T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARDA ADJUVAN TEDAVİ UYGULAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yrd. Doç. Dr. Mehmet BİLİCİ

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Yan Dal Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **II**
SUMMARY ..... **III**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Mide Kanseri 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Etyoloji 4
2.1.3. Patogenez 8
2.1.4. Klinik seyir 8
2.1.5. Tanı 9
2.1.6. Morfoloji ve histopatoloji 9
2.1.7. Evreleme ve prognostik faktörler 10
2.1.8. Tedavi 13
2.1.8.1. Cerrahi 13
2.1.8.2. Adjuvan tedavi 14
2.1.8.3. Neoadjuvan tedavi 16
2.1.8.4. Metastatik hastalık tedavisi 17
2.1.8.5. Tedaviden sonraki izleme 18
3. MATERYAL ve METOD **19**
3.1. İstatistiksel Analiz 20
4. BULGULAR **21**
4.1. Hasta Özellikleri 21
4.2. Sağkalım 26
5. TARTIŞMA **34**
6. SONUÇLAR **44**
KAYNAKLAR **45**
ONAY **52**

ÖZET

MİDE KANSERLİ HASTALARDA ADJUVAN TEDAVİ UYGULAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mide kanserinde postoperatif kemoradyoterapi uygulamasının evre IB-IV (M0) mide kanseri hastaları için uygun yaklaşım olduğu önerilmiştir, fakat prognozun iyileşmesi için tedavi etkinliği hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, postoperatif mide kanseri hastalarımızın adjuvan kemoradyoterapi sonuçlarının değerlendirilmesidir. Bu çalışma, opere edilen mide kanseri hastalarının klinik özellikleri ve sağkalım analizleri için bir örnek teşkil etmektedir.

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda ve Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılmış, Aralık 2000-Agustos 2009 tarihleri arasında opere edilen evre IB-IV (M0) mide kanserli hastalar dahil edildi. Uzak metastazı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Toplam 148 mide kanseri hastası retrospektif olarak değerlendirildi. 148 hastanın tümü adjuvan kemoradyoterapiyi tamamladı. Hastaların cinsiyet, yaş sigara kullanımı, performans durumu, aile hikayesi, kanserin evresi, tümörün histolojik tipi ve invazyon derinliği, ameliyat türü, lenf nodu durumu, tümör yerleşiminin sağkalım süresi üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması 57.7, %36.5' bayan, %63.5'u erkekti. Hastaların %7.4'ünde tüm mide, %29.1'inde kardia ve fundus, %21.6'sında korpus, %8.1'inde pilor, %33.1'inde ise midenin antrum kısmı tutulmuştu. %2'si evre IB, %18.1'i evre II, %45.9'u evre IIIA, %23'ü evre IIIB ve %10.8'i evre IV'dü. Genel sağkalım 37.68 ay, medyan sağkalım süresi 24.56 ay, 1, 3, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %81.5, %38.3 ve %27.6 idi.

Tek değişkenli analizde yaş, lenf nodu tutulumu, klinik evre ve cerrahi kenar durumu sağkalım süresi ile ilişkili anlamlı prognostik faktörlerdi ($p<0.05$). Cinsiyet, sigara kullanımı, aile hikayesi, tümör yerleşimi ve ameliyat türünün sagkalım süresi üzerine bir etkisi yoktu. Ayrıca, opere mide kanseri hastaları için adjuvant kemoradyoterapi uygulamasında tolere edilebilir yan etkiler gözlemledik.

Bu çalışmada, adjuvan kemoradyoterapinin hastaların genel sağkalımı üzerinde etkili ve çok önemli bir tedavi seçeneği olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, adjuvan kemoradyoterapi, sağkalım, toksisite

SUMMARY

EVALUATION OF ADJUVANT THERAPY RESULTS IN OPERATED GASTRIC CANCER PATIENTS

Postoperative adjuvant chemoradiotherapy application in gastric cancer has been recommended as a proper approach for stage IB-IV (M0) gastric cancer patients, but the efficacy of the treatment for improvement of prognosis is still controversial. The aim of this study is the evaluation of adjuvant chemoradiotherapy results of our post-operative gastric cancer patients. The study is an example of the clinical features and survey analysis in operated gastric cancer patients.

Operated, stage IIB and IV (M0) gastric cancer patients post-operatively followed in Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, and Department of Radiation Oncology of Atatürk University Medical Faculty between December 2000 and August 2009 were enrolled into this study. Patients who had distant metastases were excluded. A total of 148 gastric cancer patients were retrospectively evaluated. All of the 148 patients completed adjuvant chemoradiotherapy. The effects of tumor location, nodal status, surgical type, depth of invasion and histologic type of tumor, stage of cancer and treatment modality, patient's sex, age and smoking status, performance status, family history on survival period were evaluated.

The median age was 57.7, 36.5% of patients were women and 63.5% men. Of patients 7.4% all of gastric, 29.1% cardia and fundus, 21.6% corpus, 8.1% pylor and 33.1% antrum part of gastric was involved. 2% were stage IB, 18.1% were stage II, 45.9% were stage IIIA, 23% were stage IIIB and 10.8% were stage IV patients. Overall survival 37.68 months, median survival period is 24.56 months, survival rates for 1, 3 and 5 years are 81.5%, 38.3% and 27.6% respectively.

In univariate analysis, age, lymp node involvement, clinical stage, surgical margin status were found to be the prognostic factors related to survival period ($p<0.05$). There were no effects of gender, smoking status, family history, tumor location and surgery type on the survival. Furthermore, we observed tolerable adverse effects in adjuvant chemoradiotherapy application to operated gastric cancer patients. In this study, it was concluded that adjuvant chemoradiotherapy has been an effective and important treatment option on overall survey of the patients.

Key words: Gastric cancer, adjuvant chemoradiotherapy, survival, toxicity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyanın en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturan kanser insidans ve mortalitesinde son yıllarda belirgin artış gözlenmektedir. Kanser kalp hastalıklarından sonra ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) verilerine göre kansere bağlı ölümler ¼ oranındadır. A.B.D 2008 yılı verilerine göre her iki cinsiyette kanser nedeniyle hayatını kaybedecek hastaların sayısının toplam 655.000 olacağı, yaklaşık 1.437.000 yeni kanser vakasının görüleceği tahmin edilmektedir (1).

Mide kanseri her yıl bir milyondan fazla yeni vaka ile tüm dünyada kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir (2). Mide kanseri insidansı 1940'dan bu yana batı ülkelerinde durmaksızın azalamasına rağmen, Güney ve Orta Amerika, Uzak Doğu ülkelerinde hala yüksek seviyede stabil kalmaktadır (3). Türkiye'de gastrointestinal kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre mide kanseri Erzurum ve Van çevresinde erkeklerde ilk sırayı, kadınlarda ise ikinci sırayı almaktadır (4).

Etyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen mide kanseri oluşumunda başlıca beslenme alışkanlıkları (tuz, tuzlanmış yiyecekler, düşük sebze meyve tüketimi), genetik ve helicobacter pilori suçlanmaktadır (5-7).

Çok gelişmiş tanı yöntemlerinin olmasına rağmen mide kanserinin erken tanısında henüz bir başarı sağlanmış değildir. Erken evredeki vakaların yakalanmasındaki tek şans endoskopik yöntemlerin uygun ve erken kullanılmasıdır. Bu nedenle dispeptik şikayetlerle gelen ortayaş üstündekilerde, tedaviye yanıt vermeyen inatçı dispepside, anemi, belirgin kilo kaybı gibi durumlarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır (8).

Mide kanseri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, malign tümörlerinin yaklaşık %95 kadarı adenokarsinomlardır. Leiyomyosarkomlar, lenfomalar, karsinoidler, skuamoz kanserler veya diğer nadir tipler geri kalan %5'lik dilimi oluşturmaktadır (9).

Kanser tanısı sonrası öncelikle hastalık evrelendirilmeli sonrasında evreye ve hastanın performans durumuna göre uygun tedavi planlanmalıdır. Kanser tedavisinde ilaç tedavisi (immünoterapi, hormonoterapi, kemoterapi), cerrahi, radyoterapi, destek tedavileri başlıca tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri vakadan vakaya değişmekle birlikte tek başına veya birlikte uygulanabilmektedir.

Son zamanlarda endoskopik taramaların daha yoğun kullanılmasına paralel olarak kanser hastalarına daha erken tanı konulmakta, daha çok hastada kür elde edilebilmektedir. Küratif amaçlı tedavide hastalığın tamamen yok edilmesi amaçlanmaktadır. Hastalığın erken evrede tespit edilmesi adjuvan kemoterapinin önemini daha çok artırmıştır. Adjuvan kemoterapi primer tümörün lokal tedavisi (cerrahi veya radyoterapi) sonrası mikroskopik düzeyde lokal nüks veya uzak dokularda rekürrens (metastaz) düşünüldüğünde uygulanan sistemik tedavidir. Bu tedavi yönteminin kullanılmasının altında yatan iki önemli neden vardır: 1. Cerrahi sırasında sınırlı olarak görülen bazı tümörlerin yüksek oranda rekürrensleri (örnek Dukes B veya C kolon-rektum kanserleri, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları gibi) 2. Tekrarlayan hastalıkta kemoterapi veya kombine tedavi modalitelerinin çoğu kez şifa sağlayıcı olmamalarıdır (10).

Genel olarak bakıldığında mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altındadır. Küratif cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranlarının %30-40 arasında değişmesi, nod tutulumu olmayan (N0) fakat tümörü T3 olan hastalarda bile mide kanserine bağlı 5 yıllık mortalite %50 civarındadır. Bu nedenle, adjuvan olarak uygulanan kemoradyoterapi lokal nüksü azaltmakta, genel sağkalımıda uzatmaktadır (11,12). Opere edilen mide kanserinde standart tedavinin ne olduğu konusunda henüz tam bir fikir birliği olmadığından devam eden ve yapılacak olan yeni çalışma sonuçları beklenmektedir.

Bu çalışmadaki amaç, İç Hastalıkları-Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi polikliniğinde operasyon sonrası adjuvan tedavi alan mide kanserli hastaları retrospektif olarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda mide kanserinin gelişmiş ülkelerdeki sıklığı giderek azalsa da yapılan istatistiklerde yine dünyada en sık görülen kanserlerden biridir. Hastalığın büyük oranda metastatik veya lokal ileri evrede yakalanması ve tanıdaki gecikmeler hastalığın daha etkili bir şekilde tedavi edilmesini önlemektedir.

2.1. Mide Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri her yıl bir milyondan fazla yeni vaka ile tüm dünyada kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir (2). Mide kanseri insidansı 1940'dan bu yana batı ülkelerinde gittikçe azalmasına rağmen, Güney ve Orta Amerika, Uzak Doğu ülkelerinde hala yüksek seviyede stabil kalmaktadır (3).

Mide kanseri insidansı dünyanın çeşitli bölgelerinde birbirinden farklıdır; örneğin, Japonya, Şili ve İzlanda'da son derece yüksektir. A.B.D'de mide kanseri en çok kuzeyliler, yoksullar ve siyahlarda görülürse de insidansı yaklaşık 8/100.000'e düşmüştür ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde sıklık açısından yedinci sıradadır. Buna karşılık Japonya'da insidansı düşmüş olsa da, halen en sık rastlanan malignitedir. İnsidansı yaşla birlikte artar; hastaların >%75'i 50 yaşın üstündedir (13). Erkeklerde kadınlara göre 1.4-1.7 kez daha sık görülür (14). 50 yaş sonrası görülme sıklığı erkeklerde 2 kat fazla iken, daha genç yaş grubunda kadın/erkek oranı eşittir (15,16). Erkekler mide kardia tümörleri açısından bayanlara göre 5 kat daha fazla etkilenirler (17). Genel olarak, mide kanseri insidans oranları daha yüksek olan ülkelerde yaşam süresi düşük insidans oranları olan ülkelere göre oldukça iyidir (18).

Mide kanseri Türkiye'de gastrointestinal kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre mide kanseri Erzurum ve Van çevresinde erkeklerde ilk sırayı, kadınlarda ise ikinci sırayı almaktadır (4). Yine Türkiye'de bronş kanserlerinin hemen ardından en sık görülen kanser türünü oluşturmaktadır (14). Türkiyede mide kanseri insidansı en sık doğusunda, en düşük ise batısında görülmektedir. Bu insidans erkeklerde 9.6 vaka/100.000, bayanlarda ise 5.7/100.000 dir (19).

2.1.2. Etyoloji

Tablo-1'de (20) gösterildiği üzere etyolojiden birçok neden sorumlu tutulmakla birlikte hastaların büyük bir kısmında tanımlanabilen önemli bir risk faktörü belirlenememiştir. Hastalık çevresel ve genetik faktörleri içeren multifaktöryel bir özellik taşımaktadır (6). Epidemiyolojik veriler proksimal ve distal kanserlerde etiyolojik faktörlerin farklı olduğunu ortaya koymuştur. Kardia kanserinin etyolojisinde gastroözofageal reflü ön plana çıkarken, kardia dışı kanserler daha çok yukarıda belirttiğimiz gibi birçok faktörün (diyet, çevresel, genetik yatkınlık gibi) etkileşimi sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (21).

a) Diyet: Mide kanseri ile beslenme arasında direkt ve önemli bir ilişkinin olduğu öteden beridir bilinmektedir. Aşırı sıcak yeme, korunmuş, tütsülenmiş, konserve ve tuzlanmış gıdaların tüketimi, nitratlarla su kontaminasyonu, Helicobacter pilori infeksiyonu, taze meyve ve sebzelerin az tüketilmesi yüksek riskli bölgelerde sık görülmektedir. Midede intestinal metaplaziye yol açarak mide kanseri oluşturdukları gösterilen gıdalarla alınan nitrat ve nitritleri içeren gıda maddelerinin alınımının önlenmesi, özellikle yüksek riskli bölgelerde önleyici bir tedbir olabilir. Bol sebze ve meyve ile beslenenlerde kanserin gelişme oranı düşmektedir. Az tüketenlerde ise mide kanser oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (22-25).

A.B.D'de obezite sıklığındaki artış gastoözefagial bileşke ve midenin proksimal bölge kanserleri sıklığındaki artışa katkıda bulunmuştur. Yüksek vücut kitle indeksi, gastroözefagial reflü hastalığı ve artan kalori tüketimi distal özefagus ve mide kardia adenokarsinomlarıyla ilişkili bulunmuştur (26-28).

b) Helicobacter Pilori (Hp) enfeksiyonu: Midenin korpus ve antrum adenokarsinomu ile Hp kronik enfeksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır.

Tablo 1. Mide Kanserinde Risk Faktörleri

ÇEVRESEL FAKTÖRLER
Diyet
Artmış tuz tüketimi
Yüksek nitrat tüketimi
A ve C vitamininden düşük diyet
Kötü hazırlanmış yiyecekler (tütsülenmiş, tuzlanmış)
Aşırı sıcak yeme
Sağlıksız içme suyu
Meslek
Kauçuk işçileri
Kömür madeni işçileri
Sigara içme
Helicobacter Pilori enfeksiyonu
Epstein –Barr virüs enfeksiyonu
Radyasyona maruz kalma
Mide ülseri için daha önce geçirilen mide operasyonu
GENETİK FAKTÖRLER
A kan grubu
Pernisiyöz anemi
Aile hikayesi
Herediter nonpolipozis kolon kanseri
Li-Fraumeni sendromu
PREKÜRSÖR LEZYONLAR
Adenomatöz mide polipleri
Kronik atrofik gastrit
Displazi
İntestinal metaplazi
Menetrier Hastalığı

Yapılan bazı çalışmalar Hp enfeksiyonunun mide kanseri riskini 2-6 kat arttığını bildirmişlerdir (29,30). Hp enfeksiyonu ile mide kanseri insidansındaki artışın mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak Hp enfeksiyonunun düşük asidik ortam oluşturan kronik atrofik gastrit insidansını ve ayrıca metaplazi ve displazi insidansını artırdığı görülmektedir (31). Araştırmalar 10 yılın üzerinde Hp enfeksiyonu pozitif kişilerin %5'inde mide kanseri görüldüğünü bildirmiştir (32).

c) Postgastrektomi: Parsiyel gastrektomi sonrası geriye kalan mide mukozasında ve stoma ile stomaya yakın alanlarda hızla atrofik gastritin geliştiği ve intestinal metaplazinin daha sık olduğu bulunmuştur (8).

d) Pernisiyöz anemi: Pernisiyöz anemili kişilerde karsinom sıklığının artması, korpusta ve fundusta atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin sık olmasına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda mide karsinomlu olguların %2'sinde pernisiyöz anemininde olduğu saptanmıştır (8)

e) Cinsiyet: Mide kanseri hemen hemen tüm ülkelerde erkeklerde kadınlara oranla 1.2-2.5 kat daha fazla görülmektedir. İntestinal tipte bu oran 2/1 iken, diffüz tipte ise erkek kadın oranı eşittir. Erkek baskınlığı mide kanser insidensinin yüksek veya düşük olduğu tüm ülkelerde gözlenmektedir (33).

f) Menetrier Hastalığı (hiperplastik gastropati): Menetrier hastalığı mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonuyla gelişen hipoalbuminemi ve hipoklorhidri ile karakterize bir gastropatidir (34).

g) İntestinal Metaplazi: İntestinal metaplazi sıklığı, mide karsinomu sıklığı gibi yaşla birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu tip değişiklik, intestinal tip karsinomlarda diffüz tipe göre daha sık ve yaygın olarak görülmektedir. İntestinal metaplazi sınıflamaları genellikle metaplastik epiteldeki hücre morfolojisi ve hücrelerin ürettiği müsin tiplerine göre yapılmakta olup komplet (tip I) ve inkomplet (tip II) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Tip II'de tip IIa ve tip IIb olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Tip IIa'da hücreler sülfatlanmamış müsin salgılar. Tip IIb'de ise hücreler daha farklılaşmıştır ve ağırlıklı olarak sulfomusin salgılarlar. En çok bu tip IIb metaplazinin kanserle ilişkisi olduğu gözlenmiştir (34).

h) Midenin adenomatöz ve nonadenamatöz polipleri: Adenomlar midenin diğer epitelyal poliplerine (non-neoplastik) göre daha seyrek görülür. İki santimetreden büyük çaptaki adenomlarda karsinom sıklığı daha fazladır. Adenomlar hem karsinom için prekürsör lezyondur, hem de midede karsinom ile birlikte sık olarak görülebilir. Bu nedenle midede adenom saptandığında temamen çıkarılmalı ve eşlik eden başka bir lezyon olup olmadığı araştırılmalıdır (8).

I) Gastrik epitelyal displazi: Gastrik displazi prekanseröz bir durumdur (35). Yapıdaki bozulma ve nükleer atipiye bağlı olarak low grade ve high grade olarak ikiye ayrılmaktadır. Displazide değişiklikler tubuler yapılarla sınırlıdır, bazal membran aşıldığında invaziv kanser olarak adlandırılır (36). Low- grade displazilerin % 0-15'i high- grade displaziye ilerler. Bu nedenle low-grade displaziler, tekrarlanan biyopsilerle takip edilmelidir. High grade displazi ise çok daha ciddi bir durumdur; %0–15 geriler, %14–58'i aynı şekilde devam eder, %25-80'i ise invaziv kansere dönüşür. Polip veya ülserin eşlik ettiği high grade displazide tanı esnasında invaziv kanser olasılığı yüksektir. High grade displazide tedavi endoskopik rezeksiyon veya gastrektomidir (37).

İ) p53 ve genetik faktörler: Mide kanserinin erken tanısı konusunda yapılan çalışmalarda midede yüksek derecede atipi gösteren lezyonlarda ve karsinomlarda p53 gen mutasyonlarına yüksek oranda rastlandığı bildirildi. Bu protein birikimi düşük dereceli atipili karsinomların %43, yüksek dereceli atipili olanların %68'inde gösterilmiştir. Ayrıca, p53 mutasyonu aynı zamanda hastanın prognozunu saptamakta da kullanılmıştır. P53 mutasyonunun yüksek oranda saptandığı kanserlerde prognozun kötü olduğu bildirilmiştir. Yani p53 hem mide kanserinin erken saptanmasında hemde prognozun tayininde iyi bir marker olarak kabuledilmektedir (14). Onkogenlerin, tümör baskılayıcı genlerde mutasyon etkisi, E-cadherin, 4, 5q, 9p, 18q ve 20q gibi kromozomlarda ve tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlarda heterozigosite kaybı (LOH) ve DNA replikasyonunda hataların oluşması (özellikle basit tekrarlayan sekanslarda), yukarıda bahsedildiği gibi p53 mutasyonu, p16 somatik mutasyonu, APC (adenomatosis polyposis coli), EGF, TGF, c-erb-B2 gibi büyüme faktörlerinin overekspresyonun, mide karsinogenezinde rolleri olduğu düşünülmektedir (16,20).

2.1.3. Patogenez

Helicobacter pilori enfeksiyonu, beslenme alışkanlıkları ve mide mikro çevresindeki değişiklikler mide kanserinin patogenezinin temelini oluşturmaktadır. Helicobacter pilori'nin çok basamaklı karsinogenezi başlattığı ve progressif olarak kronik atrofik gastrite ve displazik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. H. pilori ile enfekte kişilerin çok azında mide kanserinin görülmesi kanser gelişimi için başka karsinogenik faktörlerinde gerekli olduğunu düşündürmektedir. H. pilori ile başlayan sürecin daha sonraki basamaklarında Mikrosatellit insitabilitesi ve genetik değişiklikler (p53 ve APC/ß-Catenin) rol oynamaktadır. H. pilori, mide epitel DNA'sının mutasyonu, serbest oksijen radikallerinin artması, interlökin düzeylerinin değişmesi, sitoprotektif maddelerin azalması ve mide mikroçevresinin değişmesi gibi birçok basamakta rol oynayarak epitelyum displazisine yol açmaktadır. Enfekte kişilerde mide kanser riskinin 4 kat artmış olduğu tahmin edilmektedir (34).

Pernisiyöz anemi gibi hastalıklar ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu gelişen hipoklorhidri ile mide içi anaerobik bakteriler aşırı çoğalmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çevirerek mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde displazi ve karsinom olasılığını artırmaktadır (34).

2.1.4. Klinik seyir

Erken gastrik kanser genellikle asemptomatiktir, ilerlemiş karsinomlarda asemptomatik olabilir, fakat sıklıkla abdominal rahatsızlık ya da kilo kaybı nedeniyle açığa çıkar. Sık olmayarak bu neoplazmlar kardiyada lokalize olduklarında disfajiye ya da pilorik kanalda ortaya çıktıklarında obstrüktif semptomlara yol açarlar (38). Hastaların %10'u bir ya da iki metastatik hastalık bulgusu gösterebilir. En sık görülen uzak metastaz bulguları ele gelen supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodu), rektal muayenede ele gelen kitle (Blumer shelf), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodu), asit veya karaciğerde kitledir. En sık hematojen yayılım bölgesi karaciğerdir (39).

2.1.5. Tanı

Fiziksel incelemede kaşeksi, abdominal distansiyon, karaciğer metastazında görülen hepatomegali ve lenfadenopati anlamlıdır. Üst gastrointestinal seriler; gastroözefagial bileşke (GE) kanserlerinde GE bileşkede striktür, gastrik duvar boyunca dolma defekti veya linitis plastika tümörüne bağlı daralmayı gösterebilir. Özefagogastroduodenoskopi tanıda esastır. Endoskopik ultrason invazyon derinliğini belirlemek için yardımcıdır. Metastatik hastalığı tanımlamada, toraks-abdomen BT önemlidir. BT görüntüleme invazyon derinliği ve nodal tutulumu belirlemede %40-60 doğrudur. Kemik sintigrafisi osteöz semptomlar gösteren hastalar için kullanılmaktadır. PET görüntüleme özellikle okkült metastatik hastalığı belirlemede çok yardımcıdır. Laparaskopi, çok küçük, gizli peritoneal veya hepatik metastazları belirler. CEA ve CA 19-9'u içeren tümör belirteçleri hastaları takipte faydalıdır, fakat sıklıkla yükselmezler (30-41).

2.1.6 Morfoloji ve histopatoloji

Mide kanserlerinin %95'i adenokarsinomlardır. Lenfoma, karsinoid tümör, leiyomiyosarkom, GİST (Gastrointestinal stromal tümör), adenoskuamöz ve skuamöz hücreli kanserler ise mide kanserlerinin kalan %5'ini oluşturur. A.B.D'de makroskobik bulgulara dayanarak mide kanseri ülseratif (%75), polipoid (%10), skirröz (%10) ve yüzeyel (%5) olmak üzere alt tiplere ayrılır. Midenin adenokanserleri hem lenfatik hem de hematojen yolla erken metastaz yapan ve doğrudan komşu organları tutabilen agresif bir tümördür. Serozayı geçince peritoneal yüzeylerde tümör yayılımına yol açar (39).

Lauren sınıflamasına göre gastrik adenokarsinomların iki histolojik alt tipi vardır: İntestinal ve diffüz. Her tip farklı klinik ve patolojik özelliğe sahiptir. İntestinal tip mide kanseri sıklığının yüksek olduğu coğrafi bölgelerde ve patolojik olarak maligne hücrelerinin gland oluşturma eğilimi ile karakterizedir. Bu tümörler genelde orta ve iyi diferansiyedirler ve metaplazi veya kronik gastrit ile birlikte görülürler, H. pilori ile daha çok ilişkilidirler. Tipik olarak ülserasyonlarla mide distaline yerleşir. Sıklıkla yaşlı hastalarda oluşurlar ve hematojen olarak uzak organlara yayılma eğilimi gösterirler. Diffüz tip, düzenli gland oluşumundan yoksundur ve genelde kötü diferansiye olup birçok taşlı yüzük hücresi içerirler. Tümörlerin %50'den fazlası stoplazma içinde müsin

içerirler ve böylece taşlı yüzük hücreli tip olarak adlandırılırlar. Diffüz tip tümörler gastrit öyküsü olmayan genç hastalarda daha sıktır, özellikle kardiya bölgesinde duvar kalınlaşmasına yol açar, transmural veya lenfatik yolla yayılırlar. Diffüz tipin obezite ile ilgili olduğu da görülmektedir. Bu tümörlerin görülme sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermese de, tüm dünyada genel insidansı artırmaktadır. Lauren klasifikasyonu mide tümörlerini ikiye ayırsa da, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histomorfolojik görünümlerine göre, tübüler, müsinöz, papiller ve taşlı yüzük hücreli olarak sınıflamaktadır (39, 42, 43).

2.1.7. Evreleme ve prognostik faktörler

Tablo-1'de gösterildiği üzere hastalığın evrelemesinde Amerika Kanser Birliği (AJCC, American Joint Committee on Cancer) tarafından 2002 yılında değiştirilen TNM evrelemesi kullanılmaktadır (44). Bu evrelemede T invazyon derinliğine, N nodal duruma, M ise metastaz olup-olmadığına işaret etmektedir. N durumunu yeterli değerlendirmek için en az 15 adet lenf nodu çıkarılmalıdır. On beşten fazla lenf nodunda metastaz varsa (N3), bu evre IV olarak kabul edilmektedir (39).

Prognostik faktörler arasında tümörün yerleşimi ve lenfatik tutulum yer alır. Lenfatik tutulum göstermeyen distal kanserlerin prognozu, lenfatik tutulum olsun olmasın proksimal kanserlerden daha iyidir. Diğer faktörler arasında penetrasyon derinliği ve tümör hücrelerindeki DNA anöploidi derecesi sayılabilir. Linitis plastica veya infiltratif lezyonların prognozu polip veya egzofitik kitlelerden daha kötüdür. Yalnızca mukoza ve submukoza ile sınırlı erken kanseri bulunan Japon hastaların çoğunda cerrahi rezeksiyonla %50 düzeyinde 5 yıllık sağkalım elde edilmiştir (43).

Patolojik evreleme prognozun en önemli belirleyicisi olmaya devam etmektedir. Tablo-3 tümör yerleşimine göre 5 yıllık sağkalım oranlarını göstermektedir (42). Erken evrelerde prognoz çok iyi olmasına karşın olguların %60'ı tanı konulduğunda radikal cerrahi şansını yitirmiştir. Bu hastaların çoğunda hastalık evre III-IV aşamasındadır. Metastazlı lenf bezlerinin sayısı ve seroza invazyonunun derecesi prognozu olumsuz etkilemektedir (Tablo:4) (34).

Tablo 2. TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ilişkin kanıt yok.

Tis: İn situ karsinom, lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör.

T1: Lamina probria ve submukoza infiltrasyonu.

T2: Muskularis propria ve subserozayı infiltrasyonu.

T2a:Muskularis propriayı invazyonu

T2b: Subseroza invazyonu

T3: Tümör serozayı geçer (viseral periton), çevre doku invazyonu yoktur.

T4: Tümör çevre dokuyu invaze eder.

Bölgesel Lenf Düğümleri (N)

Nx: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1: 1-6 arası lenf nodu metastaz

N2: 7-15 arası lenf nodu metastazı

N3: 15'den fazla lenf nodu metstazı

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastazlar

Evre gruplaması

Evre 0:	Tis N0 M0
Evre IA:	T1 N0 M0
Evre IB:	T1 N1M0, T2a/b N0 M0
Evre II:	T1 N2 M0, T2a/b N1 M0, T3 N0 M0
Evre IIIA:	T2a/b N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0 M0
Evre IIIB:	T3 N2 M0
Evre IV:	T4 N1-3 M0, T1-3 N3 M0, Herhangi bir T Herhangi bir N M1

Tablo 3. Tümör yeleşimine göre 5 yıllık sağkalım

Bölge	**Cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım**
Proksimal mide	10
Distal mide	25
Tüm mide	5

Tablo 4. Evreye göre 5 yıllık sağkalım

Evre	**5 yıllık sağkalım (%)**
IA	90
IB	80
II	65
IIIA	50
IIIB	30
IV	5

Rezidüel Hastalık: R statusu

İlk kez 1994 yılında tanımlanan R statusu, operasyon sonrası hastanın tümör durumunu belirlemek için rezeke edilen spesmenin patolojik değerlendirilmesidir. R0 rezeksiyon, mikroskobik sınırın tümörsüz olduğunu hiçbir mikroskobik veya makroskobik hastalık olmadığını gösterir. R1 rezeksiyon tümörün makroskobik olarak çıkarıldığını ancak mikroskobik sınırın pozitif olduğunu gösterir. R2 ise makroskobik olarak hastalığın kaldığını gösterir. Uzun sağkalım için R0 rezeksiyon yapılmaya çalışılmalıdır (45).

Nodal diseksiyonun yeterliliği: D sınıflaması

Japonlar tarafından düzenlenen ve cerrahi tedavi sonuçlarını karşılaştırmak için önemli olan D terminolojisi; D1 primer tümörün 3 cm çevresindeki tüm lenf nodlarının çıkarılması, D2 ise D1 artı hepatik, splenik, çölyak ve sol gastrik lenf nodlarının çıkarılması, D3 total gastrektomi, omentektomi, splenektomi, distal pankreatektomi, çölyak ve portal lenfadenektomi olarak tanımlanmıştır (39).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Cerrahi

Metastatik olmayan erken evre mide kanserinin temel tedavisi cerrahi rezeksiyondur (39-43). Ancak nodal rezeksiyonun optimal boyutu, D2 prosedürünün D1 diseksiyona kıyasla sağkalımı iyileştirmediğini gösteren randomize çalışmalardan ötürü halen tartışma konusudur. Tümör ve çevre nodlarının tam rezeksiyonu kür için tek şans olsa da, A.B.D'deki gastrik kanserli hastaların %90'ı kadarı tanı anında ileri evrededir. Kullanılacak cerrahi prosedürün tipini, tümör boyutu ve yerleşimi belirlemektedir (42). Efektif patolojik evreleme için en az 15 bölgesel lenf düğümünün çıkarılması arzu edilen rakamdır. Cerrahideki en önemli unsurlardan biri de negatif cerrahi sınırın elde edilmesidir. Sadece mukoza ve submukoza ile sınırlı karsinom olarak tanımlanan erken evre mide kanserinde yüksek kür oranına rağmen %10-15'inde lenf nodu metastazı görülebileceğinden Japonyada D1 ve D2 lenfadenektomi ile birlikte gastrektomi halen seçilecek olan en iyi tedavi olarak görülmektedir. Ancak sadece endoskopik mukozal rezeksiyon yapılacak hastaların seçiminde tümör çapı, diferansiyasyon ve submukozal invazyonun derinliği gibi ölçütler tanımlanmıştır. Evre IV hastalarda cerrahi, sadece palyasyon ve pasaj sorunları için uygulanmaktadır (46).

Proksimal Tümörler: Proksimal tümörler tüm gastrik kanserlerin %50'sinden sorumludur. Bu tümörler ileri evrede yakalanırlar ve distal kanserlerden daha kötü uzun dönem prognoza sahiptirler. Siewert sınıflamasına göre üç tip gastroözefagial bileşke tümörü vardır (47): Tip I Barret özefagusu ile birlikte veya gastroözefagial bileşkeye doğru büyüyen gerçek özefagus kanseridir, tip II kanserler skuamokolumnar bileşkenin 2 cm içindeki gerçek bileşke tümörleridir ve tip III kanserler midenin subkardial bölgesi içinde yer alırlar. Tip II ve tip III kanserlerin en uygun cerrahi tedavisi tartışmalıdır. Seçenekler total gastrektomi ve proksimal subtotal gastrektomidir. Kardia tümörlerinin tanı anında ileri evrede olması nedeniyle bazı yazarlar özellikle total gastrektominin evre II ve IV hastalarda prognozu uzatmadığı için en basitinden proksimal subtotal gastrektominin uygulanmasını tartışmaktadırlar. Fakat, bazı çalışmalar, proksimal subtotal gastrektomi geçirenlerin total gastrektomiye göre daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermiştir. M. D. Anderson'da proksimal gastrik lezyonlarda Roux-N-Y ile total gastrektomi ve bölgesel lenfadenektomi uygulanmaktadır. Total gastrektomi

ile proksimal gastrektomide görülen reflü özefajitinin önlenmesi ve sıkça tutulan küçük kurvatur etrafındaki lenf nodlarının kolaylıkla çıkarılması sağlanmış olup, proksimal gastrektomiye göre de daha fazla morbidite ve mortalite gözlenmemiştir (39).

Orta Gövde ve Distal Tümörler: Mide ortasındaki tümörler mide kanserlerinin %15-30'unu oluşturur. Proksimal tümörlere yaklaşıma benzer nedenlerle bölgesel lenfadenektomi ve total gastrektomi önerilmektedir. Distal tümörler mide tümörlerinin yaklaşık %35'inden sorumludur. Bu lezyonlarda standart amaliyat uygun lenfadenektomi ile birlikte distal subtotal gastrektomidir. Bunun nedeni total gastrektominin subtotal gastrektomiye sağkalım üstünlüğü göstermemesi ve yaşam kalitesinin subtotal gastrektomi geçirenlerde daha iyi olmasıdır. Ayrıca, mümkünse 5-6 cm'lik cerrahi rezeksiyon sınırı önerilmektedir (39).

2.1.8.2. Adjuvan tedavi

Evreleme ve operatif tekniklerdeki gelişmelere rağmen küratif cerrahi ardından 5 yıllık sağkalım oranlarının %30-40 arasında değişmesi ve nükslerin hem lokal (lenf bezi), hem de sistemik (karaciğer, kemik) özellikte olması mide kanserinde adjuvan tedavinin gerekliliği fikrinin gelişmesine yol açmıştır (43).

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

Ulusal Kanser Enstitüsündeki (NCI) araştırmacılar küratif rezeksiyon olmuş hastayı intraoperatif radyoterapi (İORT) alan ya da İORT almayan olarak randomize etmişlerdir. İORT, genel sağkalımda konvansiyonel tedavi üzerine bir kazanç sağlamamıştır. Gastrointestinal sistem çalışma grubunun lokal olarak rezeke edilemeyen pankreas ve gastrik adenokarsinomlu hastalarda yaptığı çalışmalar kombine tedavinin optimal radyoterapi veya yalnız kemoterapiden daha üstün olduğunu göstermiştir. Tipik olarak 5-FU kemoterapisiyle kombinasyon kemoradyoterapisi hem adjuvan hemde neoadjuvan düzende bu konsept üzerine değerlendirilmiştir (42).

1993'de yapılan bir kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, postoperatif kemoterapinin, küratif rezeksiyonla elde edilenden fazla anlamlı hiçbir sağkalım katkısı

sağlamadığını göstermiştir (48). Diğer taraftan, bu meta-analiz bir fark yakalamak için yeterli gücünün olmayışı ve seçtiği çalışmalar nedeniyle daha sonradan eleştirilmiştir. Bu meta-analizden bu yana birçok randomize çalışma yayınlanmıştır. Daha sonra Earle ve Maron 1999'a kadarki tüm çalışmaların bir meta-analizini yapmışlar, adjuvan tedaviye randomize edilen hastalarda kemotrapi lehine küçük bir fark elde etmişlerdir [Hazard Ratio (HR): 0.94; %95 güven aralığı (GA) 0.89-100] (49). Yine Mari ve ark., 2000'de 20 randomize çalışmanın meta-analizinde adjuvan kemoterapinin sağkalım yararı gösterdiğine dikkat çektiler (HR:0.82,%95 GA 0.75-0.89, $p<0.001$). Ancak bu yazarlar meta-analiz sonuçlarının tutarsızlığı nedeniyle mide kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi önerisinde isteksizdirler (39).

2001 yılında A.B.D'de MacDonald ve ark. yaptığı kombinasyon kemoterapisi ile birlikte adjuvan eksternal radyoterapiyi birleştiren bir faz III Intergrup (INT-0116) çalışması yayınlandı. Bu çalışmada, 556 hasta postoperatif dönemde ve evre IB-IVM0 mide ve gastroözefagial bileşke adenokarsinomlu olup, yalnız cerrahi veya cerrahi + kombinasyon kemoterapisi (5-FU ve Leucovorin) ve eş zamanlı radyoterapi (45 Gy) almak üzere randomize edilmişlerdir (50). Burada kombine tedavi kolunda; 1 siklus FUFA (5-FU, Folinik asit: Mayo rejimi) ardından radyoterapi ile eşzamanlı 2 siklus FUFA, radyoterapiden 1 ay sonra 2 siklus FUFA tedavisi daha uygulandı. Ancak hastaların sadece % 65'i adjuvan tedaviyi tamamlayabildi. Yine de adjuvan tedavi hastalıksız sağkalım ve üç yıllık genel sağkalımda anlamlı iyileşme sağladığını ortaya koydu. Ortanca sağkalım kemoradyoterapi kolunda 36 aya göre sadece cerrahi grubunda 27 aydı ve üç yıllık ortanca sağkalım oranları sırasıyla %52 ve %41'di. Uygulanan cerrahi ve D0 lenfadenektomilerin yüksek oranına dayanılarak kaygılar dile getirilirken, bazı araştırmacılar bu rejimin başlıca yararının yapılan suboptimal cerrahinin açığını kapatmak olduğunu iddia ettiler. D1 lenfadenektomiden daha sınırlı işlem uygulanan hastaların oranı %54 olsa bile, bu çalışmada, üç tip farklı lenf nodu diseksiyon grupları arasında genel veya rekürrensi olmadan sağkalım açısından fark gösterilememiştir ($p = 0.80$) (39) . Çalışma, rezeke edilen mide kanserli hastaların tedavisinde standart olarak kabul edildi (41).

Evreye göre tedaviler: Evre 0: Mide kanseri mukoza ile sınırlıdır. Lenfadenektomi ve gastrektomi. Adjuvan tedavi yapılmaz. **Evre I**: Lezyon distal (antral veya preplorik) yerleşimli ise distal subtotal gastrektomi, total gastrektomi ile aynı

sonuçları vermektedir. Lezyon kardiyayı da içeriyorsa, distal özefajektomi ile beraber total radikal gastrektomi veya proksimal subtotal gastrektomi uygulanmalıdır. Korpus lezyonlarında total gastrektomi uygulanmalıdır. Operasyonda modifiye subtotal gastrektomi, proksimal subtotal gastrektomi veya total gastrektomi yapılır. Operasyonlarda modifiye D2 diseksiyon önerilmektedir. Nod pozitif (T1N1) yetersiz diseksiyon yapılmış (D0) hastalarda postoperatif kemoradyoterapi önerilir. RT alamayan vakalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği olan ve re-rezeksiyon yapılamayan hastalarda kemoradyoterapi yapılmalıdır. **Evre II:** Cerrahi tedavi evre I'de uygulanan tedavi ile benzerdir. Genel kabul edilen görüş; yeterli patolojik evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiğidir. Evre II hastalarda postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir. **Evre III:** Radikal ameliyat rezektabl hastalarda yapılmalıdır. Yine genel olarak kabul edilen görüş yeterli evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılmasıdır. Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamakla beraber, prospektif çok merkezli fakat kontrolsüz bir çalışmada evre II ve IIIA hastalarda D2 diseksiyonla anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir. Bu nedenle peroperatif dahi evreyi bilmek mümkün olmadığından, evre IIIB'nin altında tüm evreler için D2 diseksiyon ve bu diseksiyonda >25 lenf nodu çıkarılması önerilmiştir (40,46). Evre III'de adjuvan kemoradyoterapi yapılabilir. Neoadjuvan kemotarapi seçilmiş merkezlerde (3 kür ECF) ve adjuvan kemoterapi (3 kür ECF) seçilmiş hastalarda ve yapılabilen merkezlerde uygulanabilir (46). Evre IV: Uzak metastaz bulunmayan (M0) hastalarda; Rezeke edilebilen hastalarda (T4N1, T4N2) radikal ameliyat (en bloc ilave organ rezeksiyonu ile beraber) ve postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir. Rezeke edilemeyen hastalarda neoadjuvan + adjuvan kemoterapi uygulanabilir (40,46).

2.1.8.3. Neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan kemoterapinin tedavideki rolü, bugün en fazla araştırma yapılan alanlardan biridir. Neoadjuvan tedavinin başlıca avantajları, cerrahi sırasında etrafa daha az tümör hücresi saçılması ve birde tümörün kemoterapiye olan duyarlılığının ölçülmesidir. Dezavantajı ise erken evre tümörlerin gereğinden fazla tedavi edilmesidir.

Cunningham ve ark. yaptığı İngiliz MAGIC (UK Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) çalışması, standartları değiştiren bir

yaklaşım olmuştur (51). Opere edilebilir mide kanserli hastalarda, tedaviye 3 siklus kemoterapi (ECF: Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) ile başlanması ardından hastanın opere edilmesi ve postoperatif üç siklus (ECF) daha kemoterapinin verilmesi ile 5 yılllık genel sağkalımda %23'ten %36'ya yükselmekte (GA: 0.60–0.93; p = 0.009), ve daha iyi progresyonsuz sağkalım elde edilmektedir (GA: 0.53–0.81; p < 0.001) (39,51). Bu çalışma da, çalışma sonuçlarını etkileyebilecek distal özefagus kanserli hastaları içermesi, ayrıca endoskopik ultrasonografi ve evreleme laparaskopisi yapılmaması nedeniyle evrelemenin suboptimal olduğu nedeniyle eleştirilmektedir (39).

2.1.8.4. Metastatik hastalık tedavisi

Mide kanserli birçok hasta (%20-%30) evre IV olarak başvurmakta ve önce lokalize hastalık zannedilen edilen hastaların bile tam bir evreleme sonrasında, ek %28-37'sinin metastatik olduğu saptanmaktadır. Evre IV hastalar için beş yıllık sağkalım sıfıra yakındır. Böylece, yeni tanı konulan birçok hasta kür şansını kaybetmiş bulunmaktadır (39). Kemoterapi, ilerlemiş mide kanserinde en iyi destek bakımla kıyaslandığında, yaşam kalitesini iyileştirmekte ve sağkalımı uzatmaktadır (42). Metastatik hastalıkta genelde en iyi destek bakımla sağkalım 3-6 ay, kemoterapi uygulaması ile 9-11 aya kadar uzatılabilmektedir. Bu nedenle kemoterapinin uygulanması düşüncesi standarttır (41).

Mide kanserinde birçok kemoterapötik ajan kullanılmıştır. Mide kanserinde kemoterapi rejimlerinin köşe taşı 5-FU'dur. Tek ajan, cevap oranları yaklaşık %20-%30'lardadır (52). Major yan etkileri mukozit, diyare, miyelosupresyon ve devamlı infüzyon şeklinde kullanıldığında el ayak sendromudur. Mide kanseri tedavisinde kullanılan diğer aktif tek ajanlar mitomisin C, antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin), cisplatin ve etoposittir. Bu ajanların cevap oranları %6-30 arasında değişmektedir (53).

Palyatif kemoterapilerle, bugün mide kanserli hastalarda hem progresyonsuz sağkalım hemde genel sağkalım süreleri anlamlı olarak uzamıştır. Daha önceki yıllarda FAM, FAMTX gibi şemalar kullanılırken, son yıllarda cisplatin, epirubisin, 5-FU'dan oluşan ECF şeması veya dosetaksel, cisplatin, 5-FU'dan oluşan DCF şeması kullanılmaktadır (43). ECF en aktif ve iyi tolere edilebilen rejimler arasında yer almasına rağmen, 5FU/cisplatin aktivitesini artıran dosetaksel ise belirgin bir şekilde

daha toksiktir (54). 1997'de Webb ve ark. ECF (n = 126) ile FAMTX (n = 130) rejimlerini randomize ettiler (55). FAMTX ile karşılaştırıldığında ECF ile daha iyi sağkalım oranları (%21, %45 sırasıyla, p = 0.0002), daha yüksek ortalama sağkalım (5.7 ay, 8.9 ay sırasıyla, p = 0.0009) ve ortalama hastalıksız sağkalım süresi (3.4 ay, 7.4 ay sırasıyla, p = 0.00006) elde edildi. DCF ile CF (cisplatin, 5FU) tedavisinin karşılaştırıldığı faz III v325 çalışmasında, progesyona kadar geçen süre (5.6 ay – 3.7 ay, p<0.001, risk azalımı %32), en iyi cevap oranı (%37 - %25 p = 0.01) ve ortalama sağkalım (9.2 ay – 8.6 ay p = 0.02) DCF lehine daha iyi bulunmuştur (41,56). Ancak CF'ye dosetaksel eklenmesi özellikle hematolojik: grade 3/4 nötropeni ve febril nötropenide toksisite artışına neden olmuştur. V325 çalışması ile metastatik mide kanseri hastalarında klinik yarar (57) ve daha iyi hayat kalitesi (QoL) elde edilmiştir (58). REEL-2 çalışmasında ise 5-FU'nun yerine capecitabine'in ve cisplatinin yerine oxaliplatinin konulmasının etkinliği düşürmediği gösterilmiştir (59). Faz I-II çalışmalarda irinotekan da tek başına veya cisplatinle kombinasyonda kullanılmıştır. Kabul edilebilir toksisiteyle, sırasıyla %23 ve %41'lik yanıt oranları bildirilmiştir. S-1, tegafur (5-FU ön ilacı), potasyum oksanattan (gastrointestinal toksisite önleyicisi) ve 5-kloro-2.4 dihidroksipridinden (5-FU yıkım inhibitörü) oluşan yeni bir oral floroprimidin türevidir. Faz II çalışmada %53.6'lık, retrospektif bir çalışmada ise %32'lik bir yanıt oranı göstermiştir (42). Cetuximab, panitumumab, bevacizumab ve trastuzumabın kemoterapi ile kombine kullanımı deneysel olmasına rağmen klinik çalışmalarla araştırılmaktadır (54)

2.1.8.5. Tedaviden sonraki izleme

Hastalar, ilk 2 yıl 3 ayda bir anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal tetkikler ile değerlendirilir. İkinci 3 yılda, bu tetkikler 6 ayda bir tekrarlanır. Akciğer grafisi 6-12 ayda bir kez, endoskopi ve diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri klinik belirti olduğunda uygulanmalıdır. Distal ve total gastrektomi yapılan hastalarda B12 vitamini ve demir desteği ömür boyu uygulanmalıdır (40).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı'na başvuran Aralık 2000 - Agustos 2009 tarihleri arasında mide kanseri nedeniyle tam rezeke edilip, patolojik olarak evre IB-IV (TNM0) bulunan adjuvan kemoradyoterapi (1 kür KT + KRT + 3 kür KT) uygulanan hastalar dahil edildi. Tanı anında metastatik evrede olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Metastaz taraması operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi ile yapıldı veya operasyon öncesi evrelemesi yapılmayanlar tedavi öncesi aynı yöntemle değerlendirildi. Evrelemede daha önce bahsedilen evreleme sistemlerinden (American Joint Committee on Cancer) TNM sistemi kullanıldı. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı ve hastahanenin dosya arşivinden elde edildi. Uzun süre kontrole gelmeyen hastalar hakkındaki bilgiler telefon edilerek hasta veya yakınlarından, telefonla ulaşılamayan son durumları hakkında bilgi alınamayan hastalara ait veriler ise Nüfus Müdürlükleriyle görüşülerek güncelleştirildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadıkları yer, performans durumu, sigara kullanımı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, başvuru şikayetleri, tanı tarihi, operasyonun tipi, tümör lokalizasyonu, cerrahi sınır durumu, tümör için histopatolojik özellikleri, hastalığın klinik ve patolojik evresi, uygulanan tedavi, tedaviye bağlı görülen yan etkiler, tedavi başlangıcında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, uzak metastaz yeri, hastaların son durumları, ölen hastalar için ölüm tarihi, yaşayan hastalar için güncelleştirilmiş son durumları kaydedildi.

Hastalar kadın/erkek olarak iki gruba ayrıldı. Yaşın sağkalım ile ilişkisini belirlemek için hastalar 60 yaş ve altı ile 61 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Uzak metastazı olmayan ve operasyon sonrası adjuvan tedavi için kliniğimize gönderilen hastalar öncelikle evrelendirilmiş, evre IB (T1N1M0) - IV (TNM0) arası hastalar veya yetersiz diseksiyon yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Adjuvan tedavi olarak hastalara; önce 1 siklus FUFA (5-FU 425 mg/m^2 1. ve 5. günler arası, FA 20 mg/m^2 1. ve 5 günler arası) 1 ay sonra 1 siklus kemoradyoterapi (1.8 Gy/gün'den toplamda 45 Gy radyoterapiyle eşzamanlı olarak, radyoterapinin ilk 4 ve son 3 günü 5-

FU 420 mg/m^2, FA 20 mg/m^2) ve radyoterapi tamamlandıktan 1 ay sonra 1 ay aralıklarla 3 siklus daha FUFA (5-FU 425 mg/m^2 1. ve 5. günler arası, FA 20 mg/m^2 1. ve 5 günler arası) uygulandı.

Adjuvan kemoradyoterapinin toksisite profili National Cancer Institute (NCI) tarafından yayınlanan Common Terminology Criteria for Advers Events Version 4,0'a göre değerlendirildi. Bu kriterlere göre, grade 1 skorlama asemptomatik veya hafif semptomları, grade 2 skorlama orta derecede semptomları, grade 3 skorlama ciddi veya medikal olarak önemli olan hayatı tehdit etmeyen acilen müdahaleyi gerektirmeyen veya uzamış hastane yatışını gerektirmeyen semptomları, grade 4 skorlama hayatı tehdit edici ve acil müdahale gerektiren septomları, grade 5 skorlama advers olaylara bağlı ölümleri ifade etmektedir (60).

Genel izlem süresi; tanı tarihinden çalışmanın bittiği tarihe kadar geçen süre, hastalıksız sağkalım süresi; tanı tarihinden lokal nüks ve/veya metastaz gelişene kadar geçen süre, genel sağkalım süresi ise tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler sayı, yüzde, ortalama değerleri (±) ve standart sapmaları (X ±SD) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi, Ki-kare ile yapıldı. İstatiksel değerlendirmeler, bilgisayar ortamında SPSS 15 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Potansiyel prognostik öneme sahip değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri, tek değişkenli analizde Log-Rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. %95 Güven aralıkları (GA) hesaplandı. İstatistiksel değer olarak $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Bu çalışmaya 2000 aralık - 2009 ağustos arası toplam 148 hasta alındı. Eksik bilgileri olan, tam ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta özellikleri Tablo-1'de gösterildi Hastaların 94'ü (%63.5) erkek, 54'ü (%36.5) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 57.7 ± 11.7 (yaş aralığı 28-81) idi. Erkeklerin ortalama yaşı 57.78 ± 11.45 (yaş aralığı 28-81), kadınların ortalama yaşı 55.85 ± 10.39 (yaş aralığı 30-78) idi. En genç hasta 28 yaşında erkek hasta, en yaşlı hasta ise 81 yaşında erkek hasta idi. 60 yaş ve altı ile 61 yaş ve üzeri olarak ayrıldığında ise 89'u (%60.1) 60 yaş ve altı, 59'u (%39.9) 61 yaş ve üzerindeydi. Hastalar yaş gruplarına ayrıldığında 11 (%7.4) hasta 40 yaş altında, 20 (%13.5) hasta 40-49 yaş arası, 54 (%36.5) hasta 50-59 arası, 41 (%27.7) hasta 60-69 arası, 22 (%14.9) hasta 70 yaş ve üzerindeydi. Çalışmaya alınan tüm hastaların başlangıç performans durumu ECOG göre 0 veya 1 idi.

Hastaların 68'i (%45.9) evre IIIA, 34'ü (%23) evre IIIB, 27'si (%18.1) evre II, 16'sı (%10.8) evre IV ve 3 hasta (%2) ise evre IB olarak tespit edildi.

Kanserlerin midedeki lokalizasyonlarına bakıldığında ise; 49 (%33.1) hasta antrum, (%29.1) 44 hasta kardia ve fundus, 32 (%21.6) hasta korpus, 12 (%8.1) hasta pilor ve 11 (%7.4) hastada ise tüm mide tutulumu vardı.

Hastaların illere göre dağılımı ise; 73 (%49.3) hasta Erzurum, 17 (%11.5) hasta Erzincan, 17 (%11.5) hasta Ağrı, 12 (%8.1) hasta Kars, 8 (%5.4) hasta Van, 8 (%5.4) hasta Bayburt, 7 (%4.7) hasta Iğdır, 2 (%1.4) hasta Muş, 1 (%0.7) Artvin, 1 (%0.7) Gümüşhane, 1 (%0.7) Rize ve 1 (%0.7) hasta ise Tunceli ilinden müracaat etmişti (Tablo-1).

Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı söyledir; 62 (%41.9) hastada mide ağrısı, 25 (%16.9) hastada bulantı, kusma ve mide ağrısı, 22 (%14.9) hastada mide agrıı ve kilo kaybı, 12 (%8.1) hastada yutma güçlüğü ve kilo kaybı, 11 (%7.4) hastada sadece kilo kaybı, 7 (%4.7) hastada hematemez, melana, 4 (%2.7) hastada midede ağrı ve şişkinlik, 3 (%2) hastada hazımsızlık ve şişkinlik, 2 (%1.4) hastada kilo kaybı ve iştahsızlık şikayetleri olmuştur (Tablo-1).

Hastaların aile hikayesine bakıldığında, 133 (%89.9) hastanın aile hikayesinde özellik yoktu, 14 (%9.5) hastanın ailesinde mide kanseri, 1 (%0.7) hastanın ailesinde ise larinks kanseri mevcuttu.

Sigara içme oranı %43.9 (65 hasta) olarak bulundu. Bunların 4'ü (%6.2) kadın, 61'i (%93.8) erkekti. Bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p<0.001$).

Tümör histopatolojisini değerlendirdiğimizde; 46 (%31.1) hastada kötü diferansiye adenokarsinom, 38 (%25.7) hasta orta derecede diferansiye adenokarsinom, 36 (%24.3) hastada iyi diferansiye adenokarsinom, 16 (%10.8) hastada taşlı yüzük hücreli karsinom ve 12 (%8.1) hastada ise müsinöz adenokarsinom tespit edilmiştir.

Hastaların biyopsi örnekleri Lauren sınıflamasına göre de değerlendirildi; 76 (%51.4) hastada intestinal tip, 72 (%48.6) hastada diffüz tip saptandı. Lauren'e göre intestinal tip mide kanserinin 30'u (%39.5) kadın, 46'sı (%60.5) erkekti. Diffüz tip mide kanserli hastaların ise 24'ü (%33.3) kadın, 48'i (%66.7) erkek olarak bulundu. Lauren klasifikasyon ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.273$)

Hastalar operasyon şekline göre değerlendirildiğinde; 93 (%62.8) hastanın total gastrektomi, 55 (%37.2) hastanın ise distal subtotal gastrektomi operasyonu olduğu görüldü.

Hastalar lenf nodu diseksiyonuna göre de değerlendirildi; 119 (80.4) hastada D2 diseksiyon, 26 (%17.6) hastada D1 diseksiyon, 3 (%2) hastada ise D0 diseksiyon yapıldığı tespit edildi.

T evresine (invazyon derinliği) göre tümör histopatolojisi incelendi; 130 (%87.8) hastada T3 tümör, 16 (%10.8) hastada T2 tümör, 1 (%0.7) hastada T1 ve 1 (%0.7) hastada ise T4 tümör tespit edildi.

Ayrıca hastalar N evresine (çıkarılan pozitif lenf nodu sayısına) göre de değerlendirildi; 75 (%50.7) hastada N1 (1-6 lenf nodu), 38 (%25.7) hastada N2 (7-15 lenf nodu), 20 (%13.5) hastada N0 (lenf nodu tutulumu yok), 15 (%10.1) hastada N3 (>15 lenf nodu tutulumu) tespit edildi. Hastalar çıkarılan lenf nodu sayısına göre de sınıflandırıldı; 96 (%64.9) hastada 15 ve üzeri lenf nodu çıkarılırken, 52 (%35.1) hastada ise 15'in altında lenf nodu çıkarılabildi. Cerrahi sınırların 134 (%90.5) hastada negatif, 14 (%9.5) hastada ise pozitif olarak degerlendirildiği gözlendi.

T evresi ile pozitif lenf nodu durumu karşılaştırıldığında; bir hastada T1 tümör tespit edilmişti. Bu hastada 1 (%100) N1 lenf nodu tutulumu vardı. T2 tümörlerin 10'u (%62.5) N1, 3'ü (%18.8) N0, 2'si (%12.5) N2, 1'i (%6.3) N3 lenf nodu tutulum evresine sahipti. T3 tümörlerin 64'ü (%42.9) N1, 36'sı (%27.7) N2, 17'si (%13.1) N0, 13'ü (%10) N3 lenf nodu tutulum evresine sahipti ve bir hastada T4 tümör vardı bu hastada 1 (%100) N3 tutulumu gösterdi.

Çalışmaya alınan hastaların 88'inın (%59.5) öldüğü, 60'ının (%40.5) ise hala yaşadığı tespit edildi. Kadın hastaların %46.3'ü (25), erkek hastaların %67'si (63) öldüğü tespit edildi. Ölüm oranları cinsler arasında karşılaştırıldığında, erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0.013).

Takipte tespit edilen uzak metastaz bölgeleri ise; 55 (%37.2) hastada metastaz tespit edilmedi. 48 (%32.4) hastada sadece karaciğer metastazı, 20 (%13.5) hastada karaciğer ve periton metastazı, 12 (%8.1) hastada sadece periton metastazı, 7 (%4.7) hastada karaciğer ve kemik metastazı, 5 (%3.4) hastada akciğer metastazı ve 1 (%0.7) hastada ise sürrenal metastazı tespit edilmiştir.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde adjuvan kemoradyoterapi alan hastaların 116'sında (%78.4) hematolojik toksisite görülmezken 24 (%16.2) hastada grade 1-2, 8 (%5.4) hastada grade 3-4 hematolojik toksisite görülmüştür. Ancak hiçbir hastada nötropenik ateş gözlenmemiştir. Tedavi ile ilişkili mukozit açısından değerlendirildiğinde 108 (%73) hastada mukozit görülmezken, 37 (%25) hastada grade 1-2, 3 (%2) hastada grade 3-4 toksisite görülmüştür. Yine aynı tedaviyi alan hastaların 132'sinde (%89.2) hiç ishal görülmezken, 16 (%10.8) hastada grade 1-2 toksisite görülmüştür. Kemoradyoterapi alan hastaların hiç birisinde tedavi ile ilişkili ölüm gözlenmedi.

Hastaların tanı anında bakılan tümör markerları değerlendirildiğinde; başlangıç CEA düzeyi 138 (%93.2) hastada 5 ve 5'in altında, 8 (%5.4) hastada 5-10 arası, 2 (%1.4) hastada ise 10'dan büyük olarak bulundu. Yine başlangıç Ca 19-9 düzeyleri; 143 (%96.6) hastada normal, 5 (%3.4) hastada ise artmış olarak bulundu.

Mide kanserli hastalara özgeçmişleri açısından bakıldığında; 139 (%93.9) hastanın özgeçmişinde özellik yoktu, ancak hastaların 9'unda (%6.1) hipertansiyon tespit edildi.

Hastaların tanı anındaki patolojik evrelemesi değerlendirildi; 64 (%43.2) hastada T3N1M0, 36 (%24.3) hastada T3N2M0, 17 (%11.5) hastada T3N0M0, 13 (%8.8)

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Özellikler		**n**	**%**
Cinsiyet	Kadın	54	36.5
	Erkek	94	63.5
Yaş grubu	≤60	89	60.1
	≥61	59	39.9
Sigara	Var	65	43.9
	Yok	83	56.1
ECOG (Performans Durumu)	0-1	148	100
Aile hikayesi	Var	14	9.5
	Yok	133	89.9
Lokalizasyon	Kardia + Fundus	44	29.1
	Korpus	32	21.6
	Antrum	49	33.1
	Pilor	12	8.1
	Tüm mide	11	7.4
Histopatoloji	İyi dieferansiya adenokarsinom	36	24.3
	Orta diferansiye adenokarsinom	38	25.7
	Kötü diferansiye adenokarsinom	46	31.1
	Müsinöz adenokarsinom	12	8.1
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	16	10.8
Evre	IB	3	2
	II	27	18.1
	IIIA	68	45.9
	IIIB	34	23
	IV	16	10.8
Özgeçmiş	Var	9	6.1
	Yok	139	93.9
Hematolojik toksisite	Yok	116	78.4
	Grade 1-2	24	16.2
	Gaade 3-4	8	5.4
Mukozit	Yok	108	73
	Grade 1-2	37	25
	Gaade 3-4	3	2
Diyare	Yok	132	89.2
	Grade 1-2	16	10.8
	Gaade 3-4	0	0
Metastaz yeri	Yok	55	37.2
	Karaciğer	48	32.4
	Periton	12	8.1
	Karaciğer + Periton	20	13.5
	Akciğer	5	3.4
	Kemik + Karaciğer	7	4.7
	Sürrenal	1	0.7
Son durum	Sağ	60	40.5
	Ölü	88	5.9

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri (devamı)

Özellikler		**n**	**%**
T evresi	T1	1	0.7
	T2	16	10.8
	T3	130	87.8
	T4	1	0.7
Lenf nodu (N evresi)	N0	20	13,5
	N1	75	50,7
	N2	38	25,7
	N3	15	10,1
Lauren Klasifikasyonu	İntestinal	76	51.4
	Diffüz	72	48.6
Cerrahi tipi	Total gastrektomi	93	62,8
	Distal subtotal gastrektomi	55	37,2
Cerrahi sınır	Pozitif	14	9,5
	Negatif	134	90,5
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<15	52	35,1
	≥15	96	64,9
Diseksiyon tipi	D0	3	2,0
	D1	26	17,6
	D2	119	80,4
İllere göre dağılım	Erzurum	73	49.3
	Erzincan	17	11.5
	Ağrı	17	11.5
	Kars	12	8.1
	Van	8	5.4
	Bayburt	8	5.4
	Iğdır	7	4.7
	Muş	2	1.4
	Artvin	1	0.7
	Gümüşhane	1	0.7
	Rize	1	0.7
	Tunceli	1	0.7
Başvuru şikayetleri	Mide ağrısı	62	41,9
	Kilo kaybı	11	7,4
	Mide ağrısı ve kilo kaybı	22	14,9
	Bulantı kusma ve mide ağrısı	25	16,9
	Mide ağrısı ve şişkinlik	4	2,7
	Hazımsızlık ve şişkinlik	3	2,0
	Kilo kaybı ve iştahsızlık	2	1,4
	Yutma güçlüğü ve kilo kaybı	12	8,1
	Hematemez, melena, bulantı kusma	7	4,7
	Mide ağrısı	62	41,9
	Kilo kaybı	11	7,4
	Mide ağrısı ve kilo kaybı	22	14,9

hastada T3N3M0, 10 (%6.8) hastada T2N1M0, 3 (%2) hastada T2N0M0, 1 (%0.7) hastada T2N3M0 ve 1 (%0.7) hastada ise T4N3M0 patolojik evresi tespit edildi.

İyi diferansiye adenokanserlerin 16'sı (%44.4) kadın, 20'si (%55.6) erkek, orta diferansiye adenokanserlerin 11'i (%28.9) kadın, 27'si (%71.1) erkek, kötü diferansiye adenokanserlerin 19'u (%41.3) kadın, 27'si (%58.7) erkek, müsinöz adenokanserlerin 4'ü (%33.3) kadın, 8'si (%66.7) erkek ve taşlı yüzük hücreli karsinomun 4'ü (%25) kadın, 12'si (%75) erkek olarak bulundu. Histopatolojik tip ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p=0.503)

Histopatoloji ile 60 yaş ve altı ile 61 yaş ve üzeri yaş grubu karşılaştırıldığında; histopatoloji ile yukarıdaki yaş grupları arasında ististiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (p=0.129). Yine aynı şekilde histopatoloji ile tümör lokalizasyonu karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.353).

Histopatolojik tip ile lenf nodu tutulumu evresi (N0,N1,N2) ve tömür lokalizasyonu karşılaştırıldı ancak her iki karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0.109, p=0.353). Tüm gruplarda N1 evresinin daha yüksek oranda olduğu gözlendi. Sigara içme durumu ile histopatoloji alt tipleri karşılaştırıldı yine istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (p=0.534).

Tümör lokalizasyonu kardia veya fundus, korpus, antrum ve pilor, tüm mide olarak düzenlendiğinde, tümör lokalizasyonu ile Lauren klasifikasyonu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.127), ancak, intestinal tip mide kanserinin proksimal yerleşimli mide tümörlerinde daha sık görüldüğü tespit edildi (%65.9). Proksimal gastrik kanserleri (kardia ve fundus), distal yerleşimli kanserler (antrum ve pilor) ile karşılaştırdığımızda; intestinal tip mide kanserinin proksimal tip kanserlerde istatistiksel olarak anlamlı sık olduğu gözlenmiştir (p=0.04).

4.2. Sağkalım

Takipleri yapılan toplam 148 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 37.68 ay (%95 GA ile min. 32.35, Max. 43.01), medyan sağkalım süresi 24.56 ± 2.9 aydı. 1, 3 ve

5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %81.5, %38.3, %27.6 idi (Şekil-1). Hasta özelliklerine göre sağkalım analizleri Tablo-2'de gösterildi.

Kadın hastaların ortalama genel sağkalım süresi 41.11 ay (%95 GA ile min. 32.51 Max. 49.71) medyan sağkalım süresi 26.70 ± 7.7 aydı. Kadın hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %84.2, %45.2, %37.3 idi. Erkek hastaların ortalama genel sağkalım süresi 34.88 ay (%95 GA ile 28.81-40.96), medyan genel sağkalım süresi 24.23 ± 3.3 aydı. Erkek hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %80, %35.1, %23.1 idi. İki cins arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.27) (Şekil-2).

60 yaş ve altında olan hastaların medyan sağkalım süresi 30.26 ± 4.2 ay (%95 GA ile min. 21.90, max. 38.62) ve ortalama genel sağkalım süresi 41.02 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %87.5, %43.9, %30.3 idi. 61 yaş ve üzerindeki hastaların medyan sağkalım süresi 18.80 ± 2.8 ay (%95 GA ile min 13.30, max. 24.29)

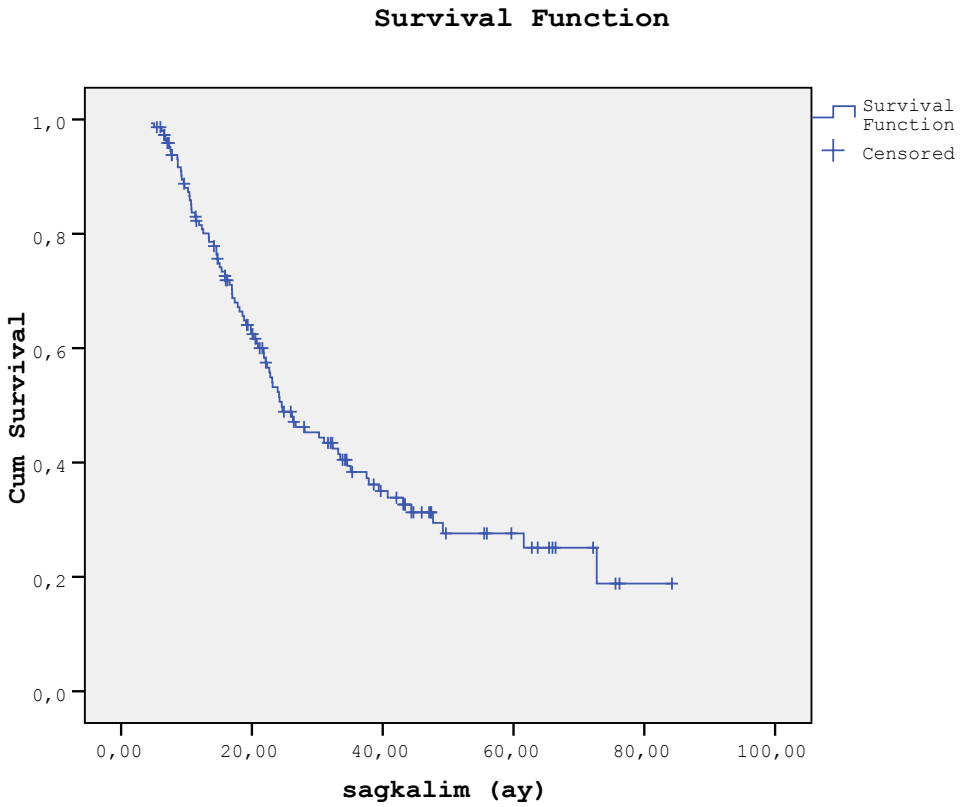
ve ortalama genel sağkalım süresi 31.50 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %73.5, %30.4, %23.7 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.009).

Hastalardan sigara içmeyenlerde medyan sağkalım 28.06 ± 3.8 ay (%95 GA ile min 20.61, max. 35.51) ve ortalama genel sağkalım süresi 38.42 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %84.4, %43.3, %29.7 idi. Hastalardan sigara içenlerde medyan sağkalım 21.80 ± 2.2 ay (%95 GA ile min 17.42, max. 26.17) ve ortalama genel sağkalım süresi 35.03 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %78, %32.5, %24.5 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=016).

Lenf nodu (N) evresi ile sağkalım arasında ilişki araştırıldığında; N0 olan hasta larda medyan sağkalım 72.73 ± 30.7 ay (%95 GA ile min 12.36, max. 133.09) ve ortalama genel sağkalım süresi 52.82 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %94.4, %60.3, %54.1 idi. N1 olan hastalarda medyan sağkalım 37.53 ± 4.8 ay (%95 GA ile min 28.07, max. 46.99) ve ortalama genel sağkalım süresi 45.50 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %94.4, %60.3, %54.1 idi. N2 olan hastalarda medyan sağkalım 23.10 ± 4.0 ay (%95 GA ile min 15.25, max. 30.94) ve ortalama genel sağkalım süresi 25.24 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %78.4, %19.9, %5.3 idi.

Tablo 2. Hasta özelliklerine göre sağkalım analizleri

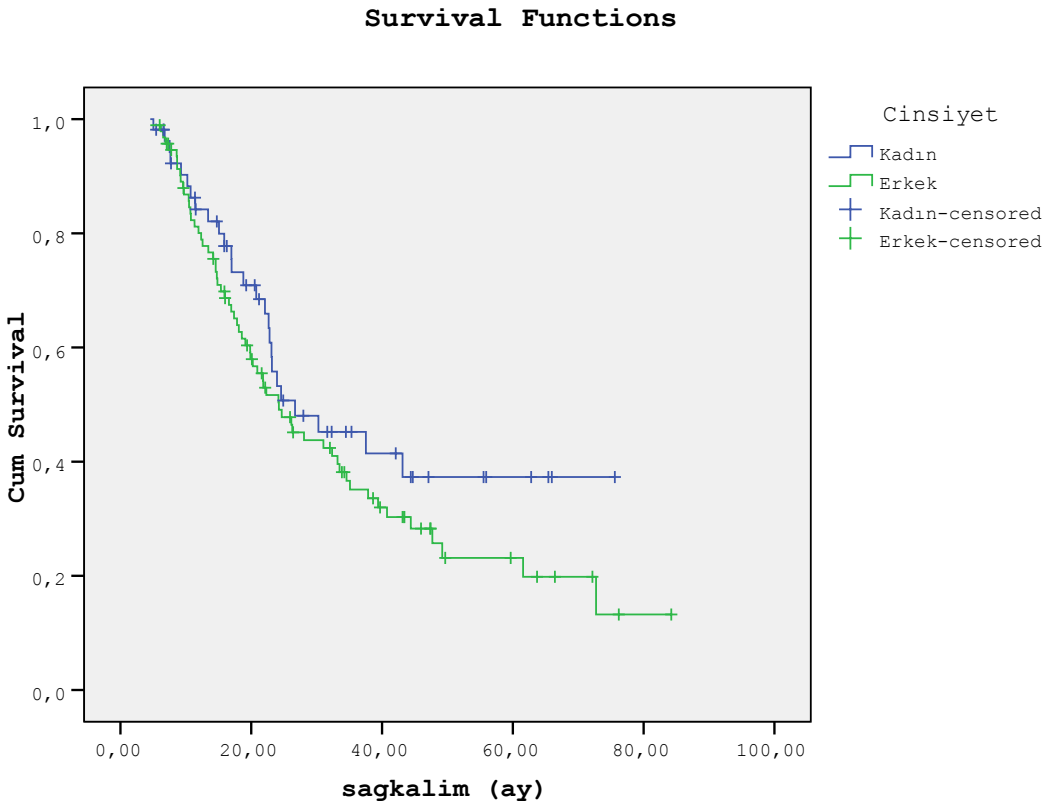
	n	Ort. genel SK süresi (ay)	%95 GA		Medyan SK süresi (ay)	P	1 yıllık SK oranı (%)	3 yıllık SK oranı (%)	5 yıllık SK oranı (%)
			Min.	Max.					
Genel	148	37,68	32.35	43.01	24,56		81.5	38.3	27.6
Cinsiyet						0.276			
Kadın	54	41.11	32.51	49.71	26,70		84.2	45.2	37.3
Erkek	94	34.88	28.81	40.96	24.23		80	35.1	23.1
Yaş						0.009			
≤60	89	41.02	34.20	47.84	30.26		87.5	43.9	30.3
>61	59	31.50	24.00	39.01	18.8		73.5	30.4	23.7
Sigara						0.16			
Var	65	35.03	27.40	42.65	21.80		78	32.5	24.5
Yok	83	38.42	31.92	44.93	28.06		84.4	43.3	29.7
Tm yer.						0.54			
Kardia/F	44	38.43	28.46	48.39	24.23		83.3	35.4	26.2
Korpus	32	30.28	22.14	38.42	22.10		79.8	39.1	11.2
Antrum	49	4139	32.92	49.87	34.56		84.9	46.8	36.7
Pilor	12	38.74	21.47	56.01	20.76		75	37.5	28.4
T. mide	11	22.87	14.82	30.92	22.66		72.7	24.2	12.1
LN tut.						<0.001			
N0	20	52.82	39.04	66.60	72.73		94.4	60.3	54.1
N1	75	45.50	37.58	53.43	37.53		87.2	50.1	38.5
N2	38	25.24	19.81	30.66	23.10		78.4	19.9	5.3
N3	15	13.26	9.61	16.90	10.43		46.2	6.7	-
Evre						<0.001			
IB	3	27.98	6.61	49.35	12.56		100	50	-
II	27	65.52	53.70	77.35	72.73		96	80	64
IIIA	68	38.36	31.57	45.14	30.26		86	40.7	29.1
IIIB	34	24.25	18.64	29.85	20.93		75.8	19.1	5.1
IV	16	14.45	10.35	18.54	10.43		50	12.5	-
Cerr.Tip						0.21			
T. Gast.	93	36.12	29.47	42.77	24.23		79.5	35.1	25.1
DSTGast	55	39.58	31.74	47.42	33.20		86.7	43.8	31.8
Dis. Tip						0.23			
D0	3	18.25	5.33	31.18	16.96		66.7	-	-
D1	26	30.55	21.47	39.63	22.10		80.3	24.1	19.3
D2	119	40.84	34.48	47.20	28.06		82.2	43.9	31.2
Cerr.Sını						0.01			
Pozitif	14	26.56	13.31	39.82	14.73		82.7	39.9	27.8
Negatif	134	38.75	33.04	44.46	26.26		70.7	23.6	11.8



Şekil 1. Genel sağkalım süresi

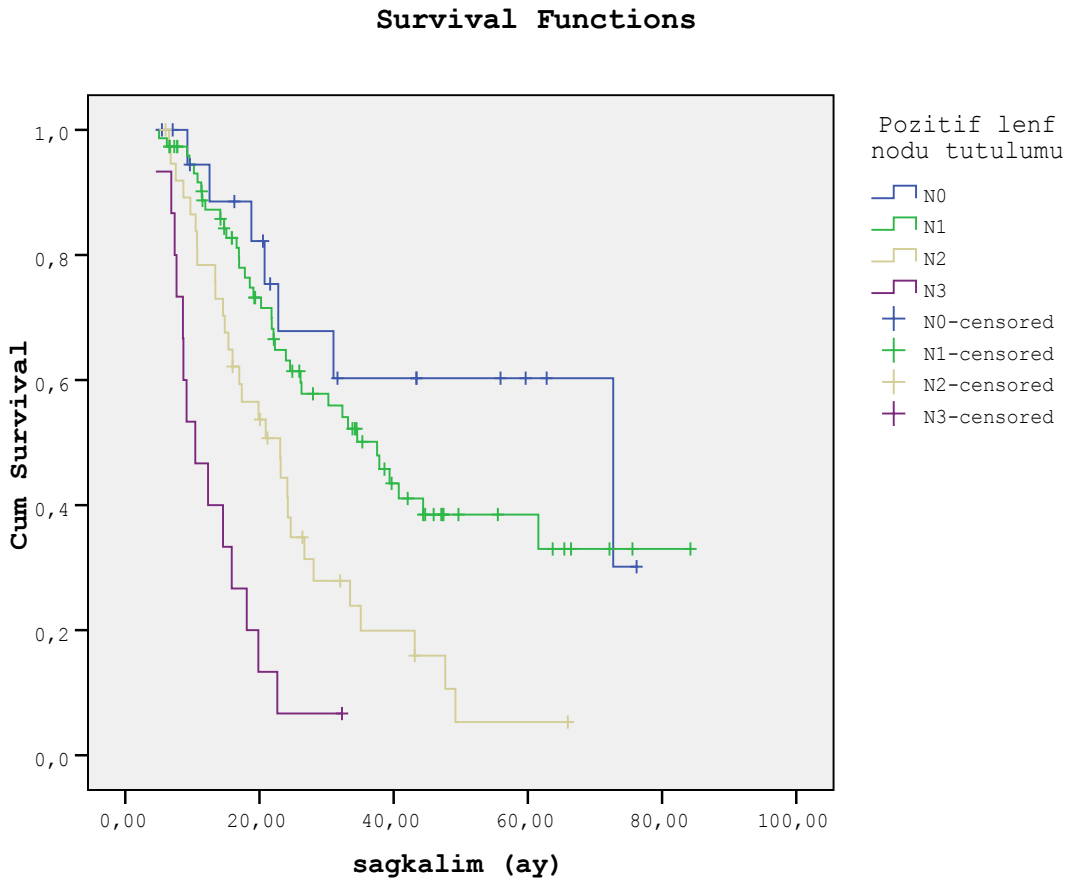
N3 olan hastalarda medyan sağkalım 10.43 ± 2.3 ay (%95 GA ile min. 5.80, max. 15.06) ve ortalama genel sağkalım süresi 13.26 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %46.2, %6.7, %- idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$) (Şekil-3).

Yine tümör lokalizasyonu ile sağkalım ilişkisi araştırıldı. Kardiya ve fundus yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan sağkalım 24,23 ± 1.0 ay (%95 GA ile min. 22.11, max. 26.34) ve ortalama genel sağkalım süresi 38.43 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %83.3, %35.4, %26.2 idi. Korpus yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan sağkalım 22 ± 1.8 ay (%95 GA ile min. 18.50, max. 25.69) ve ortalama genel sağkalım süresi 30.28 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %79.8, %39.1, %11.2 idi.



Şekil 2. Cinsiyete göre genel sağkalım süresi

Antrum yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan sağkalım 34.56 ± 6.9 ay (%95 GA ile min. 20.91, max. 48.22) ve ortalama genel sağkalım süresi 41.39 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %84.9, %46.8, %36.7 idi. Pilor yerleşimli tümörü olan hastalarda medyan sağkalım 20.76 ± 4.6 ay (%95 GA ile min. 11.60, max. 29.93) ve ortalama genel sağkalım süresi 38.74 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %75, %37.5, %28.4 idi. Tüm mide boyunca tümör yerleşimi olan hastalarda medyan sağkalım 22.66 ± 6.1 ay (%95 GA ile min. 10.65, max. 34.67) ve ortalama genel sağkalım süresi 22.87 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %72.7, %24.2, %12.1 idi. Tümör yerleşimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.54).



Şekil 3. Lenf nodu (N) evresine göre sağkalım süresi

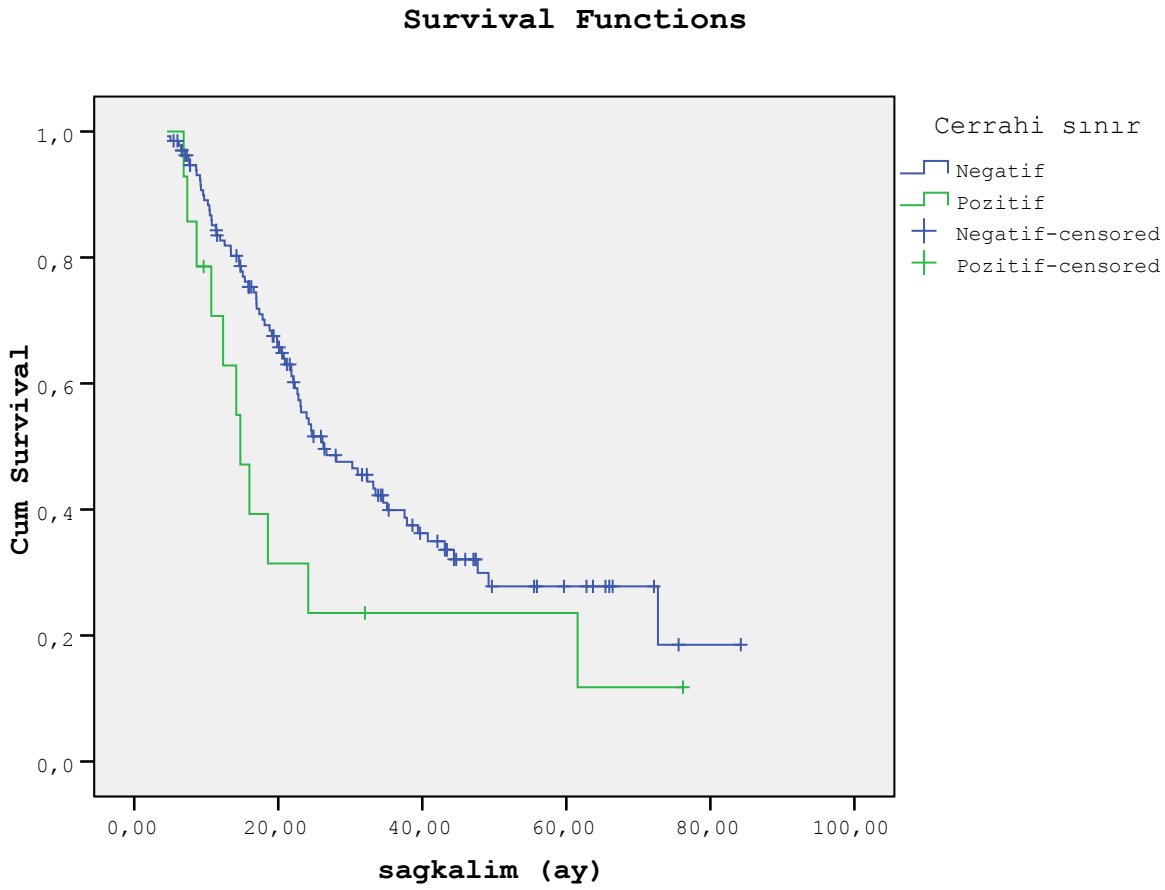
Hastalar evrelere göre analiz edildiğinde evre IB'de yeterli hasta olmadığından değerlendirmeye alınmadı. Evre II'de medyan sağkalım 72.73 ± 10.7 ay (%95 GA ile min. 51.75, max. 93.71) ve ortalama genel sağkalım süresi 65.52 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %96, %80, %64 idi. Evre IIIA'da medyan sağkalım 30.26 ± 5.3 ay (%95 GA ile min. 19.84, max. 40.68) ve ortalama genel sağkalım süresi 38.36 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %86, %40.7, %29.1 idi. Evre IIIB'de medyan sağkalım 20.93 ± 4.0 ay (%95 GA ile min. 12.93, max. 28.93) ve ortalama genel sağkalım süresi 24.25 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %75.8, %19.1, %5.1 idi. Evre IV'de medyan sağkalım 10.43 ± 3.2 ay (%95 GA ile min. 4.16, max. 16.7) ve ortalama genel sağkalım süresi 14.45 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası

ile %50, %12.5, %- idi. Klinik evreye göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001).

Hastalar operasyon şekline göre analiz edildiğinde total gastrektomi yapılan hastalarda medyan sağkalım 24.23 ± 1.9 ay (%95 GA ile min. 20.44, max. 28.02) ve ortalama genel sağkalım süresi 36.12 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %79.5, %35.1, %25.1 idi. Distal subtotal gastrektomi yapılanlarda ise medyan sağkalım 33.2 ± 6.9 ay (%95 GA ile min. 19.55, max. 46.89) ve ortalama genel sağkalım süresi 39.58 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %86.7, %43.8, %31.8 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.21).

Diseksiyon gruplarıyla sağkalım ilişkisi araştırıldı; D0'de medyan sağkalım 16.96 ± 7.7 ay (%95 güven aralığı ile min. 1.87, max. 32.06) ve ortalama genel sağkalım süresi 18.25 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %66.7, %0, %0 idi. D1 diseksiyonda medyan sağkalım 22.10 ± 1.6 ay (%95 GA ile min. 18.79, max. 25.40) ve ortalama genel sağkalım süresi 30.55 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %80.3, %24.1, %19.3 idi. D2 diseksiyonda medyan sağkalım 28.06 ± 4.9 (%95 GA ile min. 18.37, max. 37.76) ve ortalama genel sağkalım süresi 40.84 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %82.2, %43.9, %31.2 idi. Yine bu her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.24).

Hastalar cerrahi sınır açısından sagkalım analizine tabi tutuldu. Cerrahi sınır negatif olan grupta medyan sağkalım 26.26 ± 3.9 (%95 GA ile min. 18.54, max. 33.98) ve ortalama genel sağkalım süresi 38.75 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %82.7, %39.9, %27.8 idi. Cerrahi sınır pozitif olan grupta medyan sağkalım 14.73 ± 1.6 (%95 güven aralığı ile min. 11.56, max. 17.89) ve ortalama genel sağkalım süresi 26.56 aydı. 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %70.7, %23.6, %11.8 olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.019).



Şekil 4. Cerrahi sınır durumuna göre sağkalım süresi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Erzurum ve çevresinden kliniğimize başvuran mide kanserli hastaların adjuvan tedavi sonuçlarını değerlendirdik. Tümöral kitlelerin midedeki lokalizasyonlarına bakıldığında; en sık yerleşim yerinin 49 (%33.1) hasta ile antrum yerleşimi olduğu, klinik evrelemede ensık 68 (%45.9) hastada evre IIIA, 34 (%23) hastada evre IIIB gözlendi. Hastaların 93'ü (%62.8) total gastrektomi operasyonu olduğu tespit edildi. Yaş, lenf nodu tutulumu, evre ve cerrahi sınır durumuna göre yapılan genel sağkalım analizleri sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$). Adjuvan kemoradyoterapi gören hastalarımızın toplam genel sağkalım süresi 37.68 ay (%95 GA ile min. 32.35, max. 43.01), 1, 3, 5 yıllık sağkalım oranlarının ise sırasıyla %81.5, %38.3, %27.6 olduğu görüldü.

Mide kanserinin küratif tedavisinde cerrahi halen köşe taşı olmaya devam etmektedir (61). Halbuki, küratif cerrahi yapılan lokal-ileri mide kanserli hastaların 5 yıllık sağkalım oranları, küratif cerrahi düşünülmüş olsa bile, yüksek oranda uzak metastaz ve lokal rekürrens nedeniyle düşüktür (62). Sadece cerrahi ile özellikle T3-4 tümörlerde ve lenf nodu pozitif tümörlerde uzun süreli sağkalım kötüdür (63). Bir kez relaps olduğunda, küratif tedavi çabaları genellikle başarısızdır ve bu yüzdendir ki devam eden çalışmaların ana gayesi relapsın önlenmesi olmuştur (64,65). 1984'de yapılan çalışmada Moertel ve ark. (66) adjuvan kemoterapi + radyoterapiden fayda gördüler. Ancak bu çalışmada deneysel kola randomize edilen on hastanın tedaviyi kabul etmemesi nedeni ile çalışma sonuçlarında sapma olabileceği düşünülmektedir.

Mide kanserinde adjuvan tedavi uygulamaları öncelikle ileri evre hastalıkta ve neoadjuvan olarak yürütülen çalışmalar sonrası hız kazanmıştır. Mide kanseri genel olarak düşüldüğünde nispeten radyoterapiye dirençlidir ve ileri evre hastalıkta semptom palyasyonunda sınırlı yararı olduğu gösterilmiştir (67). Bununla birlikte, küratif cerrahi sonrası lokal-bölgesel rekürrens insidansının yüksek olması, adjuvan radyoterapiye ilginin artmasına neden olmuştur. Bu amaçla yapılan bir randomize çalışmada, external beam radiation therapy (EBRT) değerlendirilmiştir. İngiliz mide kanseri grubu, adjuvan radyoterapi veya kemoterapi gibi başka bir tedavi almayan evre II ve III hastalığı olan mide rezeksiyonu yapılmış 4336 hastayı randomize etmişlerdir. 5 yıllık sağkalım adjuvan radyoterapi kolunda yalnız cerrahi ile karşılaştırıldığında %20'ye karşılık %12

idi ($p>0.2$). Yine de lokal-bölgesel rekürrens adjuvan tedavi kolunda anlamlı şekilde daha düşüktü (%27'ye karşılık %10) (68). Sonuç olarak tek başına adjuvan radyoterapinin yararı henüz gösterilememiştir.

Mayo klinik çalışması, bütünüyle rezeke edilmiş mide kanserli kötü prognozlu 62 hastayı içeren bir faz III randomize çalışmadır (66). Hastalar yalnız cerrahi veya cerrahiyi takiben EBRT (4-5 hafta üzerinde 24 fraksiyonda 37.5 Gy) + konkomitan 5-flurouracil (5-FU, 15 mg/kg/gün IV bolus, EBRT'nin ilk haftasının 3 günü için) şeklinde randomize edildiler. Yapılan analizler sonucunda adjuvan tedavi kolunda hem relapsız sağkalım hemde genel sağkalımda istatistiksel anlamlı iyileşmeler (5 yıllık genel sağkalım, %4'e karşılık %23, $p<0.05$) gösterildi. Tam tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında (29 adjuvan kemoradyoterapi, 33 yalnız cerrahi), 5 yıllık sağkalım hala adjuvan tedavi kolu lehineydi (%12'ye karşılık %20), fakat hasta sayısının az olmasından dolayı fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lokal-bölgesel relaps oranları adjuvan tedavi ile azalmıştı (%54 yalnız cerrahi ile, %39 kemoradyoterapi ile). Adjuvan tedaviyi reddeden 10 hasta diğer iki gruptan (23 yalnız cerrahi, 29 adjuvan kemoradyoterapi) daha iyi prognostik bulgulara sahipti. Eşit derece kötü prognostik faktörlere sahip iki grup karşılaştırıldığında, 5 yıllık genel sağkalım oranlarının %20'ye (adjuvan kemoradyoterapi) karşılık %4 (yalnız cerrahi) şeklinde adjuvan tedavi lehine olduğu gösterildi.

Cerrahi sonrası diğer malign solid tümörlerde gösterildiği üzere tam sağkalım ve hastalıksız sağkalımı iyileştirmek, potansiyel rezidüel mikrometastazları eradike etmek amacıyla kemoterapi uygulanmıştır. Yukarıda da bahsedildiği üzere, çoğu metastatik evrede test edilmiş olan birçok farklı kemoterapötik ajan adjuvan olarak değerlendirilmiştir. Malesef metastatik hastalıkta kemoterapiye cevap hayal kırıklığı olmuştur. Yalnız cerrahiye karşı adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran 30'dan fazla randomize çalışmada sonuçlar kafa karıştırıcı olmuştur ve yukarıda da belirtildiği üzere çoğusu adjuvan tedavi için anlamlı bir yarar gösterememiştir (69).

Mide kanserinin küratif rezeksiyonu sonrası yapılan reoperasyon ve otopsi çalışmaları çoğu hastada hem uzak hemde lokal-bölgesel relapsların meydana geldiğini gösterdi (62,70). Bir çok araştırmacı hem lokal konrol için radyoterapiyi hemde sistemik mikrometastazların kontolü ve radioduyarlaştırıcı olarak kemoterapiyi

keşfetmişlerdir. MacDonald ve ark. yaptığı faz III Intergroup (INT-0116) çalışmasında postoperatif evre IB-IVM0 mide ve gastroözefagial bileşke adenokarsinomlu hastaları, yalnız cerrahi veya cerrahi + kombinasyon kemoterapisi (FUFA: 5-FU ve Leucovorin) ve eş zamanlı radyoterapi (45 Gy) almak üzere randomize edilmişlerdir (50). Kemoterapi kolu; 1 siklus FUFA + eşzamanlı kemoradyoterapi (FUFA: radyoterapinin ilk 4 ve son 3 günü) + 2 siklus FUFA şeklinde uygulanmıştı.

Yaptığımız retrospektif çalışma da yukarıda MacDonald ve ark. (50) yaptığı çalışma protokolüne uygun olarak yürütüldü. Tek fark, bizim çalışmamızda kemoradyoterapi sonrası komoterapi 2 kür degil 3 kür olarak uygulandı. Intergroup (INT-0116) çalışmasına toplam 556 hasta alındı, bunların 281'i adjuvan kemoradyoterapi koluna randomize edildi. Ancak 181 (%64) hasta planlanan tedaviyi tamamlayabildi. Bizim çalışmamız 148 hasta üzerinden yürütüldü. Hastaların %36.5'u kadın %63.5'i erkekti ve hastaların yaş ortalaması 67 olarak bulundu. Intergroup (INT-0116) çalışmasında ise hastaların yaş ortalaması 60, erkek hastaların oranı ise %72 olarak bulundu. Bu çalışmaya katılan hastaların %94'ünün performansı durumu 0-1, bizim ise tüm hastalarımızın performans durumu 0-1 idi. Hasta özellikleri açısından bakıldığında Intergroup (INT-0116) çalışması ile bizim çalışmamızın özellikleri benzerdi. Intergroup (INT-0116) çalışmasında tümörlerin çoğusu distal yerleşimliydi (antrum %56, korpus %24, kardia %21) (50). Bizim çalışmamızda da tömür yerleşimi olarak en sık distaldeydi (kardia ve fundus %29.7, korpus %21.6, antrum ve pilor %41.2). Ancak hastaların sadece % 65'i adjuvan tedaviyi T evresi açısından bakıldığında Intergroup (INT-0116) çalışmasında adjuvan tedavi kolunda hastaların %31'i T1 veya T2, %62'sinin T3, %6'sının ise T4 evresinde olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda T1 ve T2 tümörlerin oranı %11.5, T3 tümörlerin oranı %87.8, T4 evresindeki tümörlerin oranı ise %0.7 idi. Oranları farklı olsa da her iki çalışmada da en sık görülen T evresi T3 olarak bulundu.

MacDonalds ve ark. (50) yaptığı çalışmada adjuvan tedavi kolunda lenf nodu pozitifliği hastaların %85'inde gözlenirken, bizim çalışmada %86.5 idi. Toksik etkiler açısından değerlendirdiğimizde Intergroup (INT-0116) çalışmasında hastaların %17'sini kemoradyoterapinin toksik etkilerinden dolayı tedaviyi durdurduğu gözlendi. 3 (%1) hasta toksisite nedeniyle hayatını kaybetti. En sık gözlenen toksisiteler hematolojik ve gastrointestinal toksisiteydi. Hematolojik toksisitelerden en sık lökopeni,

gastrointestinal toksisitelerden ise en sık bulantı, kusma ve diyare gözlendi. Kemoradyoterapi alan 273 hastanın %54'ü hematolojik, %33'ü gastrointestinal major (grade 3 ve daha yukarısı) toksisitelere sahipti.

İntergroup çalışması (50) ile karşılaştırıldığında çalışmamızda toksisite açısından karşılaştırıldığında toksik etkilerin daha az olduğu görüldü. Çalışmaya aldığımız hastalar içerisinde tedaviye bağlı toksisite veya başka bir nedenden dolayı ölüm gözlenmedi. Yukarıdaki çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hematolojik (lökopeni-nötropeni) ve gastrointestinal toksiteler daha sık olarak gözlendi. Toksisite açısından bakıldığında hastalarımızın %16.2'sinde grade 1-2, %8'inde grade 3-4 hematolojik toksisite, %25'inde grade 1-2, %2'sinde ise grade 3-4 mukozit ve hastaların %10.8'inde sadece grade 1-2 diyare gözlendi. Toksik etkilerin daha az gözükmesinin nedeni muhtemelen alınan koruyucu önlemler ve radyoterapi uygulamasındaki yeni teknik gelişmeler olarak düşünülebilir.

5 yıllık takip sonrası adjuvan tedavinin hastalıksız sağkalım ve üç yıllık genel sağkalımda anlamlı gelişmeye yol açtığı gözlendi. Medyan sağkalım, kemoradyoterapi kolunda 36 ay iken, sadece cerrahi grubunda 27 aydı ve üç yıllık sağkalım oranları kemoradyoterapi kolunda %52 ve sadece cerrahi kolunda %41 olarak bulunmuştu. Yalnız cerrahi grubunda, kemoradyoterapi koluyla karşılaştırıldığında ölüm için hazard ratio (HR) 1.35 idi (%95 GA, min. 1.09, max. 1.66; p=0.005). Bizim çalışmamızda ortalama genel sağkalım 37.6 ay (%95 GA min. 32.3, max. 43.01), 3 yıllık sağkalım oranı ise %55.5 ve medyan sağkalım süresi ise 24.5 ay (%95 GA min. 18.7, max. 30.36) olarak bulundu. Sağkalımdaki bu farklılık muhtemelen bizim çalışmamızdaki T evrelemesinde T3 (%87.8) evre oranının, klinik evrelendirmede ise evre IIIA (%45.9), evre IIIB (%23) ve evre IV (%10.8) oranlarının daha yüksek olmasına bağlanabilir. Yine Intergrup çalışmasında tedaviye alınan hastalarda cerrahi sınır negatif iken bizim çalışmamızda %9.5 oranında cerrahi sınır pozitifiliği vardı.

Intergroup (INT-0116) çalışmasında uygulanan cerrahi ve D0 (%54) lenfadenektomilerin yüksek oranına bakılarak kaygılar dile getirilirken bazı araştırmacılar bu rejimin başlıca yararının yapılan suboptimal cerrahinin açığını kapatmak olduğunu iddia etmişlerdir. D1 (%36) lenfadenektomiden daha sınırlı işlem uygulanan hastaların oranı %54 (D0), D2 diseksiyon yapılan hastaların oranı sadece

%10 olsa bile, bu çalışmada üç tip farklı lenf nodu diseksiyon grupları arasında genel veya rekürrensi olmadan sağkalım açısından fark gösterilememiştir (p = 0.80) (39). Çalışmamızda diseksiyon oranlarımız D0 %2, D1 %17.6, D2 %80 olarak bulundu. Ancak Intergroup çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmada diseksiyon grupları arasında istatistiksel olarak sağkalım farkı saptanmadı (p=0.237).

MacDonalds ve ark. (50) yaptıkları çalışma bize A.B.D'de mide kanseri için en yaygın olarak kullanılan diseksiyon tipinin D0 diseksiyon olduğunu, tedavinin güvenli olmasına rağmen, gastrik bölgeye uygulacak radyoterapi için radyasyon onkologlarının uygun tekniklere aşina olması gerektiği, tedavi esnasında yeterli beslenmeye devam edilmesi gerektiğini anlatmaktadır. Ayrıca adjuvan olarak uygulanan bu tedavinin mide kanserinde tam sağkalım ve hastalıksız sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileştirdiği ve bu kombine kemoradyoterapinin yüksek riskli mide kanserinde uygulanması gerektiğini önermektedir.

Wanebo ve ark. (71) 1996'da A.B.D'de 200 tömür merkezinden alınan bilgileri içeren bir veri tabanında toplanan 18.346 mide kanserli hasta sonuçlarını incelediler. D1 diseksiyon geçirenlerin hastalarla karşılaştırıldığında D2 nodal diseksiyon geçiren hastalarda medyan sağkalım süresi (D2; 19.7 ay, D1; 24.8 ay) veya 5 yıllık sağkalım oranında (D2; %26.3, D1; %30) artış olmamıştır. Yine 1987'de, Shiu ve ark. (72) Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde tedavi edilen mide kanserli 200 hastayı retrospektif olarak gözden geçirdiler ve D1 ve D2 lenfadenektomiler arasında anlamlı bir morbidite farkı olmadığını gösterdiler. Bu çalışmalardan sonra mide kanserinde lenfadektominin sınırlarını değerlendiren çalışmalara devam edilmiştir.

Güney Afrika'dan Dent ve ark. (73) D1 disekisyonla D2 diseksiyon yapılan hastaları randomize ettiler. D2 diseksiyon geçirenlerin hastanede kalış ($0.025<p<0.05$) ve operasyon süresi ($p<0.005$) uzundur. Kan transfüzyon ihtiyacı gözlendi ($p<0.005$). Ayrıca 4 olguda reoperasyon gerekmişti. Postoperatif ölüm gözlenmedi. Bizim çalışmamızda ise morbidite, hastanede yatış süresi ve ameliyatta kalma süreleri değerlendirilemedi, ancak çalışmamızda birçok çalışmada gösterildiği gibi diseksiyonlar arasında sağkalım farkı gözlenmedi. 2004'de Hollanda da yapılan bir çalışmada Bonenkamp ve ark. 711 hastayı prospektif olarak D1 ve D2 lenfadenektomi gruplarına randomize ettiler. D2 diseksiyon geçiren hastalar anlamlı olarak daha yüksek mortalite

oranı (D2 %10, D1 %4, p=0.004) ve daha yüksek operatif mortalite (D2 %43, D1 %25, p<0.001) gösterdiler. Ancak 5 yıllık rekürrens oranı (D1 %43, D2 %37) ve 5 yıllık sağkalım oranı (D1 %45, D2 %47) eşit olarak bulunmuştur (39).

1999'da İngiltere'de Cuscheri ve ark. (74) tarafından bildirilen Medical Research Center çalışmasında mide adenokarsinomlu 400 hasta D1 ve D2 lenfadenektomi uygulanmak üzere prospektif olarak randomize edildi. İki grup arasında 5 yıllık genel sağkalımda fark bulunamadı (D1 %35, D2 %33). Bu çalışma ve Hollanda çalışmasında olduğu gibi D2 diseksiyonun bir parçası olarak yapılan pankreatikosplenektomi postoperatif morbidite ve mortalitede artışa neden oldu. Bu veriler ışığında, mide kanserli hastalarda D2 lenfadenektominin özellikle pankreatikosplenektomi gerektiren durumlarda rutin olarak uygulanmasını deskteklememektedir (39). Bizim çalışmamızda yapılan D2 diseksiyonların oranının yüksek olmasına rağmen hiçbir hastaya pankreatikosplenktomi uygulanmadı.

2004'de JCOG 9501 (Japanese Cooperative Oncology Group) D2 lenfadenektomi ile R0 gastrektomiye karşın D2 + paraaortik lenf adenektomiyi değerlendiren prospektif randomize bir çalışmanın sonuçlarını yayınladılar. Bu çok merkezli çalışmada genişletilmiş lenfadenektomi konusunda deneyimli cerrahlar 500'den fazla hastayı ameliyat ettiler. Preoperatif evrelemenin yanı sıra, yaşın 75'in altında olması ve negatif periton lavajı sitolojisi bulgusu kabul edilme ölçütleriydi. Her iki grupta ikişer ölüm saptanması sonucu oldukça düşük %0.8'lik hastane mortalitesi gerçekleşti. Yine de D2 artı paraaortik lenfadenektomi geçirenlerde morbidite oranı (%28.1) D2 lenfadenektomi geçirenlere (%20.9) göre daha yüksek olsa bile, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca D2 artı paraaortik lenfadenektomi geçiren hastalar sadece D2 lenfadenektomi yapılanlara göre artmış kan kaybı (p<0.001) ile beraber daha uzun ameliyat süresi (p<0.001) ve böylece daha fazla transfüzyon gereksinimi (p<0.001) duydular (39). Bizim çalışmamızda da hastalarımıza paraaortik lenfadenektomi yapılmaksızın D2 diseksiyonu uygulandı.

1980 sonlarında, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Gastro Intestinal (GI) Group tarafından yürütülen çok merkezli prospektif faz III çalışmada metastatik mide kanseli 213 hasta ardışık yüksek doz FA(E)MTX (5-flurourasil + adriamisin veya epirubicin + metotrexate) ya FAM almak için randomize

edildi. FAMTX ile tedavi edilen hastalarda FAM tedavisine göre anlamlı bir şekilde daha yüksek cevap oranı (%9'a karşı %41, p<0.001), tam sağkalım elde edildi (medyan 29 haftaya karşı 42 hafta, p=0.004).

Bu ümit verici bulgular EORTC GI Group'unu leukovorin ile birlikte FAMTX'in etkinliğini araştırmak için adjuvan-randomize klinik bir çalışmayı yürütmeye teşvik etti. Bu çalışma radikal rezeksiyon yapılmış grupla karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda ICCG'da (International Collaborative Cancer Group) sadece cerrahiye karşı leukovorin ile birlikte FEMTX'in etkiliğini araştırdı (75). Çalışma mide ve gastroözefageal bileşke adenokarsinomunu içeren, küratif rezeksiyon yapılan, patolojik evresi Ib, II, IIIa, IIIb ve IV (M0) olan hastalardan oluşmaktaydı. Cerrahinin genişliği için iki çalışma arasında önemli farklılıklar vardı. D2 diseksiyon öneren EORTC çalışmasında hastaların %87'sine bu işlem uygulandı. Çıkarılan lenf nodu sayısı ICCG'de 13, EORTC çalışmasında 20 idi. Tümör karakteristikleri her iki çalışmada benzerdi ancak ICC çalışması daha çok sayıda tümör pozitif cerrahi kenar ve evre IV hastalık içeriyordu. FAMTX çalışmasında 103 hastanın 76'sı (%74) planlanan 6 kür kemoterapiyi alırken, FEMTX kolunda ise 91 hastanın 55'i (%60) planlanan tedaviyi aldı.

Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan hastaların evreleri Ib, II, IIIa, IIIb ve IV (M0) idi. Aynı şekilde performans statusu ECOG 0-1 olarak değişmekteydi. Hastalarımızın %80.4'ünde D2 diseksiyon yapılmıştı. Bu özellikler itibariyle bu çalışmaya alınan hastalar bizim hasta profilimizle uyuşmaktaydı. Ayrıca hastalarımızın %35.1'inde <15 lenf nodu çıkarılmıştı. Hastalarımızın tümü planlanan tedaviyi tamamladı. Baktığımızda bizim uyguladığımız mayo rejimi + radyoterapi kombinasyonunun FAMTX veya FEMTX' göre daha uygulanabilir olduğunu söyleyebiliriz.

Her iki kolda da temelde gerçekleşen toksisite hematolojik toksisiteydi. Her bir grupta da toksisiteden dolayı iki ölüm meydana geldi. FAMTX kolunda toksisiteden ölüm nedenleri bir hastada sepsis, diğerinde ise sepsis + böbrek yetmezliğiydi. FEMTX'te ki ölüm nedeni ise bir hastada sepsis, diğerinde serebral inme idi. FAMTX ve FEMTX çalışmaları sırasıyla %29 ve %52 garde 3 alopesi, %29 ve %25 grade 3-4 lökopeni, %32 ve %4 grade 3-4 nötropeni, %12 ve %14 grade 3-4 bulatı-kusmaya

maruz kaldı. Çalışmamızda aldığımız hastalar içerisinde herhangibir nedenden ötürü ölüm gözlenmedi. Yukarıdaki çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hematolojik (lökopeni-nötropeni) ve gastrointestinal toksiteler daha sık olarak gözlendi. Toksisite açısından bakıldığında hastalarımızın %16.2'sinde grade 1-2, %8'inde grade 3-4 hematolojik toksisite, %25'inde grade 1-2, %2'sinde ise grade 3-4 mukozit ve hastaların %10.8'inde sadece grade 1-2 diyare gözlendi. Çalışmamızda özellikle grade 3-4 toksisitenin daha az görülmesi nedeni olarak uygulanan kemoterapötiklerin farklılığı gözükmekteydi.

EORTC çalışmasında, medyan 6.6 yıllık takip sonrasında tedavi kolundaki hastaların 40/103 'ı (%39), kontrol kolunda ki hastaların ise 50/103'si (%49) lokal veya uzak rekürrens geliştirdi. ICCG çalışmasında ise medyan 6.4 yıllık takip sonrasında kontol grubundaki hastaların %54'ü, tedavi grubundaki hastaların ise %50'si rekürrens gösterdi. Her iki grubun tedavi koluyla kontrol grupları arasındaki Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım ve tam sağkalım eğrileri arasında fark gözlenmedi. EORTC çalışmasında hastalıksız sağkalım için HR 0.90 idi (%95 GA 0.54-1.26). 5 yıllık hastalıksız sağkalım FAMTX kolunda %51 (%95 GA 41-60), kontrol kolunda %50 (%95 GA %40-%59) idi. ICCG kolunda ise hastalıksız sağkalım için HR 1.4 idi (%95 GA 0.68-1.40). 5 yıllık hastalıksız sağkalım FEMTX kolunda %29 (%95 GA %19-39), kontrol kolunda ise %34 idi (%95 GA %24-44). Tam sağkalım eğrileri EORTC ve ICCG çalışmalarında hasta ve kontrol grupları arasında herhangi bir fark göstermedi (HR:0.98, %95 GA:0.72-1.24, p=0.86). 5 yıllık tam sağkalım EORTC'd %43, ICCG'de %34 idi. Bizim çalışmamızda ise 5 yıllık genel sağkalım %27.6 olarak bulundu. Bizim sonuçlarımız ICCG çalışması sonuçlarına daha yakındı. Çalışmamızın kontrol grubu olmadığından ve her ne kadar hasta özellikleri benzer olsada farklı tadavi uygulamaları olduğundan sağkalım oranlarının birebir karşılaştırılması uygun olmayabilir.

Intergroup 0116 ve MAGIC çalışmalarının mide kanseri sonuçlarının iyileştirilmesine olan katkılarına ve standartları değiştiren iki çalışma olmalarına rağmen, optimal tedavi konusunda hala bir çok soru vardır. Acaba bu iki çalışma karşılaştırılabilir mi diye baktığımızda; MAGIC çalışmasında peri-operatif kemoterapi + cerrahi ile 2 yıllık sağkalım %50, kontrol gurubu olan yalnız cerrahi grubunda ise %41'dir. Intergroup 0116 çalışmasında ise post-operatif kemoradyoterapi + cerrahi grubunda %58, sadece cerrahi grubunda ise %50 olarak bulunmuştur. Yine MAGIC

çalışmasında kombine tedavi alan kolda 5 yılllık genel sağkalım %23'ten %36'ya yükselmekte (GA: 0.60–0.93; p = 0.009) ve daha iyi progresyonsuz sağkalım elde edilmektedir (GA: 0.53–0.81; p < 0.001) (51). Medyan sağkalım kemoradyoterapi kolunda 36 aya iken sadece cerrahi grubunda 27 aydı ve üç yıllık sağkalım oranları kemoradyoterapi kolunda %52 ve sadece cerrahi kolunda %41 olarak bulunmuştu. Yalnız cerrahi grubunda, kemoradyoterapi koluyla karşılaştırıldığında ölüm için hazard ratio (HR) 1.35 idi (%95 GA, min. 1.09, max. 1.66; p=0.005) (50). MAGIC evrelemenin suboptimal olması nedeniyle, INT 0116 ise evrelemeyi değiştirebilecek standart cerrahi rezeksiyonun yapılmaması, standart N evrelemesinin uygulanmaması nedeniyle eleştirilmiştir (76). Bu iki çalışma, farklı zamanlardaki randomizasyon ve farklı dahil etme kriterleri olması nedeniyle sonuçlarının direk karşılaştırılması güç gözükmektedir.

2009 yılında Tea Kyung Ha ve ark. (77) yaptıkları çalışmada tek bir kurumda aynı cerrah tarafından opere edilen 1760 hasta arasından uzak metastazı olmayan, küratif niyetle opere edilen 162 evre IV (T4N1-3M0 ve T1-3N3M0) mide kanserli hastayı retrospektif olarak inceledi. Bunlar arasından farklı kemoterapötik rejimler alan 125 hastayı, yaş veya başka nedenlerle tedaviyi kabul etmeyen 37 hastayla karşılaştırdı. Bu çalışmada amaç küratif niyetle opere edilen uzak metastazı olmayan evre IV mide kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalımı iyileştirip iyileştiremeyeceğini ortaya koymaktı. Tedaviye alınan hastaların ECOG performans durumu 0-2 arasında idi. 20 hasta peryodik takip esnasında kaybedildi. 162 hastanın medyan takip süresi 20.1 aydı (aralık: 2-164 ay). Hasta özellikleri adjuvan kemoterapi alan ve almayan grupta benzerdi. Adjuvan tedavi alan kolda yaş daha küçüktü (p<0.001). Undiferansiye tip kemoterapi alan grupta almayanlara göre daha fazla görüldü (%80'e karşın %61.1, p=0.02). Lenf nodu metastazı ve tömür invazyon derinliği iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, p=0.65, p=0.20). Progresyona kadar geçen süre ortalama 17 aydı (1-120 ay arası). Yapılan tek varyasyonlu analiz sonucunda, bu hastaların 5 yıllık sağkalımını etkileyen risk faktörleri olarak kemoterapi almaması ve tümör boyutunun ≥8 cm olması gösterildi. 1, 3, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları kemoterapi alan kolda almayanlara göre daha daha uzundu (sırasıyla, kemoterapi alan kolda: %69.3, %38.4 ve %32, kemoterapi almayan kolda: %48.4, %17.86 ve %8.9, p=0.015). Yine aynı şekilde 1, 3, 5 yıllık hastalık-spesifik sağkalım oranları da

kemoterapi alan kolda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (kemoterapi kolunda %85.4, %52.3, %39.6, kemoterapi almayan kolda %62.5, %30.6, %14.5, p=0.001). Bizim çalışmamızda da uzak metaztazı olmayan küratif niyetle opere edilen ve sonrasında adjuvan tedavi alan 16 (%10.8) hastamız vardı. Bizim hastalarımızın da ECOG performans durumu 0-1 arasında değişmekteydi. Tea Kyung Ha ve ark. yaptığı çalışmada adjuvan tedavi rejimleri oldukça heterojen olmasına rağmen bizim çalışmamızda tüm hastalar aynı tedaviyi aldı. Bizim çalışmamızda evre IV hastalarımızın ortalama genel sağkalımı 14.45 ay (GA: min. 10.35, max. 18.54), medyan sağkalımı 10.43 ay, 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %50, %12.5 ve %- şeklinde bulundu. Evreye göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Çalışmamızda hastalarımızı ≤60 yaş 89 (%60.1) hasta ve >61 yaş 59 (%39.9) hasta olarak gruplara ayırdık. Tüm hasta popülasyonuna göre sağkalım analizleri yapıldığında; ≤60 yaş ortalama genel sağkalım 41.02 ay (GA: min. 34.20, max. 47.84), medyan genel sağkalım 30.26 ay, 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %87.5, %43.9, ve %30.3 olarak bulunmuştur. >61 yaş ise ortalama genel sağkalım 31.50 ay (GA: min. 24, max. 39.01), medyan genel sağkalım 18.8 ay, 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %73.5, %30.4, ve %23.7 dir. Bu yaş grupları arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir (p=0.09). Her ne kadar analizler aynı evredeki hastalarda yapılmamış olsa da, yukarıdaki çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızdaki bu analiz de daha yaşlı hastaların sağkalım sürelerinin genç hastalara göre genel sağkalım süreleri ve ayrıca 1, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranları açısından daha düşük olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. FUFA tedavisi için tedavi ile ilişkili en önemli yan etkiler gastrointestinal toksisiteler (mukozit, diyare) ve hematolojik toksisistelerdir (lökopeni, nötropeni). Tedavi rejimi çalışmamızda iyi tolere edilmiş olup toksisiteye bağlı tedaviyi bırakma veya ölüm vakası görülmemiştir.

2. Çalışmaya alınan hastaların 88'inin (%59.5) öldüğü, 60'ının (%40.5) ise hala yaşadığı tespit edildi. Kadın hastaların %46.3'ü (25), erkek hastaların %67'si (63) öldüğü tespit edildi. Ölüm oranları yönüyle cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; erkek ve kadınlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013).

3. Toplam 148 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 37.68 ay (%95 GA ile min. 32.35, Max. 43.01), medyan sağkalım süresi 24.56 ± 2.9 aydı. 1, 3 ve 5 yılık sağkalım oranları sırasıyla %81.5, %38.3, %27.6 olarak bulundu.

4. Yaş, lenf nodu tutulumu, evre ve cerrahi sınır durumuna göre yapılan genel sağkalım analizleri sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.009, p<0.001, p<0.001, p=0.01).

5. Bu çalışmada, adjuvan kemoradyoterapinin mide kanserli hastalarda nüksleri engelleyen ve yaşam süresini uzatan önemli bir adjuvan tedavi seçeneği olduğu bu retrospektif çalışmanın önemli bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics,2002. CA Cancer J. Clin. 2005; 55:74–108.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12(3):354–362.
4. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999), T.C Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara 2002;12-16.
5. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007;10:75–83.
6. Powell SM, Minasi J. Gastric Cancer. In Lawrence JB, Daum F et al. (eds). Current Medicine. Philadelphia: 1999:342-354.
7. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. Gastric Cancer 2008;11:23–32.
8. Akdoğan RA, Arslan M. Mide tümörleri. İçinde: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (yazarlar). Gastroenteroloji. İstanbul: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002:107-112.
9. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancer. In: Casciato AD, ed. Manual of Clinical Oncology. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p.185-230.
10. Çelik İ, Güllü İ, Barışta İ. Kanser Tedavi Prensipleri ve İlaçlar. İçinde İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S(eds):İç Hastalıkları cilt 1. Güneş Kitabevi 2003; s:2052-2074.
11. Menges M, Hoehler T. Current strategies in systemic treatment of gastric cancer and cancer of the gastroesophageal junction. J Cancer Res Clin Oncol 2009;135(1):29-38.
12. Yoshida K, Yamagucci K, Osada S. Challenge for a beter combination with basic evidence. Int J Clin Oncol 2008;13(3):212-219.
13. Beers MH, Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Seventeenth edition. USA:Merck & Co; 1999. pp:324-326.

14. Şimşek İ. Mide tümörleri. İçinde İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (yazarlar). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2003; s:1538-1542.

15. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R,Megraud F.Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System,World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 chapter:3, 37–66.

16. Cecilia M. Fenoglio- Preiser, Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, Third Edition, 2008, 135–269.

17. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 2002; 50:368–72.

18. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. Int J Cancer 2004;109:737–41.

19. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey—A bridge between west and east gastrointest. Cancer Res 3:29–32.

20. Pisters PWT, Kelsen DP, Powel SM, Teper JE. Cancer of the stomach. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of Oncology. Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins, 2005:909-944.

21. Gerardo Nardone. Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer. Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas, volume 4, edited by M.A. Hayat. Elsevier Inc,2006;205–220.

22. Demirer TJ. F.Uzunalimoğlu O, Küçük O. Diet and Stomach cancer incidence.A case-control study in Turkey.Cancer lnst.1990:65:2344-48.

23. Kono S, Hiroto T. Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996.7: 41-55.

24. Kzerouni N, Sinha R, Greenberg A, Che-Han Hsu, Rothman N. Erratum to "Analysis of 200 food items for benzo(a)pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study". Food and Chemical Toxicology 2001; 39: 423-436.

25. Jon R.Kelley, John M. Duggan , Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors. Journal of Clinical Epidemiology 2003;56: 1–9.

26. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst. 1998 ;90:150.

27. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999 ;340:825.

28. Zhang ZF, Kurtz RC. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. Nutr Cancer 1997;27:298.

29. Eslick GD, Lim LL, Byles JE et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999 ;94:2373

30. Danesh J. Helicobacter pylori and gastic cancer,systematic review of epidemiological studies.Aliment Pharmacol Ther.1999;13:851–6.

31. Zhang ZF, Kurtz RC. Helicobacter pylori and infection on the risk of stomach cancer and chronic atropic gastritis. Cancer Detect Prev 1999;23:357.

32. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784.

33. Landis SH. Murray T.Bolden S,Wingo PA: Cancer statistics,1999.Cancer J Clin 1999.49:78-80.

34. Dolar E. Mide tümörleri. İçinde Dolar E (editör). İç Hastalıkları. İstanbul. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi 2005:356-362.

35. Bin Dong, Yu-Quan Xie,Ke Chen, Tao Wang, Wei Tang, Wei-Cheng You, Ji-You Li. Differences in biological fetures of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. World J Gastroenterol 2005;11(23):3595–3600.

36. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter Pylori, Gastroenterology 2007; 133:659–672.

37. Owen DA. The stomach. Sternberg's diagnostic Surgical Pathology. Volume 2, 2004 Edited by Stacey E.Mills. 1435–1474.

38. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çeviri: Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.

39. Al-Refaie WB, Abdalla EK, Ahmad SA, Mansfield PF. Mide kanseri. İçinde: M. D. Anderson Cerrahi Onkoloji El Kitabı. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM (editörler). Çeviri editörleri: Haluk Alagöl, Mehmet Ali Gülçelik, Bekir Kuru. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2006; ss:205-240.

40. Aydıner A, Topuz E, Özmen V, Şakar B, Dİnçer M. Gastrointestinal sistem tümörleri. İçinde Aydıner A, Topuz E (editörler): Onkoloji El Kitabı. Turgut yayıncılık A.Ş 2006; s:199-267.

41. Blaszkowsky LS. Mide kanseri. İçinde: Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Harrison Onkoloji El Kitabı. Çeviri editörü: Binnur Dönmez. Nobel Tıp Kitabevleri 2009; ss:395-401.

42. Saif MW. Mide Kanseri. İçinde: Abraham J,Gulley JL, Allegra JC (eds), Mayadağlı A, Parlak C (Çeviri editörleri) Bethesda Klinik Onkoloji El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2009 s:73-90.

43. Demir G. Mide Kanserinde Tanı ve Tedavi İlkeleri. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Özel 2008;1(3): 61-66.

44. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. (eds). Stomach. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002, pp:99-103.

45. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. Semin Surg Oncol 1994; 10: 12-20.

46. Akyan F, Topuz E. Mide Kanseri. İçinde: Gastrointestinal Sistem Kanserleri. Tanı-Tedavi-Takip. İstanbul Konsensusu 2006. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2008; 11-19.

47. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Br J Surg 1998;85:1457-1459.

48. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 1993 Aug; 11(8):1441-7.

49. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer non-Asian patients: revisiting a meta-analyses of randomised trials. Eur J Cancer 1999;35 (7): 1059-1064.

50. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al Chemoradiotherapy after surgery compared with surgeryalone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345:725-730.

51. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery allone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 11-20.

52. Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rep 1982;66:1263–6.

53. Hill ME, Cunningham D. Medical management of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev 1998;24:113–8.

54. Jackson C, Cunningham D, Oliveira J. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 4): iv34-iv36.

55. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261–7.

56. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991–7.

57. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3205–9.

58. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3210–6.

59. Cunningham D, Starling N, Rao S, Ivelson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Eng J Med 2008;358:36–46.

60. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html #ctc_archive.

61. Jansen E, Boot H, Verheij M, van de Velde C. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. J Clin Oncol 2005; 23(20): 4509-4517.

62. Gunderson LL. Gastric carcinoma-patterns of relapse after surgical resection. Semin Radiat Oncol 2002; 12: 150-61.

63. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American Collage of Surgeons. Ann Surg 1993; 218 (5):583-592.

64. Lehnert T, Rudek B, Buhl K, Gollinh M. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer. EJSO 2002;28:45-61.

65. Valentini V, Cellini F. Radiotherapy in gastric cancer: a systematic review of literature and new perspectives. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:1379-93.

66. Moertel CG, Childs DS. O'Fallon JR et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. J Clin Oncol 1984;2:1249-1254.

67. Fuchs CS, Mayer RJ. Gasstric carcinoma. N Engl J Med 1995;333:32-41.

68. Hazard L, O'Connor L, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. World J Gastroenterol 2006;12:1511-1520.

69. Ng Kimmie, Meyerhardt JA, Fuchs CS. Adjuvant and neoadjuvant approaches in gastric cancer. Cancer J 2007;13:168-174.

70. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. World J Surg. 2002;26:1160-1165.

71. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al. Gastric carcinoma: does lymph node dissection alter survival? J Am Coll Surg 1996;183:616-624.

72. Shiu MH, Moore E, Sanders M, et al. Influence of the extend of resection on survival after curative treatment of gastric cancinoma. A rectospective multivariate analysis. Arch Surg 1987;122:1347-1351.

73. Dent DM, Madden MV, Price SK et al. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg. 1988;75:110-112.

74. Cuscheri A, Weeden S, FieldingJ, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. Br J Cancer 1999;79:1522-1530.

75. Nitti D, Wils J, Guimaraes J, et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. Ann of Oncol 2006;17:262-269.

76. Cuschieri A. Does chemoraditherapy after intended curative surgery increase survival of gastric cancer patients? Gut 2002; 50:751.

77. Tae KH, Min SJ, Kanh HL, Kyeong GL, Sun JK. The effect of adjuvant chemothereapy on stage IV (T4N1-3M0 and T1-3N3M0) gastric cancer. Cancer Res Treat 2009; 41:19-23.

ONAY

"Mide kanserli hastalarda adjuvan tedavi uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi" adlı çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.02.2009 tarih, 1 sayılı oturum ve 4 nolu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 24.03.2009 tarih, 2 sayılı oturumu ve 12 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Mide Kanserli Hastalarda Adjuvan Tedavi Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yrd.Doç.Dr. Mehmet BİLİCİ

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 07.04.2005

Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 11.03.2010

Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 11.03.2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART 2010
ERZURUM