



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Bolus veya Sürekli İnfüzyon 5-Fluorourasil Uygulamasının
Arteriyel Vazokonstrüksiyon Üzerine Etkisinin
Değerlendirilmesi**

Dr. Hayati Can İSEN

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mesut ŞEKER

İSTANBUL 2016

İÇİNDEKİLER.....	II
ÖNSÖZ.....	IV
ÖZET.....	V
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.MEME KANSERİ.....	2
2.1.1.ERKEN EVRE MEME KANSERİ.....	2
2.1.2.LOKAL İLERİ MEME KANSERİ.....	4
2.1.3.MEME KANSERİNDE TNM SINIFLAMASI.....	5
2.1.4.METASTATİK MEME KANSERİ.....	6
2.1.5.TEK AJAN KEMOTERAPİSİ.....	7
2.1.6.KOMBİNASYON KEMOTERAPİSİ.....	9
2.2.KOLOREKTAL KANSERLER.....	9
2.2.1.KOLOREKTAL KANSERLERDE EPİDEMİYOLOJİ.....	9
2.2.2.KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE HİSTOLOJİK SINIFLAMA.....	9
2.2.3.KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE PATOLOJİ.....	10
2.2.4.KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE TANI.....	11
2.2.5.KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE TARAMA.....	12
2.2.6.KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE EVRELEME.....	12
2.2.7.KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE EVREYE GÖRE TEDAVİ.....	14

2.3.MİDE KANSERİ.....	16
2.3.1.MİDE KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ.....	16
2.3.2.MİDE TÜMÖRLERİNDE HİSTOLOJİ.....	17
2.3.3.MİDE KARSİNOMLARININ SINIFLANDIRILMASI.....	17
2.3.4.ERKEN VE İLERLEMİŞ MİDE KANSERİ.....	18
2.3.5.MİDE KANSERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	19
2.3.6.MİDE KANSERİNDE TANI.....	19
2.3.7.MİDE KANSERİNDE METASTAZ.....	20
2.3.8.MİDE KANSERİNDE EVRELEME.....	21
2.3.9.MİDE KANSERİNDE EVREYE GÖRE TEDAVİ.....	22
2.3.10.MİDE KANSERİNDE PROGNOZ.....	23
2.4.FLUOROPİRİMİDİNLER.....	24
2.4.1.5-FLUOROPİRİMİDİNİN ETKİ MEKANİZMASI.....	24
2.4.2.5-FLUOROPİRİMİDİN DİRENÇ MEKANİZMALARI.....	26
2.4.3.5-FLUOROPİRİMİDİNİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ.....	27
2.4.4. 5-FLUOROPİRİMİDİN TOKSİSİTESİ.....	28
2.4.5. 5-FLUOROPİRİMİDİNİN İLAÇ ETKİLEŞİMİ.....	30
3.MATERYAL VE METOD.....	31
4.SONUÇLAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	35
6.KAYNAKLAR.....	37

ÖNSÖZ

Öncelikle bugüne kadar hayatımın her aşamasında yanımda olan ve ihtiyaç duyduğum her türlü desteği bir an olsun eksik etmeyen sevgili aileme, eğitim hayatım boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm öğretmenlerime, tıp hayatına ilk adımımı attığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki değerli hocalarıma ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, tıbbi bilgi ve deneyimlerimin artması için katkılarını esirgemeyen Rektörümüz Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu, Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Reha Erkoç, Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mahmut Gümüş ve tez danışmanım Doç. Dr. Mesut Şeker başta olmak üzere tüm hocalarıma sonsuz saygı içerisinde teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında büyük katkıları olan değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Ezgi Çoban, Uzm. Dr. Sinem Aydın, ve Dr. Nidal Çevirme başta olmak üzere ihtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm meslektaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize de çok teşekkür ederim.

Dr. Hayati Can İSEN

ÖZET

BOLUS VEYA SÜREKLİ İNFÜZYON 5 FLUOROURASİL UYGULAMASININ ARTERİYEL VAZOKONSTRÜKSİYON ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

5-FU ile ilişkili kardiyak toksisite nadir görülmekle birlikte 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 çalışmalar sürekli 5-FU uygulamasının, bolus 5-FU uygulamasına göre daha kardiyotoksik olduğunu düşündürmektedir ancak bolus 5-FU uygulaması ile sürekli infüzyon 5-FU uygulaması arasında, vazospazm sıklığı açısından fark olup olmadığını inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmada, bolus 5-FU ve sürekli infüzyon 5-FU uygulaması arasında brakial arter çap değişimi açısından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza toplamda 65 hasta alınmış olup bu hastalardan 33'ü 5-FU bolus tedavi grubunu (Grup 1) kalan 32'si ise 5-FU infüzyon tedavi grubunu (Grup 2) oluşturmaktadır. Grup 1'de bulunan 31 hasta FEC diğer 2 hasta ise FUFA tedavisi alırken; Grup 2'de 4 hasta FOLFIRINOX, kalan 28 hasta ise FOLFOX (\pm Bevacizumab) tedavisi almıştır. Hastaların tedavi öncesi ve hemen sonrasında brakial arter çap ölçümleri aynı cihaz ile aynı radyolog tarafından yapılmış, tedavi öncesi serum kalsiyum, albümin ve hemoglobin değerlerine bakılarak ölçülen boy ve vücut ağırlıklarına göre kitle beden indeksleri hesaplanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında brakial arter çap ölçümleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı çap farkı saptanmamış, yaş ve cinsiyet dışında diğer değişkenlerle de çap değişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Brakial arter çap değişiminde, 50 yaş üstü hastalarda 50 yaş altı hastalara göre sınırdan anlamlı ($p=0,056$) ve erkek hastalarda kadın hastalara göre anlamlı ($p=0,041$) değişim saptanmıştır. Her ne kadar hasta alım kriterlerinde kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar dışlanmış olsa da yaş artışının 5-FU'nun damar çapındaki daralmayı artırdığını düşünmekteyiz. Hasta sayısı arttığında eğer anlamlı bir farklılık saptanırsa, sürekli 5-FU verilmesiyle daha fazla kardiyotoksik etki olduğunu belirten çalışmaları, vazokonstrüksiyonu göstererek desteklemiş olacağız.

Anahtar Kelimeler: 5-fluorourasil, vazokonstrüksiyon, toksisite

ABSTRACT
EVALUATION OF BOLUS AND CONTINUED
5-FLUOROURACIL INFUSION ADMINISTRATION EFFECTS ON
ARTERIAL VASOCONSTRICTION

5-FU related cardiotoxicity is an infrequent side effect which can also be life threatening. The precise pathogenesis of 5-FU associated cardiotoxicity has not been clearly elucidated yet. Coronary vasospasm has historically been accepted to be the main contributor to this clinical entity. There are some studies inferring that bolus 5-FU administration is more cardiotoxic than continued 5-FU infusion however there is no study comparing bolus and continued 5-FU administrations on vasoconstriction. Therefore, our aim in this study is to compare brachial artery diameters before and after 5-FU administrations in bolus and continued infusion groups.

In our study, group 1 comprises of 33 patients receiving bolus 5-FU treatment and group 2 comprises of 32 patients receiving continued infusion 5-FU treatment. Breast cancer patients in group 1 receive FEC or FAC therapy, in group 2 patients with gastrointestinal system cancer receive FOLFOX ± monoclonal antibody (bevacizumab). Brachial artery diameter measurements performed immediately before and after the first 5-FU administration in both groups. For each patient serum albumin, calcium and haemoglobin levels checked and body mass index calculated according to height and weight measurements before the 5-FU administration. There is no statistically significant difference on brachial artery diameters between group 1 and 2 detected. Except gender and age, there is no variable in a relation with diameter difference revealed. Diameter difference is slightly significant detected in over 50 years old patients than under 50 years olds ($p=0,056$). It is also significant in male patients than females ($p=0,041$). Although patients with a history of cardiac disease are excluded, we believe that 5-FU's effect on vessel diameter changes by age. If the number of patients in the study is increased, significant differences can be detected. For this reason, we conclude there are more cardiotoxic effects due to vasoconstriction in 5-FU continued infusion administration.

Key Words: 5-fluorouracil, vasoconstriction, toxicity

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.....	25
Tablo 1.....	33
Tablo 2.....	34

KISALTMALAR

5-FU: 5-fluorourasil

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut Myokard Infarktüsü

DCIS: Duktal Karsinoma In Situ

LCIS: Lobuler Karsinoma In Situ

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

AC: Doksorubisin+Siklofosfamid

FEC: Fluorourasil+Epirubisin+Siklofosfamid

FAC: Fluorourasil+Doksorubisin+Siklofosfamid

TAC: Doksorubisin+Docetaxel+Siklofosfamid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Magnetik Rezonans Görüntüleme

VYA: Vücut Yüzey Alanı

FUdR: 5-fluoro-2-deoksiüridin

AJCC: American Joint Committee on Cancer

FdUMP: 5-fluoro-2-deoksiüridin monofosfat

FOLFOX: Folinik Asit+Fluorourasil+Lökoverin+Oxaliplatin

FUFA: Fluorourasil+Lökoverin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

LV: Lökoverin

ACE: Anjiyotensin Converting Enzim

ARB: Aldosteron Reseptör Blokerleri

TS: Timidin Kinaz

LAP: Lenfadenopati

ORR: Genel Yanıt Oranı

GİS: Gastrointestinal Sistem

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

CEA: Karsinoembriyjenik Antijen

CI: Continue Infusion

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

BMI: Kitle Beden İndeksi

DPD: Dihidropirimidin Dehidrogenaz

ATP: Adenozin-3-Fosfat

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bir çok kemoterapi rejiminde yer alan 5-fluorourasil (5-FU) bir fluoropirimidin antimetabolitidir. Özellikle gastrointestinal adenokarsinomlarının tedavisinde cerrahi rezeksiyon ile kombine olarak uygulanan 5-FU tedavisi, 5 yıllık mortalite riskinde önemli ölçüde azalma sağlamaktadır (1). Ancak maalesef bir çok kemoterapötik ajanda olduğu gibi 5-FU da, en sık gözlenenleri diyare, mukozit, kemik iliği süpresyonu ve periferik venlerin tromboflebiti olmak üzere çeşitli toksik yan etkilere sahiptir (2).

5-FU, uzun yıllardır gastrointestinal tümörlerin tedavisinde yer almakla birlikte ne yazık ki faydalı antitümör etkilerinin yanında çok sayıda toksik yan etki de göstermektedir. 5-FU uygulamasının tetiklediği Akut Koroner Sendrom (AKS) nadir görülmesine rağmen iyi bilinen bir fenomen olup bu ilaca bağlı görülebilen kardiyak yan etkilerden sadece bir tanesidir. AKS'a ek olarak kardiyomyopati, vazospastik anjina, koroner tromboz veya disseksiyon, malign aritmiler, ani kardiyak ölüm gibi kardiyak komplikasyonlar da görülebilmektedir. Rapor edilen 5-FU ile ilişkili kardiyak toksisite oranı %1,2 ile %18 arasında değişiklik göstermektedir (3,4,9,11).

5-FU ile ilişkili kardiyak toksisite patogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olmakla beraber koroner vazospazm eskiden beri ana tetikleyici neden olarak kabul edilmektedir. Ultrasonografik ve anjiografik çalışmalar hem koroner arter hem de brakial arterde 5-FU infüzyonunu takiben vazospazm olduğunu göstermiştir (12,14).

Önceki bazı vaka raporlarında, yapılan anjiografilerde hastaliksız koroner arterlerin olduğu gösterilmiştir (15,16). Diğer çalışmalar nitratlar ve kalsiyum kanal blokerlerini de içeren vazodilatör tedavilerin etkinliğini göğüs ağrısı ve dinamik EKG değişikliklerinin 5-FU uygulaması sırasında vazodilatör tedavi ile gerilediğini göstererek ortaya koymuşlardır (15). Ayrıca 5-FU'nun in vitro çalışmalarda vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstrüksiyonu indükleyen Protein Kinaz C aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde koroner arter vazospazmının 5-FU uygulamasına bağlı olarak indüklendiği teorisini desteklemektedirler.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, sürekli 5-FU uygulamasının bolus 5-FU uygulamasına göre daha kardiyotoksik olduğunu düşündürmektedir (73). Ancak bolus 5-FU uygulaması ile sürekli infüzyon 5-FU uygulaması arasında, vazospazm sıklığı açısından bir

fark olup olmadığını inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmada, bolus 5-FU ve sürekli infüzyon 5-FU uygulaması arasında brakial arter çap değişimi açısından bir fark olup olmadığını araştırmayı 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 yaklaşımla mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir (17).

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 mastektomiyi tercih eden hastalara uygulanır.

Radyoterapinin Rolü: Mastektomi sonrası tümörün derin sınırlı veya patolojik aksiller lenf nodu tutulumlarının 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 (18).

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 değerlendirmesi 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 (19).

Erken evre tanılı meme kanseri hastalarında prognoz, lokal ileri tanılı 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 olmadığı 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(ları)nda veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz

N3c: Ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda 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 kadran 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 (20). 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 kullanılabilmesiyle 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+Doksetaksel+Siklofosfamid (TAC), Doksorubisin+Paklitaksel veya Doksetaksel kombinasyonları tercih edilmekte olup bu kombinasyonların ORR (Genel Yanıt Oranı) AC için %47-54, FEC için %45-55, TAC için %77, Doksorubisin+Paklitaksel/Doksetaksel için %40 civarındadır (21,22,23).

2.2. KOLOREKTAL KANSERLER

2.2.1. KOLOREKTAL KANSERLERDE EPİDEMİYOLOJİ

Dünya'daki tüm kanser insidansının yaklaşık %9'u olarak her yıl 1 milyon civarında yeni kolorektal kanser vakası meydana gelmektedir. Yılda tahmin edilen mortalite yaklaşık olarak 530.000'dir. Prevelans tahminleri, 50 yaş ve üzeri taranamamış kişilerin %0,5-%2 invaziv kolorektal kanser, %1-%1,6 insitu kanser, %7-%10 1 cm den büyük adenoma ve %25-%40 herhangi boyutta adenoma barındırma ihtimalini göstermiştir. Yaş, kolorektal kanser insidansını diğer demografik faktörlerden daha fazla etkiler. Sporadik kolorektal kanser insidansı tüm gruplar için 45-50 yaş üzerinde dramatik olarak artmaktadır. Kadın ve erkekleri neredeyse benzer oranda etkiler (24).

2.2.2. KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE HİSTOLOJİK SINIFLAMA

- 1) ADENOKARSİNOMLAR
 - İyi diferensiyasyon
 - Orta diferensiyasyon
 - Az diferensiyasyon

2) MUSİNÖZ ADENOKARSİNOMLAR

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Skiröz tip

Lenfangiotik tip

3) SKUAMUZ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN KARSİNOM

Adenoskuamoz

Saf skuamoz

Saydam hücre (Clear cell) komponentli karsinom

Bazaloid (Cloacogenic) karsinom

4) KORİOKARSİNOMATÖZ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN ADENOKARSİNOM

5) NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON GÖSTEREN ADENOKARSİNOM

6) NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

İyi diferansiye (Karsinoid tm)

Nöroendokrin karsinom

Küçük hücreli karsinom

2.2.3. KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE PATOLOJİ

Kolorektal kanserlerin morfolojik özellikleri anatomik lokalizasyonlarına göre değişiklik 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. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %38'i çekum ve çıkan kolon, %18'i transvers kolon, %18'i inen kolon ve %35'i rektosigmoid yerleşimli olarak saptanmaktadır. Kolorektal kanserlerin neredeyse tamamı değişik düzeylerde glanduler farklılaşma gösteren adenokarsinomlardır; çoğu lezyonun genişlemesi ve prognozunu kötüleşmesine neden olan müsin sağılar. Lezyonlar doğrudan yayılımla barsak duvarını geçerek perikolik yağ tabakası ve mezentere, 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 yayılım yapabilir. Rektal kanserler perirektal yağ dokusu, vajina, prostat, mesane, üreter ve kemik pelvis gibi komşu dokulara yayılabilir (25).

2.2.4. KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE TANI

Semptomlar kanserin lokalizasyonuna göre farklılık gösterbilmektedir. Sıklıkla alt gastrointestinal kanama, barsak 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 ya da özel bir tanıyı önceden haber vermez. Fizik muayenede palpabl bir kitle, rektumda taze kanama ya da melena (daha az kanama gaita gizli kan testi ile saptanabilir) gösterebilir. Metastatik hastalık LAP (lenfadenopati), hepatomegali, sarılık ya da pulmoner bulgular ile prezente olabilir. Sigmoid veya 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 inmiş ise takipte yararlı bir göstergedir. Endoskopi kolonun tam değerlendirilerek, eş zamanlı olarak 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 batın içi metastazları belirler. Gerekli durumlarda MR tetkiklerine de başvurulabilir. Değerlendirme anamnez, aile öyküsü, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi ve tüm vücut BT ile yapılmalıdır. Teşhis ve evreleme tamamlandıktan sonra medikal, radyasyon ve cerrahi onkoloji uzmanların içerdiği tedavi planı yapılarak uygulanması gereklidir (26).

2.2.5. KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE TARAMA

Kolorektal kanserlerde tarama rektal muayene, gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, baryumlu enema testi ve kolonoskopi gibi farklı yöntemler ile yapılır. Yaşı 50 ve üzerinde olan erişkinlerde yılda bir kez parmakla rektal muayene gaitada gizli kan testi, 5 yılda bir çift kontrastlı baryum enema testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Tüm pozitif testler kolonoskopi ile değerlendirilmeli, ailesel kolorektal kanser, polip ya da iltihabi barsak hastalığı hikayesi olanlarda tarama daha önceye alınmalı ve daha sık test yapılmalıdır (27).

2.2.6. KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE EVRELEME

Kolorektal tümörlerde sağ kalım ve nüksün tekrarlanmasında etkili olan pek çok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, bunlardan hiğbiri prognostik önem açısından hastalığın evresini geğememiştir. Kolorektal kanserlerin evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından nerilen TNM sınıflaması ve evreleme sistemi kullanılmaktadır (28).

1) Dukes Evrelemesi

Evre A: Mukoza, submukoza ve muskularis propria tutulmuştur.

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

Evre C: Lenf nodu tutulumu vardır.

Evre D: Uzak metastaz mevcuttur.

2) Modifiye Astler-Coller (MAC) Evrelemesi

Evre A: Tümör sadece mukozadadır.

Evre B1: Muskularis propria tutulmuştur.

Evre B2: Seroza invazyonu vardır.

Evre B3: Tümör seroza dışına çıkılmış, komşu organ invazyonu yapmıştır.

Evre C1: B1'e ek olarak lenf nodu tutulmuştur.

Evre C2: B2'ye ek olarak lenf nodu tutulmuştur.

Evre C3: B3'e ek olarak lenf nodu tutulmuştur.

3) TNM Evrelemesi

T: Primer tümör

Tx: Primer tümörün belirlenememesi

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör submukozaya invazedir ancak onu aşmamıştır.

T2: Muskularis propriaya tutulmuştur ancak tümör duvar dışına çıkmamıştır.

T3: Tüm barsak duvarı katlarını tutarak dışa çıkmış (seroza tutulmuştur) perikolik yağ dokusu tutulmuştur, periton boşluğuna veya organlara yayılım ya da fistülizasyon yoktur.

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

N: Bölgesel lenf nodu tutulumu

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş

N0: Lenf nodu tutulumu yok

N1: Perikolik veya perirektal 1-3 lenf nodu tutulumu var

N2: Perikolik veya perirektal 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu var

M: Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

AJCC EVRELEME GRUPLARI:

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, N1-2, M0

EVRE 4: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.2.7. 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 çıkarılamayan 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 rejeksiyon 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.
2. Basamak tedavi: Herhangi bir FOLFOX rejimi uygulanır veya IRINOTECAN+CETUXIMAB kombinasyonu önerilir. Birinci basmakta FOLFOX rejimi uygulanan hastaya 2. Basamakta FOLFIRI uygulanır (29).

2.3. MİDE KANSERİ

2.3.1. MİDE KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Mide adenokarsinomu dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biri olmakla birlikte görülme sıklığı coğrafik olarak büyük oranda değişmektedir. Özellikle Japonya, Şili, Finlandiya, Kostarika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde yüksek görülme oranına sahiptir. ABD, İngiltere, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Fransa ve İsveç'te 4-6 kat daha az görülmektedir (30). ABD'de 1930'dan 1985'e kadar gastrik karsinom insidansı dramatik olarak azalmış ve günümüze kadar da sabit kalmıştır. Son birkaç dekatta gastrik karsinomda azalma, hemen hemen bütünüyle intestinal tip karsinom insidansındaki azalmaya bağlı olmuştur. Bunun yanı sıra diffüz tip mide karsinomunun insidansı değişmemiştir. Besinlerde kullanılan koruyucu maddelerin kullanımının daha azalması, soğutma sistemlerinin gelişmesi ve taze ürünlerin daha yaygın elde edilebilirliği intestinal gastrik karsinomun azalmasında etkili olmuştur. Bir çok gıda maddesinde koruyucu olarak kullanılan nitritler, taze meyve ve sebze elde edilmesindeki yetersizlik nedeniyle oluşan vitamin C gibi diyet antioksidanlarının yokluğunun midede karsinojenik maddelerin üretimini artırdığı düşünülmektedir. H.Pylori ile gastrik kanser arasındaki ilişki üzerine daha sonra yapılan araştırmalarda intestinal tip ile yüksek oranda ilişkili olduğu görülmüştür (31).

Gastrik karsinom 40 yaşından daha genç hastalarda sık değildir. Yedinci dekatta pik yapmakla beraber, görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. İntestinal tip gastrik karsinom 55 yaş ortalaması ve erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülme sıklığına sahiptir. Gastrik karsinomun Japonya'da sıklığı 1960'dan beri azalmaktadır. Gastrik karsinom açısından riskli tüm popülasyonda sosyoekonomik seviyenin artması ile bu risk azalmaktadır. Bu durum mesleki faktörlere ve popülasyonun düşük sosyoekonomik grubunda H.Pylori enfeksiyonunun daha yüksek görülmesi ile ilişkilendirilebilir. Japon endoskopi tarama programında vakaların %40'dan fazlası muskuler duvarın invazyonu öncesinde tanı almıştır. ABD'de tanı anında erken gastrik kanser %10'dan daha az oranda tespit edilmekteyken erken gastrik karsinomların 5 yıllık yaşam şansı %90'dan fazladır. Japonya'da ise bu oran daha yüksektir (32,35).

2.3.2. MİDE TÜMÖRLERİNDE HİSTOLOJİ

İnsanda mide histolojik açıdan kardial, fundus ve korpus, antrum ve pilor olmak üzere üç farklı alana ayrılır. Mide duvarı ise tüm sindirim kanalında olduğu gibi mukoza, submukoza, muskularis propria veya eksterna ve seroza olarak dört genel katmandan oluşmaktadır.

Mukoza: Gastrointestinal sistem mukozası yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabaka içerir.

Submukoza: Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuştur. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek bağ doku ve daha fazla kollajen lifler içerir. Venler, arterler, lenfatikler ve otonom sinir pleksusu burada bulunur.

Muskularis Eksterna: Her biri farklı planlarda yerleşik 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 sinir pleksusu mevcuttur.

Seroza: Duvarın en dışında muskularis eksternanın altında bulunan, bağ dokunun ince bir tabakasıdır. Eksternal olarak bu tabaka visseral peritonun basit bir mezotelyum ile döşelidir. Visseral periton ile örtülmüş bağ dokusu çok sayıda adipoz hücre içerebilmektedir (33).

2.3.3. MİDE KARSİNOMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Mide kanserleri yıllar içerisinde klinik, patolojik ve morfolojik özelliklerine göre farklı biçimlerde sınıflandırılmışlardır (34).

1. Borrmann sınıflaması 1926, makroskopik görünümüne göre: Tip I (Polipoid), Tip II (Ülserovejetan), Tip III (İnfiltratif)
2. Stout sınıflaması 1953, makroskopik görünümüne göre: Ülserovejetan, penetran, yüzeysel yayılım gösteren, linitis plastica, özgü olmayan tip
3. Lauren sınıflaması 1965, histolojik özelliklerine göre: İntestinal tip, diffüz tip
4. Ming sınıflaması 1977, büyüme paternine göre: Ekspansif tip, infiltratif tip
5. Gastrik kanser için Japon topluluğu 1981: Papiller, tubuler, az diferansiye, müsinoz, taşlı yüzük hücreli

6. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000: Adenokarsinom, papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamoz karsinom, skuamoz hücreli karsinom, indifferansiye karsinom ve diğerleri olarak sınıflandırılır.

2.3.4. ERKEN VE İLERLEMİŞ MİDE KANSERİ

Tedavi ve prognoz açısından mide kanserinin en önemli sınıflaması, invazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç mide kanseri sınıflamasıdır. Erken mide kanseri, lenf nodu metastazı olmasına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan mide kanseri şeklinde tanımlanmıştır. Erken mide kanseri ilk olarak Japonya’da mide kanseri için uygulanan kapsamlı tarama programları sırasında tanımlanmış olmakla birlikte daha az tespit edildiği ABD ile benzer sonuçlar göstermiştir (35).

Erken mide kanseri 2 sınıfa ayrılır:

- 1) İntramukozal, bazal membranı aşan, lamina propriayı aşan karsinom
- 2) Submukozal karsinom

Erken mide kanseri makroskopik görünüm temelinde ise 3 sınıfa ayrılır:

- 1) Polipoid karsinom
- 2) Yüzeysel karsinom
- 3) Ülser karsinom

Erken mide kanserlerinin yaklaşık %80’i yüzeysel tip olup %10’u polipoid, kalan %10’u ise ülser tiptedir. Erken mide kanseri genç ve orta yaşlarda daha sık görülen ülser tipi dışında diğer tüm alt grupları yaşlılarda daha sık görülmektedir.

Erken mide kanserinde geleneksel mikroskopik bulgular, ilerlemiş mide kanseri ile aynı histopatolojik özellikler göstermektedir. Genellikle iyi differansiye karsinom intestinal metaplazi ile ilişkilendirilmiş olup ileri yaşlarda oluşma eğilimindedir. Az differansiye ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar ise daha genç yaşlarda görülüp intestinal metaplazi ile ilişkili değildir. Erken mide kanserinde cerrahi sonrası prognoz oldukça iyidir. 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %95 civarındadır. Erken evre mide kanserinde invazyon paterni lamina propriadaki birkaç hücreden, submukozanın büyük bir kısmını tutan ve muskularis propriayı aşağı doğru iten iyi sınırlanmış büyük kitlelere kadar değişiklik gösterir. Bu durumda ise 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %65’e düşmektedir. Erken evre mide kanserinde paradoksal olarak tübüler karsinomların prognozu taşlı yüzük hücreli olanlara göre daha kötü seyretmektedir. Bunun

nedeni ise taşlı yüzük hücreli karsinomların direkt ve lenfatik yayılımlarına karşılık tübüler karsinomların hematojen yayılım göstermeleridir.

İlerlemiş mide kanserinde erkek/kadın oranı 2/1 olup daha çok orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. İlerlemiş mide kanseri, submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış kanserlerdir. Mide kanserleri midenin her bölümünde görülebilmekle birlikte en sık olarak antrumda yerleşirler. Linitis plastica, makroskopik olarak mataraya benzeyen kalınlaşmış bir duvara sahip midede, belirginleşmiş desmoplastik bir reaksiyon ile ilişkilendirilmiş, midenin büyük bir kısmını tutan diffüz infiltratif karsinomdur. Yoğun fibrozis, sıklıkla tümör hücrelerinin indifferensiye yapısıyla ilişkili mukozal ülserasyon nedeniyle bu tümörler bazen peptik ülser olarak yanlış yorumlanabilmektedirler (36,37).

2.3.5. MİDE KANSERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Erken evre mide kanseri genellikle asemptomatik seyrederken ilerleyen dönemlerde kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı-kusma, hematemez, patolojik lenfadenopati görülebilir. Mide kanseri çoğunlukla geç döneme kadar semptom vermeyen sinsi bir hastalıktır. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde dahi vakaların %80-%90'ı tanı anında düşük tedavi edilebilir düzeydedir (38,39).

2.3.6. MİDE KANSERİNDE TANI

Mide kanseri hastalarında anemi, elektrolit bozuklukları, serum albümin düşüklüğü, karsinoembriyjenik antijen (CEA) yüksekliği gibi laboratuvar bulguları görülebilir. Mide kanseri tanısının konmasında en önemli yöntem ise endoskopidir. Gastroskopik değerlendirme sırasında fundus ve kardial lezyonlarının gözden kaçırılmaması için mutlaka retrofleksiyon manevrası yapılmalıdır. Midede saptanan lezyon kanseri düşündürse bile kesin tanı ancak patolojik değerlendirme ile konur. Endoskopi sırasında alınan biyopsilerde %80-85 oranında doğru sonuç alınmakla birlikte fırçalama yöntemi ile alınan materyellerde bu oran %95'lere kadar çıkmaktadır (40). Biyopsilerin ülser lezyonların tabanından ve kenarından alınmasına, nekrotik dokulardan alınmamasına özellikle dikkat edilmelidir. Midenin boyutu 2 cm üzerinde olan adenomatöz poliplerinde %60 oranında kanserleşme riski olduğu için bu poliplerin endoskopik olarak çıkarılması ve 2-4 yıl aralıklar ile takip edilmesi önerilmektedir.

Erken mide kanserinde radyolojik olarak en iyi tanı yöntemi çift kontrastlı baryum incelemesidir (41). Bilgisayarlı tomografi (BT) su, hava veya uygun kontrast madde kullanılarak mide duvar kalınlık artışını gösterebilmektedir. Normal bir midede duvar kalınlığı 5 mm'den fazla olmamalıdır. BT lenf bezi metastazlarını ve pankreas invazyonunu belirlemede ise çok hassas değildir (42).

Moss BT ile mide kanserini evreleme:

Evre I: Duvar kalınlaşması olmaksızın (<10 mm) intraluminal kitle

Evre II: Duvar kalınlığı >10 mm

Evre III: Duvar kalınlaşması ile birlikte komşu organ tutulumu

Evre IV: Duvar kalınlaşması ile birlikte uzak metastaz

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) karaciğer metastazlarını saptamada BT'ye göre daha duyarlı olmakla birlikte mide kanserini değerlendirmedeki rolü sınırlıdır (43). Lokal evrelemede en duyarlı yöntem (EUS) Endoskopik Ultrasonografidir. Özellikle tümörün invazyon derinliğini saptamada ve mide komşuluğundaki lenf düğümlerinin değerlendirilmesinde çok faydalı bir yöntemdir. Primer tanı için endoskopi, uzak lenf düğümleri ve metastazların saptanması için BT ile kullanılması durumunda doğru tanı ve preoperatif evreleme oranları yükselmektedir (44).

2.3.7. MİDE KANSERİNDE METASTAZ

Mide kanserleri karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal yayılım gösterirler ve bazen de çevre organlara ve periton boşluğuna yayılabilirler. Intramural olarak büyüyen kanserler de bazen midenin tamamını tutabilmektedirler. Kardial tümörleri ise alt özefagusa uzanabilir. İlerleyen dönemlerde klasik veya varyant mide kanserlerinin tamamı duvar penetrasyonu, seroza tutulumu, bölgesel ve daha uzak lenf nodlarına yayılım gösterir. Mide kanserleri sinsi bir tümörün ilk klinik manifestasyonu olarak supraklavikuler sentinel (Virchow nodu) lenf noduna metastazı yapabilir. Tümör subkutan bir nodül formunda, periumbilikal bölgeye metastaz yapabilir. (Sister Joseph Mary nodülü) Duodenum, pankreas ve retroperitona gastrik karsinomun lokal invazyonu karakteristiktir. Gastrik karsinomun overlere metastatik yayılımı Krukenberg tümörü olarak adlandırılır (45,46,47).

2.3.8. MİDE KANSERİNDE EVRELEME

TNM SINIFLAMASI (48)

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

Tis: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1: Tümör lamina propriaya veya submukozada sınırlı

T2: Tümör muskularis propriaya veya submukozada sınırlı

T3: Tümör komşu dokulara invazyon göstermeden serozayı geçmiş

T4: Tümör komşu dokulara invaze

N: Bölgesel lenf nodu tutulumu

Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1: 1-6 arasında lenf nodu tutulumu

N2: 7-15 arasında lenf nodu tutulumu

N3: >15 lenf nodu tutulumu

M: Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

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, N1-2-3, M0 T1-2-3, N3, M0 veya herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.3.9 MİDE KANSERİNDE EVRELERE GÖRE TEDAVİ

EVRE 0: Bu evrede mide kanseri mukozada sınırlıdır. Gastrektomi ve lenfadenektomi yapılır. Adjuvan kemoterapi gerekli değildir.

EVRE 1-2: Lenfadenektomi ile birlikte lezyon fundus veya kardiada değilse, distal subtotal gastrektomi yapılması, total gastrektomi ile benzer sonuçlar vermektedir. Tümör kardiyoözofagial bileşkeyi de içeriyorsa, distal özefajektomi ile birlikte proksimal subtotal gastrektomi veya total gastrektomi yapılmalıdır. Korpus yerleşimli tümörlerde total gastrektomi yapılmalıdır. Splenektomiye gerek yoktur. Yeterli evreleme için en az 15 lenf nodu çıkarılmalıdır. Lenf nodu tutulumu olan veya yetersiz diseksiyon yapılmış hastalarda postoperatif kemoterapi önerilmektedir.

EVRE 3-4: Mümkün olan tüm hastalara radikal cerrahi yapılmalıdır. Cerrahinin mümkün olmadığı hastalar palyatif reeksiyon açısından değerlendirilebilir. Operasyon sonrası kemoradyoterapi verilebilir.

MİDE KANSERİNDE İNOPERABİLİTE KRİTERLERİ

- Virchow's nodülü
- Blummer rektal rafi , Krukenberg tümörü
- Göbekte sert metastatik nodül (Lig.Teres boyunca infiltrasyon sonucu): Sister Mary Joseph belirtisi Cilt altında metastatik nodül Ascites
- Nodüler hepatomegali

MİDE KANSERİNDE NON REZEKTABİLİTE KRİTERLERİ

- Karaciğerde çok sayıda metastatik nodül Peritonitis carsinomatosa
- Pelvis, overde metastaz
- Mesenter kökündeki hayati damarların infiltrasyonu Hepato-duodenal sıkı infiltrasyon
- Duodenumun geniş infiltrasyonu
- Bursa omentalisde çok sayıda nodül

Neoadjuvan kemoradyoterapi seçilmiş hastalarda uygulanabilmekle beraber tek başına radyoterapinin katkısı ile ilgili veriler yetersizdir. Kemoterapide 5 gün 5-Fluorourasil 425 mg/m²/gün, Lökoverin 20 mg/m²/gün rejimi sıklıkla tercih edilir.

Adjuvan tedavide sıklıkla ECF/EOX, DCF, Sisplatin+Kapesitabin/İrinotekan, FOLFIRI ve FOLFOX protokolleri kullanılmaktadır.

AVAGAST (Avastin ile gastrik kanser tedavisi) çalışmasına göre lokal ileri/metastatik mide kanserlerinde sisplatin+floropirimidin ve/veya bevasizumab kullanımının genel sağkalım üzerine bir etkisi olmamasına karşın tedaviye cevap ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme sağlarken bevasizumab+kapesitabin ve/veya sisplatin kullanımının ise benzer toksisite ile ortanca genel sağ kalım 12.1- 10.1 ay, progresyonsuz genel sağkalım 6.7- 5.3 ay, tedaviye genel cevap ise %46- %37.4 olarak gösterilmiştir (49,50,51).

2.3.10. MİDE KANSERİNDE PROGNOZ

Mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım evre 2 ve 3A kanserlerde belirgin fark göstermektedir. ABD’de mide kanserli hastalarda evre 2 ve 3A için 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %30 ve %15 iken, bu oranlar Almanya’da %45 ve %30, Japonya’da %75 ve %60 arasındadır. Almanya ve ABD arasında epidemiyolojik fark olmaması nedeniyle Almanya’daki daha üstün sonuçların nedeni bu ülkede rutin olarak daha radikal cerrahi uygulanması ve yeterli lenfadenektomi yapılmasıdır. Japonya’nın sonuçlarının farkı ise buradaki yaklaşımın çok daha fazla radikal olmasıdır. Tümörün dağılımı, hastaların yaşı ve tümörün büyüme paterni Japonya ve Batı’da oldukça farklıdır. Dahası Evre 2 ve 3 hastalarda operasyon sonrası kemoterapi Japonya’da standart olarak uygulanırken, Almanya ve ABD’de nadiren uygulanmaktadır. Sonuç olarak Japonya’daki merkezlerden alınan sağ kalım eğrileri diğer nedenlerle olan postoperatif mortalite ve ölümleri içermez, sadece tümörle ilgili ölümleri kapsar. Bu gözlem süresince olan tüm ölümleri kapsayan Batı merkezlerindeki sağ kalım eğrileri ile belirgin çelişki göstermektedir. Yapılan çalışmalar cerrahın bireysel tecrübesini çok önemli bir prognostik faktör olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmalarda görülmüştür ki tecrübeli cerrahların operasyonlarında daha yüksek R0 rezeksiyon oranı, daha geniş lenfadenektomi ve daha az komplikasyon elde edilmektedir. Bu veriler, mide kanserinin tedavisinin tecrübeli merkezlerde daha yoğun uygulanmasını desteklemektedir (52,53,54).

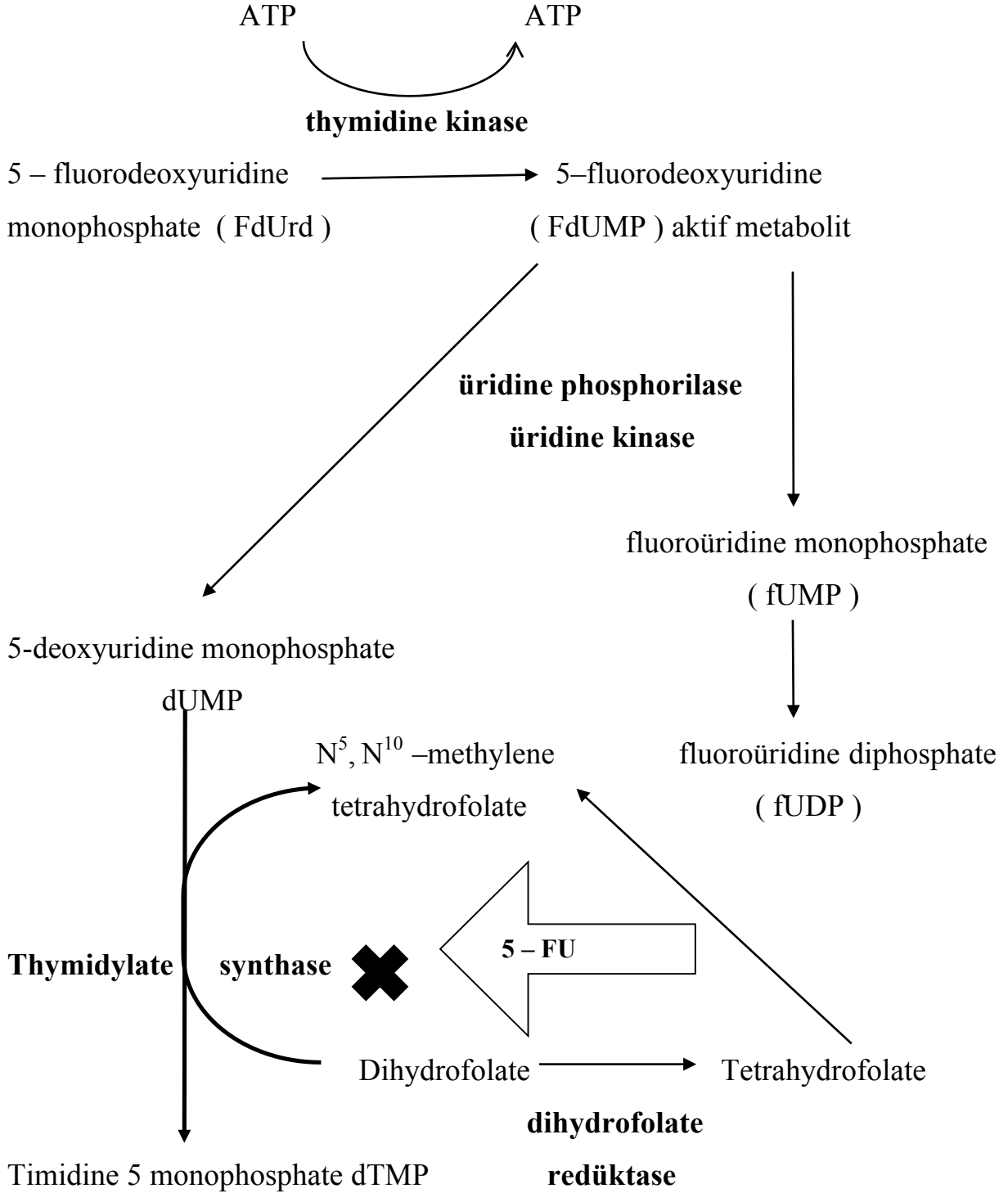
2.4. 5-FLUOROPİRİMİDİNLER

Bir fluoropirimidin türevi olan 5-Fluorourasil (5-FU) Dr. Charles Heidelber tarafından 1957 yılında, sıçan hepatoma hücrelerinin urasili, normal sıçan intestinal mukoza hücrelerine göre daha etkin kullandığına dair gözlemleri sonucunda sentezlenmiştir. Bu bulgu urasil metabolizmasının kanser kemoterapisi için potansiyel hedef olabileceğini fikrini ortaya koymuştur. Günümüzde fluoropirimidinler, gastrointestinal maligniteler başta olmak üzere (özefageal, gastrik, pankreatik, kolorektal ve hepatoselüler kanserler) meme, baş-boyun ve overyen karsinomalar gibi bir çok solid tümörün tedavisinde kullanılmaktadır. 5-FU'nun kimyasal yapısında, pirimidin halkasının C5 pozisyonundaki hidrojen atomu yerini fluorin atomu almıştır. Bir deoksiribonükleozid derivesi olan 5-fluoro-2-deoksiüridin (FUdR) ise normal ve tumoral dokulardaki hızlı yıkılımı nedeniyle klinik olarak kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle FUdR sistemik olarak uygulanmayıp, kullanımı hepatik arteriyel infüzyonlarla sınırlıdır. Oral prodrug fluoropirimidin analogları olan Tegafur ve 5-deoksifluorodin ise Asya'da kolorektal kanserler başta olmak üzere gastrointestinal malignitelerde yaygın olarak kullanılır (55).

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 (56). 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. (Şekil-1) 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 (57).



Şekil 1: dUMP'den dTMP (timidin monofosfat) sentezi ve TS'nin 5-FU inhibisyonu

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 (58). 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 çalışmalar göstermektedir ki; tek başına bolus 5-FU ile karşılaştırıldığında, bolus 5-FU'ya LV eklenmesi, tedaviye yanıt oranını anlamlı bir şekilde arttırmaktadır (59). 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 (60). Bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda, RNA ile birleşme derecesi, sitotoksite ile ilişkili bulunmu 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 nucleotidehidrolase 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 (61). Kolon kanser hücrelerindeki 5-FU sitotoksitesinin Fas-mediated mekanizmalar ile ilgili olduğunu öne süren bazı çalışmalar mevcuttur (62).

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 orotate 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 (55). 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 (55). 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 baskılayabilmektedir 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 bioyararlanımını değiştiriyor olması nedeniyle 5-FU oral olarak verilmez. FUdR de sitotoksik etkisini 5-FU'ya benzer bir yolla gösterir bu nedenle sadece hepatic arter infüzyonu şeklinde uygulanır. 5-FU içeren krem formu ise cildin

bazal hücre kanserlerinde topikal olarak kullanılmaktadır. 5-FU ya iv bolus yada 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 (63,64). 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 (50). 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 dokular olan gastrointestinal mukoza ve kemik iliğinde görülmektedir. 5-FU'ya bağlı toksisiteler, doz, şema ve uygulama yoluna bağlı olarak değişmektedir. Gastrointestinal sistemdeki epitelyal ülserasyon, mukozit veya diyare olarak kendini gösterebilir. 5-FU tedavisine bağlı diyare sulu ya da kanlı olabilir ve beraberinde bulantı, kusma olması sonucu dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyon meydana gelebilir. Bağırsak yüzeyinin bütünlüğünün bozulması sonucu enterik organizmaların kan dolaşımına geçmesi sepsis oluşmasına yol açabilir. Devam eden mukozit veya diyare varlığında bu yan etkiler hafif şiddetli bile olsa, 5-FU kesilerek hasta tamamen iyileştiğinde de, takip eden dozlar düşürülmelidir. Tekrar diyare oluşursa, destek tedavi ve güçlü sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Difenoksilat ve loperamide gibi antidiyareik ilaçlar ciddi diyarelerde genelde etkisiz olmakla birlikte hafif ve orta şiddetli diyarenin kontrolünde etkili olabilir. Tekrar eden inatçı ve şiddetli diyare halinde dusomatostatin analogu olan octreotide etkili olabilir (66). Bolus 5-FU tedavisinden 30 dakika önce başlayarak, buz çipleriyle oral kryoterapi uygulanması, mukozitin şiddetini azaltmaktadır. Genellikle antiemetikler ile kontrol altına alınabilen bulantı

ve kusma görülebilir. Kemik iliğinde baskılanma, trombositopeni daha sık olarak da granülositopeni şeklinde görülebilir. 5 günlük tedavi şeması uygulamalarında, kemik iliğinde baskılanma tedavinin 2. veya 3. haftalarında görülürken, haftalık bolus 5-FU uygulamalarında ise genellikle 4. haftadan sonra görülür. 5-FU tedavisinin dermatolojik toksisiteleri olarak, alopesi, tırnak değişiklikleri ve kaşıntılı eritematöz 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 görülsede, 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 edilmiştir. 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 (67). 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 infüzyonuna bağlı kardiyak toksisite göğüs ağrısı, kardiyak enzimlerin yükselmesi, myokardial iskemiyle uyumlu elektrokardiografik değişiklikler şeklinde görülebilir. Bazı hastalarda koroner anjiyografide hiçbir anomalinin bulunmaması, olası mekanizmanın vazospazm olabileceğini düşündürmektedir. Kardiyotoksisite tipik olarak angina benzeri göğüs ağrısı, kimi zaman da hipotansiyon, ritim bozuklukları ve sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde görülebilir. Angina en sık olarak infüzyon sırasında ve bazen de 5 – FU uygulamasından 3 – 18 saat sonrasında olmaktadır. Semptomatik olan hastalarda mortalite oranı % 12 –29 olup ani ölüm ve kardiyojenik şok şeklindedir. Daha önceden olan iskemik kalp hastalığı veya miyokard enfarktüsü varlığı, sürekli infüzyon ve yüksek doz 5 – FU uygulaması kardiyotoksik yan etkiler olarak ek risk faktörleridir (68).

2.4.5. 5-FLUOROPİRİMİN 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 (69). 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 (70). 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 (71,72). 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.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bölümü Ayaktan Tedavi Ünitesinde 5-FU içeren kemoterapi rejimlerinden birini ilk defa alan hastalar ile yapılmış olup hastalar, bolus 5-FU alanlar (Grup 1) ve devamlı (continue) infüzyon (CI) 5-FU alanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1 hastalar, meme kanseri için FEC veya FAC verilen hastalar arasından, Grup 2 hastalar FOLFOX 6 ± monoklonal antikor, FOLFİRİ ± monoklonal antikor veya cisplatin + CI 5-FU alan gastrointestinal sistem tümörleri olan hastalar arasından seçildi.

Grup 1’de antrasiklin, siklofosfamid ve platin deriveleri gibi diğer kardiyotoksik yan etkiler gösteren ilaçlar olabilmekle birlikte bu ilaçların hiç biri anlamlı koroner vazospazm yapmamaktadırlar.

Tedavi öncesi değerlendirme Grup 1 ve 2 hastalarda ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini de içeren laboratuvar tetkikleri ile yapılmıştır. Hastaların vücut kitle beden indexleri tedavi öncesi boy ve kilo ölçümlerine göre hesaplanmıştır.

Geçirilmiş Akut Koroner Sendrom öyküsü gibi kardiyovasküler hastalığı olan, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, nitratlar, Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanan hastalar ile diyabetik hastalar dışlanmıştır.

Brakial arter çapları grup 1 ve 2 hastalarda aynı radyolog tarafından, 5-FU tedavisinin ilk gününde tedavinin hemen öncesi ve sonrasında General Electric Logic 9 marka yüksek rezolüsyonlu USG ile B mode görüntüleme 13 MHz’de 0,12 mm axial rezolüsyonlu lineer transducer probu ile arteria ulnaris ve arteria radialis bifurkasyonun 3-5 cm proksimalinden belirlendi.

İstatiksel analizde hastaya ait demografik veriler ve hastaya ait klinik ve biyokimyasal özellikler kategorize edildi (yaş, cinsiyet, tedavi türü, tanı, hemoglobin ve albumin düzeyleri, BMI). Tedavi öncesi ve sonrası damar çapı ölçümleri arasındaki fark belirlendi. Hastaya ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile damar çapı arasındaki ilişkinin saptanmasında Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis ve Wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Çalışmamıza 34'ü kadın ve 21'i erkek olmak üzere toplamda 65 hasta alınmış olup bu hastalardan 33'ü 5-FU bolus tedavi grubunu (Grup 1) kalan 32'si ise 5-FU infüzyon tedavi grubunu (Grup 2) oluşturmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 21 ile 71 arasında değişmekle beraber ortalama yaş 52,3 olarak hesaplanmıştır. 65 hastanın 5'i pankreas kanseri, 7'si mide kanseri, 13'ü kolon kanseri, 6'sı rektum kanseri, 31'i meme kanseri, 2'si kolanjiokarsinom ve 1'i de özefagus kanseri tanılı olup 23 hastada adjuvan, 21 hastada neoadjuvan ve diğer 21 metastatik hastada ise palyatif amaçlı kemoterapi verilmiştir. Grup 1'de bulunan 31 hasta FEC diğer 2 hasta ise FUFA tedavisi alırken; Grup 2'de 4 hasta FOLFIRINOX, kalan 28 hasta ise FOLFOX (\pm Bevacizumab) tedavisi almıştır.

Grup 1 hastalarının tedavi öncesi hesaplanan vücut yüzey alanı (VYA) ortalaması $1,76 \pm 0,19$, kitle beden indeksi (BMI) ortalaması $26 \pm 3,5$ olarak hesaplanmıştır. Ortalama serum albumin düzeyi $3,9 \pm 0,47$ g/dL, ortalama serum hemoglobin (Hb) düzeyi $11,4 \pm 1,36$ g/dL, ortalama serum kalsiyum (Ca) düzeyi ise $9,5 \pm 0,56$ g/dL olarak hesaplanmıştır.

Grup 2 hastalarının tedavi ise öncesi hesaplanan VYA ortalaması $1,73 \pm 0,19$, BMI ortalaması $25,4 \pm 0,35$ olarak hesaplanmıştır. Ortalama serum albumin düzeyi $4,2 \pm 0,32$ g/dL, ortalama serum Hb düzeyi $12,2 \pm 1,27$ g/dL, ortalama serum Ca düzeyi ise $9,7 \pm 0,45$ g/dL olarak hesaplanmıştır. Bu veriler tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında brakial arter çap ölçümleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı çap farkı saptanmamış, yaş ve cinsiyet dışında diğer değişkenlerle de çap değişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Gruplar arası brakial arter çap değişimi ve diğer değişkenlerle aralarındaki ilişki Tablo 2 de gösterilmiştir. Tablo 2'de görüldüğü gibi, brakial arter çap değişiminde, 50 yaş üstü hastalarda 50 yaş altı hastalara göre sınırda anlamlı ($p=0,056$) ve erkek hastalarda kadın hastalara göre anlamlı ($p=0,041$) değişim saptanmıştır.

Tablo 1: Hasta gruplarının demografik özellikleri

		Grup 1	Grup 2
		(n: 33)	(n: 32)
Yaş		47,3 (24-68)	57,3 (21-71)
Cins	Kadın	31	13
	Erkek	2	19
Tanı		Meme Kanseri (n:31)	Pankreas Kanseri (n:5)
		Mide Kanseri (n:1)	Mide Kanseri (n:6)
		Özafagus Kanseri (n:1)	Kolon Kanseri (n:13)
			Rektum Kanseri (n:6)
		Kolangio Kanseri (n:2)	
Tedavi		Adjuvan (n:10)	Adjuvan (n:13)
		Neoadjuvan (n:21)	Neoadjuvan (n:0)
		Metastatik (n:2)	Metastatik (n:19)
Kemoterapi Rejimi		FEC (n: 31)	FOLFİRİNOX (n: 4)
		FUFA (n: 2)	FOLFOX(±Bevacizumab)(n: 28)
VYA (m2)		1,76(± 0,19)	1,73(± 0,19)
BMI		26(± 3,5)	25,4(± 0,35)
Albumin (g/dl)		3,9(± 0,47)	4,2(± 0,32)
Hb (g/dl)		11,4(± 1,36)	12,2(± 1,27)
Ca (g/dl)		9.5 (± 0,56)	9.7 (± 0,45)

Tablo 2: Gruplar arası brakiyal arter çap değişimi ve diğer değişkenlerle aralarındaki ilişki

Özellik	n(%)	Tedavi Öncesi Damar Çapı (mm)	Tedavi Sonrası Damar Çapı (mm)	Fark	p
	(65)				
Yaş					0,056
<=50	27 (41,5)	3,39±0,45	3,20±0,42	0,96	
>50	38 (58,5)	3,51±0,53	3,51±0,43	1,01	
Cinsiyet					0,041*
Kadın	44 (67,7)	3,31±0,45	3,20±0,41	0,97	
Erkek	21 (32,3)	3,76±0,45	3,71±0,31	1,03	
Tanı					0,718
Meme Kanseri	31 (47,7)	3,25±0,45	3,18±0,39	0,99	
GIS-Pankreas	34 (52,3)	3,64±0,47	3,55±0,43	0,98	
Tedavi Şekli					0,561
Bolus	33 (50,8)	3,26±0,47	3,20±0,41	0,99	
İnfüzyonel	32 (49,2)	3,65±0,45	3,54±0,43	0,99	
Tedavi Amacı					0,374
Adjuvant	23 (35,4)	3,48±0,44	3,38±0,37	0,99	
Neoadjuvant	21 (32,3)	3,26±0,48	3,19±0,41	0,97	
Palyatif	21 (32,3)	3,62±0,53	3,54±0,53	0,99	
Kalsiyum Düzeyi					0,317
< 10 mg/dl	46 (70,8)	3,44±0,99	3,37±0,45	1	
≥ 10 mg/dl	19 (29,2)	3,49±0,52	3,35±0,46	0,96	
Hb Düzeyi					0,857
< 12 gr/dl	34 (52,3)	3,43±0,53	3,28±0,44	0,98	
≥ 12 gr/dl	31 (47,7)	3,48±0,46	3,45±0,45	0,99	
Albumin					0,526
≤ 4 gr/dl	25 (38,5)	3,55±0,56	3,47±0,48	1,00	
> 4 gr/dl	40 (61,5)	3,40±0,45	3,30±0,42	0,98	
BMI					0,63
< 27	41 (63,1)	3,35±0,49	3,27±0,44	0,98	
≥ 27	24 (36,9)	3,64±0,46	3,55±0,42	0,99	

5. TARTIŞMA

5-FU kullanımının özellikle gastrointestinal kanserlerin tedavisinde giderek artan kullanımına bağlı olarak gelecekte 5-FU ile ilişkili kardiyotoksisitenin daha sık görülmesi beklenebilir. Kemoterapi öncesi hikaye ve fizik muayene çok önemli olmakla birlikte tüm hastalar 5-FU infüzyonunun tetikleyebileceği herhangi bir subklinik koroner arter hastalığı veya kardiyomyopatiler de dahil olmak üzere tüm koroner kardiyovasküler risk faktörleri açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. 5-FU uygulaması sonucunda çoğunlukla asemptomatik EKG değişiklikleri, ılımlı angina ve stabil supraventriküler aritmiler görülebilmekle beraber Akut Myokard Infarktüsü (AMI), ventriküler aritmiler, dekompanse kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da meydana gelebilir. 5-FU ilişkili kardiyotoksisite etyolojisinin multifaktöryel olduğu düşünülmele birlikte etyolojide muhtemelen koroner vazospazm, toksik metabolitlerin birikimi, direkt endotelial ve myokardiyal hasar gibi bir çok neden rol almaktadır. Nitratlar veya kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan kemoterapi öncesi tedaviler toksik etkilerin azaltılmasını sağlayabilir ancak bu konuda şimdiye kadar gösterilen etkin stratejiler tedavi dozlarının azaltılması veya tedavinin kesilmesini içermektedir. 5-FU içeren tüm başarılı tedaviler klinik yararın artırılması ve muhtemel zararların azaltılması için multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (74). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, sürekli 5-FU uygulamasının bolus 5-FU uygulamasına göre daha kardiyotoksik olduğunu düşündürmektedir (73). Ancak bolus 5-FU uygulaması ile sürekli infüzyon 5-FU uygulaması arasında, vazospazm sıklığı açısından bir fark olup olmadığını inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Tsavaris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 427 baş boyun ve kolorektal kanserli hasta çalışmaya alınmış ve farklı şemalarla 5FU kullanılmıştır (72). 17 (%4) hastada 5-FU ilişkili kardiyotoksisite nedeniyle klinik semptomlar ve EKG anormallikleri görülmüştür. Sürekli 5-FU infüzyonu alan hastalarda kardiyotoksisite riski (12/197, %6) bolus tedavi alan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. (5/235, %2,1) ($p=0,0067$), ancak toksisite 5-FU+Lökoverin (LV) sürekli infüzyonu alan hastalarda aynı 5-FU tedavi rejimini LV olmadan alan hastalara ($p<0,0027$) veya daha kısa sürede 5-FU+LV tedavisi uygulanan hastalara ($p=0.024$) göre daha fazla görülmüştür. 5-FU ilişkili kardiyotoksisite görülen 17 hastanın 7'sinde Akut Myokard Infarktüsü, 4'ünde iskemik değişiklikleri, diğer 4 hastada ise vazospazma bağlı sebat eden EKG anormallikleri tespit edilmiş olup bu hastalardan biri daha sonra ölmüştür. Bu çalışmanın sonucunda 5-FU ilişkili

kardiyotoksik etkinin sürekli infüzyon şeklinde verilmesiyle daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır.

Biz de çalışmamızda bolus 5-FU veya sürekli infüzyon 5-FU verilmesiyle brakial arter çapları üzerine etkinin farklılık oluşturmadığını gördük. Bu farkın olmamasında hasta sayımızın azlığı bir neden olabilir. Ayrıca, bolus 5-FU alan grupta daha çok FEC alan meme kanseri hastaları olduğu ve sürekli infüzyon alan grupta FOLFOX-6 alan kolon kanseri hastaları olduğu için sürekli infüzyon grubundaki hastalar anlamlı olarak daha yaşlıydılar. Her ne kadar hasta alım kriterlerinde kardiyak hastalık, koroner hastalık öyküsü olan hastalar dışlanmış olsa da yaş artışının 5-FU'in damar çaplarına olan etkisinin yaştan etkilendiğini düşünmekteyiz.

Biz daha önce yaptığımız bir çalışmada 5-FU içeren kemoterapi rejimleriyle 5-FU içermeyen kemoterapi rejimlerinin brakial arter çapları üzerine farklı bir etkisi olup olmadığını ve bunun anjiyotensin 2 düzeyleri ile bir ilişkisi olup olmadığını incelemiştik (75).

Bu çalışmada, 5-FU+LV uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası anjiyotensin 2 düzeyleri ile brakial arter çapları ölçülerek kaydedilmişti. Çalışmaya toplamda 59 hasta alınmış ve bu hastalardan 31 (%52,5)'i 5-FU çalışma grubunu, kalan 28 (%47,5)'i de kontrol grubunu oluşturmuştu. Tedavi öncesi ve sonrası ölçülen brakial arter çapları 5-FU çalışma grubunda sırasıyla $0,436 \pm 0,51$ ve $0,423 \pm 0,50$ cm ($p=0,001$); buna karşılık kontrol grubunda sırasıyla $0,3954 \pm 0,50$ ve $0,3957 \pm 0,49$ cm ($p=0,979$) olarak saptanmıştı. Yapılan seri ölçümlerde serum anjiyotensin 2 düzeylerinde anlamlı değişimler saptanmadı. ($p=0,496$) Üstelik 5-FU alan ve almayan her iki grupta yapılan ölçümler istatistiksel olarak farklılık göstermemekteydi. ($p=0,372$) Bu çalışmanın sonucunda bolus 5-FU verilen hastalarda brakial arter çapının 5-FU verilmeyen hastalara göre belirgin daraldığını göstermiştik, ancak bu daralmanın anjiyotensin 2 ile bir ilişkisini ortaya koyamamıştık.

Sonuç olarak bu çalışmamızda, çalışmanın limitasyonları olmakla birlikte, bolus 5-FU ve infüzyonel 5-FU uygulaması arasında brakial arter çapında anlamlı bir değişiklik saptayamadık. Hasta sayısı arttığında eğer anlamlı bir farklılık saptanırsa, sürekli 5-FU verilmesiyle daha fazla kardiyotoksik etki olduğunu belirten çalışmaları, vazokonstrüksiyonu göstererek desteklemiş olacağız. Aynı zamanda, bu çalışmaya paralel olarak, brakial arter çaplarının, bolus 5-FU, sürekli infüzyon 5-FU ve 5-FU içermeyen rejimlerle değişimini ve olası değişimin ürotensin 2 ile ilişkisini araştıran çalışmamız devam edecektir. Bu çalışmaların sonucunda daha az toksik olan 5-FU uygulama şeklini ve 5-FU ilişkili kardiyotoksikitenin

mekanizmasını ortaya koymayı umut etmekteyiz. 5-FU ilişkili kardiyotoksitenin tam mekanizması ortaya konduğunda, toksisiteyi önlemenin de yolu açılacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Paoletti X, Oba K, Burzykowski et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 2010; 303: 1729–1737.
2. Gianni L, Sessa C, Capri G, Grasselli G, Bioanchi G, Vitali G. Farmaci chemoterapici. In: Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G, Valgusa P eds. *Medicina oncologica*, 7th Ed. Masson, Milano 2003: 583–676.
3. Kosmas C, Kallistratos M, Kopterides P et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008; 134: 75–82.
4. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: A study of 1083 patients. *Tumori*, 1982; 68: 505–510.
5. Jensen S, Sorensen J. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006; 58: 487–493.
6. 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.
7. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Inter Med J*, 2010; 40: 303–307.
8. Saif M, Shah M, Shah A. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: Revisited. *Expert Opin Drug Saf*, 2009; 8: 191–202.
9. De Forni M, Malet-Martino M, Jaillais P et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: A prospective clinical study. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 1795–1801.
10. Meyer C, Calis K, Burke L, Walawander C, Grasela T. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*, 1997; 17: 729–736.
11. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol*, 2005; 35: 265–270.

12. Luwaert R, Descamps O, Majois F, Chaudron J, Beauduin M. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Eur Heart J*, 1991; 12: 468–470.
13. Shoemaker L, Arora U, Rocha Lima C. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control*, 2004; 11: 46–49.
14. Sudhoff T, Enderle M, Pahlke M et al. 5-fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol*, 2004; 15: 661–664.
15. Farina A, Malafronte C, Valsecchi M, Achilli F. Capecitabine--induced cardiotoxicity: When to suspect? How to manage? A case report. *J Cardiovasc Med*, 2009; 10: 722–726.
16. Senturk T, Kanat O, Evrensel T, Aydinlar A. Capecitabine-induced cardiotoxicity mimicking myocardial infarction. *Neth Heart J*, 2009; 17: 277–280.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1663.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. Fatima A. Haggag M.P.H.1,2 and Robin P. Boushey M.D., Ph.D.1 Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors *Clin Colon Rectal Surg*. 2009 Nov; 22(4): 191–197.
25. Matthew Fleming, Sreelakshmi Ravula, Sergei F. Tatishchev and Hanlin L. Wang Colorectal carcinoma: Pathologic aspects *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep; 3(3): 153–173.
26. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition ISBN 007-146633-9 cilt 1 syf.571
27. M. Bretthauer, Colorectal cancer screening *J Intern Med* 2011; 270: 87–98.
28. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010: 143–164.
29. American Cancer Society, Review: Treatment of colon cancer, by stage, Oct 2015
30. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
31. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. *Modern Surgical Pathology* 1 st ed. Saunders; 2003. p.672-680.
32. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
33. Anne M. R. Agur; Moore, Keith L. (2007). *Essential Clinical Anatomy* (Point (Lippincott Williams & Wilkins). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-6274-X. OCLC 172964542.; p. 150.
34. Kim DH, Oh SJ, et al. Validation of Seventh Edition AJCC Gastric Cancer Staging Modifications. *J Surg Oncol* 2012; 105:26.
35. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89:2237.
36. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:493.
37. Alfaro EE, Lauwers GY. Early Gastric Neoplasia: Diagnosis and Implications. *Adv Anat Pathol* 2011; 18:268.
38. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition ISBN 007-146633-9 cilt 1 syf.572
39. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N. Engl J Med* 1995; 333:32.
40. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol* 1991; 35:195.
41. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538.

42. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging tumors of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66:230.
43. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1551.
44. Wankelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002; 41:161.
45. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
46. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79: 1364.
47. 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.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer (including the proximal 5 cm of the stomach). Guideline 2015.
49. Van de Velde CJ, Peeters KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2234.
50. 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.
51. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1600.
52. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9 th ed. Mosby; 2004. 662-772.
53. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
54. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585.
55. Grem JL. 5-Fluoropyrimidines. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2001:185.
56. Chu E, Allegra CJ. The role of thymidylate synthase as an RNA binding protein. *BioEssays* 1996;18:191.

57. Longley D, Harkin P, Johnston P. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330.
58. Sotos GA, Grogan L, Allegra CJ. Preclinical and clinical aspects of biomodulation of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rev* 1994;20:11.
59. 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.
60. Chu E, Allegra CJ. The role of thymidylate synthase as an RNA binding protein. *BioEssays* 1996;18:191.
61. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, et al. p53-Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74:957.
62. 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.
63. Diasio RB, Lu ZH. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:2239.
64. 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.
65. Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, et al. Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Clin Cancer Res* 1995;2:477.
66. Mertz HR, Beck CK, Dixon W, et al. Validation of a new measure of diarrhea. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1873.
67. Kemeny N, Fata F. Hepatic-arterial chemotherapy. *Lancet Oncol* 2001;2:418.
68. Vargo CA, Blazer M, Reardon J, Gulati M, Bekaii-Saab T. Successful Completion of Adjuvant Chemotherapy in a Patient With Colon Cancer Experiencing 5-Fluorouracil-Induced Cardiac Vasospasm. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Nov 10. pii: S1533-0028(15)00143-7. doi: 10.1016/j.clcc.2015.10.004.
69. 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.
70. 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.

71. Rich TA. Irradiation plus 5-fluorouracil: cellular mechanisms of action and treatment schedules. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:267.
72. Byfield JE, 5-Fluorouracil radiation sensitization--a brief review. *Invest New Drugs*. 1989 Apr;7(1):111-6. PMID: 2661479
73. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy—a survey of 427 patients. *MedSciMonit* 2002; 8: PI51–PI57.
74. Michael F. Sorrentino¹, Jiwon Kim², Andrew E. Foderaro¹, 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: Review of the literature *Cardiology Journal* 2012, Vol. 19, No. 5, pp. 453–458 10.5603/CJ.2012.0084.
75. Salepci T, Seker M, Uyarel H, Gumus M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Oztürk A, Sonmez B, Orcun A, Ozates M, Irmak R, Yaylaci M. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions but does not increase angiotensin II levels. *Med Oncol* 2010 Jun;27(2):416-20. doi: 10.1007/s12032-009-9226-8. Epub 2009 May 5