



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİNDE SİSPLATİN,
EPİRUBİSİN VE URASİL-TEGAFUR
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ VE SİSPLATİNLİ
KOMBİNASYON KEMOTERAPİLERİNDE ERCC1'İN
PREDİKTİF DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail Hakkı AKBUDAK

KAYSERİ – 2008



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİNDE SİSPLATİN,
EPİRUBİSİN VE URASİL-TEGAFUR
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ VE SİSPLATİNLİ
KOMBİNASYON KEMOTERAPİLERİNDE ERCC1'İN
PREDİKTİF DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail Hakkı AKBUDAK

**Danışman
Doç. Dr. Metin ÖZKAN**

KAYSERİ - 2008

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Etyoloji ve Patogenez	3
Patoloji	6
Klinik Bilgiler	8
Tanı	8
Evreleme	9
Prognostik Faktörler	12
Tedavi	12
Epirubisin	16
Urasil – tegafur	17
Sisplatin	18
ERCC1	19
HASTALAR VE YÖNTEM	24
BULGULAR	30
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	47
EKLER	57
TEZ ONAY SAYFASI	58

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın hazırlanmasında katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Metin Özkan, Doç. Dr. Özlem Er, Yrd. Doç. Dr. Kemal Deniz'e, yardımlarından dolayı EÜTF Onkoloji ve Patoloji Anabilim Dalı çalıőanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca bana hayatta her konuda destek olan eőime teşekkür ederim.

KISALTMALAR

5-FU	:	5-Fluorourasil
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
BCG	:	Bacille Calmette-Guerin
BER	:	Baz eksizyon onarımı (base excision repair,)
CEA	:	Karsinoembriyonik antijen
CFUFA	:	Sisplatin+5-fu+folinikasıit
Cİ	:	Sisplatin+irinotekan
DNA	:	Deoksiribonükleikasit
DPD	:	Dihidropirimidine dehidrojenaz
ECF	:	Epirubisin+sisplatin+5-fu
ECU	:	Epirubisin+sisplatin+uft
EAP	:	Etoposide+Doksorubisin+Sisplatin
ECOG	:	Eastern Cooperative Oncology Group
ELF	:	Etoposide+Lökoverin+5-FU
ERCC1	:	Excision repair cross complementing 1
FAM	:	5-fluorourasil+Doksorubisin+Mitomisin C
FAMtx	:	5-FU+ Doksorubisin+Metotreksat
FUDR	:	Fluorodeoksiuridine
GA	:	Güven Aralığı
HR	:	Homolog rekombinasyon
H. pilori	:	Helikobakter pilori
kDa	:	Kilo dalton
KT	:	Kemoterapi
IL-2	:	İnterlökin 2
LV	:	Lökoverin
MMR	:	Mismatch onarımı

mRNA	:	Haberci ribonükleikasit
mEq	:	Miliequvalan
MR	:	Magnetik Rezonans
Mtx	:	Metotreksat
NER	:	Nükleotid eksizyon onarımı
NHEJ	:	Non homolog uç birleştirme
NCI/NIH	:	National Cancer Institute/National Institutes of Health
PA	:	Postero-Anterior
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyon
RT	:	Radyoterapi
rTNF	:	Rekombinant Tümör Nekroz Faktör
TLS	:	Translezyon DNA sentezi
TNM	:	Tümör-lenf Nodu-Metastaz sınıflaması
XPA-F	:	Xeroderma pigmentozum grup F

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

	SayfaNo:
Tablo 1 : Mide Kanseri Risk İçin Risk Faktörleri	4
Tablo 2 : Mide Tümörlerinde TNM Evrelemesi	10
Tablo 3 : Mide Tümörlerinde Borrmann Makroskopik Sınıflaması	11
Tablo 4 : Mide Tümörlerinde Lauren'in Histolojik Sınıflaması	11
Tablo 5 : ECOG Performans Skalası	26
Tablo 6 : NCI/NIH Ortak Toksikite Kriterleri	27
Tablo 7 : Hasta Genel özellikleri	31
Tablo 8 : Yan etkiler	32
Tablo 9 : Kemoterapi Yanıt Değerlendirilmesi	33
Tablo 10 : Diffüz ve intestinal tip mide kanserlerin ERCC1 boyanma	38
Tablo 11 : Üst gastrointestinal sistem adenokarsinomalı hastalarda Sisplatin+epirubisin+ uft içeren kombinasyon KT ile yapılan alışmalar	41
Şekil 1 : Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi (ECU)	33
Şekil 2 : Genel Sağkalım Eğrisi (ECU)	34
Şekil 3 : ERCC1 Pozitif Boyanma	36
Şekil 4 : ERCC1 pozitif ve negatif hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri	36
Şekil 5 : ERCC1 pozitif ve negatif hastaların genel sağkalım eğrileri)	37
Şekil 6 : Diffüz ve intestinal tip mide Kanserli hastaların Sağkalım Eğrisi	37

**METASTATİK MİDE KANSERİNDE SİSPLATİN, EPİRUBİSİN VE
URASİL-TEGAFUR KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ VE SİSPLATİNLİ
KOMBİNASYON KEMOTERAPİLERİNDE ERCC1'İN PREDİKTİF
DEĞERİ**

ÖZET

Amaç: Metastatik mide kanserinde sisplatin, epirubisin ve urasil-tegafur kemoterapisinin etkinliğinin ve sisplatinli kombinasyon kemoterapilerinde ERCC1'in prediktif öneminin retrospektif değerlendirilmesi planlandı.

Materyal ve metod: Histopatolojik olarak kanıtlanmış mide kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile ölçülebilir metastaz odakları olan 29 hasta çalışmaya alındı. Epirubisin, Sisplatin, Urasil-tegafur (ECU) alan 20 metastatik mide kanseri hastası tedavinin etkinliği açısından değerlendirilirken, ERCC1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için ise sisplatin+irinotekan (Cİ) ve sisplatin+5-FU+folinik asid (CFUFA) alan hastalar da çalışmaya eklendi. Sisplatin bazlı KT alan hastaların patoloji parafin blokları immunhistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyonu için değerlendirildi. Cevap oranı, yaşam süresi ve yan etkiler değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 15'i (%75) erkek, 5'i (%25) kadın, hastanın ortanca yaşı 55 yıl (sınırlar, 34-65 yıl) idi. En sık metastaz bölgesi karaciğer idi (%55). Uygulanan toplam kür sayısı 94, ortanca kür sayısı beş idi. Objektif yanıt oranı %25, tedaviden klinik yararlanım oranıysa %65 olarak saptandı. Progresyonsuz yaşam süresi 5 ay, ortanca genel yaşam süresi 8 ay saptandı. En sık görülen yan etkiler bulantı-kusma (%65), halsizlik (%60) ve anemi idi (%60). ERCC1 ekspresyonu değerlendirilmesi yapılan 29 hastanın immunhistokimyasal boyamasında 20'sinde (%69) negatif, 9'da (%31) pozitif boyanma saptandı. ERCC1 pozitif ve negatif hastalar için ortanca progresyonsuz sağkalım ve ortanca genel sağkalım sırasıyla 4 ay, 6 ay ve 8 ay, 11 ay idi (p=0,004 ve P=0,009).

Sonuç: Metastatik mide kanserinde epirubisin, sisplatin ve urasil-tegafur kombinasyonu tolere edilebilir, orta derece etkili bir tedavi rejimidir. Klinik yararlanım ve objektif yanıt açısından ERCC1 negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. ERCC1 ekspresyonu olmayan hastaların ortanca genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun tesbit edildi. Buna göre ERCC1 ekspresyonu olmayan hastaların sisplatin tedavisinden daha fazla yararlandığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Metastatik mide kanseri, sisplatin, epirubisin ve urasil-tegafur, ERCC1

**THE EFFECTIVITY OF CISPLATIN, EPIRUBICIN, URASIL-TEGAFUR
COMBINATION IN METASTATIC GASTRIC CANCER AND PREDICTIVE
VALUE OF ERCC1 IN RESPONSE TO PLATINUM BASED
COMBINATION CHEMOTHERAPY**

SUMMARY

Aim: The aim of the study was to evaluate the effectivity of cisplatin, epirubicin, urasil-tegafur combination in metastatic gastric cancer and predictive value of ERCC1 in response to platinum based combination chemotherapy

Material and method: The study included 29 patients having histopatological proven gastric cancer with measurable metastasis by screening measures. While the effectivity of ECU combination was evaluated in 20 patients with metastatic gastric cancer, in order to evaluate ERCC1 expression patients treated with cisplatin+irinotecan and cisplatin+5-FU+folinic acid were also included in the study. ERCC1 expression was evaluated by immunohistochemical staining in paraffin embadded blocks of patients treated with platinum based chemotherapy. Response rate, overall survival and side effects were analyzed.

Results: 20 patients were included in the analysis (15 men, 5 women, median age 55 years). Most common side of metastasis was liver (%55). Totally 94 cycles were given with median of 5 cycles. Objective response rate was %25 and clinical benefit rate was %65. Overall survival and progressive free survival was 8 months and 5 months respectively. Most common side effect was nausea and vomiting (%65), fatigue (%60), anemia (%60). ERCC1 was expressed in 9 (%31) of 29 patients. Median progression free survival and overall survival for ERCC1 positive and negative groups were 4, 6 months and 8, 11 months respectively (p=0,004 and p=0,009)

Conclusion: Epirubicin, cisplatin, urasil-tegafur combination has moderate effect in gastric cancer. Combination chemotherapy was well tolerated with acceptable side

effects. There was no difference between ERCC1 negative and positive groups in respect to objective response and clinical benefit rates. The patients without ERCC1 expression had a significantly longer overall survival. Given this, it can be speculated that platinum based chemotherapy are more beneficial in patients without ERCC1 expression

Key words: Metastatic gastric cancer, epirubicin, cisplatin, urasil-tegafur, ERCC1

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserleri tüm dünyada halen en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Batı ülkelerinde azalan sıklığına rağmen, ülkemizde ve Asya ülkelerinde halen önemli 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 başına 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 primer tedavi olarak, hem de cerrahi sonrası adjuvan olarak birçok ajan tek başlarına veya 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 antitümör aktivitesi ilerlemiş mide kanserli hastalarda sınırlıdır (6,7). Sisplatinin etkisinin tüm mide kanserleri hastalarında aynı olmaması kanserin direnç mekanizmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (8).

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Medikal Onkoloji Bölümüne başvuran metastatik mide kanserinde sisplatin, epirubisin ve UFT kombine KT'sinin etkinliğinin ve birlikte sisplatin bazlı KT alan hastaların tedavi cevabı ve sağ kalımında ERCC1'in prediktif önemi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Etyoloji ve patogenez

Mide kanserleri, tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Dünyada yıllık 750000 yeni vaka ve 500000'den fazla ölümlle sonuçlanan en yaygın ikinci malignitedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında 21000 yeni mide kanseri saptanmış, 13700 kişi de bu hastalık nedeniyle ölmüştür. Mide kanseri, ABD'de kansere bağlı ölümlerin sekizinci, Japonya'da ise birinci nedenidir (9). Her 100000 kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında; Japonya 78/100000 ile ilk sırada yer almaktadır. İngiltere'de 22/100000, ABD'de ise 13/100000'tür. (10). Türkiye'de Paykoç, Aktan ve arkadaşlarının bildirdiği kansere bağlı ölüm sıklığı 28/100000'dir (11).

Mide kanserinin son yıllarda batı ülkelerinde sıklığının azaldığı bildirilmiştir (10, 12). Mungan ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 1978'den 1998'e kadar olan dönemde ülkemizde mide kanserinin sıklığında azalma tespit edilmiştir (13).

Japonya'da tüm kanser vakalarının yarısını oluşturan mide tümörleri, Türkiye'de akciğer ve meme tümörlerinin ardından en sık gastrointestinal sistem tümörü olarak yerini almaktadır (11).

Mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerden, düşük olduğu ülkelere göç eden insanlarda bu kanserin insidansında dikkate değer azalma tesbit edilmektedir. Bunda yaşanan ülkenin çevresel faktörlerinin rol oynadığı gibi, göç eden popülasyonun da zamanla diyet alışkanlığını değiştirmesinin ve yeni toplumlarının yemek kültürlerine uymalarında önemli rolü vardır (14,15).

Mide karsinomunun etyopatogenezi multifaktoriyeldir (15). Bu konudaki çalışmalar epidemiyoloji, beslenme alışkanlıkları, mide mikroçevresindeki değişiklikler temelinde yoğunlaşmaktadır. Mide kanseri için risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (16,17).

Tablo 1: Mide kanseri için risk faktörleri

Risk Faktörleri
Helikobakter pilori
Geçirilmiş mide operasyonları
Hereditör nonpolipozis kolon kanseri
Mide adenomatöz polipleri
Diyet (tuzlu gıdalar, konserve)
Kronik atrofik gastrit
Ebstain-Bar virüs enfeksiyonu
Pernisiyöz anemi
Genetik faktörler
A kan grubu
Sosyo ekonomik durum
Nitrit ve nitratlar
Sigara-alkol
Asbestoz (mesleki mazruziyet)

Mide kanseri 40 yaş altındaki insanlarda seyrek görülür. Kırk yaşının üstündeki bireylerde insidans giderek artar ve 70'li yaşlarda zirve oluşturur. Kadın/erkek oranı 1/2 gibidir. Kurşun, nikel, lastik ve asbest işçilerinde insidansın yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beyaz ırkta, A kan grubunda daha sık görülür (12,18).

İntestinal tip mide karsinomunun epidemik, diffüz tip karsinomun ise endemik olduğu saptanmıştır (16). Diyetle hayvansal yağ ve proteinlerin düşük oranda, kompleks karbonhidratların özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması; taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat alımı midede karsinom gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak sıralanmaktadır (15,18). Bir çalışmada İzlanda'da mide kanserinin tütsülenmiş balık tüketilen bölgelerde daha fazla olduğu ortaya konmuştur (16).

Mide mikroçevre değişiklikleri temelinde en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH'sının yükselmesi, midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerin ve otoimmüitenin (pernisyöz anemi) etkisi ile oluşan atrofik gastrit ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta bu durum mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çeviren indirgeyiciler üretmektedir. Böylece, mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde metaplazi, displazi ve karsinom gelişmektedir (15,18).

Yüksek riskli toplumlarda en sık görülen mide karsinomu tipi intestinal tip karsinomdur. Bu tip mide karsinomlarının kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gibi mide patolojilerine sekonder olarak geliştiği genel olarak kabul edilen bir durumdur. Mide karsinomu riskinin yüksek olduğu toplumlarda H. pilori infeksiyonu çok sık görülmektedir (15,17,18). Yukarıda anlatılan çevresel-diyet faktörlerinin karsinogenezdeki etkilerinin Helikobakter pilori ile arttığı düşünülmektedir. H. pilori sadece mide yüzey epitelinin yüzeyindeki mukus içinde bulunmakta ve intestinal tip karsinom için prekürsör durum olarak kabul edilen metaplastik epitel yüzeyinde saptanmakla birlikte, ya bakteri tarafından üretilen çözünür ürünlerin ve/veya bakterinin oluşturduğu iltihabi infiltrasyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır. H. pilori ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan üreden serbest amonyak dönüşümüne neden olmaktadır. Amonyak etkisi ile hücre çoğalmasının uyarıldığı gösterilmiştir (15,18). H. pilori infeksiyonu olan bireylerde mide sıvısında askorbik asit düzeyinin infekte olmayan bireylere göre anlamlı oranda düşük olduğu, H. pilori eradikasyonundan sonra ise askorbik asit düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (15,18). Askorbik asit başlıca

antioksidan maddelerden biri olup DNA'yı oksidatif zararlardan korur ve böylece antikanserojenik bir rol üstlenir. Onkojenik potansiyeli olan nitrik oksit ve diğer radikaller amino asitleri deamine ederek DNA'da, p53 gibi supressör onkogenlerde mutasyona yol açabilirler (15,18). Bu etki ile epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon, transforme olmuş hücrelerde de invazyon ve metastaz potansiyelini sağlayacak mutasyonlar gelişebilir (15,18).

Mide kanseri için zemin oluşturan durumlar ve prekanseröz lezyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, Menetrier hastalığı, intestinal metaplazi, kronik peptik ülser, parsiyel mide rezeksiyonu sonrası geriye kalan mide kısmı, neoplastik olmayan mide polipleri, mide adenomları, ağır epitelyal displazi sayılabilir (15,18).

Mide karsinomunda genetik eğilim ve genetik geçiş az da olsa tanımlanmıştır. Kan grubu A olan kişilerde normal popülasyona göre mide kanseri riskinin yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (15). Ailevi kanser sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu olan aile bireylerinde mide karsinomu görülmektedir (15,18). Mide karsinomlarının %60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır (15,18).

Patoloji

Mide neoplazmalarının çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur (%95). Geri kalan %5'in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (14-16,18-19).

Adenokarsinomlar genellikle ülserle bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skiröz lezyon (%10) veya superfisiyal mukozal lezyon (%5) şeklinde oraya çıkabilir. Midedeki lezyonların 2 cm'den büyük olması, kenarlarının yüzeyden kalkık olması gibi özellikler malignite ihtimalini düşündürür (14,15,18)

Mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır (15). Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır.

Mide tümörlerinin biyolojik özelliklerini aydınlatmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla kullanılan 'flow sitometri' yöntemi ile tümör dokusundaki anopluidi oranı ve DNA indeksi saptanabilmekte, tümör agresivitesini değerlendirmek amacı ile sentez fazı ve tümör yarılanma ömrü belirlenebilmektedir (18).

Mide kanserleri midenin herhangi bir bölgesinde gelişebildiği gibi en sık görüldüğü alanlar antrum ve küçük kurvatur bölgesidir. Mide karsinomları aynı anda birden çok odakta gelişebilirler (%2), bu durum erken mide karsinomlarında daha sık görülmektedir (14,15,18).

Mide adenokarsinomları tek bir tümör içinde bile homojen olmayıp çok farklı histolojik paternleri bir arada içermektedir. Bu durum histolojik sınıflandırma ve tanımlamada karışıklığa neden olmaktadır. Mide adenokarsinomlarının 3/4'ünde birden fazla paternin bulunduğu bildirilmektedir (15,18). Lauren sınıflamasına göre mide karsinomları; intestinal tip, diffüz tip ve sınıflandırılmayan (miks tip) olarak üçe ayrılır. Ayrıca Ming sınıflaması, Jass sınıflaması, Mulligan sınıflaması, WHO sınıflaması ve Japon mide kanseri araştırma grubu sınıflaması yapılmıştır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda çeşitli sınıflamalar arasında fark olmasına rağmen kabul gören genel kanı indiferansiye grup içerisinde yer alması yönündedir (15,18).

Mide adenokarsinomlarında tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak anti-CEA, anti-epitelyal membran antijen ve anti-keratin antikoları ile pozitif reaksiyon görülmesi koşuldur. Bir adenokarsinomun midenin primer tümörü olduğunu destekleyen immünohistokimyasal destekleyiciler pepsinojen 1, pepsinojen 2 ve kimosin gibi mide proteazlarıdır (14,15,18).

Erken ve ilerlemiş mide karsinomlarında tümörün yayılımı diğer organ karsinomları ile benzerdir. Tümör doğrudan invazyon ile mideden çevreye ve mide duvarı katlarında derinlemesine yayılırken bir yandan da komşu organları infiltre eder. Midede mukoza ve submukozada lenf damarları oldukça bol olduğu için hem erken mide karsinomlarında hem de ilerlemiş mide karsinomlarında lenf damarları yolu ile lenf düğümü metastazı sık görülmektedir. Uzak lenf düğümü metastazlarından sol supraklavikular lenf düğümü (Virchow düğümü), sol aksiller (Irish nodülü) ve

umblikal lenf düğümleri (Sister Mary-Joseph nodülü) görülebilir. Venöz yolla olan hematojen yayılım erken mide karsinomlarında nadirken, ilerlemiş mide karsinomlarında hematojen yayılım daha sık olup en sık karaciğer metastazı ile karşılaşmaktadır. Ayrıca akciğer, sürrenal bezler, kemik ve beyine hematojen yayılımlar görülebilir (14,15,18). İlerlemiş mide karsinomlarında periton tutulumu sık görülmektedir, bu direkt invazyon, lenfatik veya hematojen yolla olabilmektedir. Mide karsinomları overlere (Krukenberg tümörü) ve Douglas boşluğuna (Blummer's Shelf = Rektal Raf) metastaz yapabilmektedir, bunun peritoneal boşluk aracılığı ile implantasyon şeklinde olduğuna inanılmaktadır (14,15,18).

Klinik belirtiler

Erken evrelerde belirgin bir semptom vermez; bu dönemde dikkati çekecek tek belirti inatçı hazımsızlık olup vakaların yaklaşık %50'sinde görülür (20). İlk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı konulması arasında ortalama 6-9 aylık bir süre geçer (14,20). Mide kanserlerinin en sık karşılaşılan belirtileri iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybıdır. Bulantı, mide yanması, yemeklerden sonra dolgunluk diğer yakınmalardır. Hastaların 1/3'ü ağrı ile başvurur. Kardial ve pilor çevresinde yerleşen tümörler tıkanmaya yol açarlar, bunlarda disfaji ve kusma görülebilir. Hastalarda gizli kanamaya bağlı olarak anemi görülebilir. İleri evre hastaların yarısında karında palpe edilebilen kitle ele gelir.

Tanı

Günümüzde tanı yöntemlerinin erişmiş olduğu düzeylere karşın mide kanserinin erken tanısında önemli bir aşama sağlanamamıştır. Mide kanseri teşhis edildiğinde %50 metastatik olmaktadır (21).

Erken evredeki tümörlerin yakalanmasında tarama amaçlı endoskopi yapılması önemlidir. Gaitada gizli kan sıklıkla pozitifdir. Mide kanserinin sık görüldüğü Japonya başta olmak üzere bazı ülkelerde endoskopiyle kitle taramaları yapılmaktadır. Japonya'da erken tanı alan vakaların ameliyattan sonra beş yıllık sağkalım oranlarının %90'nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Endoskopi ve endoskopik biyopsi tanıda altın standarttır (20).

Mide kanserinde tanı amacıyla ayrıca direkt grafiler, baryumlu incelemeler, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Mide suyunda malign hücre aranması (sitoloji), yalnızca ilerlemiş mide kanserinde yararlı bir tanı yöntemidir. Pratikte yararı sınırlıdır. Bilgisayarlı tomografi, spiral tomografi ve arterografi gibi yöntemler tümör evrelemesi ve prognoz tayininde kullanılabilir (14,15).

Hastalık rutin tarama yapılmayan çoğu ülkede ve ülkemizde ileri evrelerde saptanabilmektedir. Konvansiyonel radyoloji ile %15 vakanın atlandığı bildirilmiştir (22g14). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Günümüzde geliştirilen endoskopik ultrasonografi yöntemi ile saptanan mide duvarına invazyon derecesi (T evresi) ölçülerek operabilite şansı doğru değerlendirilebilmektedir (14,19,23).

Hastalığın takibinde kullanılan diğer bir yöntem tümör belirteçleridir. Vakaların ortalama %30'unda saptanan karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliği hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir (20). CEA düzeyinin erken hastalık döneminde nadiren arttığı, ileri hastalıkta ise %20-60 vakada yükseldiği bildirilmiştir (24). CA 19-9 ise karbonhidrat yapısında bir antijen olup ilerlemiş mide kanserlerinde yüksek bulunabilir. CA 72-4 gibi başka karbonhidrat antijeni yapısında olan tümör belirleyicilerinde de artma bildirilmiştir (25).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsünde yapılan bir çalışmada CEA ve CA 19-9 düzeyleri 126 mide kanserinde retrospektif değerlendirilmiş ve metastatik mide kanserlerinde CA 19-9 sensitivitesi yüksek, remisyonadaki mide kanserlerinde CA 19-9 spesifitesi yüksek bulunmuştur. Mide kanseri takibinde CA 19-9 daha önemli bulunmuştur (26).

Evreleme

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

Hastalığın evrelemesi ile ilgili halen kullanılan şema 1988 yılında AJCC(American Joint Committee on Cancer) tarafından eski evreleme sisteminin revizyonu ile elde edililen TNM evreleme sistemidir (Tablo 1). Bu sistemde T evrelemesi basitleştirilmiş, N3 kategorisi elimine edilmiştir. Bu sistemin kullanılabilirliği, prognoz ve sağkalım ile korelasyonu birçok çalışma ile açıkça gösterilmiştir (18). Mide kanserlerinde makroskopik, morfolojik sınıflama ilk kez 1926'da Borrmann tarafından yapılmıştır (Tablo 2).

Hastalığın histolojik sınıflamasında çeşitli öneriler olmasına rağmen sıklıkla sağkalım üzerine Lauren sınıflaması yeğlenmektedir (Tablo 3). Lauren sınıflamasında intestinal tip karsinomda en belirgin özellik tümör hücrelerinin oluşturduğu bez yapıları olup, bu tipte müsin sekresyonu az görülür. Tümör çevre dokudan belirgin ve düzgün sınırla ayrılan kitleler oluşturur. Diffüz tipte ise, tümör hücreleri daha küçük ve üniform olup küçük ya da büyük solid kitleler oluşturur. Müsin daha sık görülür veya taşlıyüzük hücreleri biçiminde hücre içi ya da müsin gölleri şeklinde hücre dışındadır. Tümör infiltratif bir büyüme gösterir (15).

Tablo 2: Mide Tümörlerinde TNM Evrelemesi (18)

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Primer tümör saptanamıyor

To: Primer tümöre ait kanıt yok

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

T1: Tümör lamina propria ya da submukozaya infiltre

T2: Tümör muscularis propria'ya infiltre

T3: Tümör serozaya infiltre

T4: Tümör çevresel yapı ve organlara infiltre

BÖLGESEL LENF BEZLERİ (N)

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor

No: Bölgesel lenf bezlerinde tutulum yok

N1: 1–6 bölgesel lenf nodu tutulumu

N2: 7–15 bölgesel lenf nodu tutulumu

N3: 15'den fazla bölgesel lenf nodu tutulumu

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz saptanamıyor

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz

(Supraklavikular, paraaortik, hepatoduodenal, retropankreatik, mezenterik bölgelerdeki lenf nodlarına metastaz uzak metastaz olarak değerlendirilir)

EVRELEME:	EVRE 0	Tis	No	Mo
	EVRE 1A	T1	No	Mo
	EVRE 1B	T1	N1	Mo
		T2	No	Mo
	EVRE 2	T1	N2	Mo
		T2	N1	Mo
		T3	No	Mo
	EVRE 3A	T2	N2	Mo
		T3	N1	Mo
		T4	No	Mo
	EVRE 3B	T3	N2	Mo
		T4	N1	Mo
	EVRE 4	T4 N2 Mo ya da herhangi T ve N'de M1		

Tablo 3: Mide Tümörlerinde Borrmann Makroskopik Sınıflaması

Borrmann Tip 1: 2cm'den büyük polipoid, karnabahar şeklinde lezyon. Kitle üzerinde ülserasyon yok.

Borrmann Tip 2: Molar diş görüntüsünde mukozadan kabarık kitle üzerinde derin ülserasyon

Borrmann Tip 3: Benign ülser görüntüsünde, 2cm'den büyük, derin yanardağ krateri şeklinde kenarları kalkık tabanı infiltrate lezyon.

Borrmann Tip 4: Yaygın infiltran lezyon (linitis plastica)

Tablo 4: Mide Tümörlerinde Lauren'in Histolojik Sınıflaması

1-İntestinal tip

2-Diffüz tip

3-Sınıflandırılmayanlar (miks tip)

Prognostik faktörler

Mide kanserlerinde genellikle sağkalım kısadır. Geniş bir seride 20000'i aşkın hasta incelenmiş ve beş yıllık sağkalım %8 bulunmuştur (17,27).

Mide kanserinde prognozu belirleyen faktörlerin başında hastalığın evresi gelir (14,20,). Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Ancak olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Genellikle evre I hastalarda beş yıllık sağkalım %90-100 arasında olmakta iken, evre IV hastalar için bu oran %10'u aşmamaktadır (27). Mide kanserleri erken evrede yayılım gösterdiğinden dolayı beş yıllık sağkalım oranı %10'dan azdır (10).

Prognostik faktörlerin en önemlisi lenf bezleri tutulumu ve seroza invazyonudur. Tümörün histopatolojik türü de bir prognostik faktördür. Lauren sınıflamasına göre intestinal gruba giren tümörlerde prognoz diffüz türe göre daha iyidir. Ayrıca anöplid tümörlerin prognozu daha kötüdür (14,18,20).

İlerlemiş mide kanserli, küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda prognozu etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karaciğere metastaz varlığı, serum bilirubin seviyesi, asit varlığı, zayıflama, anemi gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumu gibi faktörlerdir (14,18).

Tedavi

Mide kanseri tedavisinde ana kural, yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde adjuvan tedavilerin eklenmesidir (20). Hastaların %80 kadarı opere edilmekle birlikte küratif rezeksiyon oranı %31–61 olarak bildirilmektedir (28). Küratif rezeksiyonu takiben beş yıllık sağkalım %30–40 kadardır (28). Palyatif rezeksiyonu takiben medyan sağkalım 5–6 ay olup, hastaların çok azı 2 yıl yaşar (29).

Erken evre mide kanserinde küratif tedavi seçeneği total veya subtotal gastrektomidir. Lokal ileri evre veya metastatik hastalarda küratif cerrahi tedavi şansı yoktur. Kardial ve gastroözefagial bölgedeki proksimal lezyonlarda tutulmuş ösefagus bölgesi rezeksiyonu ile birlikte total gastrektomi önerilmektedir. Distal lezyonlarda distal subtotal rezeksiyon önerilir. Eğer tümör yaygın, diffüz infiltratif tip ise veya

midgastrik bölgedeysse total gastrektomi yapılır (29). Cerrahide bir diğer prensip, tümör etrafında 6 cm'lik normal mide duvarı bırakarak rezeksiyon yapmaktır. Karaciğer, 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 lokal-rejyonel rekürrensi azaltmaktır. Üst abdomen organlarının ışın hassasiyeti radyoterapiyi sınırlandıran en önemli faktördür. Ayrıca adenokanserler ışına orta derecede hassastır. Radyoterapiyi savunanların temel dayanağını ise otopsi serilerinde %80 vakada hastalığın lokal (submukozal, subserozal) yayılımının saptanması ve buna bağlı ölüm olmasıdır (14,18,19).

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

Adjuvan tedavi metastazı olmayan hastalara, tüm tümör dokusunun küratif rezeksiyonla çıkarılmasını takiben uygulanan tedavidir. Mide rezeksiyonlarından sonra sağ kalım oranlarının %5–30 arasında değişmesi adjuvan kemoterapi uygulamasını gündeme getirmiştir (30). 1957'lerde başlayan denemelerde ilk kez tiyotepa kullanılmış ancak başarı elde edilememiştir. İkinci deneme 1967 yılında fluorodeoksiuridine (FUDR) ile postoperatif ilk üç gün uygulanarak yapılmış, bu çalışma da anlamlı sonuç vermemiştir (19). İlk olumlu sonuçlar 5-fluorourasil+Metil CCNU (5-FUMe) kombinasyonu ile sağlanmıştır (19).

İngiliz MAGIC çalışmasında 503 rezeke edilebilir mide kanserli hastalarda tek başına cerrahi tedavi ile cerrahi öncesi ve sonrası ECF verilen grublar karşılaştırılmıştır. ECF kolunda ortanca sağkalım süresi yalnız cerrahi koluna göre

anlamli olarak daha uzun tesbit edilmiştir. Bu çalışmayla ECF 'nin hasta sağkalımını artıran güvenilir bir neoadjuvan tedavi kombinasyonu olduğu gösterilmiştir (31).

Radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+)/ yakın olan olgularda lokal nüks yüksektir. Tedavi başarısını artırmak üzere Adjuvant kemotadyoterpi uygulamalarının etkinliğini değerlendiren en geniş hasta serisine sahip olan intergrup 0116 çalışmasıdır. İntergrup 0116 çalışmasında küratif rezeksiyon uygulanmış Evre IB-IV 556 mide karsinomlu olgu randomize edilerek ameliyat sonrası kemoterapi+kemoradyoterapi alan grup yalnızca cerrahi uygulanmış grupla karşılaştırılmıştır. Genel ve hastalıksız sağkalım oranları kombine tedavi kolunda daha yüksektir (27 aya karşın 36 ay). Sağkalım avantajı nedeniyle adjuvant kemotadyoterpi tedavisi standart uygulama halini almıştır (32).

Metastatik mide kanserinde monokemoterapiler ve kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Monokemoterapiler etkinlik açısından oldukça sınırlıdır. Sık olarak 5-FU monoterapide tek veya kalsiyum lökoverin (LV) ile kombine olarak kullanılmaktadır. İrinotekanla yapılan monoterapide %25 yanıt oranı bildirilmiştir (27). Tek ajan tedavileri içinde en etkili ajan mitomisin-C gözükmektedir. İkinci ve üçüncü sırada 5-FU ve adriamisin gelmektedir (28). Son zamanlarda sisplatinin de etkili bir ajan olduğu ortaya konmuştur (33). Metastatik mide tümörlerinde, 5-FU'in tek ajan veya LV ile kombine kullanımı sık yapılan bir uygulamadır. 5-FU+LV kombinasyonunun metastatik hastalıkta %38 yanıt oranı bildirilmiştir (34). Metastatik mide tümörlerinde tek ajan olarak ayrıca, trimetraksat, triazinat, etoposid denenmiş ancak hiçbirisiyle istenen yanıt düzeyine ulaşılamamıştır.

Diğer solid tümörlerde olduğu gibi metastatik mide kanserlerinde de kombine kemoterapilerle daha başarılı olabileceği düşünülerek kombine rejimlere yönelinmiştir. Kombine rejimlerde sisplatin içeren tedavi şemalarının diğerlerine göre daha iyi cevap oranları olmaktadır. Sık olarak EAP (Etoposid+Doksorubisin+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 (35-39).

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 (40).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 (41). Dosetaksel, sisplatin içeren faz II bir çalışmada cevap oranı % 37 ve genel sağkalım süresini 9 ay olarak tesbit edilmişler. Fakat %79 gibi yüksek oranda grade 3-4 nötropeni izlenmiştir (42). 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 karşın %25). Fakat DCF kolunda %95 oranında kemik iliği toksitesi gözlenmiştir (43).

Mide kanserlerinde mevcut KT şemalarıyla %50-70'lere varan cevap oranları bildirilmesine rağmen, çoğunlukla parsiyel cevap söz konusudur ve yaşam sürelerinde belirgin uzama gözlenmemiştir. Randomize çalışmalarında sonuçları tartışmalıdır ve kullanılan protokollerin birbirine kesin üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumda yeni ilaçların denenmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesi gündeme gelirken hedefe yönelik tedavi ajanlarının KT kombinasyonlarına eklenmesi ile etkinliğinin arttığını gösteren faz II çalışmaları vardır. Anjiogenez inhibitör olan bevasizumab (anti-vasküler endotel büyüme faktör)+ irinotekan+ sisplatin kombinasyonu kullanılan faz II çalışmada cevap oranı %46 ve genel sağkalım 12 ay olarak bulunmuştur (44). 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. İmmünolojik ajanlar, tek başlarına veya diğer KT ajanlarıyla birlikte hem ilerlemiş hastalığın tedavisinde, hem de kombine tedavinin bir parçası olarak adjuvan amaçlı mikroskobik rezidüel hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu amaçla BCG, BCG hücre duvarı süspansiyonları, rTNF alfa, OK-432, interferon, IL-2, levamisol, bestatin gibi bir çok ajan kullanılmaktadır (45-47). Ancak bu çalışmaların çoğunda hasta sayısı azdır ve yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur.

Epirubisin

Epirubisin (4-epiadriamisin) Streptomyces peacetius'tan elde edilen antrasiklin türevi bir antibiyotik olan doksorubisinin (adriamisin) 4-hidroksi epimeridir. Gerek daunorubisin, gerek doksorubisin gerekse de epirubisin 4 halkalı aglikan bir kısım ile ona glikozid bağı ile bağlanmış bir amino şeker olan daunozaminden oluşur. Etkilerini sadece hücre membranında değil, bizzat hücre içinde de göstererek hücre büyümesini inhibe eder ve hücre ölümüne yol açar.

Ayrıca nükleotid ve proteinler arasındaki bağlantıyı kırdığı gibi, DNA sarmalının bağlarının açılmasına da neden olur. Kanser hücreleri, muhtelif ajanlar tarafından hücre ölümüne neden olabilecek, intrasellüler enzimlerin inhibisyonuna rağmen büyümeye devam ederler. Antrasiklinler bu direnci muhtemelen topoizomerazları inhibe ederek kırarlar (42). Antrasiklinlerin etkisi; hücre membranında deformasyon, DNA interkalasyonu, DNA-protein ilişkisinin kırılması ve topoizomeraz inhibisyonu mekanizmaları ile olmaktadır.

Epirubisin büyük oranda karaciğerde metabolize edilir ve safra içinde salgılanır. Metastatik mide kanserli hastalarda 5-FU ve sisplatin ile 5-FU ve sisplatin kombinasyonuna epirubisin eklenmesiyle yapılan randomize bir çalışmada Epirubisin eklenen kombinasyonun sağ kalımda önemli bir faydalanım söz konusudur (48).

Epirubisin ya da adriamisinin en belirgin yan etkisi, kardiyotoksisite ve myelotoksisitedir (Lökopeni, trombositopeni, anemi). Bunun dışında stomatit, bulantı-kusma, enfeksiyon ve hemorajik sistit bildirilen diğer yan etkilerdir.

Prelinik çalışmalarda, epirubisinin doksorubisine göre daha az toksik olduğu gösterilmiştir(49). Bunun nedeni şöyle açıklanmaktadır: Epirubisin doksorubisine göre daha az kalbde birikir. Epirubisin kalp sarkolemma vezikülünde Na-Ca değişimini doksorubisine göre daha az inhibe eder. Epirubisin, mitokondriyuma daha az zarar verir ve kardiyak endojen respirasyonunu doksorubisinin yarısı kadar inhibe eder.

Bulantı, her iki ilaçta da daha az gözlenmekte olup epirubisin için ciddi değildir. Alopesi adriamisin kullananlarda daha ciddi olup, her iki ilaç için de muhtemeldir.

Epirubisin daha önce doksorubisin veya daunorubisin gibi diğer antrasiklinlerin maksimum kümülatif dozları ile tedavi görmüş şahıslarda, RT veya diğer KT ilaçların yol açtığı ağır kemik iliğinde basılanma saptanan hastalarda halen veya daha önce kalp fonksiyonlarında bir bozukluk belirlenmiş olanlarda kontrendikedir.

Epirubisin için belirli bir doz aralığı ve şeması belirtilmemiştir. Haftalık ve aylık uygulamaları vardır. 20 ile 90 mg/m² dozunda uygulanmaktadır. 10 ve 50 mg flakonları bulunmakta ve serum fizyolojik ya da %5 dextroz içinde 30 dk. infüzyonla uygulanmaktadır.

Urasil Tegafur (UFT)

5-FU mide kanseri için major KT ajan olarak geniş bir şekilde kullanılmaktadır. 5-FU' nun oral formu intravenöz (iv) infüzyon formuna alternatif olarak kullanılmaktadır.

İlk geliştirilmiş oral floroprimidin olarak günümüzde kullanılmaktadır. UFT; Urasil ve tegafur (1-[2-tetrahydrofuranyl]-5FU) kombinasyonundan oluşmuştur. Urasil/tegafur molar oranı 5-FU' nun anti tümör aktivitesini artırmak ve toksisitesi azaltmak için geliştirilmiştir (50). Tegafur, 5-FU'nun ön ilacı olup uzun süre kanda 5-FU konsantrasyonunun devamlılığını sağlamak için üretilmiştir (51). Tegafur karaciğerde sitokrom p450 sistemiyle nonspesifik olarak 5-FU' ya dönüşür. Tümör dokusunda ise bu dönüşüm timidin fosforilaz ile meydana gelir. Antitümör etkisi 5-FU ile olmaktadır. 5-FU, hücre içinde birçok sitotoksik ajana dönüşerek timidilat sentezini inhibe ederek hassas hücrelerde DNA, RNA sentezini bozarak apoptozu başlatarak hücre ölümüne neden olur. Tegafurun başlangıç klinik çalışmalarında subterapotik intravenoz dozlarda bile ishal bulantı kusma ve sanral sinir sistemi (huzursuzluk, sersemlik) bulgularından dolayı çalışmalara ara verilmiştir. Oral formunun tam ve hızlı bir şekilde emilmesi ve oral olarak verildiğindeki terapotik indeksinin daha iyi olduğu için çalışmalara devam edilmiştir.

Tegafur'a Urasil'in eklenmesi ile UFT geliştirildi. Urasil 5-FU'yu metabolize eden dihidroprimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi için doğal bir substrattır. Urasil bu enzime yarışmalı bağlanarak 5-FU klirensinde düzenleyici rol oynamaktadır (52). Bu durum 5-FU' nun kan düzeyinin yüksekliğinin devamlılığını sağlar. Ratlarda yapılan bir prelinik çalışmada urasil'in tegafur'la birlikte kullanımının tegafur'un antitümör

etkinliğini artırdığı optimal molar oranını urasil/tegafur 4/1 olarak bulunmuştur (53). UFT ile tek başına Tegafur'un normal doku, kan dolaşımı ile tümör dokusunda 5-FU konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı farmokokinetik çalışmalarda, UFT'nin tek başına tegafur'a göre tümör dokusunda 5-10 kat daha yüksek 5-FU konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (53).

İlk yapılan çalışmalarda UFT'nin günlük 2 ya da 3 bölünerek 400-600 mg gün olarak uzun dönem kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ki gözlenen toksiseler hastaların %25-36 de kilo kaybı, bulantı, ishal, stomatit, hiperpigmentasyon, kemik iliği baskılanması ve baş dönmesi şeklinde olmuştur.

Kolon, mide ve akciğer kanserlerinde cevap gösterilmiştir. İki büyük randomize faz 3 çalışmada (54,55) oral UFT ve LV (UFT 300mg/m²/gün ve LV 75 veya 90mg/m²/gün 28 gün) ile iv 5-FU ve LV (5-FU 425mg/m²/1-5 gün ve LV 20mg/m²/1-5 gün 28 gün) (Mayo rejim) ile karşılaştırıldı. Bu çalışmalara benzer bir randomize çalışmada 5-FU, Mayo rejim ve kapesitabin karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda iki tedavi arasında progresyon zamanı, cevap oranında ve sağ kalımda istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte UFT'nin 5-FU'da görülen nötropenik ateş ve belgelenen enfeksiyon açısından daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte UFT'de daha az bulantı ve kusma görülmüştür. Kapesitabin ve 5-FU' nun aksine UFT tedavisinin el ayak sendromunun önemli bir nedeni olmadığı gösterilmiştir. Bu durumun DPD inhibisyonu ile 5-FU katabolitlerinin üretiminin azaltması ile ilişki olduğu gösterilmiştir. UFT'nin aynı zamanda baş boyun kanserleri için sisplatin ile kombine çalışmaları ve üst gastrointestinal karsinomlar için sisplatin, doksorubsin yada mitomisin c ile kombinasyon çalışmaları yapılmıştır (53).

UFT'nin Urasil (224mg) ve Tegafur(100mg) içeren kapsülleri bulunmaktadır. Sabah ve akşam eşit dozlara bölünerek yemekten bir saat sonra alınması önerilmektedir.

Sisplatin

Sisplatin onkolojide çok yaygın kullanım alanı olan ilaçlardan biridir. Kombine kemoterapilerde özellikle over, akciğer ve testis tümörlerinin tedavisinde geniş kullanım alanı varken, mesane, baş-boyun, serviks, osteosarkom ve nöroblastom gibi tümörlerde de palyatif amaçlı kullanılmaktadır.

Sisplatin DNA çift sarmalına kovalent bağlanarak DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek hücre replikasyonunu önler. Bazı sistemlerde yüksek doz cisplatin apoptoza yol açarken, düşük dozları G2'de blokla sonuçlanır.

Sisplatin, mide kanserlerine etkili bir ajandır ve sisplatin içeren kombinasyon rejimlerinin yüksek cevap oranına sahip olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (56).

Sisplatinin farmakokinetiğinde çok bireysel değişiklik vardır ve ilaç çok değişik dozlarda verilebilir. Standart intravenöz uygulamada cisplatin vücutta çok geniş bir alanda dağılır, beyin omurilik sıvısına geçemediği halde, total sisplatin plazma klirensi bifaziktir. Başlangıç yarı ömrü 25-49 dakika iken son yarı ömrü 58-73 saattir. Sisplatin nonenzimatik olarak bir veya iki inaktif metabolitine dönüşür ve bunlar (%90) plazma proteinlerine bağlanır. Bu metabolitler böbrek, karaciğer ve barsaklarda yüksek konsantrasyonda bulunur. Sisplatin karaciğerde metabolize edilir ve ilaç enterohepatik resirkülasyon gösterir. Başlıca atılım yolu böbreklerdir ve böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarı gerekir veya verilmez. Böbrek toksisitesini azaltmak için ilaç bol mayi ile birlikte verilmelidir, ayrıca mannitol, KCI'lü mayi ve furosemid eklenmesi önerilmektedir (57) .

Sisplatinin genel yan etkileri; bulantı-kusma, renal disfonksiyon ve orta-ciddi periferik nöropatidir. Doz kısıtlayıcı yan etkiler ise myelosupresyon ve ciddi nöropatidir (57).

Sisplatin; 10, 50, 100 mg'lık flakonlar şeklinde bulunur., Kullanım dozu kemoterapi protokolüne göre değişir. İlaç verilmeden önce bol hidrasyon yapılır, %20 mannitol sonrasında ise furosemid ve KCI verilir (57).

Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1)

Kanser hücrelerini sağlıklı hücrelerden ayıran birçok fenotipik özellikleri vardır. Sıklıkla proliferasyon hızları yüksek, apoptozları düşüktür. Yapısal olarak bazal membrana yerleşme ve metastaza yol açma yetenekleri vardır (58). Kanser hücrelerinde aynı zamanda genomik instabilite görülür. Bu özellik, kromozom kırılmalarına ve yeniden oluşmalarına, yeni onkogen füzyonlarına yol açmalarına, tümör baskılayıcı genleri etkisiz hale getirmelerine, ilaç direnci genlerini çoğaltmalarına ve zaman içinde daha malign ve ilaçlara dirençli hale gelmelerine

olanak vermektedir. Kısaca, genomik instabilite tümörün progresyonunu sağlayan önemli bir özelliktir. Genomik instabilite durumuna geçmek için, kanser hücresi DNA'nın zarar görmesini tolere etmelidir.

Genomik instabilite kazanan kanser hücresinin özelliklerinden birisi de DNA onarımının bozulmasıdır. DNA onarımının bozulması, kromozom kırılması ve mutagenез oranının artmasını sağlar, ancak bunun karşılığında kanser hücresi DNA hasarına daha duyarlı hale gelir. Tümörlerin iyonize radyasyon ve KT daha duyarlı ya da dirençli olması, DNA onarım yolundaki bozukluk sorumlu olabilir.

Kanser hücrelerinde altı majör DNA onarım yolundan biri bozulabilir. Deneysel çalışmalar bu yolların birbiri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunlar, baz eksizyon onarımı (base excision repair, BER), nükleotid eksizyon onarımı (nucleotide excision repair, NER), mismatch onarımı (mismatch repair, MMR), homolog rekombinasyon (homologous recombination, HR), non homolog uç birleştirme (non-homologous endjoining, NHEJ) ve translezon DNA sentezidir (translesion synthesis, TLS).

BER Onarımı: Hasar gören bazların ya da tek sarmal kırıklarının onarım işlevini görmektedir. Bazların spontan deaminasyonu ya da hidrosilasyonu yoluyla ve normal metabolizma ya da sigara, oksidize kimyasallar ya da çevresel stresler tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerine bağlı nükleotid oksidasyonu yoluyla oluşan hasar görmüş bazlar ve tek sarmallı DNA kırık bölgelerini tamir eder (59).

MMR Onarımı: Replikasyon hatasına bağlı olarak yanlış eşleşen nükleotidleri uzaklaştırır. Örneğin, platin ajanlarının oluşturdukları gibi DNA eklenme ürünlerinin belirlenmesi ve onarımında görev yapar. Bozukluğunda DNA çapraz bağlayıcılara duyarlılık (örneğin, mitomisin C) artmıştır (60).

HR Onarımı: Çift sarmal DNA kırığı onarımında görev almaktadır. Bozukluğunda DNA çift sarmal kırıklarına duyarlılık söz konusudur. Örneğin, etoposid, bleomisin, iyonize edici radyasyon gibi (60).

NHEI Onarımı: Çift sarmal DNA kırığı kullanılan başka bir işlemdir. HR'ye benzer bir biçimde, bu yol, iyonize edici radyasyon, bleomisin, topoizomeraz toksinleri ve antrasiklinler gibi çift sarmal DNA kırıkları oluşumuna yol açan ajanlara yanıtta önemlidir (60).

TLS Onarımı: Timin dimerleri ve büyük kimyasal eklenme ürünlerini hedef alan başka bir mekanizmadır. Bozukluğunda DNA eklenme ürünlerine duyarlılık vardır (60).

NER çoğunlukla dış kaynaklar nedeniyle oluşan ve DNA heliksi biçimini bozarak normal baz eşleşmesini engelleyen çeşitli lezyonlar üzerinde etkilidir. NER' in temel fonksiyonu, örneğin UV nedeniyle oluşan primidin dimerleri gibi hasarların uzaklaştırılması gibi görünmektedir. Bu yol, platin eklenme ürünü oluşturan kemoterapi ajanlarına direnç kazanma açısından da özellikle önemli olabilir. NER yolunun elemanları arasında, XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF ve XPG(Kseroderma pigmentozum grup a-f,g), ERCC1 proteinleri vardır. Diğer DNA onarım yolları açısından bu proteinler zarar gören nükleotidlerin belirlenmesi ve kesilmesinde görev yapar ve zarar gören DNA ipliğini yeniden sentezler ve bağlarlar. Bu şekilde RNA polimeraz II' nin ilerlemesini engelleyen hasarların onarılmasını sağlar. Ökaryotik NER' in iki ana kolu vardır: Transkripsiyonla birlikte onarım ve global genom onarımı. Global genom onarımı, tüm genomun rastgele olarak hasar açısından taranması şeklinde yavaş bir işlem iken, transkripsiyonla birlikte onarım yüksek özgünlükte ve verimliliktedir.

Majör DNA onarım yollarının bozuk olduğu düşünülen kalıtsal hastalıklar vardır. Fanconi anemisinde NER, HR ve TLS onarım sistemlerinin koordinasyonunun bozuk olduğu düşünülmektedir (54). Kseroderma pigmentozum hücrelerinde NER yolu bozuktur. Turcot Sendromu olan çocuklarda ve herediter nonpolipozis koliye bağlı kolorektal kanserli erişkinlerde MMR bozukluğu tespit edilmiştir (59).

ERCC1, NER yolunda yer alan bir eksizyon nükleazıdır. Bu yolda ki 16 proteinden biridir. ERCC1, XPF (kseroderma Pigmentozum grup F) ile bir heterodimer oluşturarak NER yolunun basamaklarına son olarak katılmaktadır. ERCC1 hasarlı lezyonun 5' ucuna XPF de lezyonun 3' ucuna yerleşerek 24–32 nükleotidli lezyonu kesilmesini sağlar ve DNA polimeraz II ile yeni ipliğin oluşmasına izin verir. Sancar ve Reardon yaptığı çalışmalar 5' eksizyonun DNA-platin hasarı için spesifik olduğunu göstermiştir (61). Bu basamak DNA hasar tamiri için sınırlayıcı olduğu düşünülmektedir. ERCC1 geni 19. kromozomda lokalize ve yaklaşık 15 KB genomu ve 10 eksona sahiptir. 32.5 kDa ağırlığında 297 amino asit oluşan proteini kodlar.

ERCC1'in C terminal parçası XPF ile birleşerek, stabilize olmasını ve DNA'ya bağlanarak endonükleaz aktivite göstermesiyle ilişkisi olduğu düşünülmektedir (62).

Fonksiyonel ERCC1 yaşam için esansiyeldir. ERCC1'den yoksun fareler doğar doğmaz ölmektedir. Fare modellerinde normal ERCC1 fonksiyonu; normal yaşlanma, beyin gelişimi, immünglobulin fonksiyonları için gerekli olduğu ortaya konmuştur. ERCC1'den yoksun hücrelerin hücre kültürlerinde yaşamasını devam ettirmesi çok zordur. Bu genin henüz tanımlanmamış birçok biyolojik yollarda önemli fonksiyonları olabileceği düşünülmektedir.

Deneysel çalışmalar platin-DNA hasar tamiri için gerekli olduğunu göstermektedir. Çin Hamster over hücrelerinde; defektif olan ERCC1, transfeksiyonla yenilenince sisplatin-DNA hasarını tamir edebilir duruma gelmişlerdir (63). İnsan over kanser hücreleri yüksek oranda ERCC1 mRNA sentez ederek platin kökenli ilaçlara direnç gösterirler (64). Bu hücrelere ERCC1'i azaltan ilaçlar verildiğinde veya transfeksiyonla ERCC1 aktivatör inhibe edildiğinde, sisplatin-DNA hasar tamiri inhibe olmakta ve platinlere daha hassas hale gelmekte (65). ERCC1'in ekspresyonun kontrolü diğer NER yolundaki 16 proteinle birlikte olduğu düşünülmektedir (66). Tüm proteinlerin birlikte ekspresyonun arttığı ve azaldığı düşünülmektedir. Ekspresyonu Aktivatör protein 1 tarafından artırılmakta fakat yapımını azaltan faktörler araştırılmaktadır (66).

ERCC1'in ekspresyonun değerlendirilmesi 2 yöntemle yapılmaktadır. Taze dokudan alınan örneklerden PCR ile ERCC1 mRNA'sının ölçülmesidir. Diğer yöntem ise parafin bloklarının Anti-ERCC1 klon 8F1 antikoru ile immunhistokimyasal olarak nükleer ERCC1 proteinin boyanarak gösterilmesine dayanmaktadır (67,68).

ERCC1 proteinin immunhistokimyasal boyanması ve PCR ile mRNA düzeyinin ölçüldüğü akciğer, kolorektal, over, mesane, mide kanserli hastalarla yapılan klinik çalışmalarda ERCC1'in prediktif önemi araştırılmaktadır. Lee ve arkadaşlarının sisplatin tedavisi alan küçük hücreli akciğer kanserli 77 hastayla ERCC1 ekspresyonun immunhistokimyasal incelendiği çalışmada; ERCC1 ekspresyonu negatif ve pozitif hastaların genel sağkalımları arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Fakat cevap oranları arasında fark anlamlı bir ilişki tesbit etmemişlerdir (67). Azuma ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada sisplatin içeren tedavi alan küçük

hücreli olmayan akciğer kanserli 67 hastada PCR ile ERCC1 mRNA düzeyi ile progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkisini araştırmışlardır. ERCC1 ekspresyonu olmayan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım anlamlı olarak uzun olduğunu tespit etmişlerdir. ERCC1 ekspresyonunun olması Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli platin tedavisi alan hastalarda negatif bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (68).

Shirota ve arkadaşları 5-FU ve oxaliplatin tedavisi alan 50 metastatik kolorektal kanserli hastada ERCC1 mRNA düzeyinin genel sağkalım ilişkisini araştırmışlar. Düşük ERCC1 mRNA düzeylerin genel sağkalım arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir. Fakat cevap oranı açısından ilişki tespit etmemişlerdir (69).

Steffensen ve arkadaşları sisplatin içeren KT alan 159 over kanserli hastayla yaptıkları çalışmada Düşük ERCC1 mRNA düzeyli hastaların genel sağkalımını anlamlı olarak uzun tespit etmişlerdir. ERCC1'i platin tedavisi dencini gösteren bir belirteç olduğunu bulmuşlardır (70).

Belmunt ve arkadaşları platin bazlı tedavi uygulanan ileri evre mesane kanserli 57 hastada ERCC1 mRNA düzeyinin cevap ile ilişkisini araştırmışlar. ERCC1 ekspresyonu düşük hastalarda sağkalım açısından yüksek olanlara göre anlamlı fark olduğunu gözlemlemişlerdir (71).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2000-Aralık 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümüne başvuran 29 metastatik mide kanserli olgu alındı. Hastaların tümünde histopatolojik olarak kanıtlanmış mide kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş ölçülebilir metastaz bölgeleri vardı. Çalışmada, birinci ve ikinci sıra tedavi olarak Epirubisin, Sisplatin, UFT (ECU) alan 20 metastatik mide kanseri hastası tedavinin etkinliği açısından değerlendirilirken, ERCC1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için ise sisplatin+irinotekan (Cİ) ve sisplatin+5-FU+folinik asid (CFUFA) alan hastalar da çalışmaya eklendi. Bu hastalarla birlikte sisplatin bazlı KT alan toplam 29 hastanın patoloji parafin blokları immunhistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyonu için değerlendirildi.

Hasta Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalarda kabul kriterleri; histopatolojik olarak kanıtlanmış mide karsinomu, küratif cerrahi girişim uygulanıp lokal yada uzak nüks gelişen veya ilk başvuruda metastatik hastalığı olan hastalar, 18-75 yaş arası olması, performans statusu ECOG'a göre 0-2 olanlar, kardiyak ağır sorunu olmayan hastalar (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi gibi), böbrek fonksiyonları (serum kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl, kreatinin klirensi ≥ 60 ml/dk) ve karaciğer fonksiyonları (serum bilirubin $\leq 1,6$ mg/dl) normal olan hastalar, kemik iliği fonksiyonları normal olanlar (lökosit $\geq 4 000/\mu\text{L}$, trombosit $\geq 100 000/\mu\text{L}$), en az bir ölçülebilen lezyonu

olan hastalar, daha önce sisplatin içeren kemoterapi rejimi kullanmamış hastalar çalışmaya alındı.

Protokol Dışı Bırakılma Kriterleri

Hamile veya emziren hastalar, daha önce mide kanseri için sisplatin içeren kemoterapi rejimi kullanmış olanlar, ölçülebilen lezyonu olmayanlar, ikinci bir malignitesi bulunanlar, ciddi sistemik hastalığı olanlar, kemoterapi alamayacak derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, ağır kardiyak sorunu olanlar, renal fonksiyonları bozuk olanlar, ilgili ilaçlara karşı alerjik reaksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca patoloji preparatlarına ulaşamayan ve onkoloji polikliniğinde takipleri olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kemoterapileri hastalara ayaktan, KT uygulama ünitesinde verildi. KT öncesi bütün hastalara tam kan sayımı, total biyokimya tahlilleri yapıldı. Her kür öncesi hastalar performans durumu açısından ve yan etkileri açısından değerlendirildi. Uzamış nötropeni, ciddi trombositopeni, ciddi bulantı–kusma gibi grade3-4 yan etkilerde dozlar %25 azaltıldı veya tedavi kesildi.

Hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi (Tablo 5) (18).

Hastalarda gelişen yan etkiler NCI/NIH (National Cancer Institute / National Institutes of Health) ortak toksisite kriterlerine göre belirlendi (Tablo 6). 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 Şeması

İlaç dozları vücut yüzey alanına göre hesaplandı. Sisplatin 60 mg/m² 1. gün, iki saatlik infüzyon, Epirubisin 50mg/m² 1. gün bir saatlik infüzyon, UFT 300 mg/m²-14 gün oral olarak üç hafta ara ile altı küre tamamlanacak şekilde verildi. UFT ‘i tolere edemeyen 3 hastaya 5-FU 500mg/ m² iv puse 1. ve 8. gün verildi. Doz modifikasyonu olarak; grade 4 nötropeni ve grade 3-4 diare görülen hastalarda ilaç dozları %25 azaltılarak verildi.

Sisplatin Uygulanması

Sisplatin verilmeden önce nefrotoksideen 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 içerisinde 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. Sisplatin verilirken serum şişesi ve serum seti ışıktan korundu.

Epirubisin Uygulanması

Sisplatin verilmesini takiben epirubisin 150 cc %5 dekstroz içine konularak 30 dakika iv infüzyon şeklinde verildi. Epirubisin verilirken serum şişesi ve serum seti ışıktan korundu.

UFT Uygulanması

Hesaplanan UFT dozu sabah akşam eşit doza bölünerek 1- 14 gün oral yolla verildi. Takibinde 7 gün ara verildi.

5-FU Uygulanması

Epirubisin verilmesini takiben iv bolus olarak verildi.

Tablo 5. ECOG Performans Skalası

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

Tablo 6. B NCI/NIH Ortak Toksikite Kriterleri

Etkilenen Sistem	DERECELER				
	0	1	2	3	4
GASTROİNTESTİNAL					
Bulantı	yok	Yiyebiliyor	Oral alım anlamlı ölçüde azalmış	Anlamlı alım yok	
Kusma	yok	24 saatte 1 episod	24 saatte 2-5 episod	24 saatte 6-10 episod; veya IV sıvı gereksinimi	24 saatte >10 episod veya parenteral sıvı gereksinimi
Diyare	yok	Tedavi öncesine göre günlük dışkılama sayısında 2-3 artış	Günlük dışkı sayısında 4-6 artış, veya gece dışkılama veya hafif kramp	Günlük dışkı sayısında 7-9 artış veya inkontinans veya şiddetli kramp	Günlük dışkı sayısında ≥10 artış veya veya gros kanlı diyare veya parenteral destek
Stomatit	yok	Ağrısız ülserler, eritem, veya lezyonsuz hafif ağrı	Ağrılı eritem, ödem, veya ülserler, ama yiyebiliyor veya yutabiliyor	Ağrılı eritem, ödem, veya ülserler ve yemek yiyemiyor	Parenteral veya enteral destek gereksinimi

	DERECELER					
	BİRİM	0	1	2	3	4
KAN / KEMİK İLİĞİ						
WBC	10 ⁹ /L	≥ 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
PLT	10 ⁹ /L	Normal	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	< 25.0
Hb	g/dL	Normal	10.0 - normal	8.0 - 9.9	6.5 - 7.9	< 6.5
Granülositler / Bant	10 ⁹ /L	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Lenfositler	10 ⁹ /L	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
KARACİĞER						
Bilirubin		Normal	-	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	> 3.0 x N
Transaminazlar (SGOT, SGPT)		Normal	≤ 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	> 20.0 x N
Alkali fosfataz veya 5'Nükleotidaz		Normal	≤ 2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	> 20.0 x N
BÖBREK/MESANE						
Kreatinin		Normal	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 - 6.0 x N	> 6.0 x N
Proteinüri		-	1+ or < 0.3 g% or < 3g/L	2 - 3+ or 0.3 - 1.0 g% or 3 - 10 g/L	4+ or > 1.0 g% or > 10 g/L	nefrotik sendrom

İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi

Vakaların formalinle fiske, parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler poli L-lizin kaplı lamlara alındı. Pozitif kontrol olarak tonsilden alınan biyopsiler kullanıldı. Kesitler etüvde 60° C'de 1 saat bekletilerek deparafinizasyon sağlandı. Ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden (%99, %96, %70) geçirilerek distile suda yıkandı. Antijen retrieval (geri kazanımı) işlemi için kesitler pH:6'da 10 nM sitrat tampon içerisine konularak mikrodalga fırında 20 dk boyunca 700 watt ısıya tabi

tutuldu. Daha sonra preparatlar 20 dk oda ısısında soğumaya bırakıldı. Sonra aynı işlem tekrarlandı. Oda ısısında soğutulmuş olan preparatlar %0.3 hidrojen peroksit ile 10 dk muamele edilerek peroksidaz blokajı yapıldı. Kesitler fosfat ile tamponlanmış salin solüsyonunda (PBS) yıkandı.

Oda sıcaklığında anti-ERCC1 (1:100; clone 8F1; Neomarkers, Fremont, CA, USA) primer antikoru ile 30 dk inkübe edildi. Streptavidin-Biotin immünperoksidaz boyama için biyotinylated anti-mouse ve anti-rabbit immünglobulin 10 dakika uygulandı. Kesitler PBS ile yıkandıktan sonra Streptavidin peroksidaz konjugatı ile 10 dakika muamele edilip tekrar PBS'de yıkandı. On dakika diaminobenzidin (DAB) kromojen uygulandı ve deiyodize su ile yıkandıktan sonra Mayer hematoksilen ile kontrast boyama uygulandı. Ardından yıkanan preparatlar balsam damlatılıp lamel ile kapatıldı.

İmmunhistokimyasal Değerlendirme

Preparatlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme aynı patoloji uzmanı tarafından yapıldı. ERCC1 boyanması için <%10 olan nükleer boyanmalar (-), >%10 olanlar da (+) olarak değerlendirilmiştir. Sitoplazmik boyanmalar nonspesifik olarak kabul edilmiştir (69,77).

Klinik Cevap Değerlendirilmesi

WHO kriterlerine göre yapıldı (72). **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.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sağ kalım süreleri ve karşılaştırmaları Kaplan-Meier yaşama analizi ile yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye 29 hasta alındı. Hastaların 20'si (%68,7) ECU, 8'i (%27,2) Cİ ve 1 tanesi (%3,1) de CFUFA tedavisi aldı. ECU alan hastaların özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Histopatolojik olarak tamamı adenokarsinom idi. Az diferansiye adenokarsinom %30 (6/20), orta diferansiye adenokarsinom %70 (14/20) idi. Bunların için de iyi diferansiye adenokarsinom vakası yoktu. Hastaların tamamı evre IV idi.

ECU KT'si başlanan hastalardan 16'sının (%80) performans statusu ECOG kriterlerine göre 1, 4'ünün (%20) 2 idi. Performans statüsü ECOG 0 olan hastamız yok idi. Tüm tedavi alan hastaların, 19'unun (%68) ECOG 1, 9'nun (%32) ECOG 2 idi.

ECU KT'si alan hastalar toplam 94 kür, bütün hastalar ise toplam 142 kür aldı. Hastaların aldığı ortanca kür sayısı 5 (sınırlar, 3–9 kür) idi. Bir hastada parsiyel yanıt olması üzerine KT'si 9 küre tamamlandı ancak progresyon gelişmesi üzerine tedavi kesildi. KT cevap süresi ortanca 5 ay (sınırlar, 3–13 ay) olarak hesaplandı.

ECU tedavisi alan hastalarda en sık görülen yan etki bulantı/kusma, halsizlik ve anemi idi. Yan etkiler Tablo 8 'de özetlenmiştir. Genel olarak hastalar KT'yi tolere etti.

Tablo 7. Hastaların Genel özellikleri (ECU)

	Hasta sayısı (n) (%)
Toplam hasta sayısı	20
Erkek	15 (75)
Kadın	5 (25)
Ortanca yaş	55 yıl (sınırlar 34–65 yıl)
Histopatolojiktip	
Az diferansiye (Diffüz)	6 (30)
Orta diferansiye(İntestinal)	14 (70)
Başlangıç tanı evreleri	
Evre III	4 (20)
Evre IV	16 (80)
Metastaz bölgeleri	
Karaciğer	11 (55)
Akciğer	2 (10)
Over	1 (5)
Periton	3 (15)
Birden fazla	3 (15)
Performans durumu	
1	16 (80)
2	4 (20)
Uygulanan KT sayısı (Ortanca)	5 kür (sınırlar; 3-9 kür)

Çalışmadaki ECU tedavi yanıt oranları Tablo 9’de verilmiştir. Tam cevap gözlenmezken 5 (%25) hastada kısmi cevap gözlendi. Tedaviden klinik yararlanım gösteren hasta sayısı (tam cevap + parsiyel cevap + stabil hastalık) ise % 65 (13/20) idi. Stabil hastalık 8 (%40) hastada görülürken, 7 hastada (%35) progresyon gelişti.

Tüm sisplatin bazlı kemoterapi uygulanan hastaların toplam objektif yanıt oranı (tam cevap + parsiyel cevap) %24 (7/29) olarak hesaplandı. Tedaviden klinik yararlanım gösteren hasta sayısı (tam cevap + parsiyel cevap + stabil hastalık) ise % 62 (18/29) idi. Parsiyel yanıt 7 (%24), stabil hastalık 11 (%38) hastada görülürken, 11 hastada (%38) progresyon gelişti. Bu çalışmada ECU ve tüm sisplatin KT yanıt oranları Tablo 9’da verilmiştir.

ECU alan hastalar için ortanca progresyonsuz sağkalım $5\pm 0,3$ ay (%95 Güven Aralığında (GA) 4,2–5,7) idi. Altı aylık progresyonsuz sağkalım oranı %68, bir yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %34 idi. Şekil 1’de progresyonsuz sağkalım eğrisi verilmiştir.

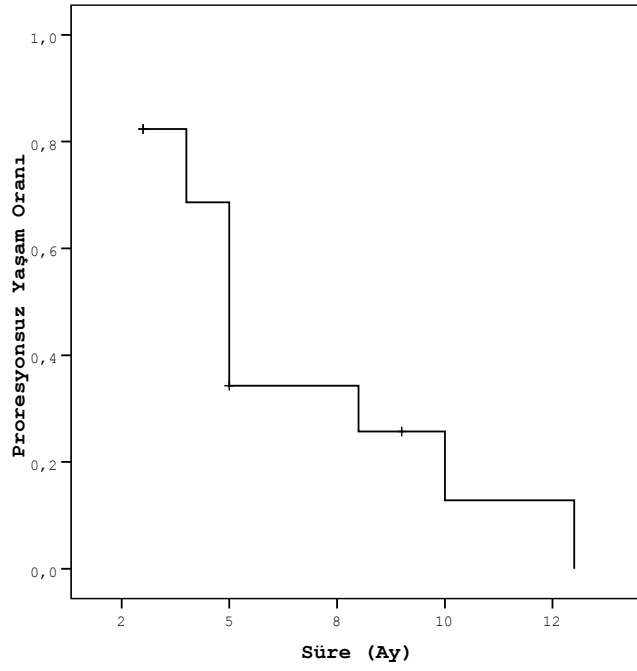
ECU alan hastalar için ortanca genel sağkalım $8\pm 0,7$ ay (%95 GA 6,5–9,4) idi. Altı aylık sağkalım oranı %66, bir yıllık sağkalım oranı %33 idi. Şekil 2’de genel sağkalım eğrisi verilmiştir

Tablo 8. Yan Etkiler (ECU)

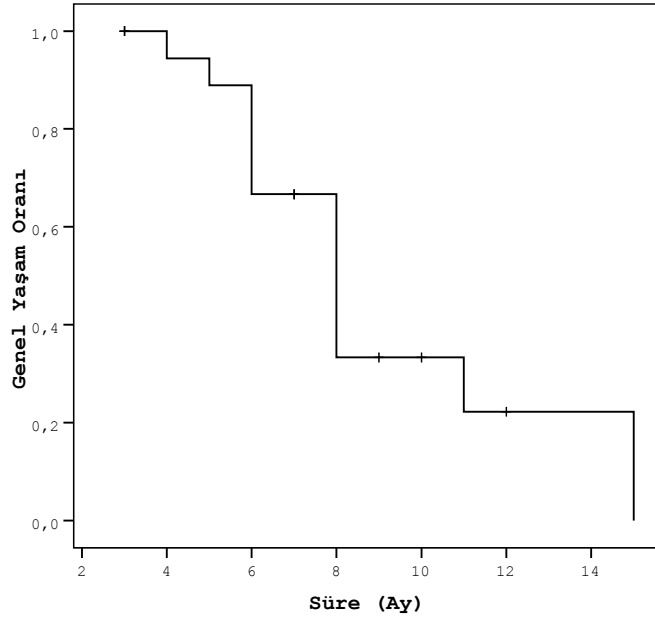
Yan etki	n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bulantı-Kusma	13 (65)	2 (10)	10 (50)	1 (5)	-
Nötropeni	4 (20)	-	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Anemi	12 (60)	6 (30)	6 (30)	-	-
Nötropenik ateş	1 (5)				
Halsizlik	12 (60)				
Melena (GİS Kanaması)	3 (15)				
Nefropati	3 (15)				

Tablo 9. Kemoterapi Yanıt Değerlendirilmesi

Tedavi cevabı	ECU Hasta sayısı (%)	Platin Hasta sayısı (%)
Parsiyel yanıt	5 (25)	7 (24)
Stabil hastalık	8 (40)	11 (38)
Progresyon	7 (35)	11 (38)
Tüm cevap	5 (25)	7 (24)
Klinik yararlanım	13 (65)	18 (62)



Şekil 1. Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi (ECU)



Şekil 2. Genel Sağkalım Eğrisi (ECU)

Toplam 29 ERCC1 ekspresyonu değerlendirilmesi yapılan hastaların immünohistokimyasal boyamasında %69 (20/29)' de negatif, %31 (9/29) pozitif boyanma (Şekil 3) saptandı. ERCC1 pozitif hastaların %33 (3/9) ünde progresyon, %22 (2/9)'de pasiyel yanıt ve %44 (4/9)'de stabil hastalık gözlemlendi. ERCC1 pozitif hastaların tedaviden klinik yararlanım oranı %67 (6/9) ve objektif yanıt oranı %22 (2/9) idi. ERCC1 negatif hastaların %40 (8/20)'da progresyon, %25 (5/20) parsiyel yanıt, %35 (7/20) stabil hastalık gözlemlendi. ERCC1 negatif hastaların %60'ın da (12/20) tedaviden klinik yararlanım ve %25'in de (5/20) objektif yanıt gözlemlendi.

ERCC1 pozitif hastalar için ortalama progresyonsuz sağkalım $4 \pm 0,4$ ay (%95 GA 3,0-4,9 ay) olarak hesaplandı. ERCC1 negatif hastalar için ortalama progresyonsuz sağkalım $8 \pm 1,7$ ay (%95 GA 4,4-11,5 ay) olarak hesaplandı ($P=0,004$) (Şekil 4).

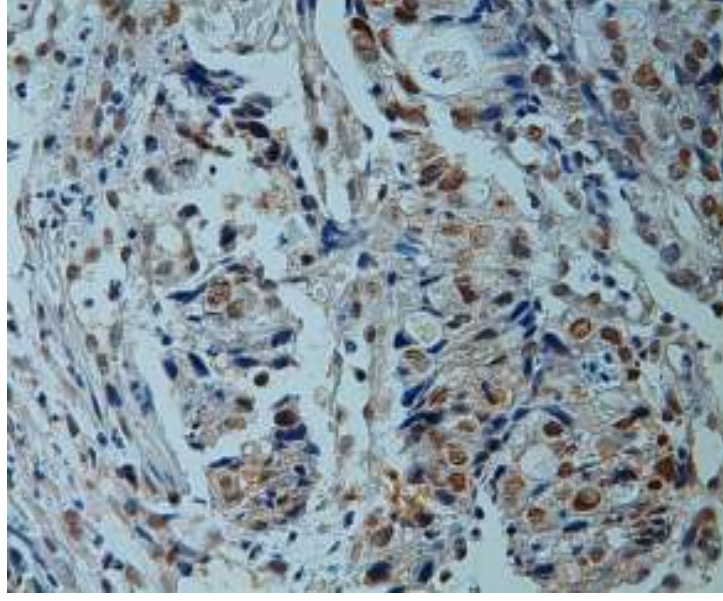
ERCC1 pozitif hastalar için ortalama genel sağkalım $6 \pm 0,7$ ay (%95 GA 4,6-7,3 ay) olarak hesaplandı. ERCC1 negatif hastalar için ortalama genel sağkalım $11 \pm 2,7$ ay (%95 GA 5,5-16,4 ay) idi ($P=0,009$) (Şekil 5).

Sisplatin alan hastaların %35'i (10/29) diffüz tip, %65'i (19/29) intestinal tip mide kanseri idi. Diffüz tip mide kanserlerinin %80'i (8/10) ERCC1 negatif, %20'i (2/10) ERCC1 pozitif boyanma göstermiştir. İntestinal tip mide kanserlerinin %63'ü (12/19) ERCC1 negatif, %37'si (7/19) ERCC1 pozitif boyanma göstermiştir. ERCC1 boyanma özellikleri tablo 10 da gösterilmiştir. Diffüz ve intestinal tip mide kanserli hastaların ortanca genel sağkalımları sırasıyla $9\pm 1,4$ ay (%95 GA 6-11,9 ay), $8\pm 1,7$ ay (%95 GA 4,5-11,4 ay) idi ($p=0,57$). Diffüz ve intestinal tip mide kanserli hastaların sağkalım eğrileri şekil 6 da gösterilmiştir. Diffüz tip mide kanserlerin tedaviden klinik yararlanım oranı %57 idi. İntestinal tip tedaviden klinik yararlanım oranı ise %70 idi. ERCC1 pozitif ve negatif boyanan diffüz tip mide kanserlerinin klinik yararlanımı sırasıyla %50 ve %75 idi. ERCC1 pozitif ve negatif boyanan intestinal tip mide kanserlerinin klinik yararlanımı sırasıyla %45 ve %54 idi ($p=0,6$).

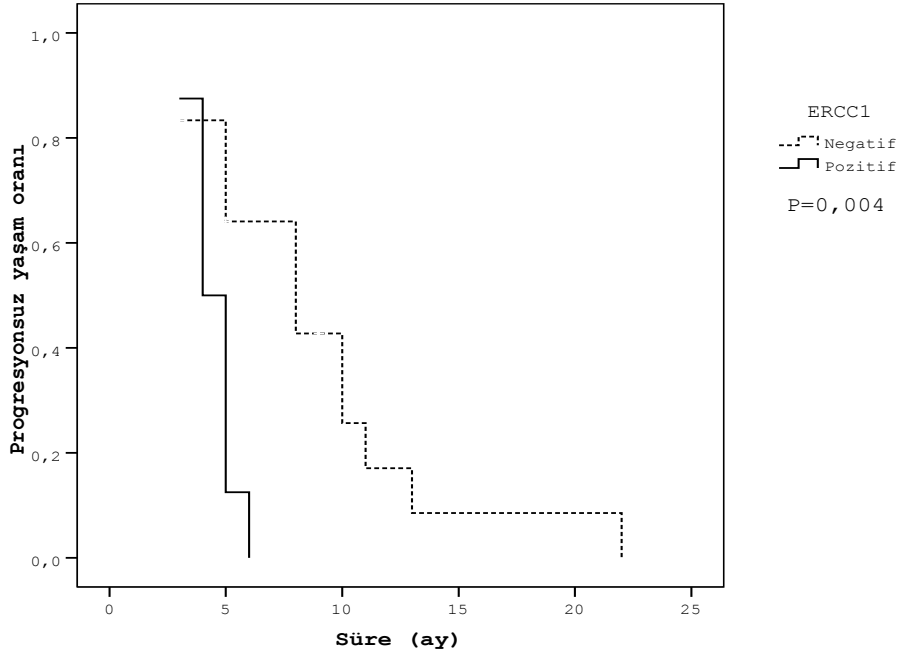
Diffüz tip mide kanseri ERCC1 pozitif ve negatif hastaların ortanca genel sağkalımları sırasıyla 8 ay (%95 GA 8-9ay), $2\pm 5,7$ ay (%95 GA 1,7-22,5 ay) idi ($p=0,23$). İntestinal tip mide kanseri ERCC1 pozitif ve negatif hastaların ortanca genel sağkalımları ise sırasıyla $6\pm 0,4$ ay (%95 GA 5-6,9ay), $9\pm 1,8$ ay (%95 GA 5,4-12,5 ay) idi ($p=0,059$).

ECU tedavisi alan hastaların ERCC1 değerlendirilmesinde %70'inde (14/20) negatif, %30'unda (6/20) pozitif idi. ERCC1 pozitif hastaların %66'nın da tedaviden klinik yararlanım gözlemlendi. ERCC1 negatif hastaların %64'ün de tedaviden klinik yararlanım gözlemlendi. ECU alan ERCC1 pozitif ve negatif hastalar için ortanca genel sağkalımları sırayla $6\pm 0,4$ ay (%95 GA 5,1-6,8 ay) ve $8\pm 0,9$ ay (%95 GA 6,2-9,8 ay) idi. ($p=0,025$)

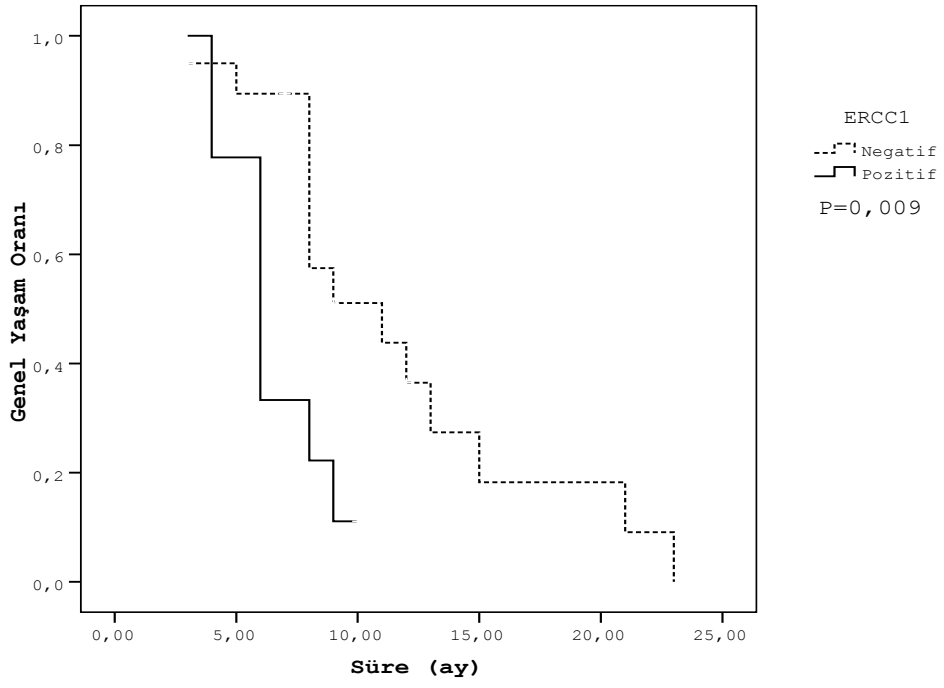
Cİ tedavisi alan hastaların %37,5 (3/8) ERCC1 pozitif, %62,5 (5/8) ERCC1 negatif olarak saptandı. Cİ alan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı. Cİ alan ERCC1 negatif hastalar için ortanca genel sağkalım süresi pozitif olanlara göre daha iyi idi (pozitif $8\pm 3,2$ ay (%95 GA 1,5-14,4 ay) ve negatif $12\pm 3,2$ ay (%95 GA 5,5-18,4 ay) ($p=0,132$)).



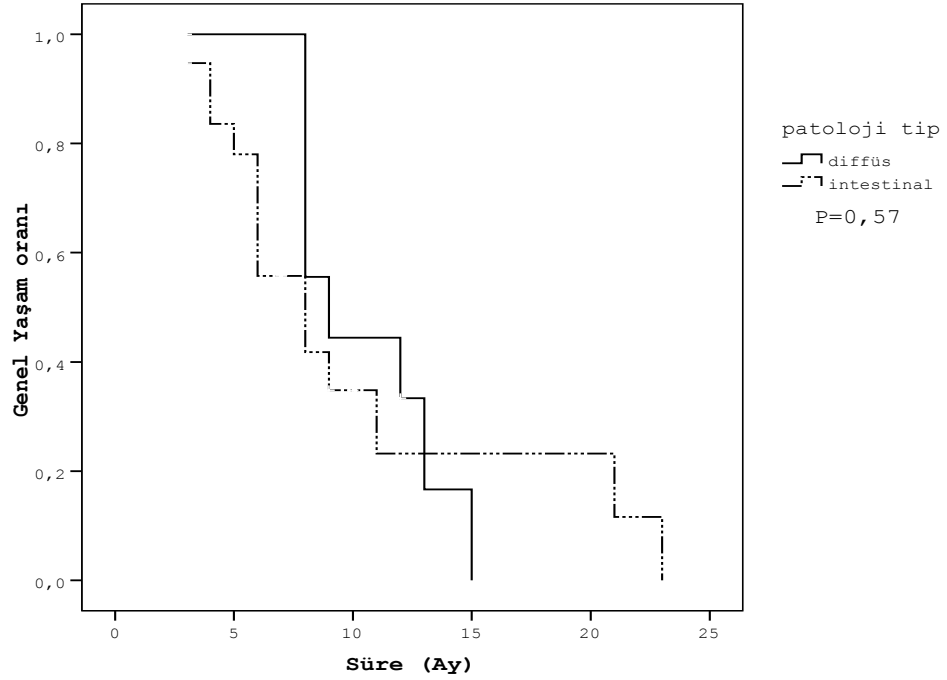
Şekil 3. ERCC1 Pozitif Boyanma



Şekil 4. ERCC1 pozitif ve negatif hastaların progressyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 5. ERCC1 pozitif ve negatif hastaların genel sağkalım eğrileri



Şekil 6. Diffüz ve intestinal tip mide kanserli hastaların sağkalım eğrileri

Tablo 10. Diffüz ve intestinal tip mide kanserlerin ERCC1 boyanması

ERCC1			
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	P
Diffüz Tip	8 (40)	2 (22)	0,43
İntestinal Tip	12(60)	7 (78)	

TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyadaki kanser ölümlerinin büyük bir sebebidir ve ileri evre mide kanserli hastaların prognozu son derece kötüdür. Nüks ve ileri evre mide kanserinde kemoterapi en iyi destek tedavisinden daha faydalı olmakla birlikte standart bir kemoterapi rejimi ortaya konulamamıştır. 5-FU, mide kanseri için major kemoterapotik ajan olarak geniş bir şekilde kullanılmaktadır. 5-FU'nun oral formu iv uzun infüzyon formuna alternatif olarak kullanılmaktadır. Oral 5-FU ayaktan hastalarda kullanılabilir ve hastaları infüzyon pompası zahmetinden kurtararak hayat kalitesini artırır (73).

Webb ve arkadaşlarının 274 ileri özofagogastrik kanser hastalarında ECF' yi FAMTX ile kıyaslayan randomize çalışmalarında cevap oranları sırasıyla %45'e karşın %21 ve genel sağkalımın 8,9 aya karşın 5,7 ECF lehine daha iyi olduğunu bulunmuştur (4)

Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında 5-FU' nun sürekli iv infüzyonunun, iv bolus infüzyonu ile karşılaştırılmış ve kemik iliği üzerinde daha az yan etki yaptığı ve cevap oranında benzer ya da daha iyi olduğu gösterilmiştir. Birlikte sürekli infüzyon maliyetinin, iv sık bolus uygulamadan daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (73).

5-FU' nun etkin ve iyi tolere edilen oral uygulanımı, sürekli 5-FU'nun iv infüzyonun yerini alabilir. Bu yaklaşımın bir faydası da fiyata ve morbiditeye etki edecek olan

santral kateter ve portable infüzyon pompası kullanma zahmetini azaltması ve sonuç olarak yaşam kalitesini artırmak olabilir. Oral UFT'nin tek başına 28 günlük zamanda 5-FU'nun düşük doz infüzyonuyla kıyaslanabilir kan düzeyi ve yaklaşık %20 cevap oranı sağladığı gösterilmiştir (5).

Seymour ve arkadaşlarının faz I-II çalışması, oral UFT, epirubisin, sisplatin ve lecoverin KT kombinasyonunun etkilerini değerlendirmek amacıyla UFT nin 150-325mg/m²/gün dozları arasında artırılarak uygulandığı ileri üst gastrointestinal sistem kanserli 30 hastada (22 mide,5 biliyer ve 3 pankreas) yapılmıştır. Bu kombinasyonun tolere edilebilir olduğunu göstermişlerdir (74). Bununla birlikte faz II klinik çalışmalarında UFT 300 ve 600mg /m²/gün arasında değişen dozlarda kullanıldı. Kim ve arkadaşlarının faz II klinik çalışmasında UFT 300 ve 600mg /m²/gün arasında değişen dozlarda kullanılmıştır. Oral UFT (480mg /m²/gün) ve LV (25mg /m²/gün), 4 haftada bir 21 gün boyunca ileri mide kanserli 16 hastada uygulanmış ve cevap oranı %28 (1 tam cevap, 3 parsiyel cevap) olarak bulunmuştur (75).

Çesitli çalışmalar, 5-FU'nun sitotoksitesinin LV yada diğer sitotoksik ilaçlarla (doksorubisin, sisplatin, etoposid ve mitomisin C) ile regule edilebileceğini öne sürmektedir (76-80). Sato ve arkadaşları UFT (400mg/m²/gün), sisplatin (30/mg/m²/1-3 gün) 28 günde bir uygulanan ileri mide kanserli 14 hastada cevap oranı %42,9 ve genel sağkalımı 11ay olarak bildirmişlerdir. Sisplatinin UFT ile kombine kullanılabileceğini göstermişlerdir (76). Bununla birlikte LV'nin 5-FU ile kombine edildiğinde LV'nin uygun dozu ve takvimi henüz belirlenememiştir (76).

Jeen ve arkadaşları sırasıyla epirubisin (50mg/m²/gün 1.günde), sisplatin (60mg /m²/gün 1.günde), UFT ve LV (360 ve 45 mg /m²/gün, 21 gün boyunca) kullandıkları 47 ileri mide kanserli hasta ile yaptıkları faz II çalışmada tüm cevap oranını %57,5 olarak bildirmişlerdir. Üç hastada tam cevap izlendiği ve hastaların %42' si grade 3-4 nötropeni geliştiği gösterilmiştir (81). Bamias ve arkadaşlarının 235 unrezektabl ve metastatik gastroözefagal bileşke kanserli hastayla yaptıkları benzer bir çalışmada ECF alan hastaların objektif cevap oranı %61, genel sağkalım 7,8 ay ve kemik iliği baskılanmasını %13 olarak tespit etmişlerdir (82).

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 20 metastatik gastrik kanserli hastaya epirubisin (50mg/m²/ 1.gün), sisplatin (60mg/m²/ 1.gün) ve UFT (300mg /m²/gün 1-14 gün) kombinasyonunu 3 hafta ara ile verdik. Hastaların tümü birinci sıra olarak KT rejimini aldı. Ortanca kür sayısı 5 (sınırlar, 3–9 kür) idi. Toplam objektif yanıt oranı %25, tedaviden klinik yararlanım oranıysa %65, ortanca genel sağkalım 8,7 ay idi. En sık görülen yan etki bulantı/kusma, halsizlik ve anemiydi.

Üst gastrointestinal sistem adenokarsinomlu hastalarda epirubisin, sisplatin ve UFT içeren KT kombinasyonları ile yapılan çalışmaların özeti tablo 11’de verilmiştir

Tablo 11. Üst gastrointestinal sistem adenokarsinomlu hastalarda epirubisin+sisplatin+UFT kombinasyonu içeren çalışmalar

Çalışmacı	KT Protokolleri	Hasta Sayısı	CevapOranı(%)
Jeen ve ark.	E (50mg/m ² 1.gün), C (60mg /m ² 1.gün), UFT ve LV (360 ve 45 mg /m ² /gün 1-21 gün) 28 günde bir	47	57
Kim ve ark.	E (50mg/m ² 1.gün), C (60mg /m ² 1.gün), UFT ve LV (360 ve 25 mg /m ² /gün 1-21 gün) 28 günde bir	37	54
Idelevich ve ark.	E (50mg/m ² 1.gün), C (60mg /m ² 1.gün), UFT ve LV (300 ve 30 mg /m ² /gün 1-21 gün) 28 günde bir	39	38
Çalışmamız	E (50mg/m ² / 1.gün), C (60mg/m ² / 1.gün) ve UFT (300mg /m ² /gün 1-14 gün) 21 günde bir	20	25

E: Epirubisin, C: Sisplatin,

Çalışmamızda genel cevap oranları diğer benzer kombinasyon çalışmalarında düşük bulunmuştur. Bunun nedeni çalışmaya alınan hastaların evreleri, performans durumları, tedavi sıralamasında ve etnik farklılıklara bağlı olabileceği gibi bizim kombinasyonumuzda UFT’nin daha düşük doz ve LV olmaması da etkili olabilir. Ayrıca tedavi cevap kriterlerindeki ve tutulan organ farklılıkları sonucu etkileyebilir.

Bunla birlikte çalışmamızda tedaviden yararlanım oranı diğer çalışmalarla benzer bulunurken bu durum progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarındaki benzerlikle desteklenmektedir. Çalışmamızda diğer benzer kombinasyonlara yakın sağ kalım oranları gözlenirken toksisitede daha makul düzeylerde olmuştur. Bulantı-kusma ve kemik iliği toksisitesi diğer çalışmalardan daha düşük derecede gözlenirken anemi

daha fazla görülmüştür. Bunun nedeni ise hastalarımızın başlangıç hemoglobin düzeylerinin düşük olmasına bağlanmıştır (Ortanca Hb: 9,8 g/dl sınırlar 8-11). Ayrıca hastalarımızın hiçbirisine eritropoetin preparatı kullanılmamıştır. Toksikite nedeniyle 4 hastada tedavi sonlandırılırken bunlardan birinde nötropenik ateş, üçünde ise böbrek toksisitesi gelişmiştir.

Bu üçlü kombinasyonda UFT'nin kullanılması çalışmamızda gastrointestinal yan etki oranlarını artırmazken hastalarımız tarafından iyi tolere edilmiştir. Ayrıca LV ile kombine edilmemesi toksisitenin daha düşük olmasını sağlamış olabilir. Buna göre 5-FU uzun infüzyon yerine UFT kullanımı kateter ve pompa kullanımı gibi daha zahmetli işlemler gerektirmeden en az uzun infüzyon KT'si kadar iyi tolere edilmiştir. Bunun yanında UFT'ye LV eklenmesi toksisiteyi tolere edebilecek daha genç ve performansı iyi olan hastalarda etkinliği artırabilir.

Sisplatinin sitotoksik etkisi, DNA çift sarmalına çapraz bağlanmasının ile olmaktadır. Sisplatin bu hasarının tamiri NER yoluyla gerçekleşmektedir. DNA-sisplatin eklentisini tamir eden NER kompleksi için de son basmakta XPF ile ERCC1 birlikte yer almaktadır. DNA-sisplatin eklenti ve diğer çift sarmal hasarlardan DNA'yı korumaktadır (62). ERCC1, sisplatin tedavi cevabı ve hastaların genel yaşam süreci ile ilişkili olabilir.

Sisplatin içeren KT alan akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ERCC1 ekspresyonun olması genel sağkalım ve tedavi cevap oranı için prediktif önemi olduğu gösterilmiştir (67,68,83).

Kolorektal kanserli oksaliplatin ve 5-FU tedavisi alan hastalarda ERCC1 mRNA düzeyinin tedavi cevabı ve sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Mesane kanseri, baş boyun, over kanserli hastalarda PCR ile ERCC1 mRNA ekspresyonun önemi araştırılmış ve negatif bir prediktör olabileceği vurgulanmıştır (70,71,84).

Metzger ve arkadaşları sisplatin/5-FU tedavisi alan 38 mide kanserli hastada ERCC1 mRNA ekspresyonu ile ilişkilisini araştırmışlar. ERCC1 ekspresyonu ile kısa sağkalım arasında ilişki bulunduğunu tespit etmişlerdir (8). Kwon ve arkadaşları 5-FU ve oksaliplatin ile tedavisi alan 64 ileri mide kanserli hastalarda ERCC1' in immunhistokimyasal değerlendirilmesinde ERCC1 ekspresyonu pozitif ve negatif hastaların genel yaşam süreleri arasında (pozitif; 8,4ay, negatif; 12,8 ay) ve

progresyonsuz yaşam süreleri arasında (pozitif; 3.5 ay, negatif; 7.8 ay) da anlamlı fark saptamışlardır. Bununla birlikte cevap oranları arasında da anlamlı fark bulmamışlardır (pozitif; %57,9, negatif; %31,1). Mide kanserinde ERCC1'in sisplatin alan hastalarda sisplatin direnci ve genel sağkalım açısından iyi bir belirteç olabileceğini göstermişlerdir (85).

Çalışmamızda ERCC1 için değerlendirmeye alınan 29 hastanın 20'si (%68,7) ECU, 8'i (%27,2) Cİ ve 1 (%3,1) de CFUFA tedavisi almıştı. ERCC1 ekspresyonu hastaların %69'da negatif, %31'de pozitif olarak saptandı. ERCC1 pozitif hastalarda toplam objektif yanıt oranı %22, tedaviden klinik yararlanım oranıysa %66 olarak bulundu. ERCC1 negatif hastalarda toplam objektif yanıt oranı %25, tedaviden klinik yararlanım oranıysa %60 olarak saptanmıştır. ERCC1 negatif ve pozitif olan hastaların klinik yararlanım ve objektif yanıt oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

ERCC1 pozitif ve negatif hastaların progresyonsuz yaşam sürelerini sırasıyla 4 ay ve 8 ay olarak saptanmıştır. Progresyonsuz yaşam süreleri arasında ERCC1 ekspresyon olmaması lehine anlamlı fark bulunmuştur. ERCC1 ekspresyonu olan hastaların ortanca genel sağkalım 6 ay ve ekspresyon olmayan hastaların ki ise 11 ay bulunmuştur. Genel yaşam süreleri arasında ERCC1 ekspresyon olmayan hastalar lehine anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada, ERCC1 ekspresyonunun sisplatin tedavisi alan hastaların düşük genel yaşam sürelerine sahip olduğu izlenmiştir. Birlikte ERCC1 ekspresyonunun olmayışının sisplatin içeren KT rejimleri alan hastaların daha uzun progresyonsuz ve genel yaşam sürelerine sahip olduğu saptanmıştır. Sağkalım süresinin ERCC1 ekspresyonu negatif hastalarda anlamlı şekilde daha uzun olması, dolaylı olarak bu hastaların tedaviden daha fazla yararlandığını gösterebilir.

Yeni KT ilaçlarından irinotekan kombinasyon tedavisi alan hastalarda ortanca genel sağkalım ERCC1 ekspresyonu negatif olanlarda daha uzun tesbit edilmiştir. Buna göre sisplatin direnci olan hastalarda yeni KT ilaçları örneğin dosetaksel, irinotekan, bevsizumab ile kombinasyonlarının denenmesi sağkalımı ve tedavi cevabını artırılmasına neden olabilir. Özellikle neoadjuvan uygulamalarda platin duyarlı

hastaların bilinmesi tedaviye KT ile başlanması ve rezektabilite açısından önemli bir avantaj sağlayabilir. Metastatik mide kanserinde ise platin içeren daha etkili kombinasyonlarla tedavi cevabı artırılabilirken sağkalım avantajı elde edilebilir.

Sisplatin etkinliğini gösteren bu gibi belirteçlerin kombinasyonlardaki diğer ilaçlar içinde ortaya konması tedavilerin bireyselleştirilmesini sağlarken tedavi etkinliğimizi oldukça artırabilir, hastaların gereksiz yere ilaç toksisitesine maruz kalmalarını önleyebilir.

Sonuç olarak mide kanserinde de ERCC1 ekspresyonu platin etkinliğini tahmin etmede önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. İmmunhistokimyasal değerlendirme, her ne kadar hata oranları yüksek olsada bu değerlendirme için maliyeti düşük ve uygulanabilir bir yöntem olarak gözükmektedir. Bunları karşılatıracak daha büyük ve randomize çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1. ECU kombinasyonu metastatik mide kanserinin tedavisinde orta etkili bulunmuştur. ECU tedavisi alan hastalarda tam cevap gözlenmezken, objektif cevap oranı %25 idi. Tedaviden klinik yararlanım oranı ise % 65 idi.
2. ECU kombinasyonu genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Bu kombinasyon tedavisinde en sık görülen yan etkiler bulantı-kusma, halsizlik ve anemi olmuştur. Grade 3-4 yan etki oranı kabul edilebilir sınırlarda görülmüştür. Çalışmamızda diğer benzer kombinasyon çalışmalarına göre aneminin sık görülmesi, hastaların kemoterapi başlanmadan önceki hemoglobün değerlerinin düşüklüğüne ve eritropoetin kullanmamış olmamıza bağlanmıştır.
3. Klinik yararlanım ve objektif yanıt açısından ERCC1 ekspresyonu negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. ERCC1 ekspresyonu olmayan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi ve ortanca genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun tesbit edilmiştir.
4. Diffüz ve intestinal tip mide kanserli hastaların ortanca genel sağkalımları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.
5. ERCC1 ekspresyonu pozitif ve negatif boyanan diffüz tip ve intestinal tip mide kanserlerinin klinik yararlanımları arasında da anlamlı fark

izlenmemiştir. Diffüz tip ve intestinal tip mide kanserli ERCC1 ekspresyonu pozitif ve negatif hastaların ortanca genel sağkalımları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç hasta sayılarının alt gruplarda az olmasına bağlanmıştır.

6. Cİ alan ERCC1 ekspresyonu olmayan hastalar için ortanca genel sağkalım süresi ERCC1 ekspresyonu olanlara göre daha iyi idi. Bütün alt gruplara göre en iyi sağkalım süresinin bu hastalarda gözlenmesi platin etkinliğinin yüksek olduğu bilinen hastalarda kombinasyona yeni ajanların eklenmesinin etkinliği daha da artırılabilceğini göstermektedir.

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. 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.
9. Newman E, Marcus SG, Potmesil M. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2002 Mar-Apr;6(2):212-23.
10. Bleiberg H. CPT–11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 371-379.
11. Tuncer M. Gastrik Karsinoma. Yan dal uzmanlık tezi, İstanbul,1993
12. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1991;117(2):133–143.
13. Mungan Z, Durakoğlu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin değişen sıklığı. *Türk J Gastroenterol*.1999;10(supp2):4.
14. Akdoğan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U(edi).Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2002;ss107–112.
15. Göksel S Mide Kanserinde etyoloji, Patogenez ve patoloji. TopuzE, Aykan NF (edi) Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul 1998: ss.181–216
16. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003 Jan;56(1):1-9.
17. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? *Surg Oncol*. 1997 Aug;6(2):111–124.
18. 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.

19. 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.
20. Sökücü N, Topuz E, Acunaş B. Mide kanserinin tıısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (edi). *Sindirim sistemi kanserleri*. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul 1998; ss.217-229.
21. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):641-646.
22. Evrard S, Marescaux J. Cancer of the stomach. *Ann Chir*, 1992;46: 561-569.
23. Teixeira C R, Haruma K, Teshima H, et al. Endoscopic therapy for gastric cancer patients more than 80 years old. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 725-728.
24. Bates SE. Clinical application of serum tumor markers. *Ann Intern Med*, 1991;115: 623.
25. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*. 2001 Jan;181(1):16-19.
26. Haznedaroğlu Ş, Güllü İH, Haznedaroğlu İ. ve ark. Gastrointestinal sistem kanserlerinde CEA ve CA 19-9 tümör belirleyicilerinin klinik ve tedavideki önemi. *Acta Oncologica Turcica* 1994;27(3-4):53-59.
27. 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
28. 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

29. 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.
30. Serlin O; Keehn RJ, Higgins GA; et al. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. *Cancer*, 1977;40: 1318,
31. 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
32. 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.
33. Ieicman L, Berry BT: Cisplatin Therapy for Adenocarcinoma of the Stomach. *Semin Oncol* 1991;18 (suppl 3): 25-33.
34. 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.
35. Preusser P, Wilke H, Achterrath W. Phase II study with the combination etoposide doxorubicine and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1310
36. 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.
37. Klein HO. Long term results with FAMTX in advanced gastric cancer. *Cancer Res.* 1989; 9: 1025-1026.
38. 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.

39. Klein HO, Wickramanayake PD, Dieterle F, et al. [Chemotherapy schedule for the management of metastasizing gastric cancer. Methotrexate, adriamycin and 5-fluorouracil] *Dtsch Med Wochenschr.* 1982 Nov 12;107(45):1708-1712.
40. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, Kang YK, Shin DB, Kim HT, Kim HJ. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71:3813-381
41. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319-323
42. Roth AD, Maibach R, Fazio N. 5-Fluorouracil protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 2004;15:759-764
43. Moiseyenko V, Ajan J, Tjulandin SA. Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C), and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V-325). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22:249
44. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5201-6.
45. Gohmann JJ, Macdonald JS: Chemotherapy of Gastric Cancer. *Cancer Invest* 1989; 7(1):39-52.
46. Treat J, Falchuk SC, Woolley PV, et al: Therapy of Advanced Carcinoma: The Georgetown-Lombardi Cancer Center Experience. *Am J Clin Oncol.* 1989;12 (2): 162-168.

47. Popiela T, Zembala M, Kulig J, Postoperative immunochemotherapy (BCG + 5-FU) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 1988;8(6):1423-1427.
48. Kyoto Research Group for Chemotherapy of Gastric Cancer (KRGCGC). A randomized, comparative study of combination chemotherapy in advanced gastric cancer. 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus 5-fluorouracil, cisplatin and epirubicin (FPEPIR). *Anticancer Res* 1992;12:1983–1988.
49. Cini Neri G, Neri B, Bandinelli M, Del Tacca M, Anthracycline cardiotoxicity: in vivo and in vitro effects on biochemical parameters and heart ultrastructure of the rat. *Oncology.* 1991;48(4):327-333.
50. Ota K, Taguchi T, Kimura K. Cancer report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT Phase II study. *Chemother Pharmacol.* 1988; 22(4): 333–338,
51. Friedman MA, Ignoffo RJ. A review of the United States clinical experience of the fluoropyrimidine, ftorafur (NSC-148958). *Cancer Treat Rev.* 1980 ;7(4): 205–213,
52. Cho H, Konishi K, Tsuburaya A, Longterm control of advanced and recurrent gastric cancer (ARGC) by S-1. *Gastric Cancer* 2003;6:24–27.
53. De Bono J.S, Twelves C.J.The oral fluorinated pyrimidines *Investigational New Drugs* 2001;19: 41–59,
54. Skovsgaard T, Martin C. Randomized comparative study of ORZELr) (oral Uracil/Tegafur (UFTTM) plus leucovorin (LV)) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18: 1015,
55. Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR. Multicenter Phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) or UFTTM in combination with leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1009,

56. Yoshida M, Boku N, Ohtsu A, et al. Combination chemotherapy of irinotecan plus cisplatin for advanced gastric cancer: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer* 2001;4:144-149
57. Haskell CM; Selch MT, Ramming KP, Stomach Cancers. In Haskell CM(ed):*Cancer Treatment*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, p:217.
58. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70,
59. Kennedy RD, D'Andrea AD. DNA Repair Pathways in Clinical Practice: Lessons From Pediatric Cancer Susceptibility Syndromes *J Clin Oncology*. 2006 10;24:3799-3808.
60. Gossage L, Madhusudan S. Current status of excision repair cross complementing-group 1 (ERCC1) in cancer *Cancer Treatment Reviews*. 2007; 33, 565– 577
61. Sancar A, Reardon JT. Nucleotide excision repair in *E. coli* and man. *Adv Protein Chem* 2004;69:43-71
62. Reed E. ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep 1;11(17):6100-2
63. Lee KB, Parker RJ, Bohr VA, Cornelison TC, Reed E. Cisplatin sensitivity/resistance in UV-repair deficient Chinese hamster ovary cells of complementation groups 1 and 3. *Carcinogenesis* 1993;14:2177-80.
64. Li Q, Yu JJ, Mu C, Slavsky D, et al. Association between the level of ERCC1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2000;20:645-652
65. Yu JJ, Bicher A, Bostick-Bruton F, Reed E. Absence of evidence for allelic loss or allelic gain for ERCC1 and for XPD in human ovarian cancer cells and tissues. *Cancer Lett* 2000;151:127- 32.

66. Zhong Z, Thornton K, Reed E. Computer based analyses of the 5V-flanking regions of selected genes involved in the nucleotide excision repair excision complex. *IntJOncol* 2000;17:375-80.
67. Lee HW, Han JH, Kim JH, Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in patients with small cell lung cancer *Lung Cancer*. 2008 Jan;59(1):95-104
68. Azuma K, Komohara Y, Sasada T Excision repair cross-complementation group 1 predicts progression-free and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy *Cancer Science*, 1998; 9: 1336-1343
69. Shirota Y, Stoehlmache J, Brabender J. ERCC1 and Thymidylate Synthase mRNA Levels Predict Survival for Colorectal Cancer Patients Receiving Combination Oxaliplatin and Fluorouracil Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2001;19,23: 4298-4304
70. Steffensen KD, Waldstrøm M, Jeppesen U Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer* 2007;10:1525-1438
71. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):522-528.
72. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
73. Anderson N, Lokich J. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer* 1992;70: 998–1002.
74. Seymour MT, Dent JT, Papamichael D, Epirubicin, cisplatin and oral UFT with leucovorin ('ECU'): a phase I–II study in patients with advanced upper gastrointestinal tract cancer. *Ann Oncol* 1999;10: 1329–1333

75. Kim YH, Cheong SK, Lee JD. Phase II trial of oral UFT and leucovorin in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996;19:212–6.
76. Sato A, Hasegawa K, Kurihara M, Combination chemotherapy with tegafur–uracil (UFT) and cisplatin (CDDP) for advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1995;22:1355–62
77. Sawa T, Kinoshita K, Takekawa S et al. Effect of PMUE therapy (CDDP, MMC, UFT, etoposide) in terminal gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1990;17:2381–6 .
78. Hayakawa M, Morise K, Sakai T. Combination chemotherapy with UFT, etoposide, CDDP, adriamycin (FEPA) in advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1989;16:3393–8.
79. Feliu J, Gonzalez Baron M, Garcia-Giron C et al. Treatment of patients with advanced gastric carcinoma with the combination of etoposide plus oral tegafur modulated by uracil and leucovorin. A phase II study of the ONCOPAZ Cooperative Group. *Cancer* 1996;78:211–6.
80. Ravaud A, Borner M, Schellens JH et al. UFT and leucovorin in first-line chemotherapy for patients with metastatic gastric cancer. An Early Clinical Studies Group (ECSG)/European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC) phase II trial. *Eur J Cancer* 2001;37:1642–7.
81. Jeon YT, Yoon SY, Shin SW et al. Phase II trial of epirubicin, cisplatin, oral uracil and tegafur, and leucovorin in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2001;91:2288–2293
82. Bamias A, Hill M E, Cunningham D, Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil fo esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 1996;77: 1978–85.
83. Lord N, Brabender J, Gandara D. Low ERCC1 Expression Correlates with Prolonged Survival after Cisplatin plus Gemcitabine Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 2002;8:2286–2291

84. Codegoni AM, Brogini M, Pitelli MR. Expression of genes of potential importance in the response to chemotherapy and DNA repair in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;65: 130-7.
85. Kwon HC, Roh MS, Oh SY. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 2007;18:504–509

EK 1: Çalışmaya alınan hastaların ad-soyad ve protokol numaraları

Hasta Adı	Protokol No
AA	: 948274
CB	: 1436188
AI	: 1508236
AB	: 1478657
MÇ	: 1486500
AÇ	: 1302032
ŞG	: 1467744
YG	: 1339097
FÖ	: 416532
HY	: 520779
MY	: 1467467
KŞ	: 1302466
MH	: 1500109
MN	: 1234628
HK	: 1524682
MA	: 1524699
FG	: 1433218
MB	: 1468975
AT	: 1391503
RÇ	: 1097729
BA	: 1026062
FM	: 1019996
İY	: 946705
KS	: 1093508
AÖ	: 1159613
AA	: 948359
YK	: 1054842
ŞK	: 1149022
AK	: 1037791

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İsmail Hakkı AKBUDAK'a ait "Metastatik Mide Kanserinde Sisplatin, Epirubisin ve Urasil-Tegafur Kombinasyonunun Etkinliği ve Sisplatinli Kombinasyon Kemoterapilerinde Ercc1'in Prediktif Değeri" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 20.3.2008

Başkan Prof. Dr. Muhammet Güvenİmza

Üye Doç. Dr.Metin Özkan.....İmza

Üye Doç. Dr. Bülent Tokgöz.....İmza

Üye Doç. Dr.Orhan Yıldız.....İmza

Üye yard. Doç. Dr. Hakan Büyükoğlan.....İmza