



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

METASTATİK MİDE KANSERİNDE TAKSAN İÇEREN TEDAVİLER İLE
TAKSAN İÇERMİYEN TEDAVİLERİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Savaş AKSOY

UZMANLIK TEZİ

BURSA — 2012



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

METASTATİK MİDE KANSERİNDE TAKSAN İÇEREN TEDAVİLER İLE
TAKSAN İÇERMİYEN TEDAVİLERİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Savaş AKSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. ÖZKAN KANAT

BURSA — 2012

İÇİNDEKİLER

1.Özet.....	ii
2.İngilizce Özet.....	iii
3. Giriş	1
Epidemiyoloji.....	2
Etyoloji.....	3
Histopatoloji.....	8
Mide Kanserinde Tanı ve Evreleme.....	13
Prognostik Faktörler.....	16
Mide Kanserinde Tedavi.....	19
4. Hastalar ve Yöntem	26
5. Bulgular	27
6. Tartışma ve Sonuç	31
7. Kaynaklar	35
8. Teşekkür	43
9. Özgeçmiş	44

ÖZET

Bu çalışmada metastatik mide kanserli hastalarda taksan içeren tedaviler ile taksan içermeyen tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü'nde Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında metastatik mide kanseri nedeniyle takip edilen 146 hasta dahil edildi (E:106, K:40). Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak analiz edildi. Bu hastaların 86'sı taksan içeren 60'ı taksan içermeyen kemoterapi rejimi alan hastalardı. İki grup kendi arasında progresyona kadar geçen süre, genel sağkalım süresi ve tedaviye yanıt bakımından karşılaştırıldı.

Genel sağkalım süresi; taksan alan hastalar için 9,2 ay, taksan almayan hastalar için 9,9 ay bulundu ($p=0,62$). Progresyona kadar geçen süre taksan alan hastalar için 9,1 ay, taksan almayan hastalarda 8,7 ay bulundu ($p=0,46$). Tedaviye yanıt oranları (kısmi yanıt+tam yanıt) taksan alan hastalarda %6 iken taksan almayan hastalarda %7 idi ($p=0,14$).

Bu retrospektif analiz, metastatik mide kanseri tedavisinde taksan içermeyen rejimlerin, taksan içeren rejimler kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Taksan, metastatik mide kanseri.

SUMMARY

Comparison of Efficacy of Treatment Modalities Containing Taxane and Non-taxane in Advanced Gastric Cancer

The aim of our study was comparison of the effects of taxane and non taxane containing regimens in patients with metastatic gastric cancer.

One hundred and forty six patients (106 male and 40 female) with metastatic gastric cancer who were followed in Uludağ University, School of Medicine, Department of Oncology between January 2002 and June 2012 were included in this study. Patient data were retrospectively analyzed. 86 of 146 patients were treated with taxane-containing chemotherapy regimens, 60 patients were treated with non-taxane containing chemotherapy regimens. Two groups were compared in terms of time to progression, overall survival and response (complete and partial) to therapy.

Patients treated with taxane containing regimens and non-taxane containing regimens had similar overall survival (9.2 months and 9.9 months respectively, $p=0.62$), time to progression (9.1 months and 8.7 months respectively, $p=0.46$), and response rate (6% and 7% respectively, $p=0.14$).

Our study showed that non-taxane based regimens are as efficient as taxane-based regimens.

Key words: Taxane, metastatic gastric cancer.

GİRİŞ

Mide kanseri tüm dünyada 4. en sık görülen tümör olup kansere bağlı ölümlerin en sık 2. nedenidir (1). Tedavisinde, cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadır. Erken mide kanserlerinde (tümör mukoza ve submukozada sınırlı) tek başına cerrahi ile kür şansı vardır (2). Küratif cerrahi sonrası mide kanserinde adjuvan radyoterapi ve kemoterapi ile sağkalım oranları artmaktadır. Metastatik evrede ise kemoterapi palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Tanı anında mide kanserli olguların büyük bir kısmı metastatik konumdadır. Metastatik mide kanserinde ise standart bir kemoterapi rejimi henüz belirlenememiştir (1).

5-fluorouracil ve sisplatin, kemoterapide en sık kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda bu ilaçlara taksan (docataksel veya paklitaksel) eklenmesinin tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği ortaya konmuştur (3). Bununla birlikte taksan içeren kemoterapi rejimlerinin ciddi yan etkiler oluşturabileceği ve zaten palyatif amaçlı verilmekte olan kemoterapiye karşı hasta toleransını azaltabileceği tartışılmaktadır (4).

Sonuç olarak taksan bazlı rejimlerin kullanımı da henüz tartışmalıdır.

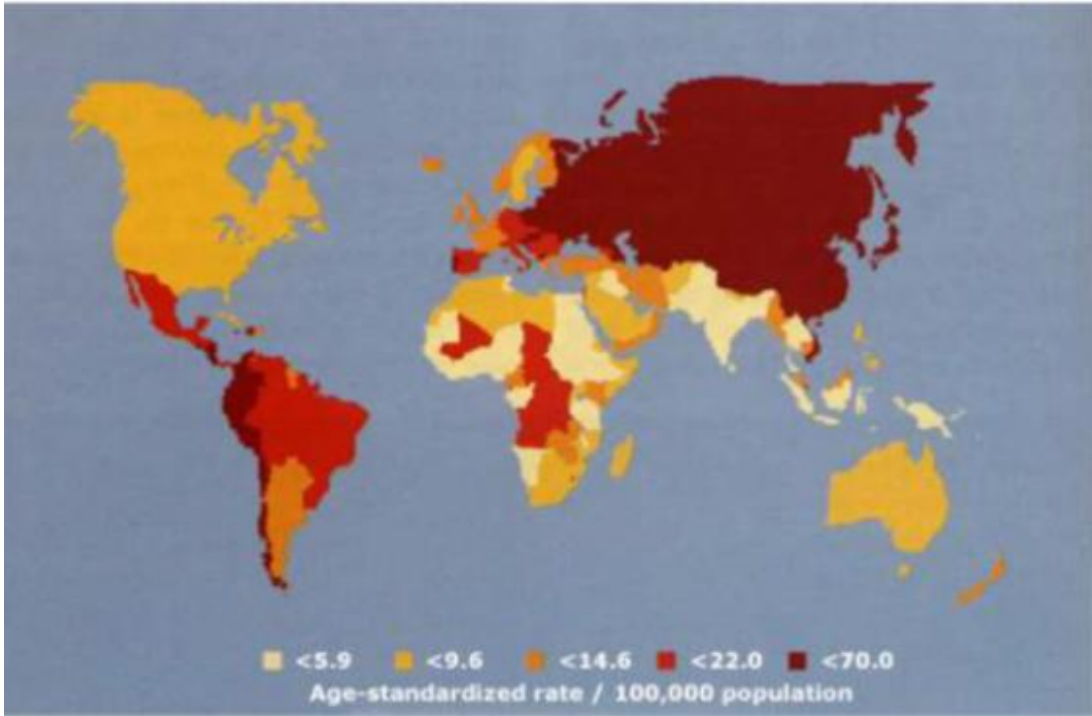
1. Epidemiyoloji

Mide kanseri tüm dünyada 4. en sık görülen tümör olup kansere bağlı ölümlerin en sık 2. nedenidir (1). Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı yönü ile erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra, kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer ve endometriyum kanserlerinden sonra 5. sıklıkta görülen kanser türüdür (5). Avrupa'da her yıl 192 bin yeni mide kanseri olgusu öngörülmektedir. Bu sayı tüm kanser türleri içinde yaklaşık %23'lük bir oranı oluşturmaktadır. Öngörülen erkek kadın oranı ise 1.6:1 olarak bildirilmiştir (5). ABD'de görülme sıklığı yönü ile tüm kanser türleri içinde 14. sırada görülmekte olup her yıl 22 bin yeni mide kanseri olgusu öngörülmektedir (6). ABD'de mide kanseri görülme sıklığı 100 binde 10 olarak bildirilirken Japonya'da bu sayı 100 binde 78'e kadar yükselmektedir (1). Mide kanseri Japonya da kansere bağlı ölümlerin kadınlarda 1. en sık; erkeklerde ise 2. en sık nedeni olarak bildirilmektedir (7). Mide kanseri Türkiye'de tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 2. kanser türüdür (8, 9). Ülkemizde her yıl erkeklerin 100 binde 9.6'sının, kadınların 100 binde 5.7'sinin mide kanseri olması beklenmektedir. Bu doğrultuda her yıl 130 bin civarında yeni mide kanseri olgusu öngörülmektedir. Kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2. kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır (10). Ölüm oranı erkeklerde 4.3/100.000 bildirilirken, kadınlarda bu oran 2.5/100.000'dir (8, 9). 1990'lara kadar mide kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer alırken 1980-1999 yılları arasında bu oran giderek azalmıştır. Avrupa ve Rusya'da hastalığın görülme sıklığında ki azalma %50'lere varmaktadır (11). Mungan ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 1978 ile 1998 yılları arasındaki dönemde ülkemizde mide kanserinin sıklığında azalma tespit edilmiştir (12). Görülme sıklığında ve ölüm oranlarındaki azalmaya rağmen mide kanserinin tüm dünyada hala en sık görülen dördüncü kanser kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer aldığını unutmamak faydalı olacaktır (13).

Mide kanseri insidansı coğrafi bölgeler arasında farklı dağılım göstermektedir. Japonya ve Kolombiya gibi ülkelerde mide kanseri diğer

ülkelere göre daha sık görülmektedir. İnsidans Japonya'da, Afrika'nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika'dan 65 kez daha fazladır. İnsidansın yüksek olduğu başlıca ülkeler: Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya'dır. İnsidansın düşük olduğu ülkeler ise başlıca Uganda ve Hindistan'dır.

Şekil-1: Mide kanseri global insidansı. Doğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da en yüksek oranlar görülmektedir (14).



2. Etiyoloji

Mide karsinomunun etyopatogenezi multifaktoriyeldir (15). Etiyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar epidemiyoloji, beslenme alışkanlıkları ve mide mikro çevresindeki değişiklikler temelinde yoğunlaşmaktadır. Etiyolojide başlıca diyet alışkanlıkları, sigara, helicabacter pylori, genetik faktörler, geçirilmiş mide operasyonları, alkol kullanımı, A kan grubu ve erkek cinsiyet suçlanmaktadır.

Epidemiyolojik büyük çalışmalarda diyetle mide kanseri arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda ortaya konulan en belirgin ilişki N-

nitroz bileşiklerle (-NO grubu içeren bileşikler) ile mide kanseri arasında olanlardır (16). N-nitroz bileşikler nitratların tüketiminden sonra oluşan bileşiklerdir. Yapılan çalışmalarda intestinal metaplazisi, displazisi ve mide kanseri olan hastaların mide nitritinde artış olduğu ortaya konulmuştur (17, 18). Nitratlı mayaların kullanımı ve nitratlı bileşikler içeren salamura yiyeceklerin tüketimi mide kanseriyle yakın ilişkilidir. Düşük sebze, meyve, süt, ve vitamin A tüketimi ile yüksek oranda kızarmış yiyecek, işlenmiş et, balık ve alkol içeren diyetlerin mide kanseriyle ilişkili olduğu bir çok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (19, 20).

Ülkemiz açısından Binici ve ark. (21) tarafından yapılan kapsamlı araştırmada da buzdolabı kullanımının azlığı, düşük taze sebze ve meyve içeriği, kızarmış tereyağı kullanımı ve tütülenmiş gıda alışkanlıklarının mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur.

Mide kanserinde cinsiyetler arasında farklılık oldukça belirgindir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görüldüğünü saptayan çalışmalar mevcuttur (22). Bu farklılığın altında yatan en önemli faktörün östrojen salınımı olduğu düşünülmektedir. Bu tezi desteklemek amaçlı yapılan çalışmalarda östrojen salınımının düştüğü menopoz döneminde mide kanseri insidansının arttığı gösterilmiştir.

Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen bir meta analizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (23). Aynı şekilde 2007'ye kadar internet üzerinden yayınlanmış 42 çalışmanın meta analizinde günde 30 ve üzerinde sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisi ortaya konmuştur (24).

Alkol kullanımının genel görüş olarak mide kanseri görülme riskini arttırdığına inanılmaktadır (5). Bu ilişkiyi geniş serili çalışmalarla ortaya koyanlar olduğu gibi (25) ilişkinin olmadığını bildiren çalışmaların olduğunu da belirtmek gerekir (26).

Mikroaerofilik gram (-) bir basil olan helicobacter pylori mide kanseri oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı helicobacter pylori'yi grup 1 ya da kesin karsinogen olarak

sınıflamaktadır (27). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda h. pylori enfeksiyonunun mide kanserli olguların %95'inde pozitif olması kanser gelişimi açısından da enfeksiyonun sorumlu tutulmasına neden olmuştur (28, 29). Bu ilişkinin temel olarak direk ve indirek etki olmak üzere iki yolla geliştiği düşünülmektedir. Direkt etkisi; mukozal sellüler proteinlerin düzenlenmesi, mukozada DNA modülasyonunu üzerinden olurken indirek etki; yarattığı inflamasyon üzerinden gerçekleşmektedir (28). Sonuçta oluşan gastrit zemininde mide kanserinin geliştiği öngörülmektedir (30).

Yaklaşık olarak tüm mide kanserlerinin %10 -15'i ailesel geçiş özelliğine sahiptir (31). Mide kanserinde genetik predispozisyon nedeniyle ailesel yatkınlık birçok çalışmada gösterilmiştir (32, 33). Herediter diffüz mide kanseri (HDMK); diffüz tip mide kanserinin kalıtılan formudur, oldukça invazivdir ve geç bulgu vermesi ve kötü prognozla karakterizedir. Bu hastalarda hücre adezyon molekülü olan E-kadherin eksprese edilememektedir.

Pernisiyöz anemisi olanlarda intestinal tip mide kanseri riskinin arttığı saptanılmıştır. Yapılan çalışmalarda riskin yaklaşık üç kata kadar arttığı fakat riskin hastalığın süresi ve coğrafi bölgeyle değişkenlik gösterdiği bulunmuştur (34). Pernisiyöz anemide mide karsinoid tümör riski de artmaktadır. Kurşun, nikel, lastik ve asbest işçilerinde, beyaz ırkta ve A kan grubunda daha sık görülmektedir (35, 36). Kan grubu A olan kişilerde normal populasyona göre mide kanseri riskinin yedi kat daha fazla olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (15).

Ebstein-Barr virüsün birçok kanserle özellikle de nazofarenks kanseriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda dünyadaki mide kanserlerinin % 5-10' nun EBV ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (37).

Benign ülserler nedeniyle yapılan ameliyatlarda da mide kanseri riskini arttırmaktadır. Mide ülseri için yapılan gastrektomilerden tipik olarak 25 veya daha fazla yıl sonra gelişen gastrik güdük kanserleri gastrektomi geçirmiş olanlarda daha önce mide rezeksiyonu olmayan bireylere göre 5 kez daha sık görülmektedir. Sıklıkla bu girişimlerin sonucu oluşan atrofik gastrit ve

intestinal metaplazi mide kanseri için birer risk faktörüdür (38). Mide kanseri için risk faktörleri Tablo-1’de özetlenmiştir (39, 40,41).

Tablo-1: Mide kanseri için risk faktörleri (41).

Helicobacter pylori
Geçirilmiş mide operasyonları
Hereditör nonpolipozis kolon kanseri
Mide adenomatöz polipleri
Diyet (Tuzlu gıdalar, konserve)
Kronik atrofik gastrit
Ebstein-Bar virüs enfeksiyonu
Pernisiyöz anemi
Genetik faktörler
A kan grubu
Sosyo ekonomik durum
Nitrit ve nitratlar
Sigara-alkol
Asbest, kurşun, nikel (mesleki maruziyet)
Erkek cinsiyet

3. Midenin Prekanseroz Lezyonları

3.1. Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukoza incilir. Mide kanserli olguların % 80-90’ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların % 10’unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir.

İntestinal metaplazi ile mide karsinomu arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir. Mide karsinomu sıklığı gibi intestinal

metaplazi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip karsinomlu midelerde, diffüz tip karsinomlulara göre intestinal metaplazi daha sıktır (42, 43).

3.2. Hipertrofik Gastrit

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (44).

3.3. Mide Polipleri

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de hiperplastik poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (45). Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır.

3.4. Gastrik Displazi

Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında % 40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında % 5-80, peptik ülserli vakalarda ise %1 oranında görülmüştür (46). Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin % 60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda % 10-15, ağır derecede displazisi olanlarda ise % 20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır. Ağır displazi için sık aralıklar ile kontrol öneren merkezler olduğu gibi doğrudan cerrahi girişim de önerilmektedir (47).

3.5. Kronik Peptik Ülser

Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin % 10 oranında kansere dönüştüğüne inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olguların çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir (48). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır. Son yıllarda geniş olgu katılımlı çalışmalarda,

gastrik ülser tanısı konulanlarda 9 yıl izlemde mide kanseri gelişme risk oranı 1.8 olarak saptanmıştır (48).

4. Histopatoloji

Mide neoplazmlarının çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur (%95). Geri kalan %5'in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (36, 39, 49, 50). Mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır (15). Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır. İleri evre mide kanserlerinde ise tümör submukozayı aşmıştır.



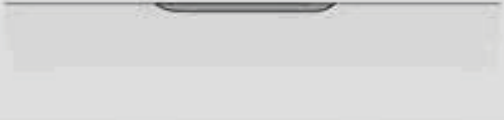




4.1. Makroskopik Sınıflama

4.1.1 Erken Evre Mide Kanserinde Makroskopi

Japonlar tarafından oluşturulan bu tanımlama mukoza ve submukozada lokalize mide kanserini ifade etmektedir. Japanese Gastroenterological Endoscopic Society (JGES) bu tanımı 3 bileşene ayırmaktadır:

- Tip I polipoid: tümör mukozal yüzeyin üzerinde ve 0.5 cm'den yüksek değil
- Tip II yüzeysel lezyonlar (superficial)
 - *Ila yüksek yüzeysel (superficial elevated) mukozayı kalınlaştıran bir elevasyon var fakat 0.5 cm'den yüksek değil
 - *Ilb düz yüzeysel (superficial flat) çok az ya da mukozada yükseklik değişikliği yok
 - *Ilc çökük yüzeysel (superficial depressed) yüzeysel ve çok az deprese erozyon
- Tip III gömülü lezyonlar (excavated) ülser benzer yapı ile karakterize belirgin depresyon

Şekil-2'de makroskopik erken evre mide kanseri sınıflaması sunuldu.

I- PROTRÜZE*	
II-YÜZEYEL II a-YÜZEYEL ELEVE*	
II b-YÜZEYEL DÜZ	
II c-YÜZEYEL DEPRESE*	
III-ÜLSERE	
KOMBİNE III+IIc	
KOMBİNE II c+III	

Şekil-2: Erken evre mide kanseri sınıflaması (51).

4.1.2. İleri Evre Mide Kanserinde Makroskopi

Borrmann tarafından yapılmış olup 4 tipe ayrılmıştır (52).

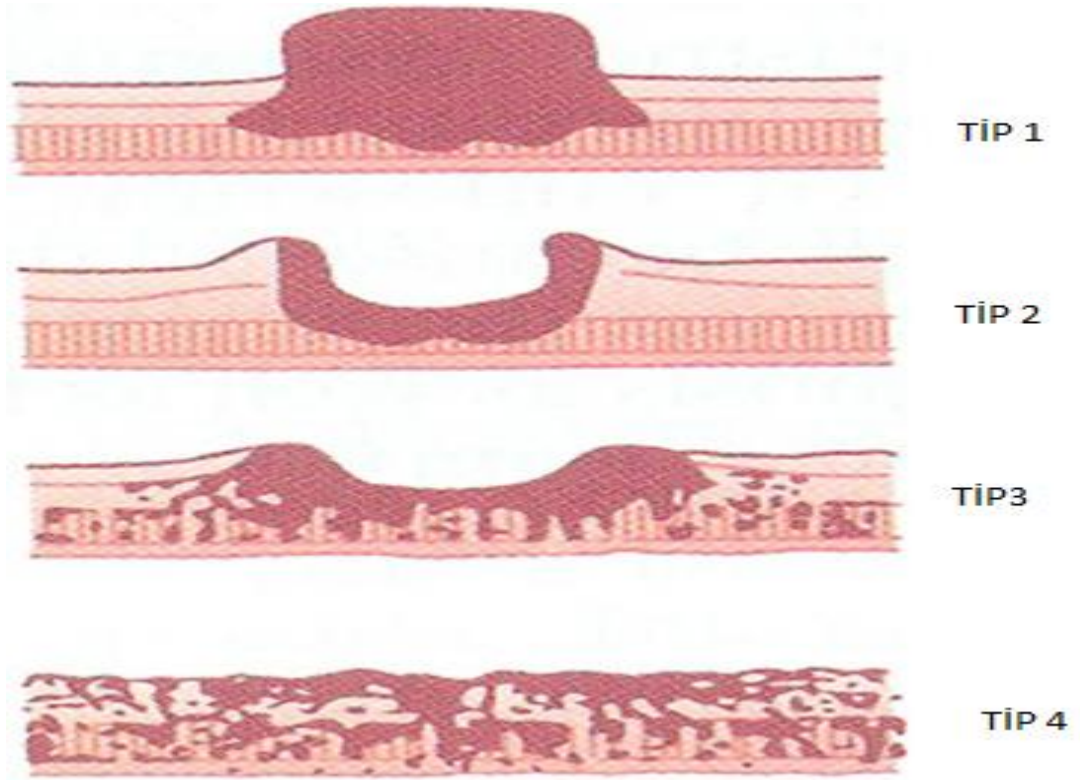
Tip 1 Polipoid

Tip 2 Ülser-sınırları belirgin

Tip 3 Ülser-sınırları belirsiz

Tip 4 Diffüz (yaygın) tip

Şekil-3'de ileri evre mide kanserinde Borrmann sınıflaması sunuldu.



Şekil-3: İleri evre mide kanserinde makroskopik Borrmann sınıflaması (69).

4.2. Mikroskopik Sınıflama

Günümüzde mide kanseri mikroskopik sınıflamasında WHO sınıflaması ve Lauren sınıflaması kullanılmaktadır.

4.2.1. WHO Sınıflaması

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılır, bu gruplar Tübüler adenokarsinom, Papiller adenokarsinom, Müsinöz adenokarsinom ve Taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Bu grupların dışında Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmayan %1 oranında görülen nadir tümörler de mevcuttur. Bu gruplar adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, pariyetal hücreli karsinom, medüller karsinom indifferensiye karsinom, hepatoid karsinom, koryokarsinom, karsinosarkom ve diğer nadir görülen karsinomlardır (53).

4.2.2. Lauren Sınıflaması

Bu sınıflamaya göre tümörler 2 gruba ayrılır

İntestinal tip: İntestinal silendirik hücreler ve bunların etrafına yayılmış glandüler epitelden oluşur. Endemik alanlarda daha sık görülür,

gastrik atrofi ile ilişkilidir, intestinal metaplazi vardır, erkeklerde daha sık görülür, hematogen yolla yayılım sıktır ve yaşla birlikte sıklığı artar.

Diffüz tip: Çoğu zaman taşlı yüzük hücrelerinden oluşur ve mide duvarını aşar. Sınırları düzensiz ve sert kitlelerdir. Tarihsel bir söylem olan 'linitis plastika' bu gruba aittir. Mide kanserinin insidansının düşük olduğu alanlarda sık görülür, A kan grubu ile ilişkilidir, kötü differansiye taşlı yüzük hücreler mevcuttur, kadınlarda daha sık görülür, lenfatik yolla yayılım sıktır ve İntestinal tipe göre daha genç yaşlarda gözlenir (51).

5. Klinik Belirti ve Bulgular

Mide kanseri erken evrelerde belirgin bir semptom vermezken bu dönemde dikkati çekecek tek belirti inatçı hazımsızlık olup vakaların yaklaşık %50'sinde görülür (54). İlk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı konulması arasında ortalama 6-9 aylık bir süre geçmektedir (50, 54). Cerrahi olarak tedavi edilebilir mide kanserleri genellikle asemptomatiktir. Tarama programları haricinde nadiren tesbit edilebilmektedirler. Tarama programları yüksek mide kanseri insidansı olan Japonya, Venezuela ve Şili gibi ülkeler haricinde yaygın olarak uygulanılmamaktadır.

5.1. Primer Tümöre Ait Belirti ve Bulgular

Kilo kaybı ve dirençli karın ağrısı ilk tanıdaki en sık izlenen semptomlardır (55). Kilo kaybı genellikle yetersiz kalori alımına bağlı olarak meydana gelmektedir. Karın ağrısı olduğunda genellikle epigastrik olma eğilimindedir ve hastalığın başlangıcında müphem ve hafif bir ağrıdır fakat hastalığın ileri dönemlerinde sabit ve şiddetli hale gelebilmektedir. Proksimal midede ya da özefagogastrik bileşkede kanser olan hastalarda ise disfaji yaygın bir başvuru semptomudur. Hastalar tümör kitlesine bağlı olarak ya da diffüz tip mide kanserinin agresif bir formu olan linitis plastikaya bağlı olarak bulantı ve erken doyumluk hissiyle de başvurabilirler. İleri evre distal mide tümörüne bağlı olarak mide çıkım tıkanıklığıyla da başvurabilirler. Aşık mide kanaması (örneğin: melena ya da hematemez) vakaların %20'den azında görülürken, demir eksikliği anemisi olsun ya da olmasın gizli

gastrointestinal kanama seyrek değildir. Fizik muayenede en sık rastlanan bulgu ele gelen abdominal kitledir ve hastada kitle bulunması hastalığın genellikle uzun zamandır mevcut olduğuna ve ileri evre hastalığa işaret etmektedir. Gastroözefajial bileşkedeki tümörlerin uzanımıyla Auerbach pleksusu tutulumu sonucu pseudo akalazya sendromu gelişebilmektedir. Bundan dolayı, akalazya ile başvuran yaşlı hastaların ayırıcı tanısında mutlaka mide kanseri yer almalıdır (55). Tablo-2'de mide kanserli hastalarda sıklıkla izlenen başvuru semptomları ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo-2: Mide kanseri hastalarında başvuru semptomları ve sıklık yüzdeleri (56).

Semptom	Yüzde(%)
Kilo kaybı	62
Karın ağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erken doyma hissi	18
Ülser tipi ağrı	17

5.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular

Hastalar tümörün uzak metastaz bulgu ya da semptomlarıyla başvurabilirler. Metastatik yayılım en sık karaciğer, peritoneal yüzeyle ve lenf nodlarına olmaktadır. Daha az sıklıkla, overler, merkezi sinir sistemi, kemik, akciğer ya da yumuşak dokulara metastaz olabilmektedir. Mide kanserleri lenfatik yolla yayıldığı için fizik muayenede sol supraklavikuler bölgede lenf nodu saptanabilir. Asit peritoneal karsinomatozisin ilk bulgusudur. Sarılık ve karaciğer yetmezliğinin klinik bulguları metastatik hastalığın preterminal evrelerinde görülmektedir (57).

5.3. Paraneoplastik Sendromlara Ait Belirti ve Bulgular

Mide kanserine bağlı paraneoplastik bulgular ilk başvuruda nadiren görülür. Aniden ortaya çıkan diffüz seboreik keratoz (Leser-Trelat bulgusu) ya da akantozis nigrikans gibi dermatolojik bulgular saptanabilir. Mide kanserinde oluşabilen diğer paraneoplastik anormallikler: mikroanjiopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati ve hiperkoagulasyon durumlarıdır (58, 59).

6. Tanı

Günümüzde tanı yöntemlerinin erişmiş olduğu düzeylere karşın mide kanserinin erken tanısında önemli bir aşama sağlanamamıştır. Mide kanseri teşhis edildiğinde %50 hastada metastatik saptanmaktadır (60). Mide kanseri tanısında temel olarak iki yöntem tanı amacıyla kullanılmaktadır. Bunlar st gastrointestinal radyolojik incelemeleri ve endoskopidir. Öncelikle zefagogastrik kanalı görmek amacıyla kontrastlı radyolojik inceleme ile başlanılması ve ardından endoskopi yapılması önerilmektedir. Her ne kadar öncelikle baryumlu analizlerin yapılması önerilse de üst gastrointestinal sistem endoskopisi tanı için öncelikli yöntemdir. Endoskopi sırasında dört kadrandan birer ve merkezden iki tane olmak üzere en az 6 tane biyopsi yapılması önerilmektedir (5). Günümüzde geliştirilen endoskopik ultrasonografi yöntemi ile mide duvarına invazyon derecesi (T evresi) llerek operabilite şansı doğru değerlendirilebilmektedir (49, 50, 61). Son on yıldır mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyici çalışılsa da sonuçlar başarılı değildir.

7. Evreleme

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

adet sınıflama sistemi bulunmaktadır. Daha ayrıntılı hazırlanmış olan Japon sınıflaması anatomik lokasyona özellikle de lenf nodu bölgelerine dayanmaktadır (62). Daha yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi ise AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union Against Cancer) tarafınca oluşturulmuştur. AJCC/UICC' nin evreleme şeması TNM evreleme kriterleri olarak isimlendirilmektedir. T, tümörü, N lenf nodunu M ise metastazı göstermektedir (63). T evresi tümör invazyonunun derinliğine bağlıdır. Genişliğe bağlı değildir. N evresi lenf nodlarının tümöre yakınlığına bağlı olmayıp pozitif lenf nodu sayısına bağlıdır. Doğru evreleme tedavi modalitesinin seçimi açısından çok önemlidir. Lokorejyonel hastalığı (evre I-III) olanlar preoperatif değerlendirmeden sonra potansiyel olarak tedavi edilebilir gruptandır ve en iyi tedavi stratejisinin belirlenebilmesi için multidisipliner değerlendirmeye yönlendirilmelidir. T1-T3, N1 ya da N2 tümörler opere edilebilir ve rezeksiyonu mümkün olarak düşünülmektedir ve ilk tedavi olarak cerrahiye yönlendirilmelidirler. Preoperatif değerlendirmenin amacı hastaları iki klinik gruba ayırmaktır; lokorejyonel hastalığı olanlar (evre I-III) ve sistemik (evre IV) tutulumu olanlar.

WHO–2010 TNM Klasifikasyonu

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

X: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör mevcut değildir.

Tis: İnsitu Karsinom, Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör.

T1a: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır.

T1b: Tümör submukaza invazyonu vardır.

T2: Muskularis propria invazyonu vardır.

T3: Tümör subserozal dokulara visseral periton ve yakın organlar dışında penetre olmuştur (transvers kolon, karaciğer, diyafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, retroperiton gibi).

T4: Tümör serozaya veya komşu dokulara invazedir.

T4a: Tümörün serozaya invazyonu mevcuttur (visseral periton).

T4b: Tümörün yakın organ ve dokulara invazyonu mevcuttur.

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

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındadır.

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 ve daha fazladır.

N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır.

N3b: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 ve daha fazladır.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur (64).

Bu bilgilere göre TNM Mide kanseri evrelemesi Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3: TNM Mide kanseri evrelemesi.

Evre 0:	Tis	N0	M0
Evre 1a:	T1	N0	M0
Evre 1b:	T2	N0	M0
Evre 2a:	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre 2b:	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre 3a:	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre 3b:	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre 3c:	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre 4:	Herhangi T	Herhangi N	M1

8. Prognostik Faktörler

8.1. Hasta İlişkili Faktörler

1993'te yaptıkları çalışmalar sonucunda Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerinin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu kanaatine varmıştır (65). Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin önemli olmadığı vurgulanmıştır

8.2. Tümör İlişkili Faktörler

8.2.1. Tümör Lokalizasyonu

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiyal kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörleri olup, distal bölge tümörlerine göre prognozu daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözefagial lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı aşırı derecede zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir (66). Antral bölge tümörlerinde ise, pilorun obstruksiyonuna bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkilidir (67, 68).

8.2.2. Tümörün Büyüklüğü

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Prognozu belirleyen tümörün çapından daha çok invazyon derinliğidir (69).

8.2.3. Makroskopik Tip

Ülsereatif tip kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür.

8.2.4. Histolojik Tip ve Diferansiyasyon Derecesi

Kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (70, 71).

8.2.5. Evre

Mide kanserinin erken tanısı prognoza etkisinin iyi olması açısından son derece önemlidir (72). Prognozu belirleyen en önemli kriterdir. Bununla beraber günümüzdeki hastaların çoğunun tanı konulduğunda III. ve IV. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama % 20'nin altındadır.

8.2.6. Perinöral İnvazyon

Mide karsinomlarında tümör müküler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (73).

8.2.7. Lenf Nodu Tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı çok belirgin olarak etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda % 50 iken LN (+) olgularda % 10' a düşer, tümör invazyonunu gösteren lenf nodu sayısı nodal stage'den daha önemlidir (74).

8.3. Tedavi İlişkili Faktörler

8.3.1. Cerrahi

Geride makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliği aksine şüphe verilmeyecek şekilde kabul edilmektedir. Nonküratif rezeksiyonlarda ortalama yaşam süresi 7-11 ayken küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyonun en etkili prognostik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (75).

8.3.2. Lenfadenektomi

Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (76). Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Japonya'da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bölümüdür. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağ kalım ile D2 radikal lenfadenektomi arasında korelasyon olduğu ve sağ kalımda bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir (77).

8.3.3. Laboratuvar Parametreleri

Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyeleri bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (78).

9. Mide Kanserinde Tedavi

9.1. Metastatik Olmayan Mide Kanserinde Tedavi

Mide kanseri tedavisinde ana kural, yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde adjuvan tedavilerin eklenmesidir (54). Erken evre mide kanserinde küratif tedavi seçeneği total veya subtotal gastrektomidir. Lokal ileri evre veya metastatik hastalarda küratif cerrahi şansı yoktur. Radyoterapi (RT) sınırlı endikasyonlarda palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Cerrahi sonrasında endikasyonu olan hastalara adjuvan olarak verilir. Burada amaç lokal rejyonel rekürrensi azaltmaktır. Adjuvan tedavi metastazı olmayan hastalara, tüm tümör dokusunun küratif rezeksiyonla çıkarılmasını takiben uygulanan tedavidir. Mide rezeksiyonlarından sonra sağ kalım oranlarının %5–30 arasında değişmesi adjuvan kemoterapi uygulamasını gündeme getirmiştir (79).

9.2. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi

Metastatik mide kanseri tedavisinde dünya genelinde rutin uygulanan standart bir kemoterapi rejimi henüz belirlenememiştir. Monokemoterapiler ve kombinasyaon tedavileri kullanılmaktadır. Monokemoterapiler etkinlik açısından oldukça sınırlıdır. 5-FU monoterapide tek veya kalsiyum lökoverin (LV) ile kombine edilerek sık kullanılmaktadır. 5-FU+LV kombinasyonunun metastatik hastalıkta %38 yanıt oranı sağladığı bildirilmiştir (80). İrinotekanla yapılan monoterapide %25 yanıt oranı bildirilmiştir (81). Monokemoterapiler içinde mitomisin-c ve adriamisin de kullanılmaktadır (82). Son zamanlarda sisplatinin de etkili bir ajan olduğu ortaya konmuştur (83). Diğer solid tümörlerde olduğu gibi metastatik mide kanserlerinde de kombine kemoterapilerle daha başarılı olabileceği düşünülerek kombine rejimlere

yönelinmiştir. EAP (Etoposid+Doksorubisin+Sisplatin), FAMTX (5-FU+ Doksorubisin+Metotreksat), ELF (Etoposide+Lökoverin+5-FU), 5-FU+FA ve FAM (5-FU+Doksorubisin+MitomisinC), CFUFA (Sisplatin+5-FU+LV), ECF (Epirubucin+Sisplatin+5-FU) ve DCF(Docataxel+Sisplatin+5-FU) metastatik mide kanserinde kullanılan başlıca kemoterapi kombinasyonlarıdır. Tablo-4 ve Tablo-5’de eski ve yeni nesil kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı randomize çalışmalar sunulmuştur.

Tablo-4: Eski nesil kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı randomize çalışmalar(4).

Çalışma	KT	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı(%)	OYS (ay)	p
Cullinan ve ark. (84)	5-FU	69		6,1	>0,05
	FAMe	53		6,1	
	FAMe+TZT	79		7,7	
	FAP	51			
Ohtsu ve ark. (85)	5-FU	106	11	7,1	>0,05
	5FU+CDDP	104	34	7,3	
	UFT+MMC	70	9	6,0	
Kim ve ark. (86)	5-FU	94	26	7,5	>0,05
	5FU+CDDP	103	51	9,2	
	FAM	98	25	7,0	
Wils ve ark. (87)	FAM	103	9	7,2	<0,05
	FAMTX	105	41	10,5	
Vanhoefer ve ark. (88)	FAMTX	85	12	6,7	>0,05
	ELF	79	9	7,2	
Webb ve ark. (89)	ECF	126	46	8,7	<0,05
	FAMTX	130	21	6,1	
Kelsen ve ark. (90)	FAMTX	30	33	7,0	>0,005
	EAP	30	20	6,0	

KT: Kemoterapi, **OYS:** Ortalama Yaşam Süresi, **EAP:**Etoposid+Doksorubisin+Sisplatin, **FAMTX:** 5-FU+ Doksorubisin+Metotreksat, **ELF:** Etoposide+ LV +5-FU, **FAM :** 5-FU+Doksorubisin+MitomisinC, **ECF:** Epirubicin+ Sisplatin+5-FU, **CFUFA:** Cisplatin+5-FU+LV **ECF:** Epirubucin+Cisplatin+5-FU, **DCF:** Docataxel+Cisplatin+5-FU, **5-FU:**5-fluorouracil, **FAMe :** 5-FU,+Doxorubicin,+Methyllomustine, **TZT:** Triazinate, **MMC :**Uracil+ Tegafur + Mitomycin, **CDDP:**Sisplatin, **UFT:** Uracil+ Tegafur, **LV:** Lökoverin.

Tablo-5: İleri evre mide kanserlerinde yeni faz 3 çalışmalar (4).

Çalışma	KT	Hasta Sayısı	Yanıt Oranı(%)	PGS (ay)	OYS (ay)	p
Boku ve ark(91)	5-FU	234	9	2,9	10,8	
	S-1	234	38	4,2	12,3	
	CPT11+CDDP	236	28	4,8	11,4	
Koizumi ve ark(92)	S-1	150	31	4,0	11,0	<0,05
	S-1+CDDP	148	54	6,0	13,0	
Tsuburaya ve ark(93)	S-1	160	27		10,5	>0,05
	S-1+irinotekan	155	42		12,7	
V. cutsem ve ark(94)	5-FU+CDDP	224	25	3,7	8,6	<0,05
	DCF	221	37	5,6	9,2	
Dank ve ark(95)	5-FU+CDDP	163	26	4,2	8,7	>0,05
	İrinotekan+5-FU/LV	179	32	5,0	9,0	
Al-Batran ve ark(96)	5-FU/LV+CDDP	108	17	3,9	8,8	>0,05
	5-FU/LV+OHP	112	41	5,8	10,7	
Cunningham ve ark(97)	ECF	263	41	6,2	9,9	>0,05
	EOF	245	42	6,5	9,3	
	ECX	250	46	6,7	9,9	
	EOX	244	48	7,0	11,2	
Kang ve ark(98)	5-FU+CDDP	137	29	5,0	9,3	<0,05
	Kabesitabin+CDDP	139	41	5,6	10,5	
Ajani ve ark(99)	5-FU+CDDP	508	32	5,5	7,9	>0,05
	S-1+CDDP	521	29	4,8	8,6	
Ridwelski ve ark(100)	5-FU+CDDP	123	29	6,6	10,2	>0,05
	Docataksel+CDDP	112	29	6,3	9,4	
Bang ve ark(101)	XP/FP+Trastuzumab	294	47	6,7	13,8	<0,05
	XP+FP	290	35	5,5	11,1	
Kang ve ark(102)	XP+FP+Bevacizumab	387	38	6,7	12,1	>0,05
	XP+FP	387	29,5	5,3	10,1	

KT: Kemoterapi, **PGS:** Progresyona Kadar Geçen Süre, **OYS:**Ortalama Yaşam Süresi, **5-FU:** 5-fluorouracil, **S-1:** Tegafur + 5-chloro-2,4-dihydropyrimidine+ Potassium Oxonate, **CPT11:** İrinotekan, **CDDP:** Sisplatin, **DCF:** Docataksel+Sisplatin+5-FU, **LV:** Lökoverin, **OHP:** Oxaliplatin, **ECF:** Epirubicin+Sisplatin+5FU, **EOF:** Epirubicin+Oxaliplatin+5-FU, **FP:** Sisplatin+5-FU **ECX:** Epirubicin+Sisplatin+Capecitabine, **EOX:** Epirubicin+Oxaliplatin+Capecitabine, **XP:**Sisplatin+Capecitabine, **FP:**Cisplatin+5-FU.

Mide kanserlerinde mevcut kemoterapi şemalarıyla %50-70'lere varan cevap oranları bildirilmesine rağmen, çoğunlukla parsiyel cevap söz konusudur ve yaşam sürelerinde belirgin uzama gözlenmemiştir. Randomize çalışmaların sonuçları tartışmalıdır ve kullanılan protokollerin birbirine kesin üstünlüğü gösterilememiştir.

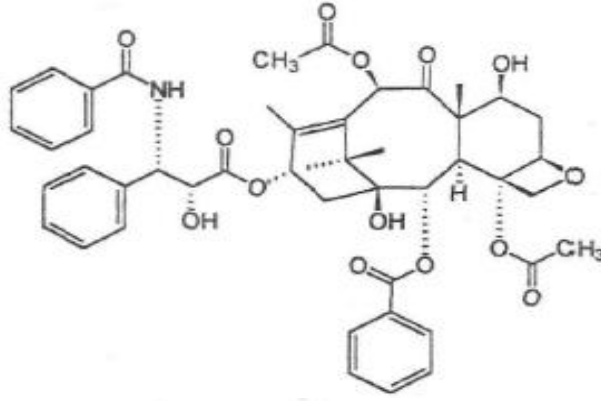
Hedefe yönelik tedavi ajanlarının kemoterapi kombinasyonlarına eklenmesi ile etkinliğin arttığını gösteren faz II çalışmaları vardır. Ayrıca mide kanserlerinde de normal ve tümörlü dokunun antijenik farklılıkları araştırılıp bulunan farklılıklardan yararlanılarak immünoterapi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmada metastatik mide kanserinde taksan (docataksel veya paklitaksel) içeren rejimlerin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla taksan içeren rejimler ile içermeyen rejimlerin etkinlikleri retrospektif olarak araştırılmıştır. Bu bölümde çalışmamızda etkinliği araştırılan taksan grubu kemoterapotiklerden kısaca bahsedilecektir.

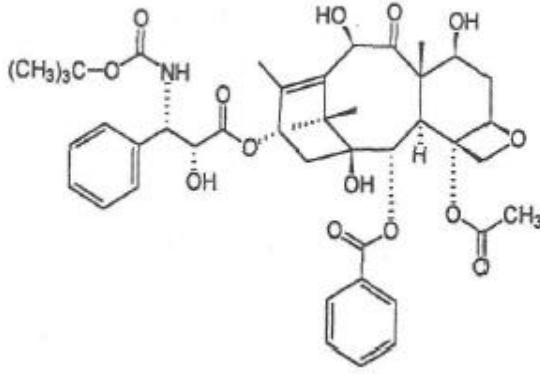
Taksanlar

Paklitaksel, yeni doğal antikanser bileşikler bulmak üzere NCI tarafından değişik birçok bitkinin tarandığı program kapsamında, ABD'de yetişen *Taxus brevifolia*'nın kabuğundan 1971 yılında izole edilmiştir (103). Bu yıldan sonra üzerinde yapılan yoğun çalışmalar sonucunda taksol, 1983 yılında faz I, 1985 yılında faz II çalışmalarına alınmıştır (104). Taksol, FDA tarafından 1992 yılı içinde ovaryum ve 1994 yılında meme kanserli hastalara verilmek üzere ruhsatlandırılmış etken maddesine paklitaksel adı verilmiştir (105, 106). 1985 yılında taksolün yarısentez ile temini çalışmaları sırasında, taxotere adı verilen bir taksol analogu sentezlenmiştir. 1990 yılında faz I, 1992 yılında faz II çalışmalarına alınan taxotere 1996 yılında antikanser ilaç olarak ruhsatlandırılmış etken maddesine docataksel adı verilmiştir.

A



B



Şekil-4: (A) Paklitaksel (B) Docataksel (107).

Paklitaksel ve yarı sentetik türevi docataksel antitümör etkilerini, hücrede mikrotübüllerin toplanmasını arttırmak ve depolimerizasyonunu önleyerek stabil mikrotübül toplulukları oluşturmak suretiyle göstermektedir (108, 109). Docataksel'in (ortalama 13.4 tubulin subünitesi) oluşturduğu mikrotübül, paklitaksel'in meydana getirdiğinden (ortalama 12 tubulin subüniti) daha büyüktür. Docataksel, paklitaksel'e göre hücre içine daha hızlı alınır ve hücre içinde daha uzun süre kalır. Bu özelliklerinden dolayı in vivo ve in vitro antitümör aktivite çalışmalarında docataksel'in paklitaksel'e göre 2-4 kat daha kuvvetli olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada, paklitaksel'e daha uzun süre maruz kalmanın antitümör aktivitede artışa neden olduğu gösterilmiştir (110-112).

Metabolizma

Her iki maddenin de başlıca atılımı karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Her iki ilaç karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Paklitaksel'in C6 ve C3'-para pozisyonları hidroksilasyona uğrayarak üç major metaboliti oluşmaktadır. Bunlar; 6_-hidroksi-paklitaksel, 3'-p-hidroksi-paklitaksel ve 6_,3'-p-hidroksi-paklitaksel'dir. Docetaksel de yine aynı konumlardan hidroksilasyona uygundur, fakat bu gerçekleşmemektedir. Docetaksel'in major olarak dört metaboliti vardır; t-butil ester grubu sırasıyla alkol, aldehit ve asite okside olmaktadır. Hem docetaksel'in, hem de paklitaksel'in metabolitleri esas bileşiklerine göre inaktif veya daha az sitotoksik özelliktedir. Bu ilaçlarla birlikte karaciğer enzim sistemlerini indükleyen ilaçların kullanılması docetaksel ve paklitakselin metabolizmasını değiştirebilmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişen metabolizma ve atılımına bağlı olarak toksisite olasılığı artmaktadır (113-115).

Yan Etkileri

Faz I ve II çalışmalarında her iki bileşiğin aynı yan etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişen nötropeni, saç dökülmesi, gastrointestinal sistem etkileri ve hipersensitivite reaksiyonları görülen başlıca yan etkilerdir. Nötropeni her iki ilaç içinde doz sınırlayıcı toksisitedir. Docetaksel'in kısa süreli uygulamalarında paklitaksel'e göre daha şiddetli nötropeni gelişmektedir. Bunun sebebi her iki taksol bileşiğinin intrasellüler tutulmalarının ve tubulin formasyonuna olan etkilerinin birbirinden farklı olmasındandır. Her iki bileşikte stomatit görülmekte, özellikle bu uzun süreli uygulamalarda ortaya çıkmaktadır (116-118). Docetaksel ile tedavi edilen hastaların 2/3'ünde ciltte eritem, kuruluk ve/veya makulopapüler döküntü şeklinde yan etkiler görülmüştür. Tedavinin tekrarlayan basamaklarında tırnaklarda ilerleyici kalınlaşma, renk değişimleri, hatta bazı kişilerde tırnak kaybı da tespit edilmiştir. Deri döküntüleri paklitaksel uygulanan gruplarda da bildirilmiş olsa da oldukça azdır. Docetaksel'de ilerleyen ödem gelişimi görülürken paklitaksel de ise genellikle bradikardi şeklinde kardiyak ileti bozuklukları görülmüştür. Bu nedenle hastada daha

önceden bilinen kardiyak iletim bozukluğu paklitaksel'in uygulanması için nisbi bir kontrendikasyon oluşturur. Paklitaksel uygulaması sonrasında sıklıkla doza bağımlı olarak gelişen eklem ve kas ağrıları görülürken docataksel tedavisinde bu durumlar bildirilmemiştir. Nöropati paklitaksel tedavisinde doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır ve yüksek dozlar uygulanmadıkça şiddetli nöropati meydana getirmemektedir. Docataksel de ise uygulanan doza ve verilme şekline bağlı olmadan nöropati ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (116, 119, 120). Tablo-6'da Taksanların önerilen dozlarda yan etkileri özetlenmiştir.

Tablo-6: Taksanların önerilen dozlarda görülen yan etkileri (107).

Yan Etkiler	Pakitaksel(3h)	Paklitaksel(24h)	Dokataksel(1h)
Nötropeni	+	++	++
Hipersensitivite Reaksiyonu	+	+	+
Saç Dökülmesi	++	++	++
Mukozit	-	+	+
Kardiyak iletim Bozukluğu	+	+	-
Eklem/Kas Ağrısı	+	+	-
Nöropati	+ ^a	+ ^a	+/-
Ödem	-	-	+
Cilt ve Tırnak Değişiklikleri	-	-	+

(+^a, doz bağımlı) (-, yok) (+/-, az) (+, orta) (++, şiddetli).

Literatürdeki çalışmalar ve mevcut bilgiler ışığında çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Poliklinikleri'nde metastatik mide kanseri tanısı ile taksan ve taksan dışı kemoterapi rejimi alan hastaların verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19 Haziran 2012 tarihli ve 2012-13/11 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Bu çalışmada, Ocak 2002-Haziran 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde poliklinik takibi olan 146 metastatik mide kanseri tanılı hasta değerlendirildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, aldığı kemoterapi rejimleri, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım süreleri gibi bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde WHO (World Health Organization) yanıt kriterleri dikkate alındı. Tam cevap; hastalığın ve metastazların kaybolması, kısmi cevap; ölçülebilir lezyonların toplamında %50 ve daha fazla gerileme veya daha önceki lezyon haricinde yeni lezyon oluşmaması, stabil hastalık; lezyon boyutlarında % 25'den daha az gerileme olması veya en az dört hafta lezyon boyutlarında herhangi bir değişiklik olmaması, ilerleyici hastalık (progresyon); yeni lezyonların ortaya çıkması veya ölçülebilen tümör alanlarında %25'den daha fazla büyüme olması olarak değerlendirildi. Kemoterapinin başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar olan süre genel sağkalım süresi; tedavinin başlangıcından progresyonun ilk saptandığı ana kadar geçen süre progresyona kadar geçen yaşam süresi olarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 20 istatistik paket programı kullanıldı. Cinsiyet oranlarının karşılaştırılması için ki kare testi, median yaşların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım ve progresyona kadar geçen süre karşılaştırmaları Kaplan-Meier yaşama analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye 146 hasta alındı. Hastaların 106' sı erkek, 40' ı kadındı (Tablo-7). Hastaların yaş dağılımları benzerdi (Tablo-8). Hastaların 86'sı (%58.9) taksan grubu içeren kemoterapi rejimi, 60'ı (%41.1) taksan içermeyen kemoterapi rejimi alan hastalardı. Taksan içeren rejimler, docataksel veya paklitakselin tek ajan veya platin, 5-fluorourasil ve capecitabine ile kombine edilmesi şeklindeydi. Taksan içermeyen rejimler epirubicin, sisplatin, 5-fluorourasil; 5-fluorourasil, sisplatin; etoposid, folinik asit, 5-fluorourasil veya tek ajan capecitabine şeklindeydi.

Tablo-7: Grupların cinsiyet dağılımları.

Grup	Taksan	Nontaksan	p
Kadın	26	14	0,358
Erkek	60	46	

Tablo-8: Hastaların yaş dağılımları.

Grup	Hasta Sayısı	Ortanca	Minimum	Maksimum
Taksan	86	58,0000	20,00	80,00
Nontaksan	60	60,0000	30,00	75,00
Toplam	146	59,0000	20,00	80,00

Taksan alanlarda tam yanıt saptanmazken, 5 hastada kısmi yanıt, 47 hastada stabil hastalık saptandı. Taksan almayan hastalarda 1 hastada tam yanıt, 3 hastada kısmi yanıt 23 hastada stabil hastalık saptandı. Tedavi ile elde edilen yanıt oranları Tablo-9'da özetlendi.

Tablo-9: Grupların yanıt oranları.

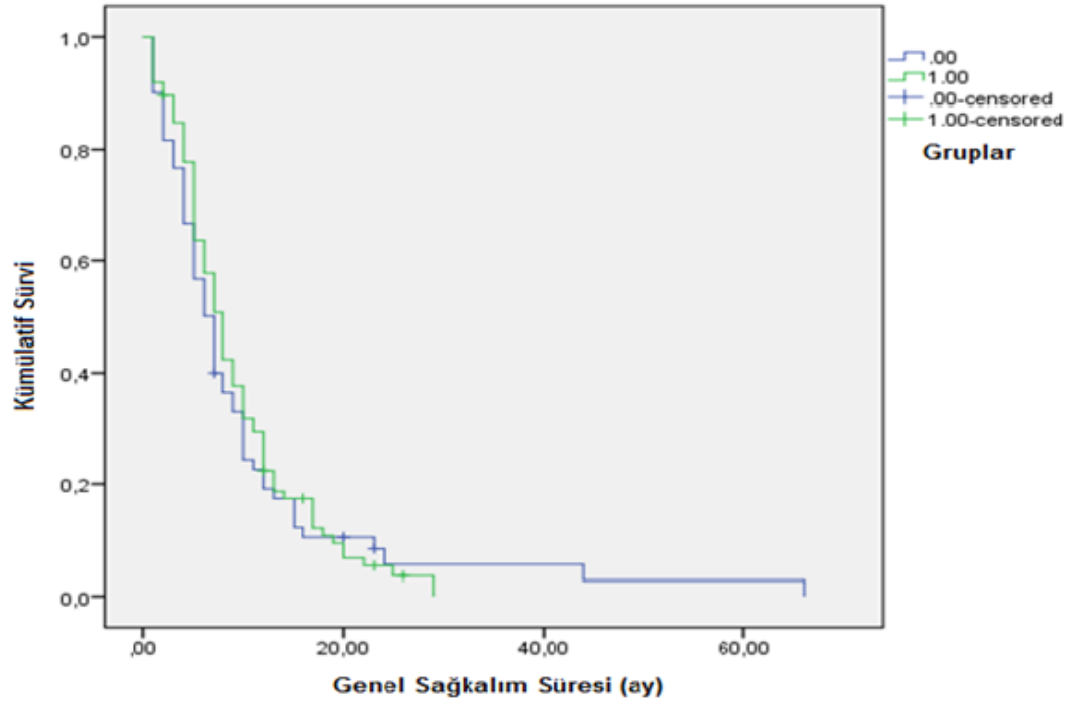
Grup	Taksan	Nontaksan	p
Stabil hastalık	47	23	0,146
Kısmi yanıt	5	3	
Tam yanıt	0	1	

Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde genel sağ kalım süresi 9,7 ay saptandı (%95 GA=7,95-11,56).

Taksan alanlarda genel sağkalım süresi 9,2 ay, taksan almayanlarda 9,9 aydı ($p=0.62$, Şekil-5). Grupların genel sağ kalım süreleri Tablo-10'da özetlendi.

Tablo-10: Grupların genel sağ kalım ortalamaları.

Grup	Ortalama		p
	Sürvi(ay)	95% Güvenlik Aralığı	
Taksan	9,265	7,822 10,708	0,627
Nontaksan	9,982	6,594 13,370	
Genel	9,752	7,945 11,558	

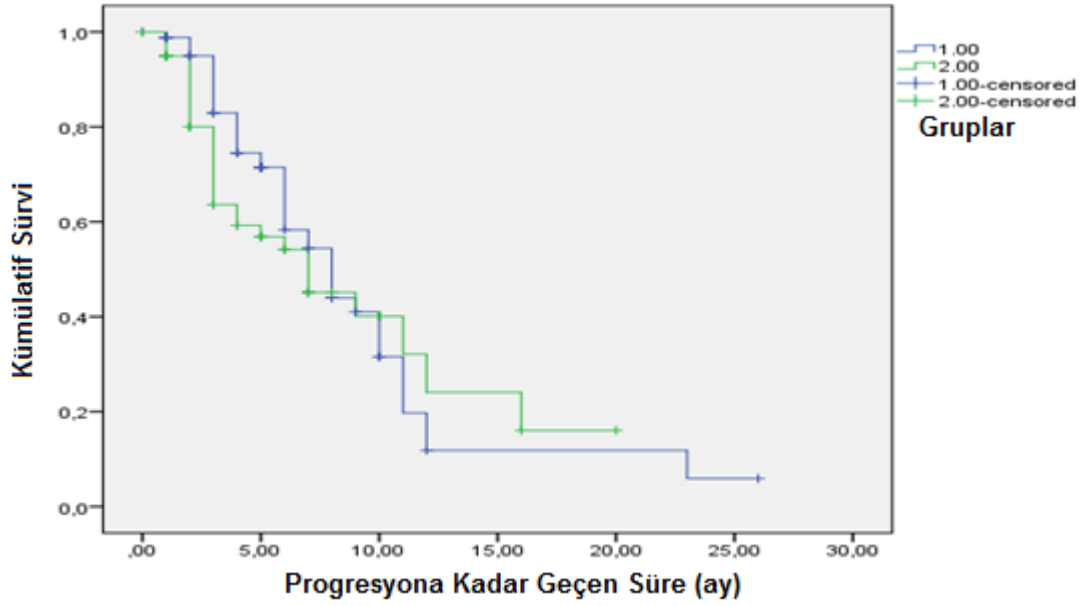


Şekil-5: Grupların genel sağ kalım eğrileri.

Taksan alanlarda progresyona kadar geçen süre 9,1 ay, taksan almayanlarda 8,7 aydı ($p=0.46$, Şekil-6). Grupların progresyona kadar geçen süre ortalamaları Tablo-11'de özetlendi.

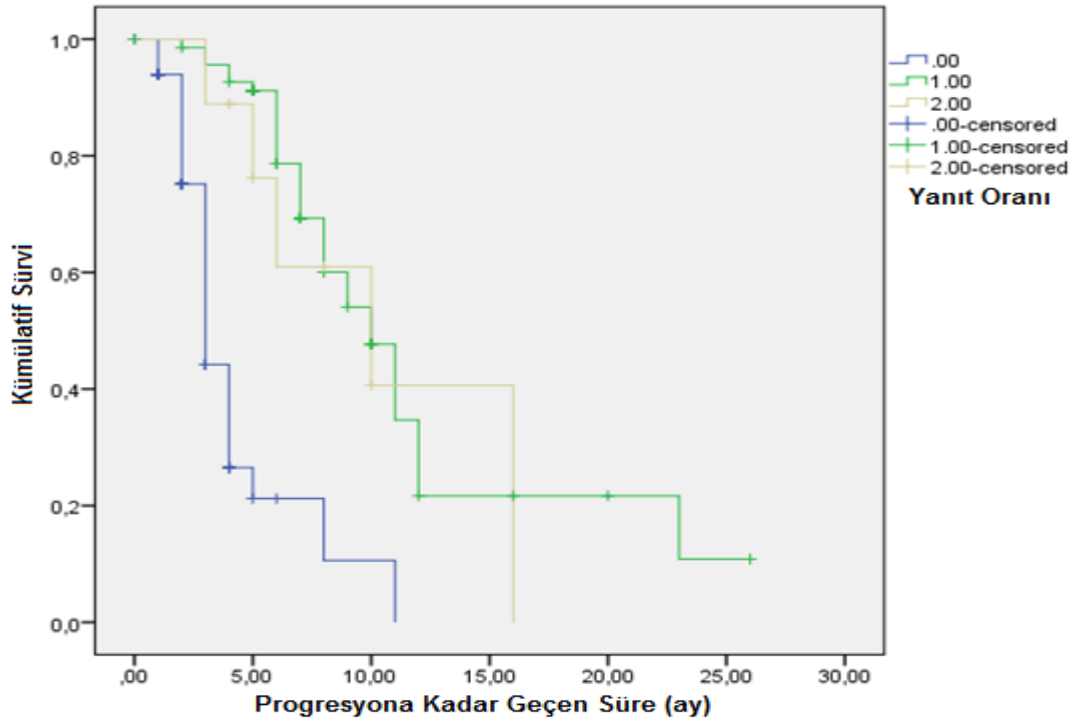
Tablo-11: Grupların progresyona kadar geçen süre ortalamaları.

Grup	Ortalama			p
	Sürvi(ay)	95% Güvenlik Aralığı		
Taksan	9,195	7,212	11,179	0,468
Nontaksan	8,718	6,460	10,975	
Genel	9,155	7,484	10,825	

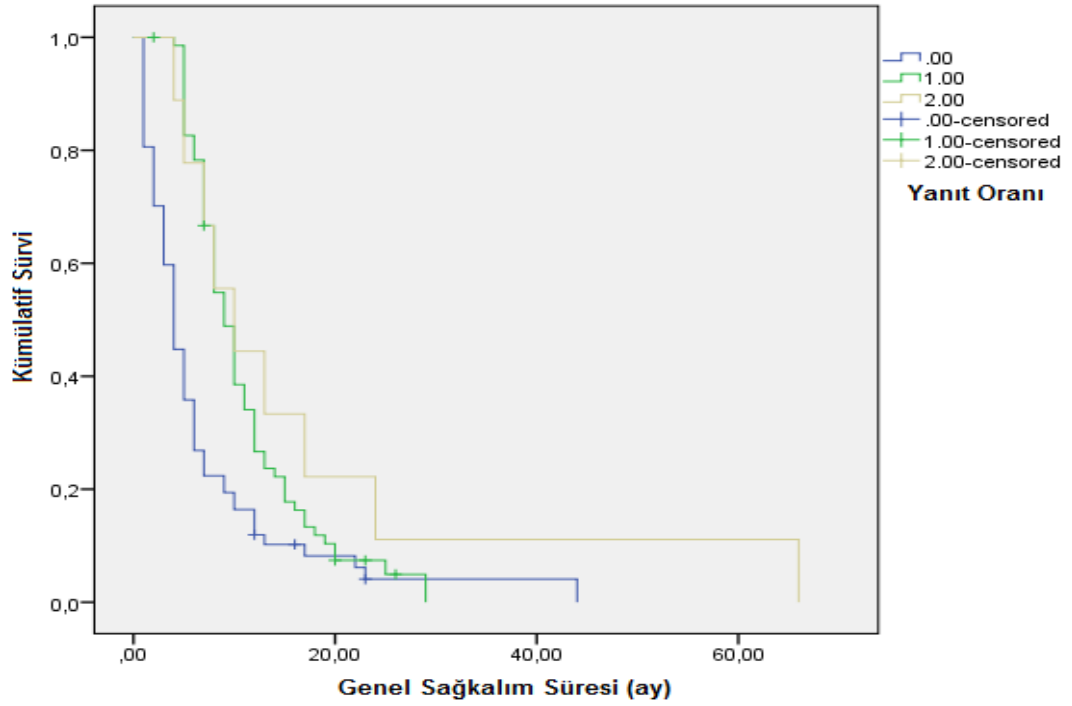


Şekil-6: Grupların progresyona kadar geçen süre eğrileri.

Tedaviye yanıt ile progresyona kadar geçen süre ve genel sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Şekil-7 ve Şekil-8'de sunuldu.



Şekil-7: Tedaviye yanıt ile progresyona kadar geçen süre arasındaki eğri.



Şekil-8: Tedaviye yanıt ile genel sağ kalım arasındaki eğri.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Randomize çalışmalar ve meta analizlerin sonuçlarına göre metastatik mide kanseri olgularında, kemoterapi destek tedavisinden gerek yaşam kalitesini gerekse hayatta kalma süresini artırması bakımından daha etkindir (121, 122).

Metastatik mide kanseri tedavisinde henüz standart bir kemoterapi rejimi belirlenememiştir (1). 5-fluorouracil ve sisplatin, kemoterapide en sık kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda bu ilaçlara taksan grubu kemoteropatiklerin (docataksel veya paklitaksel) eklenmesinin tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği ortaya konmuştur (3).

Çalışmamızda taksan bazlı kemoterapi rejimleri ile taksan içermeyen kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranı genel sağ kalım süresi ve progresyona kadar geçen süre iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulundu.

Bu çalışmada hasta gruplarının performans skorları, eşlik eden yandaş hastalıkları ve histolojik tiplerin göz önünde bulundurulmamış olması ve retrospektif olması çalışmanın dezavantajları arasında sayılabilir.

Ridwelski ve ark. (100) docataksel ve sisplatin (DC) ile 5-FU, lukoverin ve sisplatin (FLC) randomize faz 3 çalışma ile kıyaslamışlar, DC koluna 75 mg/m² docataksel ve 75 mg/m² sisplatin 3 haftada 1 verilirken FLC koluna 5 FU 2000 mg/m² ve leukoverin 500 mg/m² 1, 8, 15, 22, 29 ve 36. günlerde; sisplatin ise 50 mg/m² 1, 15 ve 29. günlerde 7 hafta içinde uygulanılmıştır. Ortalama progresyona kadara geçen süre DC kolunda 6,3 ay saptanırken FLC kolunda 6,6 ay saptanılmıştır. Ortalama yaşam süresi DC kolunda 9,4 ay iken FLC kolunda 10,2 ay bulunmuştur. İstatistiksel olarak her iki grup arasında çalışmamızda olduğu gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gubanski ve ark. (123) tarafından yapılan DF (docataksel+5-FU+folinik asit) ile FOLFİRİ (irinotekan+5-FU+folinik asit)'nin karşılaştırıldığı faz 2 çalışmada DF kolunda tedaviye yanıt oranı %44, progresyona kadar geçen süre 5 ay, ortalama yaşam süresi 11,5 ay bulunurken, FOLFİRİ

kolunda tedaviye yanıt oranı %38, progresyona kadar geçen süre 4,9 ay, ortalama yaşam süresi 10,6 ay bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Thuss-Patience ve ark. (124) DF (docataksel+5FU) ile ECF'i (epirubicin+5-FU+sisplatin) kıyasladıkları faz 2 çalışmada docataksel içeren kolda tedaviye yanıt oranını %38, progresyona kadar geçen ortalama süreyi 5,5 ay, ortalama yaşam süresini 9,5 ay saptarken ECF kolunda kolunda tedaviye yanıt oranını %36, progresyona kadar geçen süreyi 5,3 ay, ortalama yaşam süresini ise 9,7 ay saptamışlardır. Gruplar arasında sonuçları benzer bulmuşlardır.

Roth ve ark. (125) docataksel bazlı iki rejim (docataksel+sisplatin+5-FU ve docataksel+sisplatin) ile epirubicin+sisplatin+ 5 FU'yu randomize faz 3 çalışma ile kıyaslamışlardır. Taksan bazlı kollardan DC kolunda tedaviye yanıt oranı %18, progresyona kadar geçen süre 3,6 ay, ortalama yaşam süresi 11 ay saptanılırken DCF kolunda tedaviye yanıt oranı %37, progresyona kadar geçen süre 4,6 ay, ortalama yaşam süresi 10,4 ay saptanılmıştır. ECF kolunda ise tedaviye yanıt oranı %25, progresyona kadar geçen süre 4,9 ay, ortalama yaşam süresi 8,3 ay saptanılmıştır. Çalışmada ilaç toksitesine bağlı sadece 1 ölüm DC kolunda görülmüş olup grade 3-4 nötropeni daha çok taksan bazlı rejimlerde görülmüştür. (DC, %49; DCF, %57; ECF, %34) Genel yaşam kalitesi ECF kolunda daha iyi gözlenmiş olup her iki taksan bazlı rejime benzerlik göstermiştir.

Cutsem ve ark. (94) ise V325 adlı çok merkezli randomize faz 2-3 çalışmalarında docataksel, sisplatin ve 5-FU (DCF) ile sisplatin ve 5-FU'yu (FP) kıyaslamışlar. DCF koluna 75 mg/m² docataksel ve 75 mg/m² sisplatin 1 gün, 5-FU 750 mg/m² 1. ve 5. günler arasında 3 haftada bir uygulanılmış; FP koluna ise sisplatin 100 mg/m² 1.gün 5-FU 1,000 mg/m² 1. ve 5. günler arasında 4 haftada 1 uygulanılmıştır. DCF kolunda progresyona kadar geçen süre 5,6 ay, FP kolunda ise 3,7 ay saptanılmıştır. Ortalama yaşam süresi DCF kolunda 9,2 ay saptanılırken FP kolunda 8,6 ay saptanılmıştır. İstatistiksel olarak da DCF kolunun FP koluna göre daha üstün olduğu ortaya konulmuştur. Ancak tedavi ilişkili yan etki insidansının

(nötropeni, stomatit, diyare, laterji) taksan bazlı kolda ECF koluna göre belirgin arttığı görülmüştür. Tablo-14'de bizim çalışmamız ve taksan bazlı kemoterapi rejimlerinin kıyaslandığı çalışmalar özetlendi.

Tablo-14: Taksan bazlı kemoterapi rejimlerinin kıyaslandığı çalışmalar.

Çalışmacı	KT	Hasta Sayısı	Cevap Oranı(%)	PGS (ay)	OYS(ay)	p
V. Cutsem ve ark.	FP	224	25	3,7	8,6	<0,05
	DCF	221	37	5,6	9,2	
Rıdwelski ve ark.	FLC	123	29	6,6	9,4	>0,05
	DC	112	29	6,3	10,2	
M.Gubanski ve ark.	DF	39	44	5	11,5	>0.05
	FOLFİRİ	39	38	4,9	10,6	
ThussPatience ve ark.	DF	45	38	5,5	9,5	>0.05
	ECF	45	36	5,3	9,7	
Roth ve ark.	DC	59	18	3,6	11	
	DCF	61	37	4,6	10,4	
	ECF	58	25	4,9	8,3	
Bizim çalışmamız	Nontaksan	60	7	8,7	9,9	>0,05
	Taksan	86	6	9,1	9,2	

KT: Kemoterapi, **PGS:** Progresyona Kadar Geçen Süre, **OYS:** Ortalama Yaşam Süresi **FP:**Sisplatin+5-FU, **DCF:** Docataksel+Sisplatin+5-FU, **FLC:** 5-FU+Lukoverin +Sisplatin, **DC:** Docataksel+Sisplatin, **DF:** Docataksel+5-FU+Folinik Asit, **FOLFİRİ** :İrinotekan+5-FU+Folinik Asit, **ECF:** Epirubucin+Sisplatin+ 5-FU

Çalışmalar mevcut çalışmamız ile kıyaslandığında ortalama yaşam süresi benzerlik gösterirken tedaviye yanıt oranının (tam remisyon ve kısmi yanıt) düşük olduğu, progresyona kadar geçen ortalama sürenin ise bizde daha uzun saptandığı görülmektedir. Tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde radyolojik standardizasyon sağlanamamış olması ve görüntülemelerin aynı merkezden takip edilememiş olması nedeni ile

hastalarda özellikle kısmi yanıt olarak değerlendirilebilecek hastalar da stabil hastalık kategorisinde takibe alınmış olabilir. Ayrıca progresyona kadar geçen sürenin belirlenmesinde radyolojik takiplerin aksayabilmiş olması nedeni ile progresyonun geç saptandığı düşünülebilir.

Mevcut çalışmalar birlikte düşünüldüğünde taksan bazlı tedavilerin ortalama yaşam süresi, progresyona kadar geçen süre ve ortalama tedaviye yanıt oranı bakımından nontaksan bazlı rejimlere istatistiksel olarak üstünlüğü belirgin ortaya konamazken tedaviye bağlı yan etkileri arttırdığı ve ortalama yaşam kalitesini düşürdüğü düşünülmektedir (94, 125).

Sonuç olarak palyatif amaçlı kemoterapi verilen metastatik mide kanseri tanılı olgularda taksan bazlı kemoterapi rejimlerinin kullanılması tedaviye yanıt, progresyona kadar geçen süre ve genel sağ kalım süresi bakımından merkezimiz onkoloji polikliniklerinde takip edilen hastalarda istatistiksel iyileşme sağlamamıştır. Yan etki profilinin daha geniş olduğu, yaşam kalitesini etkilediği göz önüne alındığında taksan bazlı rejimler tartışılmaya devam edecektir. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, performans skorları ve eşlik eden hastalıklar bakımından standardize edildiği, büyük hasta sayılarına ulaşan çok merkezli randomize çalışmaların yapılması daha doğru bilgiler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:199-208.
2. Lawrence M, Shiu MH. Early gastric cancer. Twenty-eight-year experience. *Ann Surg* 1991;213:327-34.
3. Nishiyama M, Wada S. Docetaxel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:132-41.
4. Kang H, Kauh JS. Chemotherapy in the treatment of metastatic gastric cancer: is there a global standard? *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:96-106.
5. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:209-41.
6. Mercer DW, Robinson KE. Stomach. In: Courtney MT, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston textbook of surgery*. 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1223 -77.
7. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer* 2009;12:52-3.
8. Türkiye sağlık istatistikleri. Türk Tabipleri Birliği yayınları. Birinci baskı. 2005;60-61.
9. Őengelen M. Türkiye’de kanser istatistikleri (Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü; 2002.
10. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between West and East. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:29-32.
11. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009;125:666-73.
12. Mungan Z, Durakoğlu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin değişen sıklığı. *Türk J Gastroenterol* 1999;10:4.
13. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009;472:467-77.
14. The World Cancer Report--the major findings. *Cent Eur J Public Health* 2003;11:177-9.
15. Göksel S. Mide Kanserinde etyoloji, patogenez ve patoloji. Topuz E, Aykan NF (eds) *Sindirim sistemi kanserleri*. İstanbul: İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1998. 181–216.
16. Bulay O, Mirvish SS, Garcia H, et al. Carcinogenicity test of six nitrosamides and a nitrosocyanamide administered orally to rats. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:1523-8.
17. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:89-104.

18. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:47-52.
19. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:41-55.
20. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345-54.
21. Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary habits, demographical, and socio-economical risk factors of the newly diagnosed gastric cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: An Endemic Upper Gastrointestinal Cancer Region. *Dig Dis Sci* 2008;Dec 18.
22. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:2397-403.
23. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009;95:13-22.
24. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008;19:689-701.
25. Yamaji Y, Watabe H, Yoshida H et, al. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter* 2009;14:81-6.
26. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, et al. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:8-25.
27. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon:1994;61:1-241.
28. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1175-81.
29. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter Pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci* 2009;14:1490-504.
30. McNamara D, El-Omar E. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liver Dis* 2008;40:504-9.
31. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008;85:87-100.
32. Zhang L, Blot WJ, You WC, et al. Serum micronutrients in relation to pre-cancerous gastric lesions. *Int J Cancer* 1994;56:650-4.
33. Hemminki K, Sundquist J, Ji J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007;96:1272-7.

34. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993;71:745-50.
35. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:133-43.
36. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer principles&practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. 1092-126.
37. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009;101:530-3.
38. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson hand book of surgical oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. 205-40.
39. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1-9.
40. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia—prevention or cure? *Surg Oncol* 1997;6:111-124
41. Özbudak İH, Metastatik mide kanserinde sisplatin, epirubusin ve urasil-tegafur kombinasyonunun etkinliği ve sisplatinli kombinasyon kemoterapilerinde ERCC 1'in prediktif değeri (Tıpta Uzmanlık Tezi). Kayseri: ErciyesÜniverstesı Tıp Fakültesi; 2008.
42. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209-16.
43. Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:791-6.
44. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropathy. Clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1991;15:577-85.
45. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-9.
46. Meister H, Holubarsch C, Haferkamp O, Schlag P, Herfarth C. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma -- a histotopographical study. *Pathol Res Pract* 1979;164:259-69.
47. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Hum Pathol* 1994;25:994-1005.
48. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9.
49. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.

50. Akdoğan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, YılmazU (edi). Gastroenteroloji. Ankara : Türk Gastroenteroloji Vakfı; 2002. 107–112.
51. Corson JD, Williamson R (eds). Surgery. 2001 edition. New York: Mosby 2001; 81-8.
52. Borrmann R. Geschwülse des Magens. In: Henke F, Lubarsch O (eds). Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologieIV/I. Berlin: Julius Springer; 1928. 68-87.
53. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M (eds). The M.D. Anderson surgical oncology handbook. 4th edition. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. 205-36.
54. Sökücü N, Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin tanısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (eds). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul: İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1998. 217-29.
55. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 1993;218:583-92.
56. Yazıcı O. Mide kanserinde kemoterapi yanıtı ve direncinde osteopontinin rolü (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
57. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995;333:32-41.
58. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. Medicine 1979;58:377-84.
59. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. Gastroenterology 1980;78:749-56.
60. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. Cancer 2002;94:641-6.
61. Teixeira C R, Haruma K, Teshima H, et al. Endoscopic therapy for gastric cancer patients more than 80 years old. Am J Gastroenterol 1991;86:725-28.
62. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. 12 edition. Tokyo: Japanese Research Society for Gastric Cancer; 1993.
63. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17:1471-4.
64. National Comprehensive Cancer Network Guidelines™ version updates gastric cancer 2011. 1-110.
65. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. Cancer 1993;72:2089-97.
66. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. J Clin Oncol 1997;15:2015-21.

67. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma--what are the differences? *Ann Surg Oncol* 2000;7:520-5.
68. Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001;67:697-703.
69. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:137-40.
70. Salvon-Harman IC, Cady B, Nikulasson S, Khet et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994;129:381-9.
71. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after R0 surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:633-6.
72. Woo LS, Kim DY, Kim YJ, et al. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. *Dig Surg* 2002;19:286-90.
73. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73:550-5.
74. Shen KH, Wu CW, Lo SS, et al. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:104-8.
75. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-64.
76. Wu CY, Chen JT, Chen GH, Yeh HZ. Lymph node metastasis in early gastric cancer: a clinicopathological analysis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1465-8.
77. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002;131:S85-91.
78. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1:125-133.
79. Serlin O, Keehn RJ, Higgins GA, Jr., Harrower HW, Mendeloff GL. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma: analysis of 903 cases. *Cancer* 1977;40:1318-29.
80. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 1986;4:685-96.
81. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, Maartmann-Moe H, Soreide O. The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:135-41.
82. Topuz E, Salepçi T, Aydın A, Mide kanserinde kemoterapi. Topuz E, Aykan NF (eds). *Sindirim sistemi kanserleri*. İstanbul: İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1998. 230-43.
83. Ieicman L, Berry BT. Cisplatin therapy for adenocarcinoma of the stomach. *Semin Oncol* 1991;18:25-33.

84. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1994;12:412-6.
85. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-9.
86. Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71:3813-8.
87. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-31.
88. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.
89. 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.
90. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:541-8.
91. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-9.
92. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-21.
93. Tsuburaya A, Narahara H, Imamura H, et al.: Updated result on the 2.5-year follow-up of GC0301/TOP-002:Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRI-S) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:4544.
94. 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.

95. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-7.
96. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
97. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
98. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-73.
99. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-53.
100. Ridwelski K, Fahlke J, Kettner E, et al. Docetaxel-cisplatin(DC) versus 5-fluorouracil- leucovorin-cisplatin (FLC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:4512.
101. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
102. Kang YK, Lee SS, Yoon DH, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28:3824-9.
103. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93:2325-7.
104. Suffness M, Wall ME. Discovery and development of taxol. In Suffness M (ed), *Taxol: Science and applications*. CRC Press, Florida: Boca Raton; 1995. 3-25.
105. Arbuck, S.G., Blaylock, B.A. "Taxol: Clinical results and current issues" in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, Boca Raton, Florida: CRC Press; 1995 379-415.
106. USPDI, 19th Ed., Micromedex Inc., Syracuse Way; 1999.
107. Erdemoğlu N, Şener B, Taksan sınıfı bileşiklerin antitümör etkileri, *Ankara Ecz Fak Derg* 2000;29:77-90.
108. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;277:665-7.

109. Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:288-91.
110. Eisenhauer EA, Vermorken JB. The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1998;55:5-30.
111. Lavelle F, Bissery MC, Combeau C, et al. Preclinical evaluation of docetaxel (Taxotere). *Semin Oncol* 1995;22:3-16.
112. Rose WC. Taxol: a review of its preclinical in vivo antitumor activity. *Anticancer Drugs* 1992;3:311-21.
113. Rowinsky EK, Wright M, Monsarrat B, Lesser GJ, Donehower RC. Taxol: pharmacology, metabolism and clinical implications. *Cancer Surv* 1993;17:283-304.
114. Bruno R, Sanderink GJ. Pharmacokinetics and metabolism of Taxotere (docetaxel). *Cancer Surv* 1993;17:305-13.
115. Harris JW, Katki A, Anderson LW, et al. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 alpha-hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol. *J Med Chem* 1994;37:706-9.
116. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20:1-15.
117. Lubejko BG, Sartorius SE. Nursing considerations in paclitaxel (Taxol) administration. *Semin Oncol* 1993;20:26-30.
118. Arbuck SG, Canetta R, Onetto N, Christian MC. Current dosage and schedule issues in the development of paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20:31-9.
119. Lacroix H, Ligeza C. Docetaxel (Taxotere) - an update. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;7:273-81.
120. Apfel SC. Docetaxel neuropathy. *Neurology* 1996;46:2-3.
121. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
122. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:431-40.
123. Gubanski M, Johnsson A, Fernebro E, et al. Gastric Cancer Taxotere vs. Campto Trial (GATAC) Study Group. Randomized phase II study of sequential docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil/folinic acid (leucovorin) in patients with advanced gastric cancer: the GATAC trial. *Gastric Cancer* 2010;13:155-61.
124. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:494-501.
125. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007;25:3217-23.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Radyoloji ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin ön hazırlık, oluşturma ve yazım aşamasında çok emeği geçen bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bilimsel çalışma hazırlama ile ilgili nüansları öğreten tez danışman hocam Doç. Dr. Özkan KANAT başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU'na, Prof. Dr. Türkan EVRENSEL'e ve Prof. Dr. Ender KURT'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Dr. Ercan PESEN, Dr. Mehmet Ali BALCI ve Dr. Rıza KARADUMAN olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili anne ve babama ve bana her zaman destek olan değerli eşim Zeliha AKSOY'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Manisa'nın Alaşehir ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Manisa'da tamamladım.

2001 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldum. 2007–2008 yılları arası Yozgat'ta sağlık ocağı hekimi olarak çalıştım. 2008 yılında İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım.

Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.