

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERLİ HASTALARDA DOCETAKSEL-SİSPLATİN-5  
FU VE KAPASİTABİN-SİSPLATİN KEMOTERAPİLERİNİN ETKİNLİK VE  
HEMATOLOJİK YAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**RETROSPECTIVE COMPARISON OF EFFICACY AND HEMATOLOGICAL  
SIDE EFFECTS IN DOCETAXEL-CISPLATIN -5-FU AND CAPESITABINE-  
CISPLATIN CHEMOTERAPY WITH METASTATIC GASTRIC CANCER  
PATIENTS**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat ALAN**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halil KAVGACI**

**AĞUSTOS-2014**  
**TRABZON**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
KISATLMALAR.....	ii
TABLolar VE ŞEKİL DİZİNİ.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Anatomi.....	2
Etiyoloji.....	2
Patoloji.....	6
Tanı.....	10
Klinik bulgular.....	10
Laboratuar bulgular.....	11
Radyolojik tanı bulguları.....	11
Endoskopik Tanı bulguları.....	13
Tedavi.....	16
MATERYAL METOD.....	19
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR.....	33

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca kliniğinde çalışma şansını bulduğum eğitimimde büyük emeği olan, tecrübesi ile bize örnek olan, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, ufkumu genişleten, iş disiplini, çalışma azmini ve insani yönünü örnek aldığım değerli hocalarıma, tez çalışmamın hazırlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve yazılmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Halil Kavgacı hocama, bu zorlu süreçte her türlü fedakarlığı esirgemeyen biricik eşime, 5 yıl birlikte çalıştığım birlikte emek sarfettiğim birbirinden kıymetli doktor arkadaşlarıma, üzerimde maddi manevi emeği olan aileme teşekkür ediyorum.

Dr.Murat ALAN

## KISALTMALAR

RT	: Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
ECF	: Epirubisin, Sisplatin, 5-FU
UFT	: Tegafur + Urasil
UIAC	: Uluslararası Kansere Karşı Birlik
TNM	: Tümör-lenf Nodu-Metastaz sınıflaması
CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FUDR	: Fluorodeoksiuridine
5-FUMe	: 5-fluorourasil+MetilCCNU
EAP	: Etoposid+Doksorubisin+Sisplatin
FAMTX	: 5-FU+ Doksorubisin+Metotreksat
ELF	: Etoposide+Lökoverin+5-FU
FAM	: 5- FU+Doksorubisin+MitomisinC
CFUFA	: Sisplatin+5-FU+LV
DCF	: Dosetaksel+cisplatin+5-FU
CFU	: Sisplatin+5-FU
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
NCI/NIH	: National Cancer Institute / National Institutes of Health
WHO	: Dünya sağlık örgütü

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

<b>TABLO-1</b> : TNM sınıflaması.....	15
<b>TABLO 2</b> : TNM sınıflaması evre grupları.....	15
<b>TABLO 3</b> : Performans durumu.....	20
<b>TABLO -4</b> : DCF ve kapesitabin-sisplatin alan hastaların özellikleri .....	23
<b>TABLO-5</b> : DCF ile kapesitabin-sisplatin cevap değerlendirilmesi .....	26
<b>TABLO-6</b> : DCF ve kapesitabin-sisplatin alanlarda hematolojik yan etkiler.....	27
<b>ŞEKİL-1</b> : DCF protokolu ile kapesitabin-sisplatin protokolu genel sağkalım eğrisi....	24
<b>ŞEKİL-2</b> : DCF protokolu ile kapesitabin-sisplatin protokollerinin progresyonsuz sağkalım eğrisi.....	25

## ÖZET

**Amaç :** Bu çalışmada metastatik mide kanserli hastalarda docetaksel-sisplatin-5 FU (DCF) ve kapesitabin-sisplatin tedavisinin etkinliği, hematolojik yan etkileri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

**Materyal metod :** 2000-2014 tarihlerinde metastatik mide kanseri tanısıyla takip edilen 136 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların dosyaları, histopatolojik inceleme sonuçları ,hemogram sonuçları ve tomografileri değerlendirildi.

**Bulgular :** Metastatik mide CA lı hastalardan 97'i erkek (%71.3), 39'u kadın (%28.7) olarak bulundu. Hastaların 81'i (%59.6) DCF protokolü, 55 hastada (%40.4) kapesitabin-cisplatin protokolü aldı.DCF alanların 60'ı erkek 21'i kadın idi. Kapesitabin-sisplatin alanların ise 37'si erkek, 18'i kadın idi. Hastaların ortalama yaşı  $57 \pm 11$  (23-85) yıl olarak bulundu. DCF alanların ortalama yaşı  $54.2 \pm 10$  yıl (23-74 yaş ) idi. Kapesitabin-sisplatin alanların ise ortalama yaşı  $63.2 \pm 10$  yıl (40-85 yaş ) idi. DCF rejiminde genel sağkalım  $8.2 \pm 1.1$  ay, kapesitabin-sisplatin rejiminde ise  $5.2 \pm 0.6$  ay olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalım ise DCF rejimi alanlarda  $4.2 \pm 0.4$  ay, kapesitabin-sisplatin alanlarda ise  $2.4 \pm 0.2$  ay olarak bulundu. Her iki protokol arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunamadı fakat DCF kolunda daha uzun olmak üzere progresyonsuz sağkalım oranlarında anlamlı bir fark görüldü( $p < 0.001$ ). Her iki protokol arasında nötropeni görülmesi açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p: 0.866$ ). Fakat febril nötropeni açısından DCF kolunda daha fazla olmak üzere aralarında anlamlı bir fark görüldü. Anemi ve trombositopeni açısından her iki protokol arasında anlamlı bir fark görülmedi.

**Sonuç :** Metastatik mide kanserlerinin prognozunun çağdaş kemoterapi rejimlerinde de kötü olduğu görüldü. DCF ve sisplatin-kapesitabin rejimleri arasında progresyonsuz sağkalım ve yan etki farkı olduğu görüldü. Genel sağkalım farkı istatistiki anlamlılığa ulaşmadı.

## SUMMARY

**Objective:** In this study, efficacy and hematological side effects of capecitabine-cisplatin therapy, docetaxel-cisplatin-5-FU (DCF) were compared retrospectively in patients with metastatic gastric cancer.

**Material and method :** Between 2000-2014 with a diagnosis of metastatic gastric cancer, 136 patients were enrolled in the study. Patient files, histopathological examination results, complete blood count results and CT scans were evaluated.

**Result :** 97 patients with metastatic gastric CA were males (71.3%) and 39 females (28.7%) were found. 81 of the patients (59.6%) took DCF protocol, 55 patients (40.4%) took capecitabine-cisplatin protocol. At DCF side 60 patients were male and 21 were female. At capecitabine-cisplatin side 37 were male and 18 were female. The mean age of patients was  $57 \pm 11$  (23-85) years, respectively. The mean age was  $54.2 \pm 10$  years DCF side (23-74 years) respectively. The average age of capecitabine-cisplatin side was  $63.2 \pm 10$  years (40-85 years) respectively. DCF regimen, overall survival was  $8.2 \pm 1.1$  months in the capecitabine-cisplatin regimen was found  $5.2 \pm 0.6$  months. Progression-free survival was  $4.2 \pm 0.4$  months in the DCF regime, and capecitabine, cisplatin regime  $2.4 \pm 0.2$  months respectively. Each of the two protocols did not demonstrate a significant difference in terms of overall survival, but longer in DCF side including a significant difference in progression-free survival rate was observed ( $p < 0.001$ ). Each of the two protocols in terms of neutropenia was not observed a significant difference ( $p = 0.866$ ). But there were difference in terms of febrile neutropenia for more than DCF side. There havent seen any significant difference in terms of anemia and thrombocytopenia between the two protocols.

**Conclusion :** The prognosis of metastatic gastric cancer in the modern chemotherapy regimens were found with bad prognosis. Between DCF and Cisplatin-Capecitabine regimes observed difference at side effects and pfs. Overall survival difference did not reach statistical significance.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserleri tüm dünyada halen en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Batı ülkelerinde azalmasına rağmen, ülkemizde ve Asya ülkelerinde halen önemli bir sağlık sorunudur. Mide tümörleri; genetik faktörler ve çevresel etkiler sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Tedavisinde, cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadır. Erken mide kanserlerinde (tümör mukoza ve submukozada sınırlı) tek basına cerrahi ile kür şansı vardır (1). Küratif cerrahi sonrası mide kanserinde adjuvan radyoterapi ve kemoterapi ile sağkalım oranları artmaktadır. Metastatik evrede KT palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Mide tümörlerinin adjuvan ve metastatik tedavi yaklaşımları için henüz üzerinde görüş birliği oluşturulamamıştır. Son 20 yıldır cerrahi sonrası adjuvan olarak birçok ajan tek başlarına veya RT ile kombine edilerek verilmektedir. Genel olarak mide kanserleri artık KT' ye duyarlı kanserler arasında görülmektedir (2, 3).

Metastatik mide kanserinde epirubisin, sisplatin, 5-FU (ECF) kombinasyonun etkinliği bilinmektedir (4). 5-FU'nun uzun infüzyonun kalıcı kateter ve infüzyon pompası ihtiyaçları nedeniyle ek morbidite ve ek maliyetler getirmesi dezavantajdır. UFT, 5-FU ile aynı etkinliğe sahip olduğu kabul edilen oral ilaçtır. ECF rejiminde 5-FU yerine UFT kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (5).

Sisplatin içeren kemoterapilerin (KT) etkinliği mide kanserinde gösterilmiştir. Sisplatinin tek ajan antitümör aktivitesi ilerlemiş mide kanserli hastalarda sınırlıdır (6, 7). Sisplatinin etkisinin tüm mide kanserleri hastalarında aynı olmaması kanserin direnç mekanizmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (7).

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümüne başvuran metastatik mide kanserinde sisplatin-kapesitabin KT sinin etkinliğinin docataksel-sisplatin-5FU KT siyle karşılaştırılması genel sağkalıma ve hastalısız sağkalıma etkinlikleri ve hematolojik yan etki profili retrospektif olarak değerlendirilmiştir.



## GENEL BİLGİLER

### ANATOMİ

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkteri, aşağıda ise pilor sfinkteri ile kontrol altına alınmıştır. Gastroözofageal bileşke ve pilor ile mide sabitlenmiş olmasına rağmen midenin büyük bölümünü oluşturan orta kısım mobildir. Midenin üst kısmını genişleyen bir fundus oluşturur. Bu bölüm yukarıda diafram, lateralde dalak ile sınırlandırılmıştır. Özefagogastrik bileşkeden geçirilen horizontal plandaki çizginin distalinden midenin korpusu başlar. Korpus parietal hücreleri içerir. Küçük kurvaturanın açılanması sonucu oluşan incisura angularis midenin korpus bölümünün sonlandığı sınırı oluşturur. Antrum bölümü G hücrelerinden zengindir. Diğer önemli bir açıda his açısıdır. Özefagusun sol kenarı ile fundus arasındaki bölüm bu açıyı oluşturur (8).

### ETİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü kayıtlarına göre tüm dünyada her yıl yaklaşık 900.000 kişiye mide kanseri tanısı konmakta ve bu rakam, yeni tanı konan tüm kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (9). Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek/Kadın oranı 2/1'dir. Mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülür iken beşinci dekattan sonra görülme sıklığı artar.

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, İrlanda ve Kolombiya gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir (10). Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığının göstermektedir. Bu etyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur .

Çalışmalarda, karbonhidratların, turşuların, tuzlanmış et ve balıkların mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C'den zengin diyetin de riski azalttığı gösterilmiştir. Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da aşırı yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir (11).

Nitrit ve nitratlar mide kanseri etyopatogenezinde önemli iki maddedir. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Sigaranın da mide kanseri etyopatogenezi üzerine etkisi gösterilmiştir (13,14).

Helikobakter pylori kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokanser ve MALT lenfoma gelişiminde birinci derece sorumlu olduğu kanıtlanmış bir bakteridir. Tümör gelişimini tetikleyen adaylar arasında, doğrudan H. Pyloriye bağlı bakteriyel faktörler, konağın immun yanıtına bağlı olarak gelişen kronik gastritin tipi, fazla tuz alımı ve azalmış askorbik asit alımı gibi diyetel faktörler, gastrin hormonunda değişiklikler, konağın genetik duyarlılığı ile ilişkili olarak gastrik asit sekresyonunda azalma sayılabilir (15).

Metal, asbest, kömür, lastik endüstrisinde çalışanlarda gastrik kanser daha sık görülmektedir (16). Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği mide kanserinin daha sık görülmesine neden olmaktadır. Önceleri alkolün mide kanseri için bir risk faktörü olduğu düşünülüyorken son zamanlarda yapılan araştırmalarda, alkolün mide kanseri için bağımsız risk faktörü olmadığı ortaya konulmuştur (17,18).

Siyah ve yeşil çayın mide kanserinin gelişimini eşdeğer oranda azalttığı ortaya konmuştur (19). Endemik olmayan bölgelerde bile A grubu bireylerde O kan grubu olanlara kıyasla mide kanser insidansının 1.2 kat arttığı ve O kan grubunun mide kanserli hastalarda daha az sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir (20). Buzdolabı kullanımı ile gıdalardaki C vitamini değerinin korunması ve nitratların nitritlere dönüşümünün engellenmesinde mide kanseri oluşumunu azaltabileceği gösterilmiştir (21,22). Aspirin kullanımı kanser mortalitesinde azalmaya yol açmakta ve bu etki prostaglandinlerin senteziyle ilişkili olan siklooksijenazların ve bunların özellikle COX-2'nin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. COX-2'nin aşırı ekspresyonunun tümör büyümesini tetiklediği düşünülmektedir (23). Mikrosatellit (tüm genom boyunca yinelenen DNA dizileri) instabiliteli tümörlerde ilginç bir şekilde aşırı eksprese edilmekle birlikte, mide kanserlerinin %70'inde aşırı eksprese edilmektedir. Bir çalışmada, yaklaşık 635 000 bireyin prospektif mortalite oranlarının izleminde, düzenli bir şekilde aspirin kullanımının,

erkeklerde 0.54, kadınlarda 0.42'lik bir risk oranıyla mide kanserine karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur (24).

Prekanseroz lezyonlar:

#### 1-Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi;

Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik atrofik gastritte değişik derece inflamasyon ve sıklıkla intestinal metaplazi atrofiye eşlik eder. Mide kanserli olgularında %80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların %10'unda 10-20 yıllık süreç içerisinde mide kanseri gelişmektedir (25).

Kronik atrofik gastrit, midede görüldüğü bölgelerde özel glandüler dokunun kaybı ile tanımlanır (26). İki tip atrofik gastrit vardır. En yaygın form genellikle H. Pylori infeksiyonuna sekonder olan multifokal atrofik gastrit ve nadir olarakta diffüz korporal atrofik gastrittir. Diffüz korporal atrofik gastrit (otoimmün gastrit) daha az görülen kronik gastrit tipidir. Hastalarda midenin fundus ve korpusunda antiparietal ve intrinsik faktöre karşı gelişen antikör saptanmıştır. Genellikle perniyöz anemi ve otoimmün hastalıklarla birlikte görülür. Otoimmün gastritte hedef pariyetal hücrelerdir. Erken dönemde asit sekresyonu ve hipergastrinemi söz konusudur. Multifokal atrofik gastrit tanısı konulan hasta 1-3 yılda bir endoskopik olarak izlenmelidir. Multifokal gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve erken gastrik kanser tanısı için endoskopide çok sayıda biyopsi alınmalıdır. En çok atrofi ve intestinal metaplaziye rastlanan bölge incisura angularis olduğu için güncelleştirilmiş sınıflamada bu bölgenin de örneklenmesi gerektiği belirtilmiştir (27).

#### 2-Pernisiyöz Anemi:

Pernisiyöz anemi en sık kobolamin malabsorpsiyonu nedeniyle oluşmaktadır. Perniyöz anemide mide mukozasındaki atrofi sonucu intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücreler harap olur ve IF yetersizliği oluşur. Bu da vitamin B12 eksikliğine yol açar. Pernisiyöz anemili hastalarda kanser gelişme oranı normal topluma göre 3-4 kat yüksek bulunmuştur (28). Yapılan çalışmalarda mide karsinomlu olguların %2'sinde perniyöz anemi olduğu saptanmıştır (29).

### 3- Postgastrektomi:

Gastrik cerrahiden 20 yıl sonra gastrik kanser riskinin arttığı bilinmektedir (30). Bu risk 50 yaşından önce ameliyat olanlarda daha da artmaktadır. Billroth 2 ameliyatı sonrası görülen remnant mide kanseri oranı süreyle doğrudan ilişkilidir. Kanser, cerrahi anastomoz yakınında ve nadiren anastomoz hattının intestinal tarafında olabilir. Remnant mide kanseri oluşumunun safra ve pankreas salgıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31,32).

### 4-Hipertrofik Gastrit:

Mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonuyla gelişen hipoalbumemi ve hipoklorhidri ile karakterize bir gastropatidir. Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık %10-15 olduğu bildirilmektedir (33). Hastalığın prognozu ve tedavisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

### 5-Mide polipleri:

Gastrik polipler genel olarak popülasyonun %1'inden azında görülür. Genellikle endoskopik tetkik sırasında rastlantısal olarak bulunurlar. Mide polipleri hiperplastik ve neoplastik olarak ikiye ayrılır. Bu poliplerin %80'inden fazlası hiperplastik ve fundik gland polipleridir. Hiperplastik poliplerin maligniteye dönüşüm riski 1,5 cm'den büyük olan poliplerde daha yüksektir (34,35).

Multiple hiperplastik polipli hastalarda endoskopik takip ve boyutu 5mm'i geçen her polipin komplet eksizyonu önerilmektedir (36).

Maligniteye dönüşen polipler genellikle adenomlardır. Adenomlar mide poliplerinin %10-20'sini oluşturur. 2 cm'den büyük çaptaki adenomlarda karsinom sıklığı kolon tümörlerindeki gibi artmaktadır. Gastrik adenomların malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bulunmakla birlikte en yüksek risk %11'dir (37).

### 7-Gastrik Displazi:

Gastrik epitelyal displaziler en önemli kanser öncüsü lezyonlardır (38). Displazi çoğunlukla kronik atrofik gastrit zemininde gelişir. Gastrik displazi genellikle mide antrum küçük kurvaturda lokalize olmakla beraber midenin herhangi bir yerinde de bulunabilir. Endoskopik tetkikte displazi; ülserasyonlar (%30-60), polipler (%8-30), erozyonlar (%0-

9), plaklar (%0-8), ve skarlar (%0-3) gibi değişik görünümde olabilmektedir. Hastaların %7-60'ında endoskopik görünüm normal olabilir (22).

Displazilerin takibinde genel olarak řu protokol izlenmektedir.

1- Özellikle önemli bir endoskopik lezyonla birlikte deęilse hafif derecede displazilerin uzun aralıklarla kontrol edilmeleri yeterlidir.

2- Orta dereceli displaziler de hafif displazilere benzerler. Bununla beraber bazı otoriteler daha sık biyopsi ile kontrol önermektedir. Takip sıklığı konusunda ortak bir görüş olmamakla beraber ilk yılda 3-12 ayda bir endoskopi yapılmalıdır.

3- Şiddetli displazilerde ise sıklıkla kanserle beraber bulunduğu için bunların kısa aralıklarla takip edilmeleri gerekir. Hatta bazı otoritelere göre, endoskopide saptanan büyük lezyonlarda bulunan şiddetli displazilerde rezeksiyon önerilmektedir. Şiddetli displazilere endoskopik mukozal rezeksiyon uygulayan merkezlerde vardır (22).

8- Helikobakter Piloni Enfeksiyonu:

Epidemiyolojik olarak basilin enfeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser prevalansının da yüksek olduğu saptanmıştır. H.Piloni içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak midede hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır.H. pilori enfeksiyonunda bir antioksidan olan askorbik asit konsantrasyonu midede düşmektedir. Askorbik asit midedeki nitritlerin karsinojenik nitroza bileşiklerine dönüşmesini azaltan bir antioksidandır. Antioksidanlar aynı zamanda DNA'da oksidatif hasar oluşmasını da engellerler.H. pilorinin oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler.Bu bilgiler H. Piloni eradikasyonunun, mide kanseriden korunmada önemli bir yer tutacağı belirtilmektedir (12).

## **PATOLOJİ**

Midenin en çok görülen tümörü adenokarsinomdur. Mide karsinomu terimi, midenin diğer epitelyal tümörlerini içermesine rağmen, adenokarsinom ile özdeşleşmiştir.

Mide karsinomu genel olarak tümörün mide duvarındaki yayılım derecesine göre;

1-Erken evre mide kanseri

2-İlerlemiş mide kanseri diye iki bölüme ayrılır (15).

Erken evre mide kanseri deyimi, tümörün lenf ve hemotojen yol ile yayılımına bakmadan sadece tümörün mide duvarında mukoza ve submukozada sınırlı kaldığı durumları belirtir. Buradaki erken terimi mide kanserinin erken evrede olacağı anlamına gelmez. Bu tümörlerin tedavi yaklaşımlarının farklı oluşu ve prognozlarının çok iyi olması nedeniyle tanınmaları önemlidir. Mide kanseri makroskopik ve mikroskopik özelliklerine göre sınıflandırılır.

Mide karsinomunun makroskopisi:

Mide karsinomu midenin en çok antrum ve küçük kurvaturasında görülür. Mide genellikle 1/3 üst, 1/3 orta, 1/3 alt olmak üzere üç bölüme ayrılır. Bu bölünme neticesinde mide karsinomu en çok 1/3 alt kesimde görülür. Mide kanseri midenin bir çok bölümünde aynı zamanda bulunabilir. Multisantrik tümör erken mide kanserinde geç mide kanserine göre daha fazladır. Mide kanserinin ilk makroskopik sınıflandırılması Borrmann tarafından yapılmıştır. Borrmann sınıflandırmasına göre makroskopik olarak dört tip mide karsinomu vardır (13).

1-Polipoid karsinom (tip 1): Burada tümörün görüntüsü büyük sapsız polip şeklindedir. Mide duvarına derin invazyon nadir görülür. Mide duvarından çevre dokuya yayılım nadirdir.

2-Fungatif karsinom (tip 2): Birkaç santimetre yüksekliğinde geniş bir kitle şeklinde lümene uzanır. Mide duvarında derin ve çevre dokuya tümör yayılımı vardır.

3-Ülsero-infiltratif karsinom (tip 3): Tümör 2-8 cm çapında bir ülser şeklindedir. Tümör mide duvarını derinlere ve yanlara doğru derince infiltre etmiştir.

4-Diffüz infiltratif karsinom (Tip 4): Tümör midenin büyük bir kısmını infiltre etmiştir. Mide mukozaları silinmiş ve midenin esnekliği kaybolmuştur. Linitis plastica oluşturan tümörler bu gruba girerler.

İlerlemiş mide kanserinde en sık Borrmann tip2'nin görüldüğü bildirilmiştir.

Mide Karsinomunun Mikroskopisi:

Lauren Sınıflandırılması: Mide karsinomları intestinal tip karsinomalar ve diffüz tip karsinomlar olmak üzere ikiye ayrılır. İntestinal tipi oluşturan hücreler az mün salgılar ve mün hücre yapılarında sınırlıdır. Tümör çevre dokulardan düzgün sınırlar ile ayrılır.

Diffüz tipte ise intestinal tipin tersine müsin daha çok görülür ve tümör çevre dokuları infiltre eder. Taşlı yüzük hücreleri diffüz tipte görülür (13).

İntestinal tip primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşmuş kitlesel tümörlerle kendinin gösteririr. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetsel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. Mide kanseri yönünden yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda daha sıklıkla görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada doruğa ulaşmaktadır. Mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran diffüz tip kanser ise glanduler ya da duktuler yapı oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser, intestinal tipin tersine midenin proksimaline yerleşme eğilimi göstermektedir. Dünyanın her yerinde aynı sıklıkla bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme gözlenmeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda hafifçe daha sıklıkla görülmektedir. Diffüz tip kanser için tanımlanmış bir öncül lezyon yoktur.

WHO Sınıflandırılması:

Dünya Sağlık Örgütü papiller tip, tübüler tip, taşlı yüzük hücreli tip, müsinöz tip olmak üzere mide karsinomlarını dört gruba ayırır. Ayrıca adenokarsinomun grade'lemesine göre üçlü gradeleme sistemi kullanılır. İyi differansiye tümörler, sıklıkla metaplastik intestinal epitele benzer iyi gelişmiş bez yapıları oluştururlar. Az differansiye tümörler zor seçilebilen düzensiz bez yapıları, tek tek duran hücreler ve küçük hücre grupları izlenir. İyi ve az differansiye tümörler arasında orta derecede diferansiye olarak tanımlanırlar. İndiferansiye olanlar ayrı bir tip olarak sınıflandırılırlar. Gradeleme sadece tubuler yapıdaki tümörlere uygulanabilir.

Mideye Metastaz Yapan Kanserler:

Tüm malignite olgularının %1-4'ünde gastrointestinal sisteme metastaz görülebilmektedir. İnce ve kalın barsaklara nazaran mideye metastazları daha sık görülür. Mideye metastaz yapan tümörler arasında akciğer bronkojenik karsinom, malign melanom

ve meme kanserleri öncelikle yer almaktadır. Makroskopik olarak bu tümörler, tümör kitlesinin sıklıkla yarısını kapsayan büyük ülserler, linitis plastica yada polip şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (13). Özellikle memenin lobuler kanserlerinde, seneler sonra da metastaz görülebileceğinden şüpheli olmak gerekmektedir. Mide metastazları sonrası ortalama yaşam süresi 11 aydır (13).

Diğer Mide Karsinomları:

Nöroendokrin Tümörler: Geçmişte mide yerleşimli nöroendokrin tümörler tüm gastrointestinal sistem nöroendokrin tümörleri arasında %3-4 sıklıkta görülmekte iken, günümüzde endoskopik tarama yöntemlerinin gelişmesi yanı sıra immünohistokimyanın patoloji rutinine girmesi ile bu oran %11-41'lere ulaşmaktadır (17).

İyi diferansiye, az diferansiye ve mikst tip nöroendokrin tümörler olmak üzere üçe ayrılırlar.

Hepatoid Adenokarsinom: İmmünohistokimyasal olarak alfa-1 antitripsin, alfa fetoprotein, transferin işaretleyicileri ile pozitif sonuç verirler. Sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler (15).

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferansiye Karsinom: medüller karsinom olarak da adlandırılan bu kanser Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir. Hücre tipi olarak lenfomalar ile karışabilir (17)

Parietal Hücreli Karsinom: Kanser hücresinin sitoplazmasında bol miktarda eozinofilik granüller bulunur (13).

Skvamöz Karsinom: Bu tanıyı koymada karsinom yerleşimi önemlidir. Kardioözefagal yerleşimli bu tümörler mide karsinomu olarak kabul edilmemektedir. Tanıda Sitokeratin 13-18, Keratin 16 gibi işaretleyiciler kullanılmaktadır (17).

Adenoskuamöz Karsinom: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran formudur (15).

Koryokarsinom: Bu tümörlerde beta-HCG, human plasental laktojen gibi maddeler saptanmaktadır (15).



Bunların dışında;

Sarkomatoid karsinom

Rabdoid özellikli adenokarsinom

Osteoklast tipinde dev hücreler içeren mide karsinomu gibi mide karsinomu tipleri de vardır.

## **TANI**

### **KLİNİK BULGULAR**

Mide kanseri biyolojik olarak agresif seyirli bir hastalıktır ve klinik belirtilerini verdiğinde, genellikle hastalar şifa şansını kaybetmiş olmaktadır. Ayrıca klinik belirtilerinin tipik olmaması ve genellikle fizik muayene bulgularının normal bulunması, mide kanserinin tanınmasını zorlaştırmaktadır. Erken evre tümörler genellikle endoskopik incelemeler neticesinde saptanmaktadır. Mide kanserinin bulunduğu yere göre klinik bulgular değişebilir. Kardiyada yerleşmiş tümörler yutmayla takılma hissi yaratırken, prepylorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikayetleri ile başvururlar. Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok saptanan şikayetlerdir. Ağrı da sık rastlanan bir semptomdur ve peptik ülseri taklit eder. Ağrının sürekli olması mide kanserinin ileri evre olduğunu düşündürür. Hastalarda %20 oranında hematemez ve melana görülür. Hastaların fizik muayenesinde epigastiumda ele gelen kitle saptanabilir. Bu bulgu ileri evre tümörü düşündürse de tek başına inoperabilite kriteri değildir. Asit saptanması peritoneal implantasyonu düşündürür. Sol supraklavikular lenfadenomegali saptanması (Virchow nodülü), rektal tuşede Douglas çukurunda (Blumer rafi) kitle saptanması, kadınlarda overlerde (Krukenberg tümörü) tümör saptanması ve ayrıca göbek metastazı (St Mary) hastanın ileri evre de olduğunu gösterir.

#### **Dispeptik Hastada Mide Kanseri:**

Dispeptik yakınmalarla başvuran hastalar tetkik edildiğinde, başka hiçbir kriter göz önünde bulundurulmaksızın ortalama %2 dolaylarında mide kanseri tespit edildiği bilinmektedir (9). Richter ve arkadaşları 3.667 dispeptik şikayeti olan hastayı kapsayan serilerinde kansere rastlanma oranının, yaş ayrımı yapmadıklarında %2 bulurken, yaş ayrımı yaptıklarında 25 yaş altında %0, yetmiş yaş üzerinde ise %33 bulmuşlardır. Özellikle yeni başlayan dispeptik yakınmalar nedeniyle başvuran hastalarda 40 veya 45 yaş üstü olgular tetkike değerlidir. En az hasta yaşı kadar önemli olan bir diğer durumda,

şiddetle mide kanserine işaret eden ve dispepsinin mutlaka ileri tetkikini zorunlu kılan alarm bulgu ve belirtileridir. Dispepside alarm belirti ve bulguları; epigastrik kitle palpe edilmesi, 45 yaşından büyük olmak, disfaji, odinofaji, devam eden kusma, kilo kaybı, mide ülseri öyküsü, gastrit öyküsü, demir eksikliği anemisi, gastrointestinal kanama ve sarılık olarak belirlenmiştir. Çalışmaların çoğunda 45-55 yaş eşik alındığında bu değerlerin altında alarm belirtileri olmayanlarda mide kanserine rastlanma oranı ortalama %2 den az iken, alarm belirtileri olanlarda bu oran %95'den fazla olmaktadır (9).

### Paraneoplastik Sendromlar

Mide kanserinde tümörün kitle veya metastazlarına ait bulgular dışında önemli bir diğer sorun salgılanan sitokinlerle (özellikle TNF alfa) ilgili olarak ortaya çıkan paraneoplastik sendromlardır. Bunlar arasına; Trousseau sendromu ( periferik tromboemboli ve buna bağlı trombotik olaylar), aksillda hiperpigmente lezyon (akantozis nigrikans), membranöz glomerulonefrit ve buna bağlı nefrotik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, nöropatiler, mikroanjiopatik hemolitik anemi, ani başlayan seboreik keratoz, kaşıntı (Leser-relat belirtisi) ve dermatomiyozit sayılabilir. Özellikle Trousseau sendromu ve akantosiz nigrikans saptandığında visseral organlara ait malignite şiddetle araştırılmalıdır (9).

### Laboratuvar Bulgular

Yapılan kan tahlillerinde anemiye rastlanabilir. Gaitada gizli kana da sıklıkla rastlanır. Elektrolit, serum albumin, karaciğer fonksiyon testlerinde de bozukluklara rastlanabilir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) yüksek olması halinde, hastada adenokarsinom olabileceği akılda tutulmalıdır.

### Radyolojik Tanı Yöntemleri:

Direkt grafiler;

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

Çift Kontrastlı Grafiler;

Erken evre mide kanserinin tanısında en iyi radyolojik yöntem mukozal paterni değerlendirme olanağı veren ve yaygın olarak kullanılan çift kontrastlı mide-duodenum grafisidir. İleri evre tümörlerde polipoid, ülseratif veya infiltratif olabilirler. Radyolojik olarak bulguların iyi değerlendirilmesi ile malign benign ayrımı yapmak mümkündür ancak

her türlü lezyonun incelemesinde endoskopi ve biyopsi nihai tanı açısından mutlaka uygulanmalıdır. Endoskopik tanıya yardımcı olmak açısından radyolog şüpheli lezyonun lokalizasyonu raporda iyi belirlenmelidir (9).

#### Bilgisayarlı Tomografi;

BT'nin gastrik kanserlerin saptanmasında doğruluk oranı %54 ile %88 arasında değişmekle beraber, ileri evre olgularda ise bu oran %95 ile %100'e çıkmaktadır. BT ile erken evre gastrik kanserlerin saptanmasında doğruluk oranı %26 ile %75 arasında değişmektedir (9). Midenin 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 değerlendirmelere sebep olabilir. Normalde mide duvarı 5 mm'den daha az olmalıdır. Gastrik duvarda hafif derecede kalınlaşma ve mukozal kontrast tutulumu varlığında, lezyon altındaki submukozal tabakaya karşılık gelen düşük attenüasyonlu tabaka korunmuşsa T1, gastrik duvarda kalınlaşma ile birlikte dış duvar düz ve perigastrik yağlı planlar açık ise T2, düzensiz dış kontur ve perigastrik yağlı planlarda lineer çizgilenme varlığında T3 ve pankreas, karaciğer mezokolon veya kolon gibi komşu organlarla arasındaki yağlı planlarda silinme varlığında ise lezyonlar T4 olarak tanımlanmaktadır. Komşu organ invazyonundan bahsedebilmek için yağlı planlardaki silinmenin en az 2 veya 3 ardışık kesitte görülmesi gerekir. T3 ve T4 ayrımı oldukça önemli olup, kanserin rezektabilite şansını belirler. Tümör duvar invazyonunun saptanmasında BT'nin doğruluk oranı %42 ile %69 arasında değişmektedir. Klinik olarak, hastaların prognozunun belirlenmesinde N evrelemesi T evrelemesinden daha önemlidir. BT ile gastrik kanserlerin N evrelemesindeki doğruluk oranı %51 ile %75 arasında değişmektedir. N evrelemesi tümörün yerleşimine göre lenf nodunun lokalizasyonuna bakılarak yapılmaktadır. Metastaz açısından sadece lenf nodunun boyutu değerlendirilmekte olup, 8 mm'nin üzerindeki lenf nodları patolojik olarak kabul edilmektedir.

#### Magnetik Rezonans Görüntüleme;

Hareket artefaktları ve ticari olarak piyasada satılan oral kontrast madde olmaması nedeni ile MR'ın karsinomu değerlendirmedeki rolü kısıtlıdır. MR karaciğer metastazını saptamada bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlıdır. Sonuç olarak BT incelemesinin yapılamadığı hamilelik, iyotlu kontrast maddeye karşı hipersensivite olduğu durumlar gibi kısıtlı bir hasta popülasyonunda MR ile mide karsinomunda evreleme yapılması önerilir.

Endoskopik Ultrasonografi;

EUS lokal evrelemede en duyarlı modalitedir. Özellikle tümör invazyonunun derinliğini saptamada ve mide komşuluğunda lenf düğümünü değerlendirmesinde çok yararlıdır (64).

Mide tümöründe EUS endikasyonları;

- 1) Tümör invazyon derinliğini belirlemek (T sınıflaması)
- 2) Perigastrik lenf nodlarında maligniteyi araştırmak (N sınıflaması)
- 3) Erken evre mide tümörlerini tespit etmek
- 4) Komşu organlarla tümör arasındaki ilişkiyi ortaya koymak
- 5) Submukozal tümörleri ayırt etmek
- 6) EUS eşliğinde biyopsi almak
- 7) Adenokanserle lenfoma ayırımını yapmak
- 8) Tümörün, kemoterapiye yanıtını değerlendirmektir.

Gerek cihaz teminindeki güçlükler gerekse incelemeyi yapan hekimin tecrübeli olması gerekliliği nedeniyle EUS yaygın olarak kullanılmamaktadır.

### **Endoskopik Tanı**

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. Midede malign lezyon varsa ve erken mide kanseri düşünülüyorsa Japon Endoskopi Cemiyeti'nin 1962 yılında bildirdiği ve bugün tüm dünyada kabul edilen tasnife göre, ilerlemiş mide kanseri düşünülüyorsa Borrmann sınıflandırmasına göre lezyonun tipine karar verilir (15).

Erken Mide Kanserinde Gastroskopi;

Erken Tip 1: Mukozadan kabarık en az 0.5 cm çapında olan nodular veya polipoid lezyonlardır. Genellikle 2 cm den küçüktür. Hemisferik tipte mukozal kabarıklık gösteren lezyonlardır. Tüm erken mide kanserlerinin yaklaşık %8'ini teşkil eder (15).Lezyon biyopsi pensi ile yakalanıp kaldırıldığında kısmen hareket edebildiği görülür. Erken tip1 lezyonların tabanı geniştir.

Erken Tip 2a: Yüzeysel kabarıklık gösteren erken mide kanseridir. Mukozal kabarıklık hemisferik değil düz ve geniş tabanlıdır. Bu tür lezyonların mukozal kabarıklıkları 0.5 cm'yi geçmez. Gastrik adenoma ile tip 2a lezyonları ayırmak zordur. Ayırıcı tanıda mutlaka 8 adet biyopsi alınmalıdır (15).

Erken Tip 2b: Mukoza ile aynı seviyedeki lezyonlardır tanısı ve sınırları en zor belirlenen tiptir. Özellikle lokalize mukozal solukluk, renk kaybı, noktasal kanama alanları, lokalize eritem alanları biyopsi alınarak 2b yönünden ekarte edilmelidir (15).

Erken Tip 2c: En sık görülen tiptir. Tüm erken mide kanserlerinin yaklaşık %60- 75'ini oluşturur. 2c tipi lezyonların görüldüğü iki tip mevcuttur. Mukozal pili konverjansı gösteren tip 2c'nin görünümü karakteristik olup tanısı kolaydır. Ortasında normal görünümlü dokudan meydana gelen santral protrüzyonu ve bunun çevresinde düzensizlik ve granülariteden meydana gelen lezyonun etrafından çıkan mukozal pililerden meydana gelir. Mukozal pili konverjansı göstermeyen tip 2c'de ise mukozal pililere ait özellikler bulunmaz. Mukozal depresyon ve erozyon mevcuttur. Çapları 0.5-1 cm arasında değişen küçük lezyonlar, düzensiz kenarlı, yüzeysel erozyon veya mukozal depresyon alanı şeklinde dikkati çekerler (15).

Erken Tip 3: Bening ülserle çok benzer. Ülserle lezyon, yüzeysel non-fibrotik akut ülserden, derin kronik ve fibrotik ülserle kadar morfolojik olarak çok değişik şekillerde saptanabilir. 2c tipinden farklı olarak ülser tabanında malign hücre bulunmaz. Tümör sadece ülser kıyılarındadır (15).

Ayrıca bu lezyonlar kombine olarakta bulunabilir.

İleri Mide Kanserinde Endoskopi;

İlerlemiş mide kanserine ilişkin makroskopik bulgular 1926 yılında, bir patolog olan Dr. Borrmann tarafından tarif edilmiş ve bu sınıflandırma araştırmacının ismiyle bugün halen güncelliğini korumaktadır.

Borrmann Tip 1 (Polipoid tip)

Borrmann Tip 2 (Fungatif tip)

Borrmann Tip 3 (Ülseratif tip)

Borrmann Tip 4 (Diffüz tip)

Mide kanserlerinde en çok kullanılan evreleme sistemi "American Joint Committee on Cancer" ve "International Union Against Cancer" grupları tarafından 1988 yılında geliştirilen Uluslararası TNM sınıflandırmasıdır. Bu evreleme sistemi primer lezyonun mide duvarındaki penetrasyon derecesi, rejyonal lenf bezleri tutulumu ve uzak organ metastazı gibi prognostik faktörler gözönüne alınarak hazırlanmıştır (34). Tablo 1 ve tablo 2'de TNM sınıflaması ve evre grupları görülmektedir.

Tablo :1 TNM Sınıflaması

<b>Tümör (T)</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	Primer tümör değerlendirilmemiştir.
<b>T<sub>0</sub></b>	Primer tümör bulunmamıştır
<b>T<sub>is</sub></b>	Karsinoma in situ; lamina propriyayı aşmayan intraepitelyal tümör
<b>T<sub>1</sub></b>	Tümör lamina propriyayı ya da submukozayı tutar
<b>T<sub>2</sub></b>	Tümör muskularis propriyayı ya da subserozayı tutar
<b>T<sub>2a</sub></b>	Tümör muskularis propriyayı tutar
<b>T<sub>2b</sub></b>	Tümör subserozayı tutar
<b>T<sub>3</sub></b>	Tümör serozayı aşar ancak komşu yapıları tutmaz
<b>T<sub>4</sub></b>	Tümör komşu yapıları tutar
<b>Lenf Bezi (N)</b>	
<b>N<sub>x</sub></b>	Bölgesel lenf bezi ya da bezleri değerlendirilememiştir
<b>N<sub>0</sub></b>	Bölgesel lenf bezi metastazı bulunmamıştır
<b>N<sub>1</sub></b>	Bölgesel lenf bezlerinden 1-6'sında metastaz vardır
<b>N<sub>2</sub></b>	Bölgesel lenf bezlerinden 7-15'inde metastaz vardır
<b>N<sub>3</sub></b>	Bölgesel lenf bezlerinde 15'den fazla metastaz vardır
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
<b>M<sub>x</sub></b>	Uzak metastaz değerlendirilememiştir
<b>M<sub>0</sub></b>	Uzak metastaz yoktur
<b>M<sub>1</sub></b>	Uzak metastaz vardır

Tablo 2 :Evre Grupları

<b>Evre 0</b>	<b>T<sub>is</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub></b>
<b>Evre 1A</b>	<b>T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub></b>
<b>Evre 1B</b>	<b>T<sub>1</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>2a/b</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub></b>
<b>Evre 2</b>	<b>T<sub>1</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>2a/b</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub></b>
<b>Evre 3A</b>	<b>T<sub>2a/b</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>4</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub></b>
<b>Evre 3B</b>	<b>T<sub>3</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub></b>
<b>Evre 4</b>	<b>T<sub>4</sub> N<sub>1-3</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>1-3</sub> N<sub>3</sub> M<sub>0</sub>, herhangi bir T veya herhangi bir N ancak M<sub>1</sub></b>

## Tedavi

Mide kanseri tedavisinde ana kural, yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin eklenmesidir (29). Hastaların %80 kadarı opere edilmekle birlikte küratif rezeksiyon oranı %31–61 olarak bildirilmektedir (29). Küratif rezeksiyonu takiben beş yıllık sağkalım %30–40 kadardır (27). Palyatif rezeksiyonu takiben medyan sağkalım 5–6 ay olup, hastaların çok azı 2 yıl yaşar (26).

Erken evre mide kanserinde küratif tedavi seçeneği total veya subtotal gastrektomidir. Lokal ileri evre veya metastatik hastalarda küratif cerrahi tedavi sansı yoktur. Kardia ve gastroözefagial bölgedeki proksimal lezyonlarda tutulmuş özefagus bölgesi rezeksiyonu ile birlikte total gastrektomi önerilmektedir. Distal lezyonlarda distal subtotal rezeksiyon önerilir. Eger tümör yaygın, diffüz infiltratif tip ise veya midgastrik bölgedeysen total gastrektomi yapılır (26). Cerrahide bir diğer prensip, tümör etrafında 6 cm'lik normal mide duvarı bırakarak rezeksiyon yapmaktır. Karaciger, pankreas, dalak gibi organlara invazyon söz konusu ise gerek duyulduğunda bu organlardan da parsiyel rezeksiyon yapılabilir. Mide kanserlerinin çoğu tanı anında ilerlemiş olarak tesbit edildiği için palyatif amaçlı cerrahi tedavi uygulanabilir. Radyoterapi (RT) sınırlı endikasyonlarda palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Cerrahi sonrasında endikasyonu olan hastalara adjuvan olarak verilir. Burada amaç lokalrejonel rekürrensi azaltmaktır. Üst abdomen organlarının ışın hassasiyeti radyoterapiyi sınırlandıran en önemli faktördür. Ayrıca adenokanserler ışına orta derecede hassastır. Radyoterapiyi savunuların temel dayanağını ise otopsi serilerinde %80 vakada hastalığın lokal (submukozal, subserozal) yayılımının saptanması ve buna bağlı ölüm olmasıdır (27). Kemoterapi (KT) etkinliği düşük olmasına rağmen sıklıkla palyatif amaçlı, semptomların kontrolü için kullanılmaktadır. Hastaların yaşlı olması, ileri evre hastalığı olması, performans durumlarının düşük olması nedeni ile genellikle eş zamanlı tedaviler tolere edilememektedir. Bu nedenle ardışık tedavi modaliteleri tercih edilir. Bu hastalarda ilk sırada tolere edilebilen en etkili tedavi seçeneği kullanılmaktadır. Mide rezeksiyonlarından sonra 5 yıllık sağ kalım oranlarının %5–30 arasında değişmesi adjuvan kemoterapi uygulamasını gündeme getirmiştir (16). Radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+)/ yakın olan olgularda lokal nüks yüksektir. Tedavi başarısını artırmak üzere adjuvant kemotadyoterapi uygulamalarının etkinliğini değerlendiren en geniş hasta serisine sahip olan intergrup

0116 çalışmasıdır. İntergrup 0116 çalışmasında küratif rezeksiyon uygulanmış Evre IB-IV 556 mide karsinomlu olgu randomize edilerek ameliyat sonrası kemoradyoterapi alan grup yalnızca cerrahi uygulanmış grupla karşılaştırılmıştır. Genel ve hastalıksız sağkalım oranları kombine tedavi kolunda daha yüksektir (27 aya karsın 36 ay). Sağkalım avantajı nedeniyle adjuvant kemotadyoterapi tedavisi standart uygulama halini almıştır (16). İngiliz MAGİC çalışmasında 503 rezeke edilebilir mide kanserli hastalarda tek basına cerrahi tedavi ile cerrahi öncesi ve sonrası ECF verilen gruplar karşılaştırılmıştır. ECF kolunda ortanca sağkalım süresi yalnız cerrahi koluna göre anlamlı olarak daha uzun tesbit edilmiştir. Bu çalışmayla ECF'nin hasta sağkalımını artıran güvenilir bir neoadjuvan tedavi kombinasyonu olduğu gösterilmiştir (15). Neoadjuvan tedaviler; mikrometastatik hastalığı temizlemek, tümör yatağının damarlanması operasyon ile bozulmadan etki, tümör kitlesini küçültüp rezektabiliteyi arttırmak gibi avantajlara sahip iken , toksisite ve yan etkiler, definitif tedavide gecikme, tedavi altında progresyon, cerrahi morbiditede ve cerrahi mortalitede potansiyel artış gibi dezavantajları vardır. Neoadjuvan tedavi mide kanserinde adjuvan tedaviye seçenek değildir rezeksiyon şansı olan vakalarda uygulanmamalıdır. Lokal ileri (M0) hastalarda preoperatif kemoterapi (kemoradyoterapi) uygulanabilir. Preoperatif uygulanan kemoterapi operasyon morbidite ve mortalitesini arttırmaz. Preoperatif uygulanacak tedavi rejimi FAMTX olmamalı, cisplatin içeren rejimlerden seçilmelidir (16).

Metastatik mide kanserinde monoterapiler ve kombinasyaon tedavileri kullanılmaktadır. Monoterapiler etkinlik açısından oldukça sınırlıdır. Diğer solid tümörlerde olduğu gibi metastatik mide kanserlerinde de kombine kemoterapilerle daha başarılı olabileceği düşünülerek kombine rejimlere yönelinmiştir. Kombine rejimlerde sisplatin içeren tedavi semalarının diğerlerine göre daha iyi cevap oranları olmaktadır. Sık olarak EAP (Etoposid+Doksorubisin+Sisplatin), FAMTX (5-FU+Doksorubisin+Metotreksat), ELF (Etoposide+Lökoverin+5-FU), 5-FU+FA ve FAM (5-FU+Doksorubisin+MitomisinC), CFUFA (Sisplatin+5-FU+LV) metastatik mide kanserinde kullanılmaktadır. FAMTX ile yapılan çalışmalarda %33–46 arasında değişen yanıt oranları bildirilmiştir. Alman araştırmacıların EAP kombinasyonları ile yaptıkları çalışmalarda %64'e varan yanıt oranları bildirmektedirler (17, 18). FAMTX ve EAP rejimlerinin yüksek myelosupresif etkisi ve gastrointestinal toksisiteleri kullanımlarını sınırlamıştır. 1990'lı yıllarda kullanılan standart rejimlerin karşılaştırıldığı EORTC



çalışmasında FAMTX, CFU, ve ELF kombinasyonların benzer düşük cevap oranları (%20) ve kısa genel sağkalım (<8ay ) göstermişlerdir(19). Yeni kemoterapi ilaçları içeren kombinasyon tedavilerin çalışmaları devam etmektedir. Sisplatin + irinotekan uygulanan hastalarda %51'e varan cevap oranları bildirilmiştir. Myelosupresif etkisi ve gastrointestinal yan etkileri majör toksisitesidir (23). Dosetaksel+cisplatin+5-FU (DCF) ile sisplatin+5-FU'nun (CFU) karşılaştırıldığı faz III çalışmada cevap oranı DCF kolunda CFU ya göre anlamlı olarak yüksek tesbit edilmiştir (%37 ye karsın %25). Fakat DCF kolunda %95 oranında kemik iligi toksitesi gözlenmiştir (39). TAX 325 çalışmasında ileri evre mide kanserli hastalarda sisplatin ve 5FU kombinasyonuna docetaksel eklenmesinin yanıt oranını %25'ten %36'ya çıkardığı ve genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı kanıtlanmıştır (21). Mide kanserlerinde mevcut modern KT şemalarıyla %50-70'lere varan cevap oranları bildirilmesine rağmen, çoğunlukla parsiyel cevap söz konusudur ve yaşam sürelerinde belirgin uzama gözlenmemiştir. Randomize çalışmalarında sonuçları tartışmalıdır ve kullanılan protokollerin birbirine kesin üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumda yeni ilaçların denenmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesi gündeme gelirken hedefe yönelik tedavi ajanlarının KT kombinasyonlarına eklenmesi ile etkinliğinin arttığını gösteren faz II çalışmaları vardır. Trastuzumab, öncelikle meme kanseri tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır fakat Her2 pozitif mide kanseri tedavinde kemoterapi ile birlikte kullanıldığında sağkalımı iyileştirdiği ToGA çalışmasında gösterildi. Anjiogenez inhibitör olan bevasizumab (anti-vasküler endotel büyüme faktör)+ irinotekan+ sisplatin kombinasyonu kullanılan faz II çalışmada cevap oranı %46 ve genel sağkalım 12 ay olarak bulunmuştur (53). Bevasizumab ilgili çalışmalar devam etmektedir. Diğer malignansilerde olduğu gibi mide kanserlerinde de normal ve tümörlü dokunun antijenik farklılıkları araştırılarak, bu farklılıklardan yararlanarak immünoterapi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. immünolojik ajanlar, tek baslarına veya diğer KT ajanlarıyla birlikte hem ilerlemiş hastalığın tedavisinde, hem de kombine tedavinin bir parçası olarak adjuvan amaçlı mikroskobik rezidüel hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu çalışmaların çoğunda hasta sayısı azdır ve yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur.

## MATERYAL METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim dalında 2000-2014 tarihlerinde metastatik mide kanseri tanısıyla tedavi edilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların dosyaları, histopatolojik inceleme sonuçları, hemogram sonuçları ve tomografileri değerlendirildi. Hastaların tümünde histopatolojik olarak kanıtlanmış mide kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş ölçülebilir metastaz bölgeleri vardı. Histopatolojik değerlendirmede tümörün tipi analiz edilmiştir. Histopatolojik analiz, WHO sınıflaması esas alınarak yapılmıştır. Bu çalışmada docetaksel-sisplatin-5 FU (DCF) ve kapesitabin-sisplatin tedavisinin etkinliği retrospektif olarak karşılaştırıldı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2013/126 no'lu tez çalışması olarak onay alındı.

### Hasta Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalarda kabul kriterleri;

1. Histopatolojik olarak kanıtlanmış mide karsinomu
2. 18 ile 85 yaş arası olması
3. Performans statusu ECOG'a göre 0-2 olanlar (Tablo-3)
4. En az bir ölçülebilir lezyonu olan hastalar
5. Tedavi seçimlerinde DCF yada kapesitabin-sisplatin alan hastalar çalışmaya alındı.

### Protokol Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Hamile veya emziren hastalar
2. Ölçülebilir lezyonu olmayanlar
3. İkinci bir malignitesi bulunanlar
4. Tedaviye engel komorbiditesi olanlar
5. Santral sinir sistemi metastazı olanlar
6. İlgili ilaçlara karşı alerjik reaksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı. .

Hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi (19). Tablo 3’de hastaların performans durumu görülmektedir.

Tablo 3-Performans durumu

<b>ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP)</b>	
<b>0</b>	Semptomsuz
<b>1</b>	Semptomlu fakat işine gidebilir
<b>2</b>	Günün % 50’den azını yatakta geçirir
<b>3</b>	Günün %50’den fazlasını yatakta geçirir
<b>4</b>	Tam yatağa bağımlı , bakıcıya gereksinim var

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

#### Tedavi Seması

İlaç dozları vücut yüzey alanına göre hesaplandı. DCF rejimi alanlarda sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> ve 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> 5 gün olarak verildi. Kapesitabin-sisplatin rejimi alanlarda kapesitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> günde iki kez 14 gün, sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> olarak verildi.

#### Sisplatin Uygulanması

Sisplatin verilmeden önce nefrotoksitekten korunmak için tedavi öncesi hastalar 1000 cc serum fizyolojik ile hidrate edildi. Hidrasyon sonrası 5HT3 antagonisti, dekzametazon ve 100 cc %20’lik mannitol verildi. Sisplatin 1000 cc sıvı içerisine konularak iki saatte yavaş infüzyon ile intravenöz olarak verildi ve sonrasında bir ampul furasemid iv puse olarak uygulandı. Bundan sonra 1000 cc serum fizyolojik ve 20 mEq potasyum klorür verildi.

## 5-FU Uygulaması

Sisplatin verilmesini takiben iv kısa süreli infüzyon olarak verildi.

## Docetaksel Uygulaması

Üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak verildi. premedikasyon olarak docetaksel uygulamasından 30 dakika öncesinde 40 mg prednisolon verildi.

## Kapesitabin Uygulaması

2 hafta boyunca her gün uygulanmasından sonra bir hafta dinlenme dönemi bırakıldı. Toplam günlük dozu sabah ve akşam olarak ikiye bölündü ve yemekten sonraki 30 dakika içinde verildi.

## Klinik Cevap Değerlendirilmesi

WHO kriterlerine göre yapıldı (34). Tam cevap; hastalığın ve metastazların kaybolması, kısmi cevap; ölçülebilir lezyonların toplamında %50 ve daha fazla gerileme veya daha önceki lezyon haricinde yeni lezyon oluşmaması, stabil hastalık; lezyon boyutlarında % 25'den daha az gerileme olması veya en az dört hafta lezyon boyutlarında herhangi bir değişiklik olmaması, ilerleyici hastalık (progresyon); yeni lezyonların ortaya çıkması veya ölçülebilen tümör alanlarında %25'den daha fazla büyüme olması. Kemoterapinin başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar olan süre genel sağkalım süresi. Tedavinin başlangıcından progresyona kadar geçen süre progresyonsuz yaşam süresi olarak hesaplandı.

Istatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Kaplan Meier ve Log rank testi ve Life Table testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalında 2000-2014 tarihleri arasında kemoterapi alan metastatik mide kanseri ile takip edilen 136 hasta retrospektif olarak alındı. Hastalardan 97'si erkek (%71.3), 39'u kadın (%28.7) olarak bulundu. Hastaların 81'i (%59.6) DCF protokolü, 55 hastada (%40.4) kapesitabin-cisplatin protokolu aldı. DCF alanların 60'ı erkek 21'i kadın idi. Kapesitabin-sisplatin alanların ise 37'si erkek, 18'i kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 57±11 (23-85) yıl olarak bulundu. DCF alanların yaş ortalaması 54.2 ±10 yıl (23-74 yaş ) idi. Kapesitabin-sisplatin alanların ise yaş ortalaması 63.2±10 yıl (40-85 yaş ) idi. Kapesitabin-sisplatin kolunda daha fazla olmak üzere aralarında anlamlı bir fark görüldü ( $p < 0.001$ ).

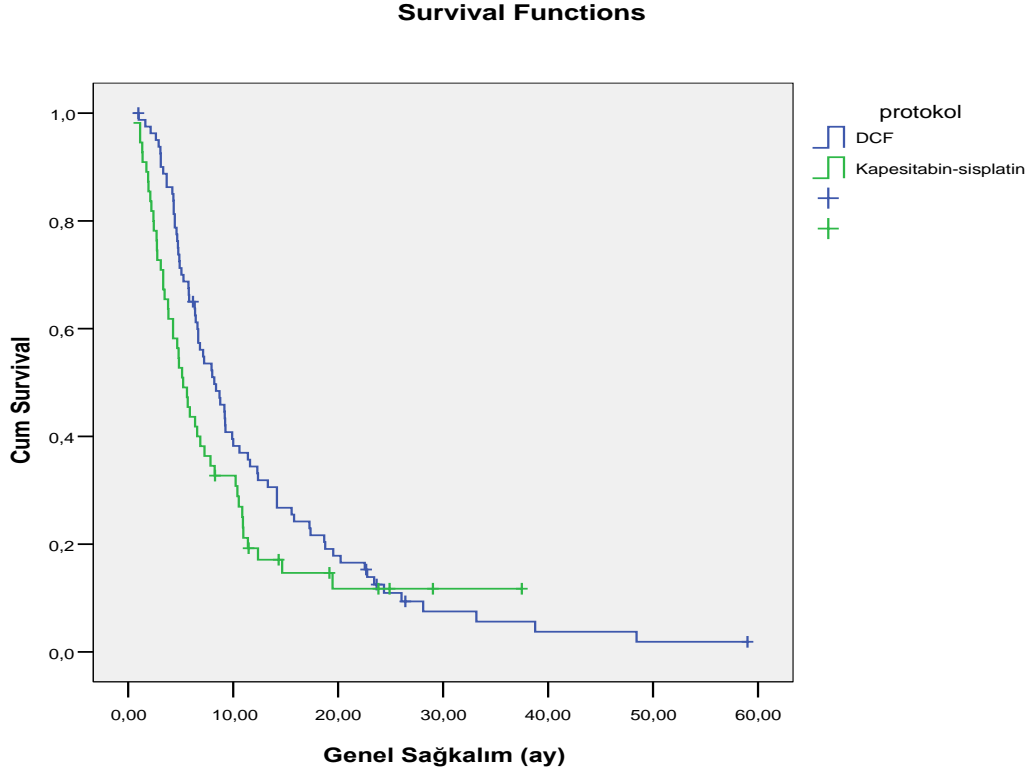
DCF alan hastaların 31'i daha öncesinde gastrektomi geçirmişti (%38.3). Kapesitabin-sisplatin alan hastaların ise 19'u gastrektomi geçirmişti (%34.5). Her iki protokol arasında gastrektomi geçirme açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p: 0.784$ ). DCF alan hastaların 28'i adjuvan kemoradyoterapi tedavi almıştı (%34.6). Kapesitabin-sisplatin alan 18 hasta adjuvan kemoradyoterapi tedavi almıştı. Her iki protokol arasında adjuvan kemoradyoterapi tedavi alma açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p: 0.970$ ). DCF alan hastalar ortalama 4 (1-8) döngü, kapesitabin-sisplatin alan hastalar ise ortalama 3 (1-9) döngü kemoterapi aldılar. DCF kolunda daha fazla olmak üzere aralarında kemoterapi döngüsü açısından anlamlı bir fark görüldü ( $p: 0.003$ ). Tablo 4'de DCF ve kapesitabin-sisplatin alan hastaların özellikleri görülmektedir.

DCF alan hastaların genel sağkalımı  $8.2\pm 1.1$  ay görüldü. Kapesitabin-sisplatin alan hastaların genel sağkalımı ise  $5.2\pm 0.6$  ay olarak görüldü. DCF alan hastaların genel sağkalım açısından daha iyi olmasına rağmen aralarında istatistiki bir fark görülmedi (p: 0.91).

Tablo 4-DCF ve kapesitabin-sisplatin alan hastaların özellikleri

	DCF(n=81)	Kapes.-sisp.(n=55)	p-değeri
Yaş,yıl(aralık)	54(23-74)	63(40-85)	P<0.001
Erkek ,%	60(%74)	37(%67)	P:0.504
Adjuvan tedavi	28(%34)	18(%32)	P:0.970
Siklus sayısı	4 (1-8)	3 (1-9)	P:0.003
Gastrektomi öyküsü	31(%38)	19(%34)	P:0.794

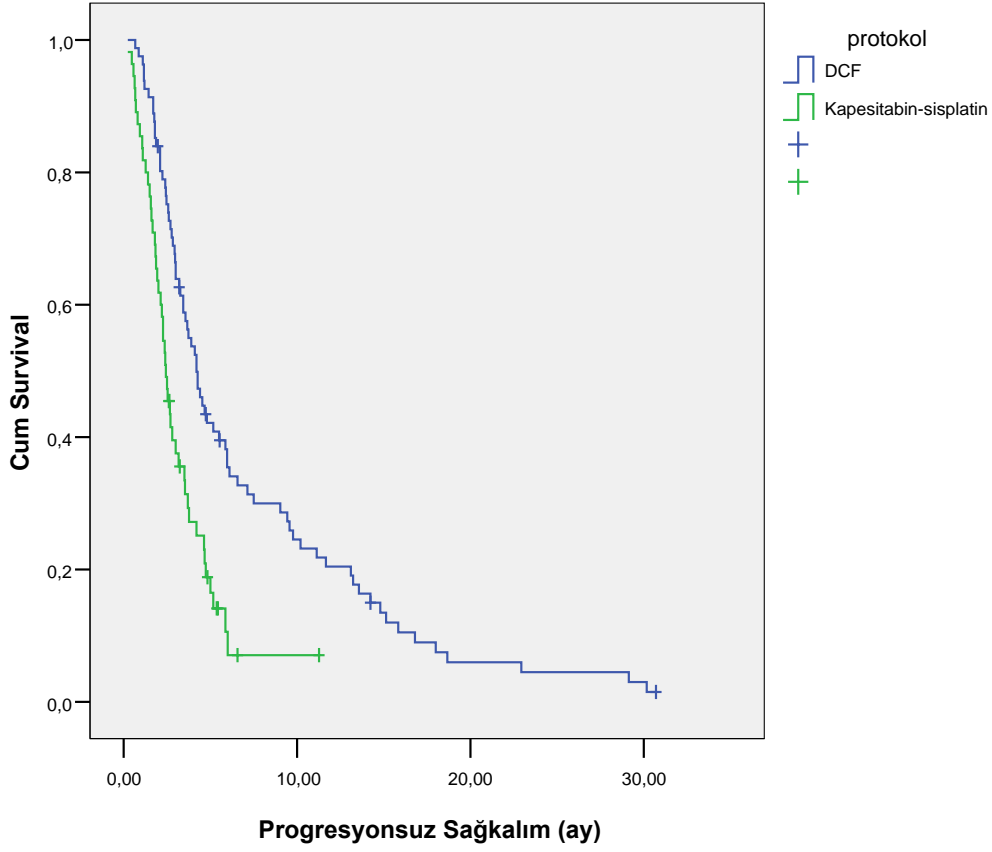
Şekil 1 'de DCF protokolu ile kapesitabin-sisplatin protokolu genel sağkalım eğrisi görülmektedir.



Şekil 1 : DCF protokolu ile kapesitabin-sisplatin protokolu genel sağkalım eğrisi

Progresyonsuz sağkalım süreleri DCF alanlarda  $4.2 \pm 0.4$  ay, kapesitabine-sisplatin alanlarda ise  $2.4 \pm 0.2$  ay olarak görüldü. DCF protokolunun progresyonsuz sağkalım süresi açısından daha üstün olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Şekil 2'de DCF protokolu ile kapesitabin-sisplatin protokollerinin progresyonsuz sağkalım eğrisi görülmektedir.

## Survival Functions



Şekil 2: DCF protokolu ile kapesitabin-sisplatin protokollerinin progresyonsuz sağkalım eğrisi

DCF protokolu alan 81 hastadan 4'ünde (%4.9) tam cevap , 18'inde (%22.2) parsiyel cevap , 15'inde (% 18.5) stabil hastalık, 44'ünde (%54.3) ise progresyon görüldü.

Kapesitabin-sisplatin protokolu alan 55 hastanın 6'sında (%10.9) tam cevap, 15'inde (%27.3 ) parsiyel cevap, 7'sinde (%12.7) stabil hastalık ve 27'sinde (%49.1) ise progresyon görüldü. Tablo5'de DCF ile kapesitabin-sisplatin rejimlerinin cevap değerlendirilmesi görülmektedir.



Tablo 5-DCF ile kapesitabin-sisplatin cevap değerlendirilmesi

Protokol	DCF (n:81 )	kapestabin-sisp. (n:55)
Tam cevap	<b>4 ( %4.9)</b>	<b>6 (%10.3)</b>
Parsiyel cevap	<b>18 ( % 22.4)</b>	<b>14 (%27.3)</b>
Stabil hastalık	<b>15 ( 18.5 )</b>	<b>7 (%12.7)</b>
Progresyon	<b>44 (54.3)</b>	<b>27(%49.1)</b>
<b>Cevap oranı</b>	<b>22 ( 27.1)</b>	<b>21 (%38.2)</b>

Toplam hastaların 84'ünde (%61.8) nötropeni, 56 hastada trombositopeni (%41.2), 109 hastada anemi (%80.1), 25 hastada febril nötropeni (%18.4) görüldü.

DCF protokolu alan 35 hastada trombositopeni görüldü (%43.2). Kapesitabin-sisplatin alan 21 hastada trombositopeni (%38.2) görüldü. Her iki protokol arasında trombositopeni açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( $p$ : 0.684).

DCF alan 81 hastanın 17'sinde grade 4 nötropeni, 14'ünde grade 3 nötropeni, 15'inde grade 2 ve 9'unda grade 1 nötropeni görüldü. Hastaların 21'inde febril nötropeni (%25.9) görüldü. Kapesitabin-sisplatin alan 55 hastanın 4'ünde grade 4 nötropeni, 11'inde grade 3 nötropeni, 13'ünde grade 2 nötropeni ve 7'sinde ise grade 1 nötropeni görüldü. 4'ünde febril nötropeni görüldü(%7.3). Her iki protokol arasında nötropeni açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p$ : 0.866). Fakat her iki protokol arasında febril nötropeni açısından DCF protokolü alanlarda daha fazla olmak üzere anlamlı bir fark görüldü ( $p$ : 0.01).

DCF alan 69 hastada anemi görüldü (%85.2). Kapesitabin-sisplatin alan 40 hastada anemi görüldü (%72.7). Her iki protokol arasında anemi görülme açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p$ :0.11). Tablo 6'da DCF ve kapesitebin-sisplatin alan hastaların hematolojik yan etkileri görülmektedir.

Tablo 6-DCF ve kapesitabin-sisplatin alanlarda hematolojik yan etkiler

<b>Protokol</b>	<b>DCF(n:81)</b>	<b>Kapesitabin-sisplatin(n:55)</b>
<b>Nötropeni</b>	51(%63)	33(%60)
<b>Grade 3-4 nötropeni</b>	31(%38)	15 (%27)
<b>Febril nötropeni</b>	21(%25)	4(%7)
<b>Anemi</b>	69(%85)	40(%72)
<b>Trombositopeni</b>	35(%43)	21(%38)

## TARTIŞMA

Metastatik mide kanseri inkurabl bir hastalıktır ve 5 yıllık sağkalım oranı %7-27'dir. Palyatif kemoterapilerle bugün metastatik mide kanserli hastalarda hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım sürelerinde anlamlı olarak uzama görülmüştür. Daha önceki yıllarda FAM, FAMTX, EAP gibi protokoller uygulanırken son yıllarda sisplatin ,epirubisin, 5-FU'dan oluşan ECF protokolü veya docetaksel, sisplatin, 5-FU'dan oluşan DCF protokolü ile kapesitabin ,sisplatin protokolü tercih edilmektedir.

Bizim çalışmamızda retrospektif olarak metastatik mide kanseri ile takip edilen 136 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı  $57\pm 11$  (23-85) yıl olarak bulundu. Hastaların 97'i erkek ve 39'u kadındı. DCF alanların sayısı 81, kapesitabin-sisplatin alanların sayısı 55'idi.

Bizim çalışmamızda DCF alanların genel sağkalımı  $8.2 \pm 1.1$  ay, kapesitabin-sisplatin alanların ise  $5.2\pm 0.6$  ay olarak bulunmasına rağmen her iki protokol arasında istatistiki anlamlı bir fark görülmedi ( $p: 0.91$ ). Bu veriler bize DCF alanların ortalama yaşının ( $54.2\pm 10$  yıl), Kapesitabin-sisplatin alanların ortalama yaşından ( $63.2\pm 10$  yıl) daha genç olmasına rağmen genel sağkalımda istatistiki anlamlı bir farkın olmamasında DCF protokolünün hematolojik toksisitesinin daha fazla olduğu için olabilir. DCF kolunda hastalar ortalama 4 siklus kemoterapi alırken, kapesitabin-sisplatin kolunda 3 siklus olması bu hastaların ileri yaş nedeniyle kapesitabin-sisplatin tedavisini bırakma oranının fazla olduğunu gösterdi. Mide kanserinde kötü prognozun kanserin evresi ile alakalı olduğu, hastanın yaşının bağımsız bir faktör olmadığı belirtilmektedir (54, 55). Kanser evresi baz alındığında genç ve yaşlı hastalarda benzer yaşam süreleri elde edilmiştir (56).

Metastatik mide kanseri tedavisinde en iyi sağkalımlardan birisi de DCF ile elde edilmiştir (51). Bu çalışmada sisplatin flourosil kombinasyonuna docetaxel eklenmesi ile bir ay kadar sağkalım avantajı sağlamıştır. DCF kolu şimdiye kadarki çalışmalarda ulaşılmış en iyi iki yıllık sağkalıma sahiptir. Ancak bu çalışma DCF kolunda hastaların neredeyse yarısının ciddi toksisite yaşaması nedeniyle eleştirilmektedir (51). TAX 325 çalışmasında ileri evre mide kanserli hastalarda sisplatin ve 5FU kombinasyonuna docetaksel eklenmesinin yanıt oranını %25'ten %36'ya çıkardığı ve genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı kanıtlanmıştır (40). DCF rejiminde genel sağkalım 9.2 ay, sisplatin-5FU

rejiminde 8.6 ay olarak görüldü (40). Yine DCF ile modifiye DCF nin karşılaştırıldığı bir çalışmada DCF kolunda genel sağkalım 9.9 ay olarak görüldü (57). Bu çalışmada DCF kolunun hasta sayısı 85, ortalama yaşı 52 ve döngü sayısı ortalama 4 idi. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında genel sağkalımımızın düşük olması ortalama yaşın daha fazla olması olarak düşünüldü. ML17032 çalışmasında kapesitabin-sisplatin ile sisplatin-fluorourasil karşılaştırılmış (52). Kapesitabin-sisplatin kolunda genel sağkalım 10.4 ay, sisplatin-fluorourasil kolunda ise 8.9 ay olarak görüldü. Bu çalışmada her iki kolda ki ortalama yaş 56 ve her iki rejimi alma döngüsü ortalama 5 idi. Bizim çalışmamızda kapesitabin kolunda genel sağkalımın daha düşük olması bizim çalışmamızdaki kapesitabin kolunun ortalama yaşın 63 ve döngü sayısının ortalama 3 olması olarak düşünüldü. Yaşın daha fazla olması ve döngü sayısının az olması genel sağkalımı olumsuz etkilediği düşünüldü. Son yıllarda oral fluroprimidin mide kanserinde değerlendirilmiş. Kapesitabin ile 5-FU farklı güvenlik profili ile eşdeğer etkinlik göstermiş (50). REAL-2 çalışmasında EOF ( epirubisin-oksaliplatin-5FU), EOX( epirubisin-oksaliplatin-kapesitabin), ECX (kapesitabin-epirubisin-sisplatin) ve ECF (epirubisin-sisplatin-5 FU) karşılaştırılmış (50). Bu çalışmada her bir grup 8 döngü (3 haftada bir ) almış ve kapesitabin grubunda 10.9 ay genel sağkalım görülmüş. Bu çalışmalarda uygulanan 5FU'nun uzun süreli infüzyon olarak kullanılması gerekmektedir. Devamlı İnfüzyon olarak kullanılan 5FU bolus şeklindeki uygulamasına göre daha etkindir. Docetaksel tek ajan olarak platin ve fluoroprimidin yetmezliğinde etkilidir, bunun yanı sıra sisplatin ve 5-FU kombine edildiğinde additif etkiye sahiptir (41, 42). Son değerlendirmelerde 1000 hastayı aşan ilerlemiş özofagogastrik kanserli hastada sağkalım sonuçlarını etkileyen birkaç prognostik faktör tespit edilmiştir (44)(the Royal Marsden Hospital Prognostic Index), sonraki veri dizilerinde bu onaylanarak gösterilmiştir (45). Birçok ilerlemiş özofagogastric kanserli hastada docetaksel ve kapesitabin çiftinin etkinliği gösterilmiş (46, 47, 48), ancak bu genel veri değildir (49).

Bizim çalışmamızda DCF kolunda progresyonsuz sağkalım oranlarında anlamlı bir fark görüldü ( $p < 0.001$ ). DCF alanlarda progresyonsuz sağkalım 4.2 ay, kapesitabin-sisplatin alanlarda ise progresyonsuz sağkalım 2.4 ay olarak görüldü. Bu bulgular DCF alanların ortalama yaşı ( $54.2 \pm 10$ ), kapesitabin-sisplatin alanların ortalama yaşı ( $63.2 \pm 10$  yıl) olmasının yaş faktörünün progresyonsuz sağkalımda kötü prognostik faktör olarak düşündürdü. DCF alan hastaların gastrektomi olma oranı %38 iken, kapesitabin-sisplatin

alan hastaların gastrektomi oranının %34 olması gastrektominin progresyonsuz sağkalımda iyi prognostik faktör olarak düşündürdü. Adjuvan tedaviyi DCF kolunda %34 hasta, kapesitabin-sisplatin %32 hasta almış olması progresyonsuz sağkalımda adjuvan tedavinin iyi prognostik faktör olarak düşündürdü. DCF ile yapılan çalışmalarda progresyonsuz sağkalım 6.7 ay olarak görülmüş (58). Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 65 ve kemoterapi döngü sayısı ortalama 3 idi. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 54, döngü sayısı 4 idi. DCF de sisplatin-5FU ya ek olarak docetaksel de almaktadır. Daha önce tedaviye docetaksel eklenmesinin progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği TAX 325 çalışmasında gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda progresyonsuz sağkalımın DCF kolunda üstün olması literatür ile uyumludur. ML17032 çalışmasında kapesitabin-sisplatin ile sisplatin-fluorourasil karşılaştırılmış (52). Kapesitabin kolunda progresyonsuz sağkalım 5.6 ay, sisplatin-fluorourasil kolunda ise 5 ay olarak görülmüş. Bu çalışmada her iki kolda ki ortalama yaş 56 ve her iki rejimi alma döngüsü ortalama 5 idi . Bu çalışmada kapesitabinin 5FU ya eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (52). Bizim çalışmamızda kapesitabin döngüsünün 3 ve ortalama yaşın 63 olması bizdeki progresyonsuz sağkalımın daha düşük olmasında döngünün azlığı ve ortalama yaşın fazla olmasının progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği düşünüldü.

Her iki protokol arasında nötropeni görülmesi açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p: 0.866$ ). Fakat febril nötropeni sıklığı açısından DCF kolunda daha fazla olmak üzere aralarında anlamlı bir fark görüldü ( $p:0.01$ ). DCF rejiminde nötropeni yüzdesi %63, kapesitabin rejiminde ise %60 idi. Febril nötropeni yüzdesi ise DCF rejiminde %25, kapesitabin rejiminde %7 idi. DCF rejiminde bu verilerle miyelosupresyonun daha derin olduğu düşünüldü. TAX 325 çalışmasında her iki çalışma kolunda (sisplatin-5FU ile DCF ) yüksek insidanda hematolojik toksisite görüldü. Bu çalışmada DCF kolunda %81 hastada non-hematolojik toksisite, %84 hastada grade  $\frac{3}{4}$  nötropeni görüldü. En çarpıcı değişiklik haftalık docetaksel bazlı kombine rejimlerin 3 haftalık DCF ile karşılaştırılmasıyla ilgili çalışmalar esasen daha düşük oranda miyelosupresyon ve komplike nötropeni görülmüş (41). DCF kolunda hastaların neredeyse yarısının ciddi toksisite yaşamaması nedeniyle eleştirilmektedir (51). DCF protokolünün günlük pratikte kullanımı toksisitesi nedeniyle kısıtlıdır. Uzun süren 5-FU infüzyon süresi daha çok idare edilebilir düşük hematolojik toksisite oranına katkıda bulunur (45). Kapesitabin ile fluorourasilin karşılaştırıldığı faz3 çalışmasında kapesitabin kolunda nötropeni oranı %16 iken fluorourasil kolunda %19 olarak

görüldü (52). Bu çalışmada ortalama döngü sayısı 5 ve hastaların ortalama yaşı 56 idi. Bizim çalışmamızda kapesitabin kolunda nötropeni yüzdesinin %60 olması hastaların ortalama yaşının 63 olmasının nötropeni görülme yüzdesini etkilediği düşünöldü. Ayrıca hasta sayısının az olmasının nötropeni yüzdesini arttırdığı düşünöldü. Her iki protokol arasında trombositopeni ve anemi görülme açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p$ : 0.684),( $p$ : 0.11).

İleri evre metastatik mide kanserlerin kemoterapi uygulamalarının sağkalımı uzattığı görölmüşür. Standart olarak platin-flouropirimidin kombinasyonları kabul edilmekte ve bunlara başka gruptan bir ajan (örn: docetaksel, epirubisin) eklenmesi ile üçlü kombinasyonlar kullanılmaktadır. Genel durumu iyi, başka sağlık sorunları bulunmayan hastalar genel olarak üçlü kombinasyon ajanları ile (ECF, DCF, EOX, vb) tedavi edilir.

Tüm tedavilerde olduğu gibi mide kanserlerinde de hedefe yönelik tedavilerin etkinliği üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Cerb-B2 pozitif mide kanserlerinde platin-flouropirimidin kombinasyonuna transtuzumab'ın eklenmesinin sağkalımı uzattığı çok uluslu, çok merkezli randomize çalışmayla(ToGA) gösterilmiştir (53). Anjiogenez inhibitör olan bevasizumab (anti-vasküler endotel büyüme faktör)+ irinotekan+ sisplatin kombinasyonu kullanılan faz II çalışmada cevap oranı %46 ve genel sağkalım 12 ay olarak bulunmuştur (45). Bevasizumab ilgili çalışmalar devam etmektedir. Hedefe yönelik ajanlarla yapılan çalışmaların çoğunda sağkalım avantajı gösterilememiş olsada devam eden çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda hedefe yönelik ilaçlar kullanılmadı. Bu nedenle çalışmamıza dayanarak bu konuda yorum yapılması mümkün değildir. Sonuç olarak prognozu en kötü kanserlerden biri olan mide kanserinde modern kemoterapilere rağmen elde edilen gelişme yetersizdir. Hedeflenmiş tedavilerinde bulunduğu daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç; metastatik mide kanserlerinin prognozunun çağdaş kemoterapi rejimlerinde de kötü olduğu görüldü. DCF ve sisplatin-kapesitabin rejimleri arasında progresyonsuz sağkalım ve yan etki farkı olduğu görüldü. Genel sağkalım farkı istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Yaş ve hematolojik yan etki faktörünün, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü.

Ulaşılan sonuçlar aşağıda sıralanmıştır :

1. DCF ve kapesitabin-sisplatin kolları arasında genel sağkalım farkı yoktur.
2. Genel sağkalım verilerimiz literatüre ile karşılaştırıldığında daha kötüdür.
3. Progresyonsuz sağkalım DCF kolunda daha fazladır.
4. Hematolojik yan etkiler DCF kolunda daha fazla görülmüştür.
5. Her iki koldada ortalama kemoterapi siklus sayısı literatürün altındadır.

## KAYNAKLAR

1. Lawrence M, Shiu MH. Early Gastric Cancer. Twenty-eight-year experience. *Ann Surg.* 1991 Apr;213(4):327-334.
2. Wils J, Bleiberg H. Current status of chemotherapy for gastric cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989 Jan;25(1):3-8.
3. Cunningham D. Gastric cancer--the recognition of a chemosensitive tumour. *Br J Cancer.* 1988 Dec;58(6):695-699.
4. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261–267.
5. Takiuchi H, Ajani JA. Uracil–tegafur in gastric carcinoma: a comprehensive review. *J Clin Oncol* 1998;16:2877–85.
6. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol.* 2001;40:309–326.
7. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer.* 1999;35:1059–64.
8. Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin degisen sıklığı. *Turk J Gastroenterol.* 10(supp2) 1999:4:25-32.
9. Sökücü N, Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin tanısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (edi). *Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul* 1998;ss.117-121.
10. Akdogan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U(edi). *Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara* 2002;ss 65–69.
11. Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin degisen sıklığı. *Turk J Gastroenterol.* 10(supp2) 1999:4:21-24.
12. Erdem B: *Campylobacter ve Helicobacter. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.Ustaçelebi Ş. Güneş Kitabevi, Ankara, 1999;pp.531–40.*
13. Sökücü N, Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin tanısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (edi). *Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul* 1998;ss.131-134.
14. Beşışık F. Mide ve duodenum hastalıkları. In Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. *Gastroenterohepatoloji 1 ed İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri* 2001; ss.65-69.
15. Sökücü N, Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin tanısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (edi). *Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul* 1998;ss.217-229.



16. Topuz E, Salepçi T, Aydın A, Mide kanserinde kemoterapi. Topuz E, Aykan NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul 1998; ss.230-243.
17. Akdoğan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U(edi).Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2002;ss107–112.
18. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989 Feb;209(2):162-166.
19. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;pp.1092-1126.
20. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:2-12.
21. Serlin O; Keehn RJ, Higgins GA; et al. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. *Cancer*, 1977;40: 1318.
22. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the stomach. In Yamada T, Alpera DH, Oweyang C et al. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott. 1995 .209(2):162-166.
23. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 1993 Aug;11(8):1441-1447.
24. Topuz E, Salepçi T, Aydın A, Mide kanserinde kemoterapi. Topuz E, Aykan NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul 1998; ss.230-243.
25. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 1986 Jun;12(2):135-141.
26. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23:308s.
27. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
28. Ieicman L, Berry BT: Cisplatin Therapy for Adenocarcinoma of the Stomach. *Semin Oncol* 1991;18 (suppl 3): 25-33.
29. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high dose folinic acid. *J Clin Oncol*, 1986;4: 685.
30. Preusser P, Wilke H, Achterrath W. Phase II study with the combination etoposide doxorubicine and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1310.

31. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer; Phase II study with etoposide doxorubicine and cisplatin. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1799.
32. Klein HO. Long term results with FAMTX in advanced gastric cancer. *Cancer Res.* 1989; 9: 1025-1026.
33. Gebbia V, Zalenza R, Testa A, et al. Etoposide, doxorubicine and cisplatin regimen in advanced gastric adenocarcinoma. *J cancer Res Clin Oncol*, 1994; 120: 550-552.
34. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
35. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
36. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 227:102-103.
37. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
38. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 1162-71.
39. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:309–316.
40. Rorh AD, Ajani J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2:ii41-4.
41. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA, V325 Study Group (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4991– 4997.
42. Cascinu S, Graziano F, Barni S, Labianca R, Comella G, Casaretti R, Frontini L, Catalano V, Baldelli AM, Catalano G (2001) A phase II study of sequential chemotherapy with docetaxel after the weekly PELF regimen in advanced gastric cancer. A report from the Italian group for the study of digestive tract cancer. *Br J Cancer* 84: 470– 474.
43. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Hennesser D, Micheel S, Pink D, Scholz C, Dorken B, Reichardt P (2005) Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 23: 494–501.
44. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ (2004) Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer–

pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 22: 2395–2403.

45. Chau I, Ashley S, Cunningham D (2009b) Validation of the Royal Marsden hospital prognostic index in advanced esophagogastric cancer using individual patient data from the REAL 2 study. *J Clin Oncol* 27: e3–e4.

46. Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Hwangbo B, Lee HG, Park SR, Choi IJ, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Lee JS, Bae JM (2005) Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 28: 188–194.

47. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Sung WJ, Park JY, Kim TB, Jung HY, Yu W, Lee KB (2005) Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology* 68: 190–195.

48. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, von Delius S, Hennig M, Bredenkamp R, Peschel C, Lordick F (2005) Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 92: 2129–2133.

49. Orditura M, Martinelli E, Galizia G, Carlomagno C, Aurilio G, Vecchione L, Lieto E, De Placido S, Catalano G, Ciardiello F, De Vita F (2006) Weekly docetaxel and capecitabine is not effective in the treatment of advanced gastric cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 17: 1529–1532.

50. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR, Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358: 36–46.

51. Van cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majilis A, Phase 2-1 study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24(31);4991-7.

52. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. randomized phase 3 trial of capecitabine/cisplatin versus continuous infusion of 5-fu/cisplatin as first line therapy in patients with advanced gastric cancer: efficacy and safety results. *J Clin Oncol* 2006; 24(suppl) 18:934.

53. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung CH, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.

54. Llanos O, Butte JM, Crovari F, Duarte I, Guzmán S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg.* 2006; 30: 17-20.

55. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD and the German Gastric Carcinoma Study Group. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1988; 228: 449-461.

56. Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettore GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *Br J Surg* 2007; 94: 737-742.

57. A.Inal, M.A.Kaplan, M.Kucukoner, A.Isikdogan Dicle University, Department Of Medical Oncology, Diyarbakir Turkey. October 30, 2011.

58. Arnold D, Thuss-patience P, Stein A, et al: docetaxel , oxaliplatin and capecitabine (tex regimen) in patients with advanced or metastatic gastric or gastroesophageal cancer: a phase 2 study of the arbeitgemeinschaft internistische onkologie(AIO).ASCO 2010.