha genç hastalarda oluşur [24].

Gastrik karsinomun Japonya'da 1960'dan beri sıklığı azalmıştır. Gastrik karsinom riskli bütün popülasyonda sosyoekonomik seviyenin artması ile risk azalır. Bu mesleki faktörlere ve popülasyonun düşük sosyoekonomik grubunda H. Pylori enfeksiyonunun daha yüksek insidansına bağılı olabilir. Japon endoskopi tarama programında vakaların % 40'ından fazlası muskuler duvarın invazyonu öncesinde tanı almıştır. Birleşik devletlerde tanı anında erken gastrik kanser % 10'dan daha az oranda tespit edilmektedir. Erken gastrik karsinomların 5 yıllık yaşam şansı % 90'dan fazladır. Japonya'da bu oran daha yüksektir [23,25].

2.3.3. MİDE KANSERLERİNDE HİSTOLOJİ

İnsan midesi üç farklı histolojik alana bölünmüştür: Kardial, fundus ve korpus, antrum ve pilor. Bunların içerisinde en geniş bölge fundus ve korpus bölgesidir. Mide duvarı tüm sindirim kanalının karakteristiğı olan 4 genel katman sergiler [26]:

1. Mukoza,
2. submukoza,
3. muskularis propria veya eksterna,
4. seroza

MUKOZA

Gastrointestinal sistem mukozası genel olarak üç tabaka içerir: Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza.

SUBMUKOZA

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuştur. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku ve daha fazla kollajen lifler içerir [26,27]. Venler, arterler, lenfatikler ve meissner'in otonomik sinir pleksus'u burada bulunur.

MUSKULARİS EKSTERNA

Her biri farklı planlarda yerleşmiş, düz kasın 3 tabakasını içerir. En iç oblik tabaka kesintili bir tabakadır ve her kesitte görülmeyebilir. Ortada sirküler ve en dışta da longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal tabaka arasında myenterik (auerbach's) sinir pleksus'u mevcuttur [26].

SEROZA

GIS duvarının en dışında muskularis eksternanın altında bulunan, bağ dokusunun ince bir tabakasıdır. Eksternal olarak bu tabaka visseral peritonun basit bir mezotelyum ile döşelidir. Visseral periton ile örtülmüş bağ dokusu çok sayıda adipöz hücre içerebilir [26].

2.3.4. GASTRİK KARSİNOM SINIFLAMALARI

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır;

- Borrmann sınıflaması 1926, makroskopik görünümüne göre :
Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (İnfiltratif).
- Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, makroskopik görünümüne göre :
Ülsero-vejetan, penetran, yayılan, yüzeysel yayılan, linitis plastika, özgü olmayan tip.
- Lauren sınıflaması 1965, histolojik özelliklerine göre :
İntestinal tip, Diffüz tip.
- Ming sınıflaması 1977, büyüme patternine göre :
Ekspansif, infiltratif.
- Gastrik kanser için Japon topluluğu 1981 :
Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000 :
Adenokarsinom (İntestinal, Diffüz), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli,

Adenoskuamöz karsinom, Squamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom ve diğerleri olarak sınıflandırılır.

Ayrıca ;

- İnvazyon derinliğine göre yapılan sınıflamada:
Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.

- Differansiasyon derecesine göre yapılan sınıflamada :
İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

- Tümör lokalizasyonuna göre yapılan sınıflamada :
Proksimal, distal.

MAKROSKOPİK GÖRÜNÜMÜNE GÖRE SINIFLAMALAR :

Mide karsinomları makroskopik görünümünde geniş değişkenlikler gösterir [28]. Gastrik karsinomlar, 1926 yılında, Borrmann tarafından ilk olarak makroskopik görünümüne göre sınıflandırılmışlardır [29]. Borrmann, ekzofitik ve endofitik komponentlerin oranlarına bağlı olarak gastrik karsinomları makroskopik görünümüne göre 4 gruba ayırtmıştır; Polipoid, Fungiform (ülserovejetan), Ülsere, İnfiltratif. Mucin sekrete etmesi ve desmoplastik reaksiyon oluşturmasının değişen derecelerine bağlı tümörler etsi, fibröz veya jelatinöz görünüme sahip olabilir.

Son yıllarda makroskopik özellikler erken ve ilerlemiş gastrik karsinomlar için ayrı ayrı tanımlanmıştır [24,25,30].

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik görünümü 4 tipte sınıflandırılmıştır;

Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüler, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.

Tip II: Bir malin ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).

Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör.

Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz bir

kalınlaşmasıdır.

Erken gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu:

Tip I: Polipoid tip

Tip II: Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyel tip; Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip IIa). Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip IIb). Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre deprese olmuş tip (Tip IIc).

Tip III: Ülser olan tip. Bu lezyonlar endoskopik olarak gözleendiği zaman, biopsi yapıldığında yüksek bir kanser varlığı saptanmıştır.

Endoskopide karşılaşılmış olan, benign gastrik ülserlerin bütün kadranlarından multipl biopsiler alınması gerekliliği vurgulanmıştır. Benign görünen ülserlerin % 7'sinde histolojik olarak malignite saptanmıştır.

GASTRİK KARSİNOM LOKALİZASYONLARINA GÖRE SINIFLAMA:

PROKSİMAL-DİSTAL GASTRİK KARSİNOM :

Gastrik karsinom lokalizasyonlarına göre iki bölgede oluşan tümörler olarak incelenir [25]; Korpus ve antrumda oluşan (distal gastrik karsinom), gastro-özefageal bölge ve kardiada oluşan (proksimal gastrik karsinom).

Gastroözefageal bileşkeyi tutan tümörler kardiadan veya barret özefagusundan çıkabilirler [25,31]. Bu tümörler konusunda varılan bir fikir birliği ile, tümörün % 50'sinden fazlası özefagus tutulumu gösterirse özefageal olarak sınıflaması, % 50'sinden fazlası mideyi tutarsa gastrik gibi sınıflandırılması, tümör anatomik olarak özefagogastrik bileşkeye eşit uzaklıkta ise bileşkeye ait (junctional) olarak sınıflandırılması öngörülmüştür.

Bu son durumda, tümör histolojisini kriter olarak kullanan yayınlar vardır , histoloji Squamöz , küçük hücreli veya İndifferansiye ise özefageal ve histoloji adenokarsinom ise gastrik olarak sınıflandırılmıştır [25]. Bu yöntem 2 nedenle çok başarılı bulunmamıştır; İlki bir piyeste alt özefageal sfinkterin (gerçek fizyolojik gastroözefageal bileşkeyi gösteren) tanımlanması oldukça zordur. İkincisi, kısa segment barret özefagus ile komplike olan

adenokarsinomun artan görülme sıklığı ile, gastroözefageal bölge arasında duran her adenokarsinomun gastrik gibi tanımlanması muhtemelen yanlış olacaktır.

ERKEN-İLERLEMİŞ GASTRİK KARSİNOM :

Tedavi ve prognostik bakımdan gastrik karsinomun en önemli sınıflama, invazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflamasıdır [25]. Erken gastrik karsinom, lenf nodu metastazı bulunup, bulunmadığına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan gastrik karsinom olarak tanımlanmıştır [23]. Erken gastrik karsinom, ilk olarak Japonya'da gastrik kanser için uygulanan büyük tarama programları sırasında saptanmıştır. Bununla birlikte daha az tespit edilmekle birlikte Birleşik Devletlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Erken gastrik karsinomlar 2 kategoriye bölünür:

1. İntramukozal, bazal membranı aşan, lamina propriayı aşmayan karsinom.
2. Submukozal karsinom.

Erken gastrik karsinom makroskopik görünüm temelinde başlıca 3 grupta toplanır ; Polipoid, yüzeysel ve ülser. Yüzeysel olanda, yükselmiş, düz ve basılmış olarak gruplanır. Erken gastrik karsinomların yaklaşık %80'i yüzeysel tip olup, diğerlerinin her biri %10 oranında bulunur. Erken gastrik karsinomların tek bir alt grubu dışında daha yaşlı vakalarda oluşur. Bu da ekskave ile büyük erode tiptir ve daha çok ülser semptomları gösteren, genç ve orta yaşlı vakalarda baskın olarak bulunur.

Erken gastrik karsinomda geleneksel mikroskopik bulgular, ilerlemiş gastrik kanser ile aynı histolojik spektrumu gösterir; İyi differansiye Tübüler, tübülopapiller veya pilorokardiyak gland adenokarsinomu , müsinoz, az differansiye veya İndifferansiye karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom. Genelde iyi differansiye karsinom intestinal metaplazi ile ilişkilendirilmiş olup, daha yaşlılarda oluşma eğilimindedir. Oysa az differansiye ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar intestinal metaplazi ile ilişkilendirilmeksizin daha genç hastalarda görülür.

Erken gastrik kanserde cerrahi sonrası hastalar için prognoz mükemmeldir. Bu vakalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %95'tir. Birleşik devletlerde daha düşük olup, %70'dir. Bu durum Japonya ve Amerika'da karsinom ve displazinin farklı tanımlanmasına bağlı olabilir [32]. Erken gastrik karsinomda invazyonun paterni lamina propriadaki birkaç hücreden, submukozanın büyük bir kısmını tutan ve muskularis propriayı aşağıya doğru iten büyük ve

iyi sınırlanmış kitlelere değişir. En son söz edilen durumda sağ kalım oranı %65'tir. Bazı erken tümörler 10 cm ve üzerinde çapta olup, gastrik mukozanın büyük alanlarını örter ve henüz muskuler tabakada invazyon göstermez [24]. İntramukozal karsinomlar için lenf nodu metastazı olasılığı %0-4 arasındır. Ve 5 yıllık sağ kalım oranı lenf nodu metastazı olmaksızın % 94, varsa %92'dir. Karşılığında submukozal invazyonlu erken gastrik karsinomun lenf nodu metastazı olasılığı %15 kadardır. Lenf nodu metastazı olan ve olmayanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %89 ve %80'dir. Erken gastrik karsinomlarda paradoksik olarak Tübüler karsinomlar, taşlı yüzük hücreli karsinomlarınkinden daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu taşlı yüzük hücreli karsinomların direkt ve lenfatik invazyonlarına karşılık, Tübüler karsinomlar da kan akımına doğru yayılmaları sebebiyledir.

İlerlemiş gastrik karsinom, 2/1'lik bir erkek/kadın oranı ile primer olarak orta yaşlıları ve daha yaşlıları etkileyen bir neoplazmadır [23]. İlerlemiş gastrik karsinom submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlar için kullanılan bir terimdir. Bütün gastrik kanserlerin zamanla gelişmiş lezyonları da geliştiren erken lezyonlar şeklinde başladığı düşünülmektedir [23,24].

Gastrik kanserler midede her lokalizasyonda oluşurlar, fakat en sık olarak antrumda yerleşirler. Yüzey erozyonu ve ülserasyon ile modifiye olmuş ekzofitik, intralüminal ve infiltratif büyüme paterni ile makroskopik olarak karakterize olmuşlardır.

Linitis plastika, makroskopik olarak mataraya benzeyen (mataraya mide) kalınlaşmış bir duvara sahip midede, belirginleşmiş desmoplastik bir reaksiyon ile ilişkilenmiş, midenin büyük bir kısmını tutan diffüz infiltratif bir karsinom tipidir. Yoğun fibrozis, sıklıkla tümör hücrelerinin İndifferansiye natürü ve ilişkilenmiş mukozal ülserasyon nedeniyle bu tümörler bazen kronik peptik ülser gibi yanlış yorumlanabilir. Diffüz infiltran tümörler dışında, (ki daha agresif bir türde davrandığı görülür) diğer gastrik adenokarsinomların makroskopik morfolojilerinin prognostik önemi olduğuna dair az kanıt vardır.

WHO KLASİFİKASYONU (2000) :

Histolojik değişkenliklerine rağmen genellikle dört paternden biri baskındır. Tanı baskın histolojik patern üzerine temellenmiştir [30].

1. Tübüler Adenokarsinom:

Bunlar önemli oranda dilate, yarık benzeri ve değişen çaplarda dallanan tubuller içerir; Asiner yapılar da bulunabilir. Tek tek tümör hücreleri intralüminal msinli kolumnar,

küboidal veya yassılaştırılmıştır. Berrak hücreler de bulunabilir. Sitolojik atipinin derecesi düşükten yükseğe değişir. Az differansiye bir varyant bazen solid karsinom gibi adlandırılmıştır. Lenfoid stroması göze çarpan tümörler, bazen medüller karsinom veya lenfoid stromalı karsinomlar diye adlandırılmıştır. Desmoplazinin derecesi değişir ve belli belirsiz olabilir.

2. Papiller Adenokarsinom:

Bunlar fibrovasküler bağ dokusu korları ile desteklenmiş silindirik veya küboidal hücreler ile sınırlanmış uzamış parmak benzeri uzantılar ile iyi differansiye olmuş eksofitik karsinomlardır. Hücreler polaritelerini korumaya eğilimlidir. Bazı tümörler Tübüler differansiasyon (papillotübüler) gösterir. Seyrekçe bir mikropapiller arşitektür bulunur. Sellüler atipinin derecesi ve mitotik indeks değişir; Şiddetli nükleer atipi olabilir. Tutulan tümör kenarı, çevre yapılardan genellikle keskince sınırlanmıştır. Tümör akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltre olmuş olabilir.

3. Müsinöz Adenokarsinom:

Tümörün % 50'sinden fazlasında ekstrasellüler mäsün gölcükleri bulunuyorsa tanımlanır. İki majör büyüme paterni: 1-İntertisyel mäsün ile beraber mukus sekrete eden kolumnar bir epitelyum ile sınırlanmış glandlar, 2-Müsinöz göllerde serbestçe yüzen zincirler veya irregüler hücre kümeleri. İnterglandüler stromada da mäsün olabilir. Müsinöz adenokarsinomların derecelendirilmesi (grade) sadece birkaç hücreyi içeren tümörlerde güvenilir değildir. Müsin üreten terimi bu kontekste müsinöz ile sinonim tutulmamıştır.

4. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:

Tümörün % 50'sinden fazlası intrastoplazmik mäsün içeren malin hücrelerin izole ve küçük gruplarını içerir. Yüzeysel olarak hücreler pit ve glandlar arasında uzaklara genişleyen, lamina propriada saçılarak uzanırlar.

Tümör hücreleri 5 ayrı morfolojiye sahiptir;

1. Hücre membranını karşıya iten nükleus, genişlemiş, globoid, optik olarak berrak bir sitoplazmaya bağlı klasik bir taşlı yüzük görünümü karakteristiktir. Bunlar asit- mäsün ve pH 2.5'te Alcian Blue ile boyanır.
2. Diğer diffüz karsinomlar, histiositleri andıran santral nükleuslu hücreler içerir ve hafif veya olmayan mitotik aktivite gösterirler.

3. Göze çarpan, fakat küçük nötral müsün içeren, sitoplazmik granüllü küçük, derin eozinofilik hücreler.
4. Az veya hiç müsün içermeyen küçük hücreler.
5. Az veya hiç müsün içermeyen anaplastik hücreler.

Taşlı yüzük hücreli tümörler dantel gibi veya ince trabeküler, glandüler patern formunda olabilir ve bir zonal veya solid düzenlenme sergileyebilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratiftir. malin hücrelerin sayısı nispeten daha küçüktür ve desmoplazi belirgin olabilir. Özel müsün boyaları (PAS, Müsikarmen veya Alcian Blue) veya sitokeratine karşı antikolar ile oluşan immünhistokimyasal boyalar, stromada saçılmış seyrekçe tümör hücrelerini saptamaya yardım eder. Sitokeratin, müsün boyalarına göre neoplastik hücreleri daha büyük oranda saptar.

DİFFERANSİASYON DERESESİNE GÖRE KLASİFİKASYON

Taşlı yüzük hücreli karsinom istisna olmak üzere (ki az differansiye olarak klasifiye edilir.) gastrik karsinomlar iyi, orta derecede, az differansiye veya İndifferansiye olabilir [23]. İyi differansiye tümörlerde tümörlerin %95'inden fazlası gland yapıları içermiştir. Orta derecede differansiye tümörlerde %50-95 arasında gland yapıları vardır. Az differansiye tümörler %5 ve %50 arasında gland yapılarına sahiptir. Ayrıca tümörler stromal içerikleri ile de tanımlanmış olabilir. Lenfoid infiltrasyonla ilişkilendirilmiş ve minimal araya giren stromalı sellüler tümörler medüller olarak isimlendirilmiştir. Oysa skiröz tümörler yoğun desmoplastik reaksiyon oluşturmaktadır.

2.3.5. MİDE KANSERİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER

Erken gastrik kanser sıklıkla semptom vermez [30]. (Bununla birlikte hastaların % 50'sinde dispepsi gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetler olabilir. Dispepsi için endoskopik değerlendirme yapılan batı toplumlarındaki hastalar arasında, her nasılsa gastrik karsinom, vakaların sadece % 1.2'sinde bulunur. (Çoğunlukla 50 yaş üzerindeki erkeklerde tespit edilmiştir.) .

Gastrik karsinom genel olarak gidişinde geç döneme kadar asemptomatik olan sinsi bir hastalıktır [24]. Semptomlar ağırlık kaybı, yemek yemeye hafiflemeyen abdominal ağrı, sistemik bir hastalığı düşündüren anoreksi ve bulantı, değişmiş barsak alışkanlıkları ve daha az sıklıkla disfaji, ülser tümörlerin neden olabildiği hematemez, hemoraji ve anemik

semptomları içerir [24,30]. Bu semptomlar nonspesifiktir, gastrik kanserin erken saptanması zordur [28]. Erken semptomların yokluğu, sıklıkla gastrik kanserin tanısını geciktirir. Bunun sonucunda batılı ülkelerde gastrik kanserli vakaların % 80-90'ı düşük tedavi edilebilirlik oranlarına sahip olan ilerlemiş tümörle cerraha gelir. Gastrik kanserin yaygın olduğu Japonya'da yönetim bu tümör için erişkin popülasyonun kitle taramasına cesaretlenmiştir. Gastrik malignitelerin yaklaşık % 80'i bu gibi tarama programları ile saptanmış erken gastrik kanserlerdir. Bununla birlikte çoğu bireyler bu tarana programlarına katılmayı seçmemişlerdir ve daha sonra Japonya'da bütün gastrik kanserlerin sadece yaklaşık %50'si erken dönemde saptanmıştır [32].

2.3.6. MİDE KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR

Mide kanserinde klinik tanı veren tümörler genellikle ileri evre tümörlerdir. Erken evre tümörler genellikle tarama programlarında yada mide şikayeti sonucu yapılan endoskopik incelemeler neticesinde saptanmaktadır. Ailede mide kanseri anamnezi, kronik peptik ülser hikayesi, herhangi bir nedenle mide rezeksiyonu yaptırmış olan kişiler mide kanseri yönünden risk altındadırlar. Böyle kişileri mide kanseri yönünden yakın takipte tutmak gerekir.

Mide kanserinin bulunduğu yere göre şikayetler değişebilir. Kardialarda yerleşmiş tümörler yutarken takılma hissi yaratırken, prepylorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikayeti yaratırlar. Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok saptanan şikayetlerdir. Ağrıda görülen bir semptomdur ve peptik ülseri taklit edebilir. Ağrının sürekli olması mide tümörünün ileri evre olduğunu düşündürür. Hastalarda hematemez, melena şikayeti de olabilir. Bu şikayet kanamanın şiddetine göre değişkenlik gösterir. Hastaların fizik muayenesinde epigastrium bölgesinde ele kitle gelebilir. Bu bulgu ileri evre bir tümör olduğunu düşündürse de tek başına inoperabilite kriteri değildir. Hepatomegali de metastaz yapmış vakalarda saptanabilir. Ayrıca asit saptanması da peritoneal implantasyonu düşündürür. Sol supraklavikular lenfadenomegali (Virchow nodülü) saptanması, göbeğin ve etraf derinin infiltrasyonu (Sister Mary Joseph nodülü), sol aksiller lenf bezi (Irish nodülü), rektal tuşe de Douglas çukurunda (Blumer rafi) tümör saptanması ve kadınlarda overlerde (Krukenberg tümörü) tümör saptanması hastanın ileri evrede olduğunu gösterir.

2.3.7. MİDE KANSERLERİNDE TANI

1. Klinik Bulgular:

2. Laboratuar Bulguları: Anemiye rastlanılabilir. Gaitada gizli kana da sıklıkla rastlanılır. Elektrolit, serum albümin, karaciğer fonksiyon testlerinde de bozukluklara rastlanılabilir. Karsinoembriyjenik antijenin (CEA) yüksek olması da hastada adenokarsinom olabileceğini düşündürür.

3. Endoskopi (Gastroskopi):

Gastroskopik inceleme, mide kanseri tanısı koymada en önemli yöntemdir. Gastroskopik inceleme sırasında midenin bütün bölümleri dikkatle gözden geçirilmeli, fundus ve kardiayı değerlendirmek için retrofleksiyon manevrası mutlaka yapılmalıdır. Mide de görülen bir lezyon kanseri düşündürse bile kesin tanı patolojik incelemeler ile konulur. Biopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyal ile doğruluk oranı % 95'lere çıkmaktadır. Alınan biopsi, her lezyondan 4-6 tane olmalıdır. Biopsiler, eğer lezyon ülseri ise, ülserin tabanından ve kenarından alınmalıdır. Alınan biopsilerin nekrotik dokulardan olmamasına dikkat edilmelidir.

Midenin 2 cm.den büyük adenomatöz poliplerinde %60 oranında kanserleşme görülmektedir. Bu nedenle midenin adenomatöz poliplerin endoskopik yöntem ile çıkarılması ve 2-4 yıl aralıklar ile takip edilmesi önerilmektedir.

Uzak doğu ve Japonya'da bütün mide kanserlerinin %35'ini oluşturan erken mide kanserlerinin tanısı endoskopik tarama yöntemlerinin yaygınlaştırılması sayesinde sağlanmıştır. Yine bu ülkelerde, şüpheli lezyonların metilen mavisi veya Lugol solüsyonu ile boyanması neticesinde tanıya daha kolay ulaşıldıkları belirtilmiştir. Batı ülkelerinde ise mide kanseri daha ileri evrelerde saptanmakta ve endoskopi ile daha rahat tanı konulmaktadır.

Endoskopistin bir mide kanserini tanımlarken bazı noktalara dikkat etmesi gerekir ki bunlar:

Lezyonun makroskopik görünümü, midenin anatomik bölgelerine göre yerleşimi, kanamalı olup olmadığı , mutlaka belirtilmelidir.

4. Radyolojik Tanı Yöntemleri:

a. Direkt Grafiler:

Polipoid mide tümörleri bası yapan bir yumuşak doku kitlesi olarak görülebilir. Müsinöz adenokarsinomlar kum benzeri kalsifikasyonlar oluşturabilir.

b. Baryumlu İncelemeler:

Erken mide kanserinde radyolojik olarak en iyi tanı metodu çift kontrastlı baryum incelemesidir. İleri evre tümörlerde polipoid, ülseratif veya infiltratif olabilirler. Polipoid tümörler lümeneye protrüzyon gösteren lezyonlar oluştururlar. Ülsere karsinomlar da tümör kitlesi ülserasyonla yer değiştirmiştir. Profilden bakıldığında malin ülserasyonlar kitle içinde intralümenal yerleşim gösterirken selim ülserasyonlar mide konturunun dışına taşma gösterir. Bu kriter küçük ve büyük kurvatur lezyonları için geçerlidir. malin ülserleri çevreleyen tümör kitlesi komşu mide duvarı ile dar açı yapar. Mide mukoza kıvrımlarının tümör ile infiltrasyonu sonucunda bu kıvrımlarda düzensizlik ve kesinti izlenir. İnfiltran karsinomlar midede düzensiz daralma ve mukozada nodülerite gösterir. Mide kanserinin kolona invazyonu neticesinde oluşan gastrokolik fistüllerde saptanabilir. Lavman opaklı kolon grafiğinde daha fazla basınç uygulandığından gastrokolik fistüller daha kolay görülürler.

c. Bilgisayarlı Tomografi:

Lümeni su, hava yada kontrast madde kullanılarak optimal olarak doldurulması sağlıklı mide duvar değerlendirilmesi için ön şarttır. Yetersiz lümen doldurulması durumunda mide duvarı normalden kalın olarak izlenir ve yanlış değerlendirilme yapılabilir. Genelde 400-700 cc arası bir hacim yeterli olur. Normalde mide duvar kalınlığı 5 mm 'den daha az olmalıdır. Kardial bölgesinde duvardan oblik geçen kesitler alındığından biraz daha yüksek ölçümler elde edilebilir. Polipoid gastrik karsinom BT 'de mide lümenine uzanan yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar. Ülsere karsinomlar mide hava ile doldurulursa hava dolu ülser krateri içeren yumuşak doku kitlesi olarak görülür. İnfiltran karsinomlar da duvar kalınlaşması izlenir. BT lenf bezi metastazlarını ve pankreas invazyonunu belirlemede çok hassas değildir. Doğru evreleme oranı %60-80 arasında kabul edilmektedir.

Moss bilgisayarlı tomografi ile mide kanserini evrelemede aşağıdaki sistemi önermiştir:

Evre I: Duvar kalınlaşması olmadan (< 10mm) intralümenal kitle,

Evre II: Duvar kalınlığı > 10 mm,

Evre III: Duvar kalınlaşması ile birlikte komşu organ tutulum,

Evre IV: Duvar kalınlaşması ile birlikte uzak metastaz

d. Magnetik Rezonans Görüntüleme:

Hareket artefaktları ile ticari olarak piyasada satılan oral kontrast madde olmaması nedeni ile MR'ın mide karsinomunu değerlendirmedeki rolü kısıtlıdır. Oral kontrast maddeler geliştirildikçe ve hızlı çekim teknikleri ile MR yakın zamanda daha fazla kullanılacaktır. MR karaciğer metastazını saptamada bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlıdır.

5. Endoskopik Ultrasonografi(EUS) :

EUS lokal evrelemede en duyarlı modalitedir. Özellikle tümör invazyonunun derinliğini saptamada ve mide komşuluğundaki lenf düğümünü değerlendirilmesinde çok yararlıdır. Primer tanı için endoskopi, uzak lenf düğümleri ve metastazların saptanması için BT ile kullanılması durumunda doğru tanı ve preoperatif evreleme oranları yüksek olmaktadır.

6. Histokimya, İmmünohistokimya Ve Moleküler Biyoloji İle Tanı:

PAS boyası gastrik karsinomun gösterilmesi için en faydalı özel boyadır. Bununla birlikte nonspesifiktir. Çoğu gastrik adenokarsinomun sekretuar üretimini (özellikle intestinal tipinki) mayer's müsikarmen, alcian blue veya koloidal demir boyası ve intestinal tip müsinkine analog kolayca saptanabilen Mayer's musikarmenli bir asit mukosubstans oluşturur [28]. Bu müsınlerin siyalidasyonu çeşitli değişiklikler oluşturur ve histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak saptanabilir. Gastrik mukozanın karakteristik nötral proteinleri için olanlar ve intestinal epitelin sialomüsın ve sülfomüsınleri için olanlar gibi farklı müsın boyaları gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak başlıca müsın tipleri intestinal tip için MUC 1, diffüz tip için MUC 5AC ve müsınöz tip için MUC 2 ekspresse olmuştur. müsın tipi ile tümör lokasyonu arasında ilginç bir ilişki vardır. MUC 5AC antrum karsinomu ile ilgilidir, oysa MUC 2 kardial karsinomu ile daha büyük miktarlarda ekspresse olmuştur [28].

Diğer epitelyal neoplazmalarda olduğu gibi bu lezyonlar da sitokeratin intermediate filament ekspresse eder ve az differansiye lezyonlarda faydalıdır [23]. Keratinler ile birlikte epitelyal membran antijen ve CEA'de gastrik adenokarsinom için immünoreaktivite gösterir. Bulunan keratinler genellikle basit epitelyum tipinde olup, düşük molekül ağırlıklıdır. Fakat bazen Squamöz epitelde görülen sitokeratin (CK) 13 ve 16 gibi belirleyiciler de bulunabilir.

Gastrik adenokarsinomun CK 7/CK 20 ekspresyon paterni önemli oranda değişir. Vakaların yaklaşık % 70'i CK 7 pozitif, % 20'si CK 20 pozitifdir. Bazı vakalarda (özellikle diffüz tiplerde) keratin ve vimentinin koekspresyonu vardır.

Gastrik differansiasyonun spesifik belirleyicileri pepsinojen I, pepsinojen II ve kimosin gibi gastrik proteinleri içerir. MI (bir mûsün antijen) için immünreaktivite ve katepsin D ve E (bir aspartik proteinaz) foveolar hücrelere doğru differansiasyonun bir ekspresyonu gibi vakaların çoğunda görülür. Ayrıca lizozim, antitripsin, antikimotripsin, makroglobulin, HCG, hormon reseptörleri, hormon reseptör ilişkili proteinler, P 52 ve ERD 5, epidermal growth faktör (EGF) ve EGF reseptörleri ile de diffüz tipinden çok intestinal tip ile olmak üzere immünreaktivite görülebilir [28].

Gastrik karsinomlar EGF kodlayan genlerin amplifikasyonu, transforme growth faktör alfa, platelet growth faktör, insülin growth faktör ve P185 (erb B2 veya Her-2/neu gen) gibi diğer karsinomlar da gözlenmiş benzer genetik değişikliklerin bazılarını sergiler; Bcl-2 proteininin hatalı ekspresyonu; E-cadherin ve K-sam amplifikasyonunun azalması veya disfonksiyonu; ras onkogeninin ve p53 tümör supresör genin nokta mutasyonu; 7p, 17p, 1q ve 5q kromozomlarında heterozigositenin kromozomal kaybı gibi [33,34].

Her-2/neu amplifikasyonu, metastaz kabiliyeti ve kötü prognoz için bir indikatör olabilir. EGF reseptör sisteminin overekspresyonu artmış malignensi için biyolojik bir belirleyici olabilir. Transforme growth faktör β , insülin growth faktör ve platelet derived growth faktör linitis plastika oluşturan kollajen sentezi ile ilişkilendirilmiş, az differansiye gastrik karsinomun bir belirleyicisidir. EGF reseptör, transforme growth faktör ve ras, P21'in senkron ekspresyonu tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir.

2.3.8. GASTRİK KARSİNOMLARIN YAYILIMI

Gastrik adenokarsinomlar, karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal yayılım ile progrese olur ve bazen çevre organlara ve peritoneal kaviteye de yayılabilir [30]. İntramural olarak büyüyenler de bazen bütün mideyi tutabilmektedir. Kardial tümörleri bazı zamanlar mide ve özefagusdan başlayıp başlamadığı kesinleştirilmesi zor olmakla birlikte alt özefagusa uzanabilir. Makroskopik çalışmalarda distal antrumdaki tümörlerin pilorda birdenbire sonlandığı görülür. Klasifiye ve varyant bütün gastrik karsinomların hepsi en sonunda duvar penetrasyonu, seroza tutulumu, bölgesel ve daha uzak lenf nodlarına yayılım gösterir [24].

Anlaşılması güç nedenlerle gastrik karsinomlar sıklıkla bir okkult (gizli) neoplazmin ilk klinik manifestasyonu gibi supraklaviküler sentinel (Wirchow nodu) noda metastaz yapabilir. Tümör subkutan bir nodül formunda, periumblikal bölgeye metastaz yapabilir. Bu nodül daha önce metastatik karsinomun bir belirleyicisi gibi bu lezyonu not etmiş olan kişinin adı ile bir Sister Mary Joseph nodül olarak isimlendirilmiştir. Duodenum, pankreas ve retroperitona gastrik karsinomun lokal invazyonu karakteristiktir. Ölüm anında peritoneal tohumlanan, ekilen tümörün geniş yayılımı, karaciğere ve akciğere metastaz yaygındır. Organ metastazlarının kayıt etmeye değer diğeri bir alanı bir veya her iki overlerdir. Bununla birlikte yaygın olmayarak (mide, meme, pankreas ve hatta safra kesesinden) overlere metastatik adenokarsinom Krukenberg Tümörü olarak isimlendirilmiş ve farklılaşmıştır.

2.3.9. MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA EVRELEME

TNM KLASİFİKASYONU (WHO-2000)- [30,34,36,37]

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

X : Primer tümör değerlendirilemedi

T0 : Primer tümör mevcut değildir

Tis (İnsitu Karsinom): Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1 :Tümör lamina propria veya submukoza da sınırlıdır

T2 :Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlıdır

T3 :Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal

duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı

geçmiştir

T4 :Tümör komşu dokulara invazedir.

2-Nodal Tutulum:

Regional lenf nodları: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0 : Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.

N1 : Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-6 arasındır.

N2 : Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındır.

N3 : Metastazlı regional lenf nodu sayısı 15'den fazladır.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0 : Uzak metastaz mevcut değildir.

M1 : Uzak metastaz mevcuttur.

Bu bilgilere göre **TNM** Mide karsinomu evrelemesi şöyle oluşturulmuştur;

EVRE 0 : Tis; N0; M0

EVRE IA: T1; N0; M0

EVRE IB: T1; N1; M0

EVRE II : T1; N2; M0

T2; N1; M0

T3; N0; M0

EVRE IIIA: T2; N2; M0

T3; N1; M0

T4; N0; M0

EVRE IIIB: T3; N2; M0

EVRE IV : T4 N1,N2,N3 M0

T1,T2,T3; N3; M0

Herhangi bir T; Herhangi bir N; M1

2.3.10. MİDE KANSERLERİNDE EVRELERE GÖRE TEDAVİ PLANI

EVRE 0:

Bu evrede mide kanseri mukozada sınırlıdır.

Cerrahi: Gastrektomi yapılır. Lenfadenektomi ile beraber yapılmalıdır. Laparoskopik, endoskopik mukozal rezeksiyonlar deneyimli merkezlerde çalışma protokolü kapsamında yapılabilir.

Adjuvan tedavi: Yapılmaz.

EVRE I:

Cerrahi: Lezyon fundus yada kardiyoözofageal bileşkede değilse, (lesyon distal yerleşimli ise) distal subtotal gastrektomi , total gastrektomi ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermektedir (prognozları benzerdir). Lezyon kardiyayı da içeriyorsa, distal özofajektomi ile beraber proksimal subtotal gastrektomi veya total gastrektomi uygulanmalıdır. Korpus bölgesini tutmuş veya korpusun merkezinde belirip kardiyanın veya distal antrumun 6 cm içine uzanan tümörlerde, total gastrektomi uygulanmalıdır. Amelyat sırasında cerrahi sınırların frozen ile değerlendirilmesi gereklidir. Yukarda tanımlanan amelyatlarda bölgesel lenfadenektomi önerilir. Splenektomi uygulanmamaktadır.

Adjuvan Tedavi: Nod pozitif (T1N1) veya yetersiz diseksiyon yapılmış hastalarda, postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda kemoradyoterapi yapılmalıdır.

EVRE II:

Cerrahi: Lezyon fundus yada kardiyoözofageal bileşkede değilse distal subtotal gastrektomi, total gastrektomi ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermektedir. Lezyon kardiyayı da içeriyorsa, distal özofajektomi ile beraber proksimal subtotal gastrektomi veya total gastrektomi uygulanmalıdır. Korpus bölgesini tutmuş veya korpusun merkezinde belirip kardiyanın veya distal antrumun 6cm içine uzanan tümörlerde, total gastrektomi uygulanmalıdır. Yukarıdaki tüm ameliyatlarda bölgesel lenfadenektomi önerilir. Genel olarak kabul edilen görüş, yeterli evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiğidir. Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamakla beraber, prospektif çok merkezli fakat kontrolsüz bir çalışmada evre II ve evre IIIA hastalarda bölgesel lenfadenektomi ile anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir. Bu nedenle peroperatif dahi evreyi bilmek mümkün olmadığından, evre IIIB'nin altında tüm evreler için bölgesel lenfadenektomi ve bu disseksiyonda >25 lenf nodu çıkarılması önerilmiştir. Splenektomi rutin olarak uygulanmamaktadır. Uygulanabileceği durumlar:1- T4 tümörler 2-10,11 lenf nod gruplarının tutulumu 3-Doğrudan Dalak tutulumu. 2 nolu lenf nodu grubunun tutulumunda da splenektominin uygulanabileceği belirtilmektedir.

Adjuvan tedavi: Evre II hastalarda postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir.

EVRE III:

Cerrahi: Radikal ameliyat rezektabl hastalarda yapılmalıdır. Genel olarak kabul edilen görüş, yeterli evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiğidir. Rezektabl

olmayan hastalar palyatif rezeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamakla beraber, prospektif çok merkezli fakat kontrolsüz bir çalışmada evre II ve evre IIIA hastalarda bölgesel lenfadenektomi anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir. Bu nedenle peroperatif dahi evreyi bilmek mümkün olmadığından, evre IIIB'nin altında tüm evreler için bölgesel lenfadenektomi ve bu disseksiyonda >25 lenf nodu çıkarılması önerilmiştir.

Adjuvan tedavi: Kemoradyoterapi yapılabilir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi: Seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Tek başına radyoterapinin katkısı ile ilgili veriler yetersizdir. Rejim:5-fluorourasil:400mg/m²/gün. 5gün, Lokoverin:20mg/m²/gün:5 gün Radyoterapi: Primer mide loju ve bölgesel lenf nodlarını içermelidir.

EVRE IV:

Uzak metastaz bulunmayan hastalarda: Rezeke edilebilen hastalarda (T4N1,T4N2) radikal ameliyat ve postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir.

Rezeke edilemeyen seçilmiş hastalarda neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilir. Rejim: Fluorourasil veya sisplatinli kombine rejimler önerilmektedir. ECF rejiminin FAMTX rejiminden üstün olduğu gösterilmiştir.

Sisplatinli rejimler: ECF, FAP, PELF, FUP.

Fluorourasilli rejimler: FAM, FAMTX, ELF.

Taksanlı rejimler: DCF .

PALYATİF TEDAVİLER:

Kardiya tıkanıklıklarında; Endoskopik lazer tedavisi veya endolüminal stent yerleştirilmesi. Korpus tıkanıklıklarında; Mümkünse palyatif mide rezeksiyonu. Antrum tıkanıklıklarında; Mümkünse gastrojujenestomi.

Palyatif radyoterapi: kanama, ağrı ve tıkanmada uygulanabilir.

Adjuvan tedavi: Adjuvan tedavi, primer tümör çıkarıldıktan sonra var olduğu teorik olarak kabul edilen mikrometastazlara yönelik tedaviye denir. Mide kanserinde adjuvan tedavi konusunda fikir birliği oluşturan kanıta dayalı çalışmalar ne yazık ki çok azdır. Evre IA

hastalarda sadece takip önerilmektedir. Evre IB ve IVA hastalarda adjuvan radyoterapi ve kemoterapi birlikte yapılabilir. Bu konuda yapılmış en önemli ve tek randomize çalışma MacDonald'ın 2001 yılında yayımlanan çalışmasıdır. Altı yüzün üzerinde hasta çalışmaya katılmış ve 31 aya 19 aylık sağkalım farkı ile radyoterapi + kemoterapi kolunun, sadece cerrahiye üstün olduğu açıklanmıştır. Bu hastaların %60'ı 5 yıl içinde nüksetmektedir. Yine, operabl mide ve özefagus alt uç kanserli hastalarda perioperatif kemoterapi uygulanması ile hastaliksız ve genel sağkalım yararı sağlanabileceğini gösteren bir randomize çalışma bulunmaktadır (MAGİC Trial, ASCO, 2005). Metastatik hastalıkta , mide kanserli hastaların genelde iyi destek bakımla sağ kalımı 3-6 aydır. Kemoterapi ile bu süre 9-11 aya kadar uzatılabilmektedir. Bu nedenle, kemoterapinin uygulanması düşüncesi standarttır; fakat hangi rejimin en iyi olduğu belli değildir. Şu anda en kabul görmüş kemoterapi şeması ECF (epirubisin, sisplatin, fluorourasil) tedavisidir. Bu tedavi ile ortalama 8.9 ay civarında sağkalım elde edilmektedir. Yeni kemoterapi şemasından irinotekan/fluorourasil/folinik asit şeması 11 aya yakın bir sağkalım sağlamıştır. Fakat bunu teyit eden ikinci bir çalışma yapılmamıştır. Yine dosetaksel/fluorourasil/sisplatin şeması ile de sağkalım 11 aya çıkmış; fakat kemoterapinin toksisitesi sorgulanmaktadır.

2.3.11. YENİLEYEN HASTALIKTA TEDAVİ:

Kemoterapi: Fulorourasil veya sisplatinli kombine rejimler önerilmektedir. ECF rejiminin FAMTX rejiminden üstün olduğu gösterilmiştir.

Sisplatinli rejimler: ECF, FAPIPELF, FUP.

Fluorourasilli rejimler: FAM, FAMTX, ELF

Taksanlı rejimler: Dosetaksel tek başına, DCF

Diğer Palyatif tedaviler: Endoskopik lazer tedavisi yada elektrokoterizesyon tıkaçıcı lezyonların tedavisinde yararlı olabilir. Palyatif radyoterapi, karaciğer metastazektomileri ve küçük lokal nükslerde yeniden rezeksiyon yapılabilir [38,39].

2.3.12. MİDE ADENOKARSİNOM'LARINDA PROGNOZ

Birleşik Devletlerde gastrik karsinom için prognoz hayal kırıklığına uğratan şekilde zayıf kalır [28]. Bütün vakalar için kabul edilmiş en yüksek sağkalım oranı %4-%13 arasındadır. Oran Japonya ve İngiltere gibi ülkelerde daha iyidir. Japonya'da yapılan bir araştırmada 1000 vakalık bir seride 5 yıllık sağ kalım oranları ilerlemiş karsinom için %46,

erken karsinom için %89 bulunmuştur. Yaygın nodal disseksiyon yapılması ve tümörün büyüme patternlerindeki asıl farklılıklar, spesmenlerin çok daha titiz bir patolojik çalışması ile superfisyel karsinomların daha büyük sıklıkta tespit edilmesi bu farkın nedenidir. Bu farklılıkların diğer bir nedeni Japon ve batılı araştırmacılar arasındaki değerlendirme farklılığıdır [32]. Gastrik karsinom için prognoz bazı faktörlere bağlı olduğu bulunmuştur;

1. Yaş:

Gençlerde gastrik karsinomlar geleneksel olarak korkunç bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir [40,41].

2. Tümörün Evresi :

Çoğu diğer alanların tümörlerinde de bu parametreler en büyük önemde bulunmuştur . İnvazyon derinliği, daha derin penetrasyon için metastaz şansının daha yüksek olduğu özelliklerden biridir. Bu özellik direkt olarak tümörlerin makroskopik görünümüne bağlanmıştır; polipoid, büyük oranda intralüminal neoplazmlar, primer olarak duvar içerisinde büyüyenlerinkinden çok daha düşük bir metastaz insidansına sahiptir. Serozal tutulumlu tümörlerde prognoz ve serozal invazyonun yüzey alanı arasında bir ilişkinin varlığı görülmektedir [28,37,42]. Displazik lezyonlar ve erken gastrik kanserli vakalar (mukoza ve submukozaya hapsolmuş) %95'lik bir sağkalım oranına sahiptir. Bu muskularis propria invazyonu ile %60'a, komşu yapılara da yayılım varsa %50'ye düşer [28]. Bununla birlikte invazyon derinliği bağımsız olarak lenf nodu durumunun sağkalımı ile önemli oranda ilişkilendirilmiştir [23].

3. Mide içerisindeki lokalizasyon:

5 yıllık yaşama şansı olanların % 80'inde lezyon midenin distal yarısındadır (Dupont ve arkadaşları tarafından 1497 vakalık bir seride rapor edilmiştir) [43].

4. Tümör Sınırları:

İten ve genişleyen sınırların varlığı etkin bir prognostik belirtidir, oysa diffüz infiltrasyon azalmış bir survi oranı ile ilişkilendirilmiştir [45]. Daha sonra Ming klasifikasyonunda gastrik karsinomun genişleyen tipi için, prognoz infiltratif tipinkinden daha iyi olarak belirtilmiştir.

5. Tümör Çapı:

Küçük tümör çapı daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir, fakat bu penetrasyon derinliğine belirgince bağlanmaktadır [45].

6. Mikroskopik Tip ve Grade:

Lauren sınıflandırmasında intestinal tip tümörlerin, diffüz tiplerden nispeten daha iyi gidişli olduğuna inanılır [28]. İntestinal tipin ve diffüz tipin 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile %20 ve %10 bulunmuştur [25,46]. Gastrik karsinomun özel tiplerinin mikroskopik grade ve prognozu arasında genelde bulunan çok küçük bir ilişki dışlanmıştır. Bununla birlikte intrasellüler mükün içeriği ve tübüler differansiasyonu kombine eden Goseki gradelemesinin sağkalım oranına önemli oranda ilişkili olduğu iddia edilir. Prognostik amaç için gastrik karsinomların başka önerilmiş gruplaması azalan malignensi sırasını takip ederek liste edilmiştir; Yüksek derece (high grade) (adenosquamöz, anaplastik ve küçük hücreli nöroendokrin); diffüz ve miks; koheziv (glandüler ve solid) [28].

7. İnflamatuar reaksiyon:

Tümörde dejeneratif değişikliklerle birlikte sıklıkla ilişkilendirilmiş tümör ve normal doku arasında ara birimde sellüler bir infiltratın bulunması iyi bir prognostik belirtidir [28,47,48]. Gastrik karsinomda 4 yaygın stromal yanıt; belirgin desmoplazi, lenfositik infiltrasyon, stromal eozinofili, granümatöz yanıtıdır. Lenfositik yanıt düzelmiş bir sağ kalım oranı ile ilişkilendirilmiştir [30].

8. Perinöral invazyon:

T2 ve üzeri gastrik karsinomların bir serisinde perinöral invazyon gösteren tümörlerin, negatif vakalardan daha zayıf bir prognoza sahip olduğu bulunmuştur.

9. Cerrahi sınır:

Eksizyon sınırında karsinom bulunduğunda erken nüks beklenebilir.

10. Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu:

Eğer lenf nodları esaslı bir patolojik çalışmada negatif bulunursa, vakaların % 50'sinin üzerinde 5 yıl için yaşama şansı beklenebilir. Nodal tutulumun sayısı, nodal evreden daha önemlidir [30]. En iyi sağ kalım oranı lenf nodu tutulumu olmayan gastrik tümörlerde oluşur.

Lenf nodu tutulumu ile birlikte sağ kalım eğrisi düşmeye başlar. Birkaç tane veya üç tane lenf nodu tutulumu ile daha fazla lenf nodu tutulumu gösteren vakaların 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık olarak aynıdır [23]. İHK olarak saptanmış mikrometastazların varlığının kanıtı prognostik önem taşıyabilir [28].

11. Cerrahinin Tipi:

Büyük bir seride subtotal gastrektomi en sıklıkla yapılmış prosedürdü, fakat radikal subtotal gastrektomi en iyi sağ kalım ile sonuçlanmıştır (% 22.1). Başka serilerde radikal lenfadenektomi, standart lenfadenektomiden daha iyi bir survi ile ilişkilidir.

12. DNA ploidy ve hücre proliferasyonu:

Belirleyicilerin bazıları ile birlikte (P105, PC10) hücre proliferasyon oranının saptanması ve flow sitometri ile DNA ploidy'nin saptanmasının birkaç seriye ait çalışmalara göre gastrik karsinomda prognozun güvenilir bir belirteci olabileceği düşünülmektedir [28].

13. c-erbB-2 protein:

Gastrik karsinomda c-erb-B 2 proteinin kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisi olabileceği bulunmuştur.

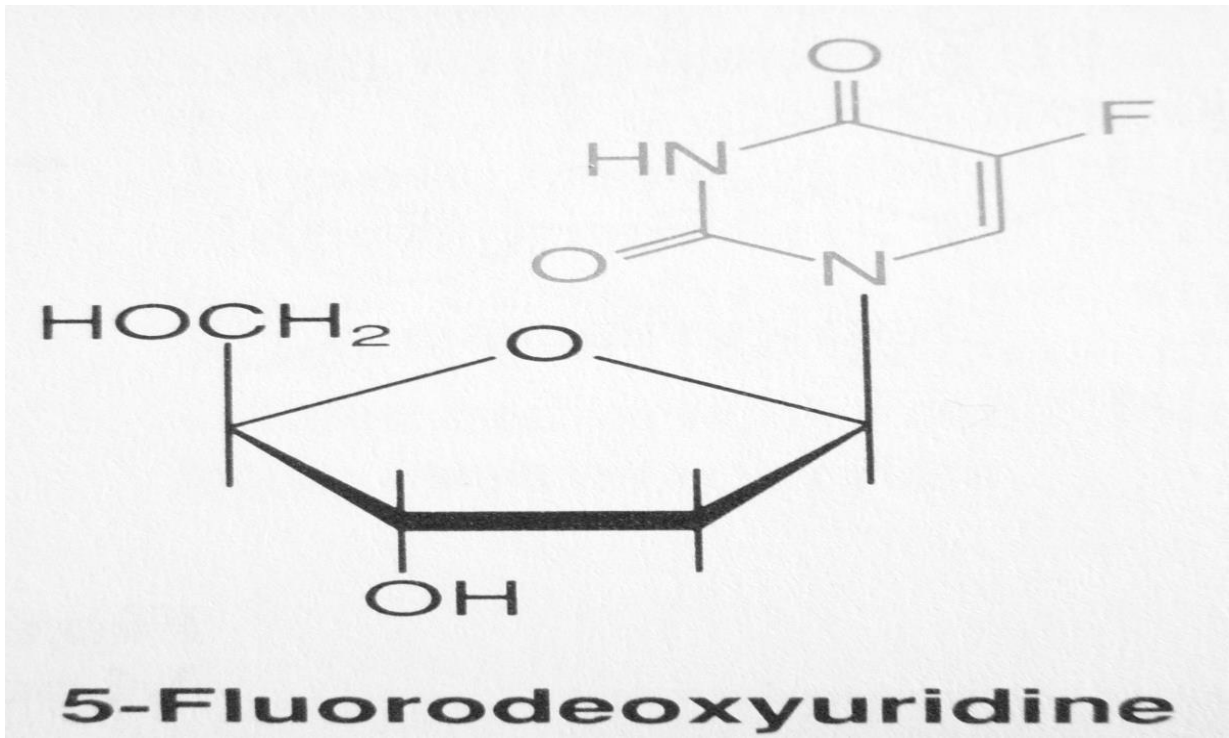
14. p-53 protein:

İngiltere'den bir seride p53 genin oluşumunu overeksprese eden gastrik karsinomlar yaşam oranında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir [34,49]. Bazı yayınlar bunun tersini vurgulamaktadırlar [33].

2.4. 5-FLUOROPİRİMİDİNLER

Fluoropirimidinlerden 5-Fluorouracil (5-FU), 1957 yılında, Dr. Charles Heidelbergl'in sıçan hepatoma hücrelerinin, normal sıçan intestinal mukozasına göre urasili daha etkin kullandığına dair gözlemleri sonucunda sentezlenmiştir. Bu bulgu uracil metabolizmasının kanser kemoterapisi için potansiyel hedef olabileceği fikrini öne sürdü. Fluoropirimidinler, gastrointestinal maliniteler (özofageal, gastrik, pankreatik, kolorektal, anal ve hepatoselüler kanserler), meme, baş- boyun ve ovaryen karsinomalar gibi bir çok solid tümörün tedavisinde kullanılmaktadır.

5-FU'nun kimyasal yapısında, pirimidin halkasının C5 pozisyonundaki hidrojen atomu yerine fluorine atomu geçmiştir (**şekil 1**). Deoxyribonucleoside derivatives olan 5-fluoro-2'-deoxyuridine (FUdR)'nin, normal ve tumoral dokulardaki hızlı yıkılımı sebebiyle klinik kullanımını kısıtlıdır. Bu sebeple sistemik olarak uygulanmayıp, kullanımını hepatik arteriyel infüzyonlarla sınırlıdır. Tegafur ve 5'-deoxyfluorodine, Asya'da kolorektal ve diğer gastrointestinal malinitelerde yaygın olarak kullanılan oral prodrug fluoropirimidine analoglarıdır. Amerika'da ise bu ilaçlar halen araştırılmaktadır.



Şekil 1: Pirimidin halkasının C5 pozisyonundaki hidrojen atomu yerine fluorine atomu geçişi

2.4.1. 5-FLUOROPİRİMİDİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Başlangıç formunda inaktif olan 5-FU'nun sitotoksik etkilerini gösterebilmesi için hücre içinde aktive olması gerekmektedir. 5-FU'nun hücre içine alınması kolaylaştırılmış urasil taşınma mekanizması ile olurken, FUdR nükleozid ise taşınma mekanizması için gerekli bir substrattır. Bu bileşikler, birkaç biyokimyasal yol üzerinden sitotoksik formlarına anabolize olmaktadır. 5-FU, FUdR'ye, timidin kinaz (TS) tarafından dönüştürülmektedir [50]. FUdR'nin TS tarafından fosforilasyonu sonucu aktif metabolit olan 5-fluoro-2-deoksiüridin

monofosfat (FdUMP) oluşmaktadır. FdUMP, redükte folat kofaktörü 5,10-metilenhidrofolat varlığında, TS ile stabil kovalent kompleks oluşturur ve dUMP'den timidin-5-monofosfat dönüşümünü TS katalize eder. TS'nin inhibisyonu, deoksitimidin trifosfatın (dTTP) tüketimine ve böylelikle DNA biyosentez ve onarım engellemesine yol açar. 5-FU, fluorouridin monofosfata uridin fosforilaz ve uridin kinaz tarafından metabolize olur. Orotik asit fosforibozil transferaz, 5-fosforibozil-1-pirofosfat varlığında, 5-FU'yu direkt olarak fluorouridin monofosfata çevirir. Bu metabolit önce fluorouridin difosfat, sonra da RNA ile birleşecek olan formu trifosfata (FUTP) dönüşür [51].

TS'nin FdUMP tarafından inhibe edilmesi, 5-FU'nun ana etki mekanizmalarından biri olarak düşünülmektedir. TS-FdUMP-folat üçlü kompleksi yavaşça ayrılabilir. Bu nedenle, 5,10-methylenetetrahydrofolatın hücre içi düzeyi, sadece bu üçlü kompleksin oluşumunda değil aynı zamanda enzim inhibisyonunun sağlanmasında önemlidir. Bazı doku kültürlerinde hücre içi redükte folat rezervinin tüketilmesi, üçlü kompleks oluşumuna engel olmaktadır [52]. Farmakolojik dozlarda LV (5-formyltetrahydrofolate)'nin, hücre içi 5,10-methylenetetrahydrofolate yoğunluğunu ve böylelikle TS inhibisyon kapsamını ve süresini arttırarak 5-FU sitotoksitesini arttırdığı gösterilmiştir. İlerlemiş kolon kanserlerinde yapılmış randomize klinik çalışmalara göstermektedir ki; tek başına bolus 5-FU ile karşılaştırıldığında, bolus 5-FU'ya LV eklenmesi, tedaviye yanıt oranını anlamlı bir şekilde arttırmaktadır [55]. Ancak, hasta sağ kalımında sadece 2-3 aylık bir fark gözlenmiştir. 5-FU metaboliti olan FUTP hem nükleer hem sitoplazmik RNA ile birleşir ve bu durum normal RNA fonksiyonunu bozar [50]. Bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda, RNA ile birleşme derecesi, sitotoksite ile ilişkili bulunmuş olup TS inhibisyonu sadece dTTP tüketimine değil aynı zamanda dUMP birikimine de neden olmaktadır. Hem dUMP, hem de FdUMP daha sonra trifosfat formlarına dönüşebilir. Sitotoksitenin bir diğer mekanizması ise FdUTP ve dTTP'nin sellüler DNA ile birleşip, DNA sentez ve fonksiyonunu bozması olabilir. dUTP nucleotidehydrolase trifosfat nükleotidlerini yıkarak hücre içi (F) dUTP birikimini sınırlandırır. Nükleotid onarım enzimi uracil-DNA-glycosylase, uracil ve 5-FU içeren DNA'yı onarmaya çalışır ancak hücre içi dUTP oranı, dTTP'den fazlaysa bunu başaramaz. dTTP tüketimi ve dUTP-DNA birleşmesinin kombine etkileri sonucu, DNA zincirinin uzaması, tek zincirli DNA parçalarının üretimi, DNA stabilitesi ve DNA onarımı engellenir. TS inhibisyonu sonucu oluşan genetik toksik stres programlanmış hücre ölüm mekanizmalarının aktive olarak DNA parçalanmasına sebebiyet vermektedir. Meydana gelen sitotoksik strese karşı hücre yanıtını Bcl-2 ve p53 gibi

bazı faktörler etkiler [54]. Kolon kanser hücrelerindeki 5-FU sitotoksitesinin Fas- mediated mekanizmalar ile ilgili olduğunu öne süren bazı çalışmalar mevcuttur [55].

2.4.2. 5-FLUOROPİRİMİDİN DİRENÇ MEKANİZMALARI

5-FU'ya karşı çeşitli direnç mekanizmaları in vitro seçilen hem insan hem de sıçan tümör hücrelerinde tanımlanmıştır. Metabolik aktivasyonu timidin ya da uridin kinazın ve fosforilazın, ve de oratate fosforibozil transferazın aktivitelerinin azalması veya yokluğu, engeller. Yıkım enzimlerinin (asit ve alkaline fosfotaz, dUTP hidrolaz ve dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) artan aktivitesi, FUTP, FdUMP ve dUTP birikiminin azalmasına sebep olabilir. 5-FU'nun hem RNA hem DNA ile birleşmesinin azalması, sensitivitenin düşmesi ile sonuçlanabilir. 5,10- metilentetrahidrofolatın yokluğu da indirgenmiş folat substratı olan FdUMP'nin TS üzerindeki sitotoksik etkisini redükte folatın hücre dışındaki düşük seviyesinden, azalmış zar transpotundan ya da folipoliglutamatin azalmış aktivitesinden dolayı tehlikeye atabilir [56]. Ancak 5-FU'ya karşı direnç oluşumu için tanımlanan tüm bu mekanizmalar klinik olarak halen belirsizliğini korumaktadır. 5-FU'ya karşı direnç mekanizmalarından en sık tanımlananı, hedef enzim olan TS'deki değişikliklerdir. TS gen A'daki nokta mutasyonlar, FdUMP'nin TS'ye bağlanma afinitesinde azalmaya neden olmaktadır. In vitro, in vivo ve klinik model sistemler TS enzim aktivitesi ve TS protein ile 5-FU'ya karşı kemosenitivite arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu açıdan, TS hücre seviyesi daha yüksek olan tumorlerde, 5-FU'ya direnç nispeten daha yüksektir. TS protein içeriğinin artması çoğunlukla TS gen amplifikasyonu ile ilgilidir [56]. Bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda, TS enzim aktivitesinin ve TS proteininin, 5-FU ya da diğer spesifik TS inhibitör bileşikleriyle temasdan hemen sonra arttığı gösterilmesinin yanında klinik ortamda tümör dokusu biyopsilerinde de aynı artış saptanmıştır. İlaça maruziyet sonrası TS proteininin akut indüklenmesi iki mekanizmayla meydana gelmektedir. Bunlardan ilki, posttranslasyonel bir durum aracılığıyla proteinin stabilitesinin artması; ikincisi ise translasyonel regülatuar bir mekanizmayla açıklanmıştır. TS protein, bağlı olmayan haliyle kendi mRNA'sını baskılayabilmekte fakat nükleotid ya da antifolat inhibitörlerine bağlı durumda iken, TS mRNA translasyonunu baskılayamamakta ve bu nedenle yeni TS protein sentez hızı artmaktadır. Sonuç olarak ilaç direncinin gelişmesinde, TS indüksiyonu yeterli ve kliniğe uygun bir mekanizma olarak gösterilmiştir.

2.4.3. 5-FLUOROPİRİMİDİN KLİNİK FARMAKOLOJİ

5-FU'nun 15 dakika gibi kısa bir metabolik yarı ömrü vardır ve çoğunlukla intravenöz olarak uygulanır. 5-FU yıkım enzimi olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) bağırsak mukozasında yüksek oranda bulunarak ilacın biyoyararlanımını değiştiriyor olması nedeniyle 5-FU oral olarak verilmez. FUdR de sitotoksik etkisini 5-FU'ya benzer bir yolla gösterir bu nedenle sadece hepatik arter infüzyonu şeklinde uygulanır. 5-FU içeren krem formu ise cildin bazal hücre kanserlerinde topikal olarak kullanılmaktadır. 5-FU ya iv bolus ya da devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir. Yayılım hacmi ekstraselüler boşluktan biraz daha fazla olup, 5-FU doku, BOS ve asit, plevral efüzyon gibi üçüncü boşluk sıvılarına kolayca penetre olur. IV bolus dozlardan sonra, metabolik eliminasyon çok hızlı olup, yarı ömrü 8-14 dakikadır. 5-FU'nun plazma seviyesi 2 saat içinde sitotoksik etkileri için yaklaşık olarak eşik değer olan 1µmol altına düşmektedir. Uygulanan 5-FU dozunun %85'inden fazlası DPD tarafından enzimatik olarak inaktive edilir [57,58]. DPD vücutta en yüksek oranda karaciğerde olmak üzere, gastrointestinal mukoza ve periferik lenfositler gibi diğer dokularda da bulunmaktadır. Nadiren, kalıtsal DPD eksikliği olan hastalarda, floropirimidinli kemoterapi aldıklarında fatal toksisite gözlenebilir [59]. Herhangi bir ek sorun olmaksızın 5-FU'yu takiben beklenmedik ciddi bir reaksiyonun görülmesi kalıtsal DPD eksikliğini düşündürmelidir. DPD-eksik hastalarda yapılan testler hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir. Bu farmakogenetik sendromun, erişkin kanser hastalarının %3-5'inde görülebileceği tahmin edilmektedir. 5-FU ile ciddi toksisite gözlenen DPD eksik hastalarda, bazı moleküler defektler de saptanmıştır.

2.4.4. 5-FLUOROPİRİMİDİN TOKSİSİTE

5-FU'nun primer etkileri hızlı bölünen dokularda; gastrointestinal mukoza ve kemik iliğinde görülmektedir. 5-FU'ya bağlı toksisiteler, doz, şema ve uygulama yoluna bağlı olarak değişir.

Gastrointestinal sistemdeki epitelyal ülserasyon, mukozit ve/veya diyare olarak kendini gösterir. 5-FU tedavisine bağlı diyare sulu ya da kanlı olabilir. Birlikte bulantı, kusma ve diyarenin bol miktarda olması sonucu dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Bağırsak yüzeyinin bütünlüğünün bozulması sonucu enterik organizmaların kan dolaşımına geçmesi sepsis oluşmasına neden olabilir. Devam eden mukozit veya diyare varlığında, hafif bile olsa, 5-FU kesilmeli, hasta tamamen iyileştiğinde de, takip eden dozlar daha düşük verilmelidir. Eğer tekrar diyare oluşursa, destek tedavi ve güçlü sıvı tedavisi verilmelidir. Difenoksilat ve loperamide gibi antidiyareal ajanlar, hafif ve orta şiddetli diyarenin kontrolünde etkili olabilir, ancak daha ciddi diyarelerde genelde etkisizdirler. Bu durumda, somatostatin analogu olan octreotide etkili olabilir. Bolus 5-FU tedavisinden 30 dakika önce başlayarak, buz çipleriyle oral kryoterapi uygulanması, mukozitin şiddetini azaltmaktadır. Bulantı ve kusma oluşabilir ama çoğunlukla antiemetiklerle kontrol edilebilir.

Miyelosupresyon, trombositopeni daha sık olarak da granülositopeni şeklinde görülebilir. 5 günlük tedavi şeması uygulamalarında, miyelosupresyon tedavinin 2. veya 3. haftalarında görülürken, haftalık bolus 5-FU uygulamalarında ise miyelosupresyon genellikle 4. haftadan sonra görülür.

5-FU tedavisinin dermatolojik toksisiteleri olarak, alopesi, tırnak değişiklikleri ve kaşıntılı eritamatoz döküntüden veziküle kadar değişen formlarda olmak üzere dermatit görülmektedir. 5-FU radyasyonun kutanöz toksisitesini arttırmakta ve reaksiyonlar çoğunlukla radyasyonun ilk 7 gününde görülmektedir. Fotosensitivite reaksiyonları, 5-FU uygulanan venler üzerinde artmış pigmentasyon, genel hiperpigmentasyon ve atrofi görülebilir.

El-ayak sendromu, uzun süren 5-FU infüzyonu alan hastalarda daha sık görülse de, bolus 5-FU alan hastalarda da görülebilir.

Oküler toksisite, blefarit, epifora, gözyaşı kanalı stenozu ve akut ve kronik konjunktivit olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uyku hali, serebellar ataksi ve üst motor belirtileri gibi akut nörolojik semptomlar da rapor edilmiş.

FUdR'nin intrahepatik uygulanması, kolestatik sarılığa ve biliyer skleroza yol açmaktadır. Bu yan etkiler safra kesesi ve safra kanalının yüksek dozda ilaca maruz kalması sonucu oluşur. Bu komplikasyon 5-FU'nun hepatik arterial infüzyonu sırasında daha az sıklıkta görülür [60]. İnfüzyon karışımına deksametazon eklenmesi, hepatotoksisite

insidansını %30'dan % 9'a kadar düşürmektedir ve ayrıca bu kombinasyon karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik aktiviteyi iyileştirir. Biliyer skleroz tipik olarak tedavinin 3. siklusunda meydana gelir.

Katetere bağlı komplikasyonlar arasında, kateterize damarın trombozu, kateter giriş yerinde kanama, enfeksiyon ve kateterin gastroduodenal artere kayması sonucu görülen intestinal epitelyumun nekrozu, kanama ve perforasyon sayılabilir.

5 – FU kardiak toksitesi göğüs ağrısı, kardiak enzimlerin yükselmesi, myokardial iskemiyile uyumlu elektrokardiografik değişiklikler görülebilir. Bazı hastalarda koroner anjiyografide hiçbir anomalinin bulunmaması, olası mekanizmanın vazospazm olabileceğini göstermektedir. Kardiotoksite tipik olarak angina benzeri göğüs ağrısı, bazende hipotansiyon, kardiak aritmi, ve sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde görülebilir. Angina en sık olarak infüzyon sırasında ve bazen de 5 – FU uygulamasından 3 – 18 saat sonrasında görülmektedir. Semptomatik olan hastalarda letalite oranı % 12 –29 olup ani ölüm ve kardiojenik şok şeklindedir. Daha önceden olan iskemik kalp hastalığı veya miyokart enfarktüsü varlığı, sürekli infüzyon ve yüksek doz 5 – FU uygulaması kardiotoksik yan etkiler olarak ek risk faktörleridir.

2.4.5. 5-FLUOROPİRİMİDİN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

5-FU'nun antitümör etkisi, LV, Metotrexate (MTX), İnterferon- α , İnterferon- γ , N-phosphonoacetyl-L-aspartic acid gibi değişik ajanlarla kombine edilerek arttırılmaya çalışılmaktadır [61]. Son yıllarda, LV, 5-FU'nun başlıca biyokimyasal modülatörü olarak kullanılmaktadır ancak tüm randomize çalışmalarda, bu kombinasyon kullanımıyla, yanıt oranında önemli bir artış görülmesine rağmen sağ kalımda anlamlı bir fayda elde edilemediği gösterilmiş olmakla birlikte 5-FU toksisitesinin LV eklenmesiyle arttığı gözlenmiştir. Bir diğer alternatif yaklaşım 5-FU tedavi şemasını değiştirmek olabilir. Tümör hücrelerinin 5-FU'ya uzun süreli maruziyetini sağlamak amacıyla, sürekli infüzyon şeklinde tedavi şemaları oluşturulmuş ve 5-FU infüzyon tedavisinin, bolus tedavisine göre daha yüksek yanıt oranı sağladığı ancak sağ kalımı sadece 1 ay kadar artırdığı gösterilmiştir. İnfüzyonel rejimlerin, grade 3-4 kemik iliği supresyonu insidansını azalttığı için daha güvenli olduğu belirtilmiş. Fransa'da, de Gramont ve arkadaşları çalışmalarında, LV kombinasyonlu infüzyonel 5-FU tedavisinin, LV kombinasyonlu bolus 5-FU tedavisine göre klinik aktivite olarak daha üstün

olduğunu göstermişlerdir [62]. Bu infüzyonel de Gramont rejimi, ilerlemiş kolorektal kanserin kombinasyon tedavisinde aktif olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Preklinik çalışmalarda, 5-FU'nun iyonize radyasyonun sitotoksitesini anlamlı bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Hem preklinik hem de klinik çalışmalarda, radyasyon tedavisinin sitotoksik ve antitümör etkilerinin, uzun süreli 5-FU maruziyeti varlığında arttığı ortaya konmuştur [63,64]. Artan DNA hasarı, DNA onarım inhibisyonu ve hücrelerin S fazında birikmesi bu sinerjistik etkileşimi açıklayabilir. Bu uygulamaya bir örnek, lokal ileri rektal kanserin neoadjuvan tedavisinde, pelvik radyasyon sırasında infüzyonel 5-FU verilmesidir.

2.5.ÜROTENSİN II

Bir siklik petid olan Ürotensin 2 (UT II) yaklaşık 45 yıl önce keşfedilmiştir ve güçlü vazokonstriktör etkilerinin olmasından dolayı bilim camiası tarafından dikkat çekmiştir. U-II'nin, endotelin-1'den daha kuvvetli vazokonstriktör etkilerinin izlenmesi nedeniyle, memelilerde tanımlanmış en kuvvetli vazokonstriktör madde olduğu öne sürülmüştür[70].

UII reseptörü; kalp (myokard, koroner arter endoteli), akciğerler (pulmoner arter), sinir sistemi, kan damarları (endotel ve düz kas hücreleri) ve böbreklerde bulunmaktadır [71].

ÜT 2 G proteinine bağlı bir reseptör olan "GPR14" reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Sağlıklı insanlarda her ne kadar küçük bir role sahip olsada hastalık durumlarında rolünün ve etkisinin arttığı düşünülmektedir.

2.5.1. ÜROTENSİN VE ÜROTENSİN İLİŞKİLİ PEPTİDİN ÖZELLİKLERİ

UT II'nin biyokimyasal yapısını incelediğimizde, UT II somatostatinle benzer bir sekansı paylaşan siklik bir peptiddir [6]. İnsan, fare, domuz, maymun, sıçan ve kayabalığındaki UT II izoformları ise N-terminal ve C-terminal peptid bölümleri içermektedir. UT II peptidine biyolojik aktivite kazandıran C-terminal siklik heksapeptid dizisi (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) dir. UT II peptidinin C-terminal bölümü sabit iken N-terminal bölümü bulunduğu hayvanın türüne bağlı olarak farklı uzunluk ve sekansta olabilmektedir [72,73]. UT II tanımlandıktan birkaç yıl sonra, UT II ilişkili peptit (ÜİP) olarak adlandırılan sıçan beyni özü içinde izole edilmiş ve daha sonra diğer memeli türlerinde tespit edilmiş

olan bir peptit tanımlanmıştır [74]. UT II ve ÜİP izoformlarının sekansları karşılaştırıldığında C-terminal siklik peptidlerinde çarpıcı bir koruma görülmüştür [74]. UT II'nin insan genomundaki yerine baktığımızda ise UT II ve ÜİP geni sırasıyla 1p36 ve 3q29 konumunda bulunmaktadır .

2.5.2. ÜROTENSİN II ETKİLERİ

ÜT 2'nin kardiyovasküler etkileri insanda başlıca pozitif inotropik, vazokontstriksiyon ve vasküler yatağın ve endotelin durumuna bağlı vazodilatasyon ve vasküler düz kas hücre proliferasyonudur. Günümüzdeki çalışmalar UT II'nin özellikle birçok kardiyovasküler hastalıkta önemli bir rol oynadığını göstermiştir. UT II ve dolayısıyla UT II reseptörlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri günümüzde oldukça çok çalışılan bir konu haline gelmiştir.

Sağlıklı insandaki infüzyon çalışmalarında UT II'nin çok küçük bir role sahip olduğunun gösterildiği belirtilmiş, hastalık durumlarında ise nispeten rolunun daha belirgin olduğuna değinilmişti. UT II potent hemodinamik olaylarda, pozitif inotrop ve kronotrop yanıtlarda, osmoregulator olaylarda, kollajen ve fibronektin birikimini indüklemeye, inflamatuvar yanıt modülasyonunda, kardiyak ve vasküler hipertrofide rol oynar[76,77,78,79]. UT II aynı zamanda güçlü anjiojenik etkiye neden olur . Bu etkilerinin yanı sıra UT II glikozla indüklenmiş insülin salınımını da inhibe eder [75].

2.5.3. ÜROTENSİN II VE RESEPTÖRLERİNİN VUCUTTA DAĞILIMI

UT II ve ÜİP genleri ilk olarak omurilik ventral boynuzunda ve beyin çekirdeklerindeki motor nöronlarda bulunmuştur .[74]. UT II ve ÜİP mRNA'sı periferik dokularda, kalpte, hipofiz bezinde, dalak, akciğer, timüs, pankreas, böbrek karaciğer, ince bağırsak gibi dokularda ifade edilmiştir.[74]. UT II ve ÜİP gibi UTR genlerinin ekspresyonu da çeşitli periferik organlarda, kardiyovasküler sistemde, santral sinir sisteminde, böbrek, mesane, pankreas ve adrenal gland gibi diğer organlarda da yapılmaktadır [74].

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda hastalar, bolus 5-FU alanlar (Grup 1), continue infusion (CI) 5-FU alanlar (Grup 2) ve kontrol grubu olarak 5-FU dışı rejimler alan hastalar (Grup 3) olarak 3 gruba ayrıldı. Grup 1 hastalar, meme kanseri için FEC (Fluorurasil, epirubisin, siklofosamid) veya FAC (Fluorurasil, doxorubisin, siklofosamid) verilen hastalar arasından, Grup 2

hastalar FOLFOX 6 ± monoklonal antikor, FOLFİRİ ± monoklonal antikor veya cisplatin + CI 5-FU alan hastalar arasından seçildi. Grup 3 de 5 FU dışı tedavi alan hastalar (carboplatin +paklitaxel, epirubisin + siklofosfamid, doxorubisin + siklofosfamid) çalışmaya alındı.

Kontrol gruplarında antrasiklin, siklofosfamid ve platin türevleri gibi bazı karditoksik ilaçlar bulunmaktadır. Buna rağmen, hiçbir hasta klinik olarak anlamlı koroner vazospazm ile sonuçlanmamıştır.

Bolus 5-FU tedavisi alan grup, devamlı infüzyon (CI) 5-FU tedavisi alan grup ve kontrol gruplarında, tedavi öncesinde ayrıntılı tıbbi öykü, fizik muayene, vital bulguların belirlenmesi ve tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları da dahil olmak üzere laboratuvar incelemeleri gerçekleştirildi.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü (önceki miyokard infarktüsü ve / veya angina pectoris) öyküsü olan ve UT düzeyini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan (kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerler, nitratlar, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kemoterapi tedavisinden önce ve kemoterapi tedavisinin hemen sonrasında alınan kan numunelerinde Urotensin II, tam kan hücre sayıları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri analiz edildi. Kontrollü hastalarda da kemoterapiden önce ve sonra Urotensin II, tam kan sayımı, hepatik ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi.

Grup 1, grup 2 ve grup 3 hastalardaki brakiyal arter çapları aynı radyolog tarafından, yüksek çözünürlüklü bir Logic 9 ultrason sistemi ve yaklaşık 0.12mm aksel çözünürlüğe sahip 13 MHz doğrusal dizi dönüştürücü ile üretilen B modunda görüntüleme ile ölçülmüştür. Brakiyal arter görüntülemesi a.ulnaris ve a.radialisin birleşme noktasının 3-5 cm proksimalinden yapılmıştır. Brakiyal arter ölçümü ivedi bir şekilde 5-FU tedavisinin ilk gününden önce ve hemen sonrasında yapılmıştır.

Urotensin II tahlilleri için, etilenyumamin tetra-asetik asit (EDTA) içindeki kan numuneleri, bazal değerden önce ve sitostatik ilaçların uygulanmasının hemen sonrasında toplanmıştır. Tüm numuneler hemen önceden soğutulmuş bir santrifüjde 3000g'de işlendi ve analiz edilene kadar plazma -80 ° C'de saklandı.

Urotensin II plazma konsantrasyonları üreticilerin talimatlarına göre piyasada mevcut olan Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA cihazıya/yöntemiyle belirlendi.

Kemoterapiden önce ve sonra, tüm hastalara 12 derivasyonlu bir elektrokardiyografi yapıldı.

Araştırmaya dahil edilen her bir konuda bilgilendirilmiş yazılı onay alındı ve çalışma protokolü Bezmialem Vakıf Üniversitesi yerel etik kurul tarafından onaylandı.

İstatiksel Analiz

Kategorik olmayan değişkenlerin karşılaştırılması için wilcoxon ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Bu çalışmada, üç tedavi grubu arasındaki farkları belirlemek için tekrarlanan ölçüm varyansı analizi kullanılmıştır. 0.5 değerine eşit veya daha küçük p değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 132 hasta dahil edildi. Bunlardan 42'si bolus 5-FU tedavisi alan grupta (Grup 1), 51'i infüzyonel 5-FU tedavisi alan grupta (Grup 2), geri kalan 39'u (Grup 3) 5-FU dışında tedavi alan grupta (GRUP3) bulunmaktaydı. Bolus 5-FU grubundaki 38 kadın 4 erkek hastanın median yaşı 52 (range 24-86), infüzyonel 5-FU grubundaki 23 kadın 28 erkek hastanın median yaşı 56 (range 24-86) ve control grubundaki 13 kadın 19 erkek hastanın median yaşı 54 (range 24-86) idi.

Grup 1 de 38 hasta meme kanserli, 1 hasta mide kanserli, 1 hasta özafagus kanserli, 1 hasta kolon kanserli ve 1 hasta hepatosellüler kanserli iken;

Grup 2 de 19 hasta kolon kanserli, 9 hasta pankreas kanserli, 9 hasta gastrik kanserli, 12 hasta rektum kanserli, 2 hasta kolanjiokanserli ve Grup 3 de 17 hasta akciğer kanserli, 11 hasta meme kanserli, 3 hasta endometriyum kanserli, 2 hasta kolanjikanserli ve 6 hasta diğer kanserliydi. Grup 1 deki 42 hastanın 13 ü adjuvan, 25 i neoadjuvan, 4 ü metastatik hastalık tedavisi almaktayken, Grup 2 deki 21 hasta adjuvan, 3 hasta neoadjuvan, 27 hasta metastatik; Grup 3 deki 10 hasta adjuvan, 5 hasta neoadjuvan ve 24 hasta metastatik hastalık tedavisi almaktaydı. Grup 1 deki 31 hasta FEC kemoterapi tedavisi, 2 hasta bolus FUFA tedavisi almışken, Grup 2 deki 7 hasta FOLFİRİNOX tedavisi ve 44 hasta FOLFOX (± Bevacizumab) tedavisi almışlardı. Grup 3 deki 13 hasta carboplatin-paklitaxel, 6 hasta

cisplatin-gemcitabin, 6 hasta EC, 3 hasta AC, 2 hasta cisplatin-etoposid, 2 hasta gemcitabin ve 7 hasta diğer tedavilerden almıştı. Hasta grupları, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta grupları ve demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

		Grup 1 (n: 42)	Grup 2 (n: 51)	Grup 3 (n: 39)
Yaş		52,6 (24-68)	56,1 (21-71)	54 (29-75)
Cinsiyet	Kadın	38	23	20
	Erkek	4	28	19
Tanı		Meme kanseri (n:38)	Pankreas kanseri (n:9)	Akciğer kanseri (n:17)
		Mide kanseri (n:1)	Mide kanseri (n:9)	Meme kanseri (n:11)
		Özefageyal kanser (n:1)	Kolon kanseri (n:19)	Endometriyum kanseri (n:3)
		Kolon kanseri (n:1)	Rektum kanseri (n:12)	kolanjiyokarsinom (n:2)
		Hepatoselüler kanser (1)	kolanjiyokarsinom (n:2)	Diğerleri (n:6)
Tedavi		Adjuvan (n:13)	Adjuvant (n:21)	Adjuvant (n:10)
		Neoadjuvan (n:25)	Neoadjuvant (n:3)	Neoadjuvant (n:5)
		Metastatik (n:4)	Metastatik (n:27)	Metastatik (n:24)
Kemoterapi türü		FEC (n: 38)	FOLFIRINOX (n: 7)	Carboplatin-Paklitaxel (n:13)
			FOLFOX(±Bevacizumab)(n:44)	
		FUFA (n: 4)		Cisplatin-Gemcitabin (n: 6)
				EC (n:6)
				AC (n:3)
			Cisplatin-Etoposide (n: 2)	
			Gemcitabin (n: 2)	
			Diğerleri (n:7)	
BSA (m2)		1,76(± 0,19)	1,77(± 0,2)	1,73(± 0,19)
VKİ		26(± 3,5)	26,2(± 4,1)	25,4(± 0,35)
Albumin (g/dl)		3,9(± 0,47)	3,9(± 0,5)	4,2(± 0,32)
Hb (g/dl)		11,4(± 1,36)	11,5(± 1,5)	12,2(± 1,27)
Ca (g/dl)		9.5 (± 0,56)	9,4 (± 0,6)	9.7 (± 0,45)

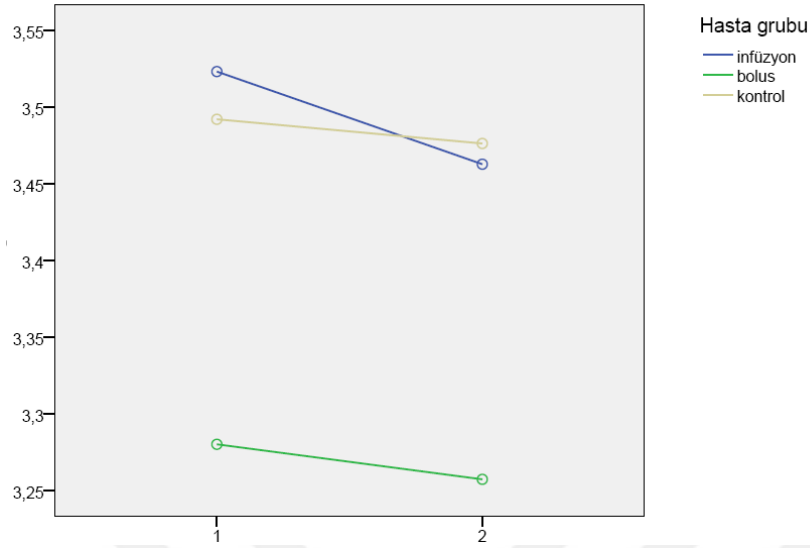
Sigara	Var	11	16	10
	Yok	31	36	29

Grup 1 de kemoterapi öncesi brakial arter çapı $3,28 (\pm 0,54)$ mm iken kemoterapi sonrası $3,25 (\pm 0,44)$ mm ($p=...$), Grup 2 de kemoterapi öncesi brakial arter çapı $3,52 (\pm 0,42)$ mm iken kemoterapi sonrası $3,46 (\pm 0,45)$ mm ($p=...$) ve Grup 3 de kemoterapi öncesi brakial arter çapı $3,28 (\pm 0,54)$ mm iken kemoterapi sonrası $3,25 (\pm 0,44)$ mm ($p=...$) olarak saptandı. Kemoterapi öncesi ve sonrası brakial arter çaplarında anlamlı bir değişiklik yoktu. Ürotensin 2 düzeylerine bakıldığında, Grup 1 de kemoterapi öncesi $39,5 (\pm 30,9)$ iken kemoterapi sonrası $56,7 (\pm 27,1)$ ($p=...$), Grup 2 de kemoterapi öncesi $37,7 (\pm 33,7)$ iken kemoterapi sonrası $62,5 (\pm 37,7)$ ($p=...$) ve Grup 3 de kemoterapi öncesi brakial arter çapı $3,28 (\pm 0,54)$ mm iken kemoterapi sonrası $3,25 (\pm 0,44)$ mm ($p=...$) olarak saptandı. Kemoterapi sonrası ürotensin 2 düzeyleri başlangıca göre her üç grupta artmaktaydı ancak Grup 1 ve 2 deki artış anlamlı olarak daha fazlaydı. Kemoterapi öncesi ve sonrası brakial arter çapları ve ürotensin 2 düzeyleri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kemoterapi öncesi ve sonrası brakial arter çapları ve ürotensin 2 düzeyleri

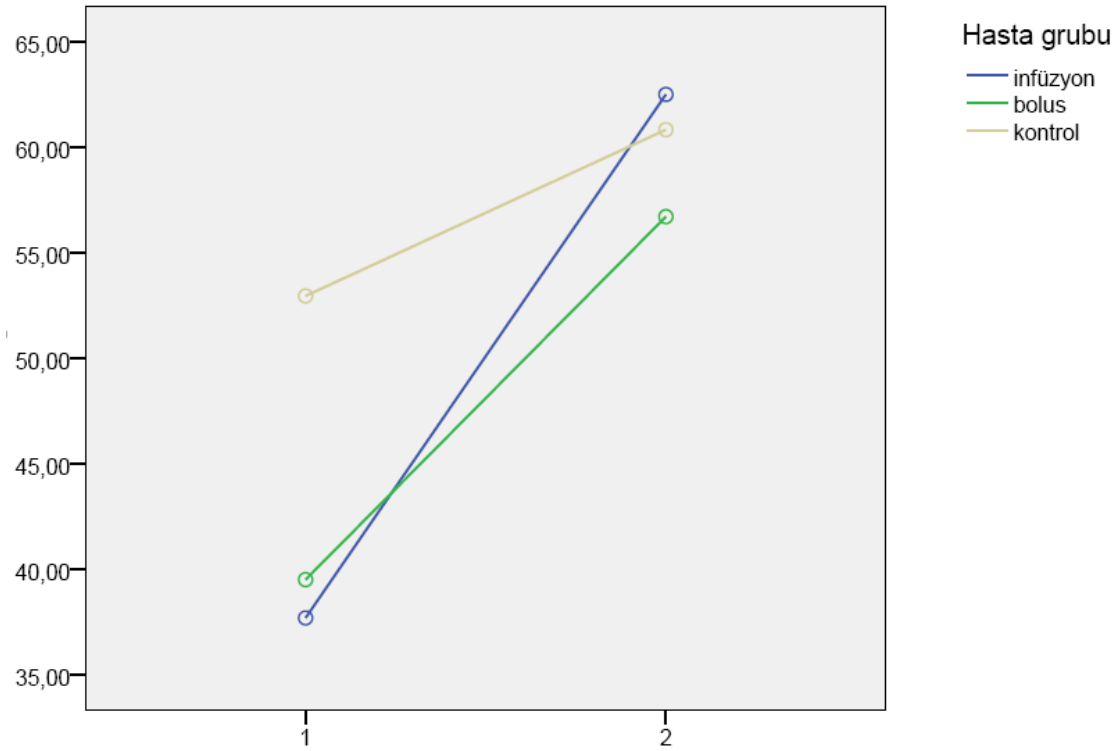
	Group 1	Group 2	Group 3
Kemoterapi öncesi brakial arter çapı	$3,28 (\pm 0,52)$	$3,57 (\pm 0,47)$	$3,51 (\pm 0,52)$
Kemoterapi sonrası brakial arter çapı	$3,25 (\pm 0,44)$	$3,46 (\pm 0,45)$	$3,47 (\pm 0,51)$
p değeri	0.740	0,441	0,818
Kemoterapi öncesi Ürotensin 2 düzeyi	$39,5 (\pm 30,9)$	$37,7 (\pm 33,7)$	$52,9 (\pm 40,2)$
Kemoterapi sonrası Ürotensin 2 düzeyi	$56,7 (\pm 27,1)$	$62,5 (\pm 37,7)$	$60,8 (\pm 40,7)$
p değeri	0.0001	0.0001	0.006

Grup 1,2 ve 3 deki kemoterapi öncesi ve sonrası brakial arter çap değişiklikleri Grafik 1 de gösterilmiştir.



Grafik 1. Gruplarda kemoterapi öncesi ve sonrası çap değişiklikleri

Gruplardaki kemoterapi öncesi ve sonrası ürotensin 2 düzeylerindeki değişimler Grafik 2 de gösterilmiştir.



Grafik 2. Gruplarda kemoterapi öncesi ve sonrası ürotensin 2 değişiklikleri

5. TARTIŞMA

5-FU ile ilişkili kardiyotoksitenin kesin patogenezi henüz net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Koroner vazospazmın bu klinik durumun ana bileşeni olduğu kabul edilmiştir. Ultrason ve anjiyografi çalışmaları, 5-FU infüzyonunu takiben hem koroner arter hem de brakial arter vazospazmı göstermektedir [65,66,67]. Ayrıca 5-FU'nun protein kinaz C aktivasyonu üzerinden vasküler düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyonunu indüklediği in vitro olarak gösterilmiştir ki bu durum protein kinaz inhibitörlerinin uygulanması ile giderilebilmektedir[68]. Birlikte ele alındığında, bu veriler 5-FU'ya bağlı kardiyotoksositeye önemli katkıda bulunan koroner arter vazospazmı teorisini desteklemektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda 5-FU ilişkili kardiyak toksistenin koroner vazospazmı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ancak vazospazmın patofizyolojisi net olarak ortaya konamamıştır.

Biz daha önce yaptığımız bir çalışmada, 5-FU ilişkili kardiyak toksistenin Angiotensin 2 ye bağlı olup olmadığını araştırmıştık [69]. Yaptığımız bu daha önceki çalışmada, 5-FU uygulamasının brakiyal arter çapına ve anjiotensin II seviyelerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Hastalara çalışma grubunda bolus 5-FU / lökovorin uygulandı. Anjiotensin II ve troponin T testleri, tam kan sayımı, hepatik ve renal fonksiyon testleri başlangıçta, tedavinin bitiminde hemen sonra, 24 saat sonrasında, 48 saat sonrasında ve 72 saat sonrasında olmak üzere toplamda 5 defa ölçüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Anjiotensin II ve troponin T testleri, tam kan sayımı, hepatik ve böbrek fonksiyon testleri kontrol grubunda da analiz edildi. Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastaların brakiyal arter çapları ölçüldü ve kaydedildi. Bu çalışmaya toplam 59 hasta dahil edildi. 59 hastanın 31'i (% 52.5) 5-FU çalışma grubunda, kalan 28 hasta (% 47.5) kontrol grubunda idi.

5-FU çalışma grubundaki bazal ve tedavi sonrası brakiyal arter çapları sırasıyla 0.436 ± 0.51 ve 0.423 ± 0.50 cm idi ($P = 0.001$). Kontrol grubunda karşılık gelen değerler sırasıyla 0.3954 ± 0.50 ve 0.3957 ± 0.49 cm, bazal ve tedavi sonrası idi ($P = 0.979$). Anjiotensin II düzeyleri seri ölçümlerde anlamlı olarak değişmedi ($P = 0.496$). Üstelik, ilgili ölçümler, 5-FU ile ve 5-FU dışı ajanlarla tedavi edilen iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi ($P = 0.372$). Sonuç olarak, o çalışmada 5-FU ile ilişkili vazokonstriksiyonun anjiotensin II düzeylerine bağımlı olmadığına işaret ediyoruz, bu nedenle ACE inhibitörlerinin profilaktik uygulamasının bu hastalarda kardiyotoksiteyi önleyemeyeceğini önermekteyiz.

Fakat mevcut çalışmamızda, şekil 2 de görüldüğü gibi, 5-FU sonrası ürotensin 2 düzeyleri, başlangıç değere göre, üç grupta da artmaktaydı. Bu artışın infüzyon ve bolus 5-FU grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.019$). Daha önceki çalışmamızda, bolus 5-FU uygulamasıyla, brakial arter çaplarında anlamlı daralma olduğunu göstermiştik, fakat bu çalışmada, 5-FU uygulamasıyla ilaç öncesi ve sonrası değerlerde her üç grupta brakial arter çaplarında azalma vardı ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ürotensin 2 düzeylerinde bolus ve infüzyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olan artış, brakial arter çap değerlerinden bağımsızdı. Fakat şekil 1 ve Tablo 2 de görüldüğü gibi brakial çaplarda her üç grupta anlamlı olmayan bir daralma vardı.

Bolus ve infüzyon 5-FU gruplarına bakıldığında, her iki grupta da hem ürotensin 2 değerlerinde hem de brakial arter çap değerlerinde, 5-FU öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmekteydi.

Biz çalışmamızda, ürotensin 2 nin 5-FU uygulamasıyla kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı olarak yükseldiğini tespit ettik. Ürotensin 2 ile brakial arter çaplarında anlamlı bir ilişki saptamamış olsak da, 5-FU ilişkili kardiyak toksisite ile ürotensin 2 düzeyleri arasında bir ilişki olabileceğini halen düşünmekteyiz. Çünkü brakial arter çaplarında şekil 2 de görüldüğü gibi anlamlı olmayan bir daralma vardı. Ölçüm tekniği ile ilgili nedenlerle veya açıklayamadığımız nedenlerle bu daralmadaki artışı net olarak gösterememiş olabiliriz. Daha önceki çalışmamızda [69] brakial arter çaplarında bolus 5-FU ile anlamlı daralma olduğunu göstermiştik. Ayrıca, başka diğer iki çalışmada da, 5-FU ilişkili vazokonstriksiyon gösterilmiştir [68,69]. Bizim önceki çalışmamız [67] ve Südhoff'un çalışmasında [67], 5-FU infüzyonundan hemen sonra brakial arterde vazokonstriksiyon olduğu gösterilmiştir. 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyon kısa ömürlü idi, tekrarlanan 5-FU enjeksiyonlarıyla tekrarlandı ve gliserol nitratla yok edildi [67].

Mosseri ve ark. [68], tavşanlardan çıkarılan izole aorta halkalarını kullanarak, in vitro 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyon üzerinde çalışmışlardır. Vazokonstriksiyonun prevalansı, 5-FU'nun molar konsantrasyonu ile korelasyon göstermiş ve büyüklük 5-FU konsantrasyonu ile orantılı olmuştur. Bir protein kinaz C (PK-C) inhibitörü olan staurosporin ile ön tedavi yapıldığında 5-FU bağlı vazokonstriksiyonda azalma görülürken, forbol-12, 13-dibütirat gibi PK-C aktivatörleriyle ön tedavi yapıldığında 5-FU bağlı vazokonstriksiyonda 23 kat artış izlenmiştir. Vazokonstriksiyonun büyüklüğü fonksiyonel olarak korunmuş endotelli aort halkaları ile endotel hasar görmüş aort halkaları için benzerdi, intakt bir endotelin 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyon için bir ön şart olmadığını gösteriyordu [68]. 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyon nitrogliserin tarafından ortadan kaldırılmış ve asetilkolin ile

indüklenen endotel bağımlı gevşemeye 5-FU muayenesinden etkilenmemiş olup, 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyonun endotelial gevşetme yollarının bozulmasından kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Aksine, fosfoinositid döngüsünün bir inhibitörü olan neomisin ve siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin, 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyonun büyüklüğünü değiştirmemiştir [68]. Çalışmada test edilen, α -adrenerjik reseptör bloker fentolamin, β -adrenerjik reseptör bloker propranolol, H1 reseptör inhibitörü difenhidramin, H2 reseptör inhibitörü simetidin ve Ca²⁺ kanal blokerleri verapamil ve diltiazem dahil olmak üzere test edilen membran reseptör blokerlerinin hiçbirinde 5-FU ile indüklenen vazokonstriksiyonun büyüklüğü değişime uğramadı. [68].

5-FU ilişkili vazospazmın ürotensin 2 ile ilişkili olabileceğini düşünmemizin sebebi; UII, bugüne kadar keşfedilen en güçlü endojen vazokonstriktör olarak kabul edilir. Fizyolojik mekanizmaları, bazı açılardan endotelin-1 gibi diğer güçlü medyatörlere benzemektedir. Örneğin, her iki bileşik de Ca (2+) salımı yoluyla kuvvetli vasküler düz kasta şiddetli vazokonstriksiyona yol açar. . UII aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, fibroblastlar ve kanser hücreleri gibi diğer sistem hücreleri üzerinde de çok çeşitli etkilere sahiptir. Aynı zamanda 1) köpük hücre oluşumunu, iltihap hücrelerinin kemotaksisini ve kalp kası üzerindeki inotropik ve hipertrofik etkileri artırır; 2) insülin salınımını inhibe eder, glomerüler filtrasyonu ve katekolamin salınımını modüle eder; Ve 3) besin alımını ve uyku döngüsünü düzenlemeye yardımcı olabilir. Artmış plazma UTII seviyeleri ve artmış UTII ve UT ekspresyon seviyeleri, hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği ve metabolik sendrom gibi sayısız hastalık durumunda gösterilmiştir. Gerçekten de, bu raporlardan bazıları UII'nin hastalık aktivitesinin bir işaretidir. Bu nedenle, UT reseptörü terapötik müdahale için umut vadeden bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır.

Akut 5-FU ile indüklenen kardiyotoksikite olan hastalarda koroner anjiyografinin stenozları göstermemesi büyük ölçüde miyokard iskemisine yol açan vazospazm teorisini desteklemektedir[80]. Ayrıca, koroner arter vazospazmı koroner anjiyografide birkaç olguda görülebildi ve periferik olarak, brakial arterin vazokonstriksiyonu 5-FU enjeksiyonundan hemen sonra ortaya çıktı [69]. 5-FU enjeksiyonundan sonra periferik olarak ölçülen vazokonstriksiyonun koroner arterlerde de gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, infüzyon sırasında kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi gibi invaziv yöntemler koroner arterlerde vazospazmı ispatlamak için gereklidir. 5-FU enjeksiyonundan

hemen sonra vazokonstriksiyon gözlenirken, klinik kardiyotoksisite genellikle infüzyonun sonunda veya saatler ile günler sonra ortaya çıkmaktadır [81].

Südhoff'un çalışmasında belirttiği üzere 5-FU kaynaklı kardiyotoksisiteden sorumlu tek bir mekanizma olduğunun kanıtı yoktur ve altta yatan mekanizmalar çok faktörlü olabilir.

Südhoff, 5-FU alan hastaların büyük endotelin plazma seviyelerinde artış eğilimi gösterdiğini gösterdi. Bununla birlikte, bu bulgu hastaların 5-FU ile indüklenen brakial arterin kasılması olup olmamasından bağımsız idi [67]. Bu nedenle, büyük endotelinin, 5-FU ile indüklenen damar daralmasının önemli bir medyatör olması olası değildir.

Sonuç olarak biz bu çalışmada bolus veya infüzyonel 5-FU uygulamasıyla, en güçlü vazokonstrüktör olan ürotensin 2 değerlerinin artmış olduğunu gösterdik. 5-FU ilişkili kardiyak toksisite patogenezinde ürotensin 2 artışı rol oynuyor olabilir. UII ile 5-FU kardiyak toksisite ilişkisinin daha ayrıntılı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Haskell CM. Drugs used in cancer chemotherapy. In: Haskell CM, editor. Cancer treatment. Philadelphia, PA: Saunders; 1985.p. 70.
2. Roth A, Koları C, Popovic S. Cardiotoxicity of 5-FU. Cancer Chemother Rep. 1975;59:1051-2.
3. Robben NC, Pippas AW, Moore JO, et al. The syndrome of 5- Fluorouracil cardiotoxicity. Cancer. 1992;71:493-509. doi:10.1002/1097-0142(19930115)71:2\493::AID-CNCR2820710235[3.0. CO;2-C.
4. Becker K, Erckenbrecht JF, Haüssinger D, et al. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. Drugs. 1999;57(4): 475-84. doi:10.2165/00003495-199957040-00003.

5. Ross B, McKendy K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 May;298(5):R1156-72. doi: 10.1152/ajpregu.00706.2009.
6. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13,722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.
7. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383:2127.
8. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1179.
9. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1663.
10. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group, *J Clin Oncol* 1991; 9:305.
11. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:968.
12. Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:343.
13. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33.
14. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6.
15. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993;13:355.

16. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794.
17. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:635.
18. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50:309.
19. Compton CC. *Surgical pathology of colorectal cancer*. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247.
20. American Cancer Society, Review: Treatment of colon cancer, by stage, Oct 2015
21. Dinçtürk C.: Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara, Türk tarih kurumu basımevi,1989, s: 9-10.
22. Minkari T, Ünal G. Mide kanseri epidemiyolojisi: Mide tümörleri ve cerrahisi. İstanbul, Kağıt ve basım işleri A.Ş., 1979; s: 191.
23. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach İn: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. *Modern Surgical Pathology* 1 st ed. Saunders; 2003. p.672-680.
24. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia İn: Frederick J Schoen, editor. *Robbin's Pathology* 5 th ed. W.B. Saunders ; 1992. Chapter 7, 293-296.
25. Roger Der and Parakrama Chandrasoma. Gastric Neoplasms İn: Parakrama Chandrasoma, editor. *Gastrointestinal Pathology* 1 st ed. Appliton and Lange; 1999 , Chapter 5: 105-144.
26. Victor P. Eroschenko. Digestive System; Esophagus and Stomach İn: Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations, Middle East Edition, 8 sted. Mass Publishing CO; 1996 Chapter Twelve: 171-191.

27. David A. Owen. Stomach. Histology for Pathologist, second edition, Edited by Stephen S. Sternberg 1997, Chapter 20: 481-493.
28. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9 th ed. Mosby; 2004. 662-772.
29. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums: Handbuch der Spezieller Pathologischer Anatomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926. S: 4-865.
30. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 No:3, page: 37-66.
31. David A. Owen. Carcinoma of the Stomach In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Staler MH, editor. Sternberg Surgical Pathology 4 th ed. LWW; 2004, 1455-60.
32. Sclemper RJ, Itebashi M et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. The LANCET 1997, Vol 349, 1725-1729.
33. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G, The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. Cancer 1995, 76:720-726
34. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 Expression and prognosis in gastric carcinoma. Int J. Cancer 1992,50: 859-862.
35. Sobin LH and Wittekin Ch . UICC TNM classification of malignant tumours Wiley-Liss: Newyork 1997
36. Kranenbarg EK, Hermans J, Krieken JHJM van, Velde CJH van de. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. British Journal of Cancer 2001, 84(1), 64-71.

37. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the new International Union Against Cancer TNM Staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000, 88: 1796-1800.
38. Nitti D, Marchet A, Mammano E, Ambrosini A, Belluco C, Mencarelli R, Maino M, Marconato G, Farinati F, Lise M. Extended lymphadenectomy in patients with early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005 Jul 25.
39. Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005 Jun 1;90(3):153-65 (review)
40. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985, 56: 388-396.
41. Tso PL, Bringaze WL III, Dauterive AH, Correa P, John I JR. Gastric Carcinoma in the young. *Cancer* 1987, 59: 1362-1365.
42. Wang LS, Wu CW, Hsieh MJ, Fahn HJ, Huang MH, Chien KY. Lymph node metastasis in patients with adenocarcinoma of gastric cardia. *Cancer* 1993, 71: 1948-1953
43. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach. Reviewed of 1497 cases. *Cancer* 1978, 41: 941-947.
44. Pagnini CA, Ruge M. Advanced gastric cancer and prognosis. *Virchows Arch* 1985, 406: 213-221.
45. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992, 70: 1030-1037.
46. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiarishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000, 89:1418-1424.

47. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, Hermans J, van Krieken JH. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 1999, 58: 2114-2118.
48. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976, 38: 232-243.
49. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg*, 1997, 84: 1651-1664.
50. Chu E, Allegra CJ. The role of thymidylate synthase as an RNA binding protein. *BioEssays* 1996;18:191.
51. Longley D, Harkin P, Johnston P. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330.
52. Sotos GA, Grogan L, Allegra CJ. Preclinical and clinical aspects of biomodulation of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rev* 1994;20:11.
53. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. For the advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896.
54. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, et al. p53-Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74:957.
55. Houghton JA, Harwood FG, Tillman DM. Thymineless death in colon carcinoma cells is mediated via Fas signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:8144.
56. Grem JL. 5-Fluoropyrimidines. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:185.
57. Diasio RB, Lu ZH. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:2239.

58. DiPaolo A, Danesi R, Falcone A, et al. Relationship between 5-fluorouracil disposition, toxicity, and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12:1301.
59. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014; 32:272.
60. Kemeny N, Fata F. Hepatic-arterial chemotherapy. *Lancet Oncol* 2001;2:418.
61. Marsh JC, Bertino JR, Katz KH, et al. The influence of drug interval on the effect of methotrexate and fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:371.
62. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bi-monthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808.
63. Rich TA. Irradiation plus 5-fluorouracil: cellular mechanisms of action and treatment schedules. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:267.
64. Byfield JE, 5-Fluorouracil radiation sensitization--a brief review. *Invest New Drugs*. 1989 Apr;7(1):111-6. PMID: 2661479
65. Luwaert R, Descamps O, Majois F, Chaudron J, Beauduin M. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Eur Heart J*, 1991; 12: 468–470.
66. Shoemaker L, Arora U, Rocha Lima C. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control*, 2004; 11: 46–49.
67. Sudhoff T, Enderle M, Pahlke M et al. 5-fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol*, 2004; 15: 661–664.
68. Mosseri M, Fingert H, Varticovski L, Chokshi S, Isner J. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase c-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res*, 1993; 53: 3028–3033.

69. Salepci T, Seker M, Uyarel H et al. 5-fluorouracil induced arterial vasoconstrictions but does not increase angiotensin II levels. *Med Oncol*, 2010; 27: 416–420.
70. Ames, R.S., et al. *Nature*, 1999. 401(6750): p. 282-6.
71. Matsushita, M., et al., *J Hypertens*, 2001. 19(12): p. 2185-90.
72. Coulouarn Y, Lihrmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(26):15803-8
73. Coulouarn Y, Jegou S, Tostivint H, Vaudry H, Lihrmann I. Cloning, sequence analysis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors. *FEBS Lett* 1999;457(1):28-32.
74. Vaudry H, Do Rego JC, Le Mevel JC, Chatenet D, Tostivint H, Fournier A, et al. Urotensin II, from fish to human. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1200:53-66
75. Guidolin D, Albertin G, Ribatti D. Urotensin-II as an angiogenic factor. *Peptides* 2010;31(6):1219-24.
76. McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG. Role of urotensin II and its receptor in health and disease. *J Anesth* 2007;21(3):378-89 ,
77. Song W, Abdel-Razik AE, Lu W, Ao Z, Johns DG, Douglas SA, et al. Urotensin II and renal function in the rat. *Kidney Int* 2006;69(8):1360-8.
78. Dai HY, Kang WQ, Wang X, Yu XJ, Li ZH, Tang MX, et al. The involvement of transforming growth factor-beta1 secretion in urotensin II-induced collagen synthesis in neonatal cardiac fibroblasts. *Regul Pept* 2007;140(1-2):88-93
79. Shiraishi Y, Watanabe T, Suguro T, Nagashima M, Kato R, Hongo S, et al. Chronic urotensin II infusion enhances macrophage foam cell formation and atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Hypertens* 2008;26(10):1955-65.
80. Ozturk MA, Ozveren O, Cinar V, Erdik B, Oyan B: Takotsubo syndrome: an underdiagnosed complication of 5-fluorouracil mimicking acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013, 24:90–94.
81. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL: Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013, 39:974–84.