



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

**İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE, SİSPLATİN VE KAPESİTABİN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN HASTALAR ÜZERİNDEKİ KLİNİK
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat BAYINDIR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



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

**İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE, SİSPLATİN VE KAPESİTABİN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN HASTALAR ÜZERİNDEKİ KLİNİK
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat BAYINDIR

Danışman: Prof. Dr. Özkan Kanat

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	18
Bulgular	21
Tartışma ve Sonuç	29
Kaynaklar	36
Teşekkür	41
Özgeçmiş	42

İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE, SİSPLATİN VE KAPESİTABİN KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN HASTALAR ÜZERİNDEKİ KLİNİK ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Tüm dünyada mortalitesi yüksek kanser türleri içinde mide kanseri ön sıralarda yer almaktadır. Son yıllarda mide kanseri insidansında öncelikle gelişmiş ülkelerde bir azalma olmasına rağmen halen dünya genelinde kanser mortalitesinde önemli bir yer tutmaktadır. Mide kanserlerinin çoğunluğu tanı anında uzak metastaz göstermektedir. İleri evre mide kanserlerinde cerrahi tedavi yöntemleri başarısız olmakla birlikte ilk tercih kemoterapidir. Mide kanseri için standart bir kemoterapi protokolü yoktur. Bu çalışmada sisplatin-kapesitabin kombine kemoterapi tedavisinin sağ kalım, tedavi yan etkileri gibi parametreler üzerinden hastalar üzerindeki etkisi klinik olarak araştırıldı.

Bu çalışmada, lokal ileri (unrezektaabl) veya metastatik mide kanseri nedeniyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünde sisplatin-kapesitabin tedavisi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 45 hastaya (15 kadın ve 30 erkek) intravenöz sisplatin 75 mg/m² (1. gün) ve kapesitabin 2000 mg/m² (1-14 günler) verildi. Tedavi 3 haftada bir tekrarlandı. Ortalama olarak 3,4 siklus uygulandı. Hastalarda, tedavi sonrası genel sağ kalım, progresyona kadar geçen süre ve çeşitli yan etkiler takip edildi.

Çalışma sonunda 5 (%11,1) hastada tam yanıt, 11 (%24,4) hastada parsiyel yanıt olduğu gözlemlendi. 7 (%15,6) hasta stabil hastalık olarak kabul edildi. Araştırma sonucunda genel sağ süresi 12 ay olarak saptandı. Progresyona kadar geçen süre 7 ay olarak saptandı.

Tedaviye bağlı en sık yan etki bulantı kusma oldu (33 hasta, %73,3). Hematolojik yan etkilerde anemi %42,2, febril nötropeni %33,3 ve

trombositopeni %22,2 olarak saptandı. Bunların dışında %33,3 vakada nefrotoksisite, %26,7 vakada diyare gözlendi.

Sonuç olarak tedavi genel olarak iyi tolere edildi. Tedavinin lokal ileri veya metastatik mide kanserinde orta derece etkinliğe sahip olduğu gözlendi.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, ileri evre, sisplatin, kapasitabin

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFECTS OF CISPLATIN AND CAPECITABINE COMBINATION TREATMENT ON PATIENTS WITH ADVANCED STAGE OF GASTRIC CANCER

Gastric cancer is one of the leading cancers with high mortality in worldwide. Although there is a decrease in gastric cancer incidence especially in developed countries; it still has an important place in cancer mortality around worldwide. Most of the gastric cancers have distant metastasis on diagnosis. First treatment choice in advanced level gastric cancers is chemotherapy as surgical treatment methods fail. There is no standart chemotherapy protocol for gastric cancer. In this study, effects of cisplatin-capecitabine combine chemotherapy treatment in terms of parameters such as survival and side effects of treatment on patients were clinically evaluated.

In this study, patients received cisplatin-capecitabine treatment in Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology due to local advanced (unresectable) or metastatic gastric cancer were retrospectively evaluated. A total of 45 patient (15 women and 30 men) received 75 mg/m² of cisplatin (1st day) and 2000 mg/m² of capecitabine (1-14th days) intravenously. Treatment repeated in every three weeks. Averagely 3-4 cyclus administered. Post-treatment survival, time elapsed until progression and various advers effects were followed in patients.

In the end of study; 5 (%11,1), 11 (%24,4) and 7 (%15,6) patients were considered as complete response, partial response and stable disease; respectively. General duration of survival was 12 months. Time elapsed until progression was 7 months.

Most common advers effect of treatment was nausea-vomiting (33 patients, %73.3). Hematologic side effects were identified as anemia (%42.2), febrile neutropenia (%33,3) and thrombocytopenia (%22,2). In

addition, %33,3 of cases experienced nephrotoxicity whereas %26,7 of cases suffered from diarrhea.

In conclusion, treatment was generally well-tolerated. It was observed that treatment had intermediate effectiveness on local advanced or metastatic gastric cancers.

Key words: Gastric cancer, advanced stage, cisplatin, capecitabine

GİRİŞ

Tüm dünyada mortalitesi yüksek kanser türleri içinde mide kanseri ön sıralarda yer almaktadır. Son yıllarda mide kanseri insidansında öncelikle gelişmiş ülkelerde bir azalma olmasına rağmen halen dünya genelinde kanser mortalitesinde önemli bir yer tutmaktadır. Her yıl yeni 870 000 mide kanseri oluşmakta ve bunların 650 000'i ölmektedir (1).

Dünyada, tüm kanser türleri içinde mide kanseri görülme sıklığı, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada, kadınlarda ise meme, serviks ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıradadır. Bu yönüyle mide kanseri sık görülen kanser türleri içinde yerini alır. Kanser ilişkili ölümler göz önüne alındığında mide kanserine bağlı ölüm, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir (2,3).

Mide kanseri yaygınlığı dağılımında önemli jeografik, etnik ve sosyoekonomik gibi etkenler önemli rol oynar. Örneğin Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde, mide kanseri en sık saptanan kanser türüdür ve kanserle ilişkili olum sebepleri arasında mide kanserine bağlı ölümler ilk sırada yer almaktadır (4).

Bizim ülkemize baktığımızda ise 2006 verileri ile değerlendirildiğinde, erkeklerde, akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra beşinci sırada ve % 5,8 sıklığındadır. Kadınlarda ise meme, kolorektal, tiroid ve uterin kanserlerden sonra beşinci sırada ve %5,1 oranındadır (5).

Hastalığın tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi çoklu disiplinler yaklaşımlar bulunmaktadır. Ancak tüm tedavi yöntemleri etkin şekilde kullanılmasına rağmen anlamlı yol katedilememiş olup tedavi etkinliğini arttırmak amacı ile neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile ilgili çok sayıda genetik ve moleküler çalışmalar devam etmektedir. Tüm tedavi şekilleri göz önüne alındığında mide kanseri için kanıtlanmış en etkili tedavi tümörün ve yakınındaki lenf nodlarının tam rezeksiyonu gibi görülmektedir (6,7).

Uygulanan bütün bu tedavi yaklaşımları ve geliştirilmeye çalışılan yeni yöntemlere rağmen hastalık ilişkili mortalite halen yüksek oranda olup mevcut tedavi uygulamaları ile mortalite üzerinde anlamlı azalma sağlanamamıştır.

Tüm bilgiler ışığında mortalitesi bu denli yüksek olan hastalığa ilişkin yürütülen çalışmaların öncelikli amacı hastalık sağ kalımında hangi faktörlerin anahtar rol oynadığını belirlemek ve buna göre etkin tedavi seçeneklerine hasta bazlı düşünerek yönelmek olmuştur.

Hastaların sağ kalımlarını faktörler incelendiğinde klinikopatolojik olarak yapılan sınıflama (TNM sınıflaması) iyi bir prognoz belirteçidir. Kolay uygulanabilir ve güvenilir olması sebebi ile hastanın prognoz tahmininde ve klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat TNM evrelemede, hastaların tümör heterojenitesi, farklı hasta özellikleri ve başka bazı belirleyicilerin farklı olması sebebiyle benzer evrelerdeki hastaların sağ kalımlarında farklılıklar görülmektedir (8). Dolayısı ile mide kanserinde prognoz üzerine etkili olduğu düşünülen birçok farklı faktör üzerinde durulmaktadır. Cinsiyet, yaş, diferansiasyon, lokalizasyon, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, lenfatik ve perinöral invazyon ile cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği ve tümör invazyon derinliği gibi faktörler önemli prognostik faktörler olarak düşünülmektedir (7).

Hasta ya da tümör ilişkili bu gibi faktörlerin net olarak belirlenebilmesi halinde, uygulanacak tedavi yöntemlerinin seçimi ve hastalık yönetiminin daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu doğrultuda çalışmamızın amacı, ileri evre mide kanserli hastalarda uygulanan cisplatin-kapesitabin protokolünün tedavi etkinliği, yan etki profili ve sağkalım üstüne etkilerini araştırarak klinisyenlerin tedavi seçiminde ve hastalık yönetiminde daha rasyonel kararlar almasını sağlayabilmek ve aynı zamanda mevcut tedavide görülen yan etkileri profillerini görülme sıklığına göre belirleyerek tedavi aşamasında meydana gelebilecek komplikasyonlara karşı hastalık yönetimini daha iyi sağlamaktır.

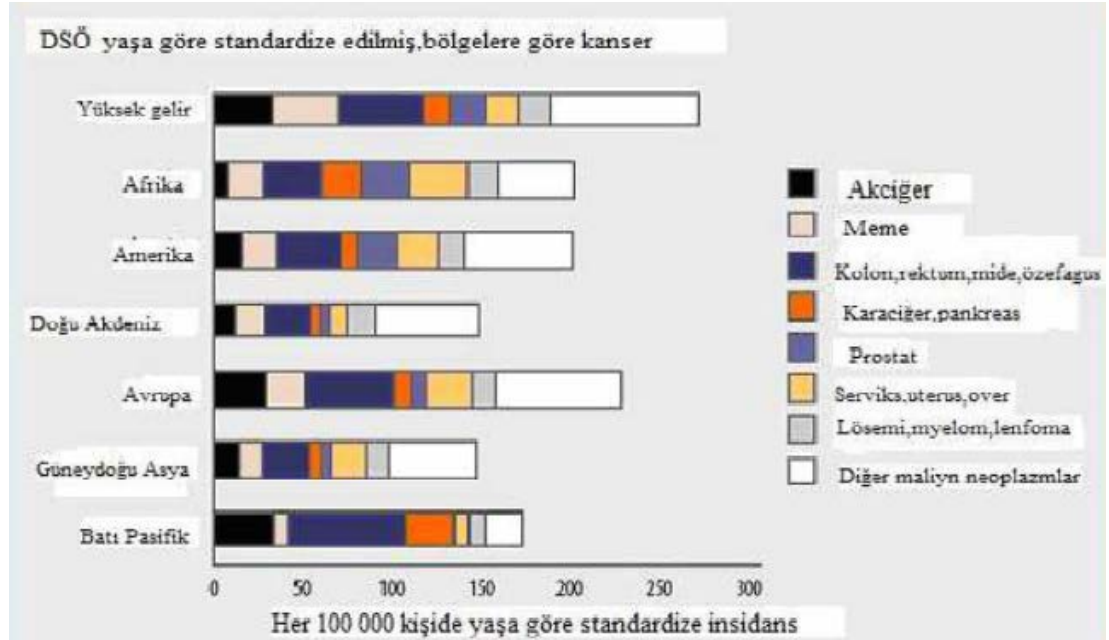
1. GENEL BİLGİLER

1.1 Epidemiyoloji

1.1.1 İnsidans

Mide kanseri dünya genelinde yeni tanı konulan kanserlerin yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır (3,8). Giriş bölümünde bahsedildiği gibi her yıl 870.000 mide kanseri tanısı konmakta ve yaklaşık 650 000 ölüm olmaktadır. Bu veriler ışığında mide kanseri, akciğer kanserinden sonra mortalitesi en yüksek ikinci kanser türüdür. Bununla birlikte son yıllarda dünya genelinde mide kanseri insidansında azalma gözlenmektedir (9).

Mide kanseri insidansı daha düşük olan gelişmiş batı ülkeleri ile hastalık verileri daha az olan gelişmekte olan ülkeler ve hastalık insidansı yüksek olan Japonya karşılaştırıldığında insidanstaki azalma gelişmiş ülkelerde daha erken yıllarda başlangıç gösterip daha hızlı düşüş eğilimindedir. İnsidanstaki bu düşüş çevresel faktörler, diyet alışkanlıkları ve H.pylori gibi risk faktörlerinin tanınması ile ilişkilendirilebilir (10,11).



Şekil 1. Yaşa göre standardize edilmiş bölgelere göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kanser insidansları, 2004.

1.2 Etyoloji

1.2.1 Hasta Özellikleri

Mide kanseri görülme sıklığı 6. dekat ile artmaya başlayıp 8. dekatta en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir. Özellikle kardiya yerleşimli kanserlerde bu orana 5 kata kadar çıkmaktadır (12).

1.2.2 Risk Faktörleri

1.2.2.1 İntestinal Metaplazi

Yapılan çalışmalar doğrultusunda intestinal metaplazinin mide kanserinin öncül lezyonu olabileceğini gösterilmektedir. Mide mukozasında en sık oluşan metaplazi intestinal metaplazidir. Mide kanseri insidansı yüksek olan ülkelerde bu metaplazi tipi daha sık görülür (13).

Vakalar derecelerine göre hafif, orta, ağır displazi olarak ayrıldığında bu lezyonların, karsinoma ilerleme oranları sırası ile % 21, % 33 ve % 57 olarak tahmin edilmektedir (13).

1.2.2.2 Atrofik Gastrit

Mide kanseri için atrofik gastritin bir diğer öncül lezyon olduğu düşünülmektedir. Atrofik gastrit prevalansı yüksek olan populasyonlarda mide kanseri prevalansının da yüksek olduğu ve atrofik gastriti bulunan hastaların yaklaşık 5 yıllık takiplerinde mide kanseri riski geliştirme riskinin 5,7 kat arttığı gösterilmiştir (15,16).

1.2.2.3 H. Pylori

Bazı yayınlara göre hastalığın karsinogenez aşamasında H. pylorinin önemli bir unsur olduğu gösterilmiştir. Özellikle metaplazi ve atrofik gastrit zemininden gelişen karsinomlarda bu durumun daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (16). H. pylori enfeksiyonu 1994 yılında AICR tarafından insan karsinogeni olarak kabul edilmiştir (17).

Mide kanseri karsinogenizinde H. pylorininin rolü birkaç hipotez ile açıklanmıştır. H.pylori ile enfekte yüzey epitelinde nötrofil aracılıklı hidroksilasyon ve süperoksit gibi reaktif oksijen metabolitleri oluşmaktadır. Bu metabolitlerin deneysel ortamda DNA hasarı oluşturması ile malign transformasyona neden olduğu gösterilmişti (19,20).

Bir başka hipoteze göre, H.pylorinin enfeksiyon bölgesinde toplanan nötrofiller yüzey epiteline tutunarak reaktif oksijen metabolitleri üretmekte, oluşan bu metabolitler DNA hasarı yaparak mutasyon ve malign transformasyona neden olmaktadır. Ayrıca metaplazi veya atrofik gastrit varlığında paryetal hücre kaybı olmakta bunun sonucunda asit sekresyonu azalmakta ve mide ortamının pH seviyesinin yükselmektedir. Artmış pH ortamında nitrat redüksiyonu yapan bakteri oluşumu ile oluşan nitritler sonucunda azot içeren bileşikler karsinogeneze katkıda bulunmaktadır (18).

Mide kanserli vakalarda yaygın olarak H. pylori serokonversiyonunun gösterilmesi ve hem prekanseröz lezyonlarda hem de kanserli mide dokularında bakterinin histolojik olarak da gösterilmesi H. pylori'nin karsinogenez ile ilişkisini desteklemektedir. Yine bu bilgilere ek olarak antimikrobiyal tedavilerle H. pylori eradikasyonu sonrasında prekanseröz lezyonların gerilemesi de bu ilişki ihtimalini kuvvetlendirmektedir (20).

1.2.2.4 Pernisiyöz Anemi

İntestinal tip mide kanseri için bir diğer risk faktörü pernisiyöz anemidir. Pernisiyöz anemisi olanlarda hastalık riskinin yaklaşık üç kata kadar arttığı belirtilmiştir (21).

1.2.2.5 Diğer Risk Faktörleri

Midede oluşan 2 cm üzerindeki adenomatöz polipler, familial polipozis, Menetrier Hastalığı, gastrik ülser ve parsiyel gastrektomi işlemi mide kanseri riskini arttıran diğer etkenlerdir (22).

Mide operasyonlarından sonra hastalığın neden olduğu konusunda net bilgi yoktur. Ancak operasyon sonrası dönemde, özellikle 15-20 yıl sonraki dönemde, mide kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. Risk artışının

olası nedeninin pankreas salgısı ve alkalın safra regurjitasyonuna bađlı olabileceđi dűşűnűlmektedir (23).

Benign mide űlseri olan hastalarda kanser geliřimi muhtemel olarak altta yatan H. pylori enfeksiyonu ile iliřkilendirilmiřtir. Bunu destekler nitelikte yapılan çalıřmalarda, mide űlseri olanlarda mide kanseri geliřtiđi, duodenal űlseri olanlarda kanser geliřmediđi gűrűlműř ve bu hastalar arasında mide kanseri olanlarda dirençli H.pylori enfeksiyonu olduđu tespit edilmiřtir (24,25).

1.2.2.6 Diyet ile İlişkisi

Mide kanseri ile diyet arasında dođrusal bir iliřki olduđu yapılan çalıřmalarda gűsterilmiřtir. Buna en iyi űrnek, nitrat tűketimi ile oluřan N-nitroz bileřiklerdir. Bu etkenlerle oluřan risk en belirgin olanıdır (26). Artmıř et tűketimi, kızarmıř yiyecek, nitratlı mayaların kullanımı, nitratlı bilesikler içeren salamura yiyeceklerin tűketimi ve sigara artmıř mide kanseri insidansı ile iliřkilidir (28,29). Meyve, sebze, sűt gibi besinlerin azalmıř tűketimi riski artırdıđı gűsterilmiřtir. Yine besinlerde bulunan C vitamininin mide için karsinojenik olan N-nitrozo bileřiklerinin oluřumunu engellediđi ve bu sayede kanser için koruyucu olduđu saptanmıřtır (29). ABD'de yapılan mide kanseri ve diyet ile ilgili çalıřmada, niřastasız yiyeceklerin mide kanserine karřı koruyucu etkisi olduđuna, soya veya baklagillerle selenyum içeren besinlerin mide kanserine karřı koruyucu etkisi olduđunu, tuz ve tuzlanmıř yiyeceklerin mide kanseri yaptıđına ve tűtsűlenmiř veya ızgara yapılmıř hayvansal gıdaların mide kanseri yaptıđına dair kanıtlar olduđunu belirtmiřtir (30).

1.2.2.7 Sigara ile İlişkisi

Gűnűműzde mide kanserlerinin yaklařık olarak % 18'i sigara içimi ile iliřkilendirilmiřtir. Mide kanseri riskinin űzellikle erkeklerde sigara içimi ile artıđı gűsterilmiřtir (31). Yapılan bir diđer çalıřmada, gűnde 20 adet ve űzeri sigara tűketimi mide kanseri geliřiminde, sigara kullanmayanlara gűre 5 kat artmıřtır (32). Alkol tűketimiyle mide kanseri riski arasında net bir iliřki gűsterilememiřtir (33).

1.2.2.8 Obezite ile İlişkisi

Mide kanseri ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada, obezitenin kanser oluşumu ile ilgili olabileceği ortaya konmuş. Vücut kitle indeksi 25 ve üstü olan kişilerde, özellikle kardiya yerleşimli tümörler başta olmak üzere, mide kanseri insidansında artış olduğu gösterilmiştir (34).

1.2.2.9 Kan Grubu ile İlişkisi

A kan grubu bireylerde mide kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. Kanser gelişiminin A kan grubu antijenleri ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra yine bu bireylerde ilgili genlerle etkileşiminin söz konusu olduğu düşünülmektedir (35).

1.2.2.10 Sosyoekonomik Düzey ile İlişkisi

Kanser gelişiminin toplumdaki sosyoekonomik düzey ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük gelir düzeyine sahip popülasyonda distal, daha yüksek gelir düzeyine sahip bireylerde, proksimal mide kanseri görülme riski daha fazladır (36).

1.3 Histopatolojik Özellikler

Midenin malign tümörleri morfolojik ve mikroskobik özelliklerine göre sınıflandırılırlar. İlk olarak 1965' te Lauren tarafından mikroskopik özelliklerine göre intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırılmıştır. Mide tümörlerinin %70'i intestinal tip, %25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba dahil edilmekte, geri kalan %5'lik kısmı ise morfolojik olarak sınıflandırılmayan (indeterminate) tümörlerdir. H. pylori varlığı daha çok intestinal tip tümörlerin özelliğidir. Diffüz tipe ise daha çok sporadik varlık gösterirler (37).

Tablo 1: Mide tümörlerinde Lauren'in Histolojik Sınıflaması

1)İntestinal tip, (%70)

2)Diffüz tip, (%25)

3)Sınıflandırılmayan (indetermine) tip, (%5)

İntestinal tip kanser daha çok duvarı infiltre eden ve lümene doğru büyüme gösteren formdur. Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde, erkek cinsiyette ve daha ileri yaş grubu hastalarda intestinal tip kanser insidansı daha yüksektir. Bu durum hastalığın çevresel faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir.

Diffüz tip mide kanseri ise daha çok genç yaşta görülür ve daha kötü prognoza sahiptir. Kadın erkek dağılımı açısından farklılık göstermez.

Makroskopik sınıflamada en sık Bourmann sınıflaması kullanılır.

Tablo 2: Mide tümörlerinde Borrmann Makroskopik sınıflaması

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

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

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

Borrmann Tip 4: Yaygın infiltre lezyon (linitis plastica)

Bu sınıflamalar dışında diğer kullanılan sınıflamalar

Tablo 3: Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981 yılında sınıflama:

1) Papiller,

2) Tubuler,

3) Az diferansiye,

4) Müsinöz,

5) Taşlı yüzük hücreli,

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise 2000 yılı sınıflaması:

- 1) Adenokarsinom (İntestinal, Diffüz)
 - 2) Papiller
 - 3) Taşlı Yüzük Hücreli
 - 4) Adenoskuamöz Karsinom
 - 5) Tubuler
 - 6) Skuamöz Hücreli Karsinom
 - 7) Müsinöz
 - 8) İndifferansiye Karsinom
-

Tablo 5: İnvazyon derinliğine göre:

- 1) Erken gastrik karsinom
 - 2) İlerlemiş (geç) gastrik karsinom
-

Tablo 6: Differansiyasyon derecesine göre:

- 1) İyi differansiye
 - 2) Orta derecede differansiye
 - 3) Az differansiye
-

Tablo 7: Tümör lokalizasyonuna göre:

- 1) Proksimal mide kanseri
 - 2) Distal mide kanseri
-

1.4 Klinik Bulgular

Hastalığın erken evrelerinde genelde çoğu hasta asemptomatiktir. Hastaların çoğu semptomatik olduklarında başvururlar ve bu neden ile çoğu hastaya ileri evrede tanı konulmaktadır. İleri evre tanı alan hastalarda cerrahi tedavi dolayısıyla küratif tedavi şansı azalmaktadır. Cerrahi olarak kürebl olan erken evre mide kanserleri genel olarak silik klinik semptomlar (hazımsızlık, şişkinlik, karın ağrısı vb.) verirler. Hatta çoğu zaman bu semptomlar kısmi olarak gerileyebilir. Bazı hastalarda da rutin kontroller esnasında tesadüfen ortaya çıkabilir.

Dispeptik yakınmalara bağlı olarak yetersiz beslenme sonucu görülen kilo kaybı %62 oran ile en sık görülen belirtidir. Bunu, epigastrik bölgede geçmeyen müphem karın ağrısı %52 ile takip eder. Tümör yerleşimi

özefagogastrik bileşke veya proksimal mide olan olan hastalar çoğu zaman disfaji ile gelebilirler (%26). Bulantı (%34) ve erken doyunluk hissiyle (%18) hastaların başvuruları sırasında sık görülen diğer semptomlardandır.

İleri evre veya distal yerleşimli tümörlerde mide çıkışında tıkanıklığa bağlı intestinal obstrüksiyonlar görülebilir. Mide kanserli hastalarda mikroskopik düzeyde gastrointestinal kanama sık görülür. Ancak kanamanın olduğu tüm hastalarda demir eksikliği anemisi görülmeyebilir. Bu da erken tanıyı zorlaştıran etkenlerdendir. Mikroskopik düzeyde kanama bu kadar sık görülmesine rağmen hematemez veya melena gibi aşikar kanamalar hastaların %20'sinden azında görülür (38).

Hastaların başvuru sırasındaki şikâyetlerine metastaz belirti ve bulguları ya da paraneoplastik sendromlara ait semptomlar eşlik edebilir. Hastalar uzak metastaza bağlı semptomlarla da başvurabilir. En sık metastatik yayılım karaciğer peritoneal yüzey ve lenf nodları iken daha az sıklıkta over, merkezi sinir sistemi, kemik ve yumuşak doku olarak bilinir.

Mide kanserinde oluşabilen paraneoplastik anormallikler ise: diffuz seboreik keratoz (Leser-Trelat bulgusu) ya da akantozis nigrikans gibi dermatolojik bulgular, membranöz nefropati, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve hiperkoagulasyon durumlarıdır (39).

Mide kanseri lenfatik yolla yayılabildiği için fizik muayenede bazı özel durumlarda saptanır; metastatik hastalıkta, sol supraklavikular lenf nodu (*Virchow* nodülü) en sık fizik muayene bulgusudur. Aynı şekilde sol aksiller nodül (*İrish* nodül) ve periumblikal nodül (*Sister-Mary* nodül) özellikli fizik muayene bulgularıdır.

Peritoneal yayılıma örnek olarak överler üstünde yayılımı ile Krukenberg tümörü veya rektumda kitle oluşumu (*cul de sac*) örnek verilebilir.

Hastalığın erken evrelerinde fizik muayene bulgusu genel olarak bulunmaz ancak ileri evre veya metastatik vakalarda da fizik muayene bulgusu olmayabilir. En sık görülen fizik muayene bulguları epigastrik bölgede primer kitle palpasyonu veya büyümüş mide, hepatomegali, lenfadenopatiler, sarılık, assit, gezici tipte trombofilebit, ciltte akantozis nigrikans olarak sıralanır (40).

1.5 Tanı Yöntemleri

Mide mukozası değerlendirilmesi için endoskopi sık kullanılan yöntemdir. Bunun yanında radyolojik görüntüleme yöntemleri de yine mukoza hakkında fikir verebilir. Endoskopi sonrası alınan sitolojik örnekleme ile erken dönemde tanı koyulması arasında kuvvetli bağ olduğu gösterilmiştir (41).

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi gastrik mukozayı direkt olarak göstermesi ve olası durumlarda doku biyopsisi alınabilmesi açısından oldukça değerli ve sık kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca bu yöntem ile tümör lokalizasyonu da net olarak belirlenmektedir.

Endoskopi esnasında görülen her ülserden örnekleme yapılması önerilmektedir. Ülser yüzeyinden alınan tek biyopside mide kanseri riski %70 iken aynı ülser yüzeyinde farklı yerlerden alınan çoklu örneklemede tanı koyma yüzdesinin oldukça arttığı görülmüştür (42).

Ancak linitis plastica gibi mide duvarını diffüz olarak infiltre eden tümörlerde endoskopik olarak mide yüzeyinde alınan biyopsilerde yanlış negatiflik görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda baryumlu grafi yöntemi daha etkili bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir (43).

Radyolojik ve endoskopik olarak birbirine benzeyen mide karsinomu ve mide lenfomasında tanı koymak zordur. Mide lenfomaları daha çok submukozal yerleşimli olduğu için lenfoma şüphesi olan hastalarda endoskop ile daha derinden biyopsi alınması tanı koymayı kolaylaştıracaktır (44).

Yine lenfoma gibi submukozal yerleşimli tümör durumunda, mide duvarı ve çevre dokulara invazyonu göstermesi açısından endoskopik ultrasonografi değerli bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir (45).

Endoskopik olarak mide kanseri tanısı almış tüm hastalarda gereksiz cerrahi girişimi önlemek amacıyla tüm hastalara abdominopelvik tomografi çekilmesi önerilir. Proksimal yerleşimli tümörlerde toraks tomografisi de bilgi verebilir. 5 mm. üstündeki metastazların tanısında bilgisayarlı tomografinin tartışılmaz üstünlüğü vardır. Ancak 5 mm. altındaki metastazlarda etkinliği düşer.

Kanserli hücrelerin işaretli radyoaktif glikozu daha fazla kullanımı ile son yıllarda bir çok kanser türünde olduğu gibi mide kanserinde de PET-BT evreleme için sıklıkla kullanılmaktadır. Abdomen dışında kalan metastazları gösterebilmesi açısından önemli bir yöntemdir. Ancak pahalı bir yöntem olması en büyük dezavantajıdır. Buna ek olarak diğer evreleme araşlarına kıyasla üstünlüğü saptanmamıştır (46).

Endoskopik görüntüleme ile radyolojik görüntüleme (çift kontrastlı özefagus mide duodenum grafisinin) sensitivite ve spesifitesini karşılaştıran bir çalışmada endoskopinin spesifitesi çift kontrastlı grafiye göre %100 e %91 iken sensitivitesi ise %92 e %54 olarak bulunmuştur (47).

Çift kontrastlı grafilerin kullanımı mide mukozasını net bir şekilde gösterip küçük ülserleri bile tespit edebilir. Fakat bu yöntem ile lezyonların benign ya da malign ayrımı yapılamazken bazı yayınlarda sensitivitesinin %14 e kadar düşebileceği vurgulanmıştır (48).

Mevcut çalışmalar ve elde edilen bilgiler ışığında, mide kanseri şüphesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi ilk ve en değerli yöntem olarak ön plana çıkmaktadır.

1.6 Evreleme

Tanı koyulmasının ardından tedavi ve prognoz belirlemede evrelemenin rolü büyüktür.

Tüm dünyada en sıklıkla kullanılan evreleme TNM sınıflamasıdır. 2010 yılında American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) tarafından yayınlanmıştır (AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010) (49).

Tablo 8: AJCC tarafından yayınlanan TNM evreleme sistemi, 2010.

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör mevcut değildir.

Tis	İnsitu karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır.
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlıdır.
T1b	Tümör submukozada sınırlıdır.
T2	Tümör muskularis propriada sınırlıdır.
T3	Tümör subserozaya penetre olmuş (visseral periton ve komşu yapılara invazyon yok)
T4	Tümör serozayı aşmış. (visseral periton ve komsu yapılara invazyon mevcut.)
T4a	Visseral peritona invazyon mevcut.
T4b	Komsu yapılara invazyon mevcut.
2-Nodal Tutulum: (Bölgesel 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	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenfnodu metastazı mevcut değildir.
N1	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1-2 arasındır.
N2	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasındır.
N3	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır.
N3a	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7-15 arasındır.
N3b	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 16 veya daha fazladır.
3-Uzak Metastaz:	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0	Uzak metastaz mevcut değildir.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.
KLİNİK EVRE	
Evre0	TisN0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T2N0M0, T1N1M0

Evre 2A	T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0
Evre 2B	T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0
Evre 3A	T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0
Evre 3B	T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0
Evre 3C	T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0
Evre 4	Herhangi T, Herhangi N, M1

1.7 Tedavi.

Mide kanserinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi hedefe yönelik tedaviler yapılmaktadır. Hastalığın evresine göre tekli veya kombine tedaviler uygulanmaktadır.

1.7.1 Kemoterapi

Erken evre kanserlerde operasyon sonrası mikrometastazları önlemek için, ileri evre kanserlerde ise prognozu iyileştirmede kemoterapi sık başvurulan tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda kemoterapi rejiminden bağımsız olarak sağ kalım üzerine pozitif yönde etkili olduğu gösterilmiştir. Mide kanseri tedavisinde standart bir protokol yoktur. Bizim çalışmamızda olduğu gibi ileri evre mide kanserlerinde tedavi yöntemleri: genel destek tedavisi, tekli kemoterapi, kombine kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler olarak maddelenebilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir metaanalizde, en optimal şartlarda yapılan destek tedavisi tüm kombine kemoterapilere nazaran daha az sağ kalım süresi sağlamıştır. Bu aynı çalışmada çeşitli kemoterapi protokolleri ile destek tedavisi ayrı ayrı kıyaslanmıştır (50).

Tablo 9: Destek tedavi ile kemoterapi protokollerinin karşılaştırılması

Tedavi	Sayı (n)	Median sağ kalım (ay)
FAMTX	30	10
Destek Tedavi	10	3
FEMTX	17	12
Destek Tedavi	19	3
EtoLF	10	10

Destek Tedavi	8	4
ELF	52	10,2
Destek Tedavi	51	5

F:florourasil, **Eto:**etoposid, **L:**lökoverin, **MTX:**metotrexat, **A:**adriamisin
E:epirubisin

Öte yandan ileri evre mide kanserinde sıklıkla kullanılan ajanlar tekli tedavi olarak denenmiştir (51). Buna göre tedaviye yanıt oranı 5-Florourasil (5-FU) için %21, kapasitabin için %26, sisplatin için %19, dokataksel için %19, irinotekan için %23 olarak saptanmıştır.

Kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılan ajan 5-Florourasildir. Tekli kullanılabilirdiği gibi diğer ajanlarla da kombine edilebilir. Tek başına kullanımda yanıt %20 civarındadır. Sıklıkla orta derece miyelosüpresyon, mukozit ve ishal gibi yan etkileri mevcuttur. Taksanlar yine tekli olarak kullanılabilen ajanlardır. Özellikle gastroözofageal kanserlerde docetaxel kullanımı ile ilgili bir çalışmada cevap oranları %19.1'i bulmuştur. Major toksisiteleri alerjik reaksiyonlar, alopesi, nötropeni ve ödem olarak sıralanabilir. Özellikle alerjik reaksiyonlar %25 oranında görülebilir (52). Diğer bir ajan olan irinotekan'ın yanıtlarına bakıldığında tekli kullanımlarda başarı oranı %15-25 arası gösterilmekle birlikte irinotekanın esas olarak kombine tedavilerde daha etkili olduğu saptanmıştır (53). Tekli ajanlarla tam yanıt nadirdir ve parsiyel regresyon süresi kısadır (54).

Kombinasyon tedavilerinin, ileri evre kanserlerde daha iyi yanıt verildiği belirlenmiştir. Son dönemde ülkemizde en sık kullanılan kombine rejimler; 5-FU-sisplatin, etoposid-sisplatin-florourasil (ECF) ve dokataksel-sisplatin-florourasil (DCF)'dir.

Sisplatin-5FU kombinasyonu ileri evre mide kanserinde en sık kullanılan protokoldür. Bu konu ile ilgili yapılan 6 farklı çalışmada bu kombinasyon kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda mevcut protokol sisplatin 80-100 mg/gün 1. gün, 5-FU 800-1000 mg/gün 1-5. günler sürekli infüzyon şeklinde verilmiştir. Bu çalışmalarda progresyona kadar geçen süreler 3,7-4,1 ay aralığında, genel sağ kalım 7,2-8,6 ay aralığında

saptanmıştır. Bir çalışmada üç grup hastanın bir grubuna sisplatin-5-FU, diğer gruba methotrexate, fluorouracil ve doxorubicin ve üçüncü gruba etoposid, leucovorin ve fluorouracil uygulanmış ve gruplar arasındasağ kalım açısından anlamlı farklı gösterilememiştir (55). Bir çalışmada sisplatin-5-FU kombinasyonu, 5-FU-irinotekan kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve sağ kalım açısından anlamlı farklılık gösterilmemiştir (56). 5-FU ile kapasitabin etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada, sisplatin-kapasitabin kombinasyonu ile 5-FU ile yapılan kombinasyon arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir (57).

Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada oral kapasitabin tedavisi ile infüzyon olarak verilen 5-FU arasında anlamlı özellik gösterilememiştir (58).

İleri evre kanserde 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada, oral form kapasitabin hastalara ilk tedavi olarak uygulanmış. Genel sağ kalım süresi 9,5 ay olarak saptanmıştır (59).

ECF (epirubisin 50 mg/m² üç haftada bir, sisplatin 60 mg/m² üç haftada bir, 5-FU 200 mg/m² infüzyon) ile yapılan ve 128 hastayı kapsayan bir çalışmada tedaviye yanıt %71olarak saptanmıştır (60). İrinotekan, taksoter, gemstabin, oksaliptatin gibi ajanlarla iler evre kanserlere cevap oranı eski ilaçlara göre daha iyi saptanmış ancak medyan sağ kalım 9 ayın üstüne çıkamamıştır. Paklitaksel ve sisplatin kombine edilen rejimlerde cevaz %40-50 ve medyan sağ kalım 9-12 ayı bulmuştur (61).

Başka bir çalışmada, hastalara 21 günde bir sisplatin (75 mg/m² 1. günde) artı infüzyonel 5-FU (750 mg/m² günlük, 1-5 günler arası) ve dosetaksel (75 mg/m² 1. günde) ya da 28 günde bir sisplatin (100 mg/m² 1. günde) ve infüzyonel 5-FU (1000 mg/m² , 1-5 günlerde) DCF alan ve almayan hasta gruplarında cevap oranları sırasıyla % 37 ve % 25, tümör progresyonuna kadar gecen zaman 5.6 ve 3.7 ay, ve iki yıllık sağ kalım % 18 ve % 9 olarak saptanmıştır (62).

İleri ve lokal ileri evre iki grup hastanın eklendiği bir başka çalışmada sisplatin-5FU kombine tedavisine yanıt olarak genel sağ kalım 9 ay olarak saptanmış. Tedaviye tam yanıt %5 hastada görülmüş. %39 hastada parsiyel yanıt gözlenmiştir. Yan etki profiline bakıldığında

hematolojik yan etkiler, bunda da n6tropeni %%22 oranında en sık yan etki olarak saptanmıştır (63).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2011 - Aralık 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde ileri evre mide kanseri tanılı ve cisplatin-kapasitabin tedavi protokolü uygulanan toplam 45 hastanın tedavi yanıtları ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık evresi, tedavi yanıt durumu, yan etkiler, vb.) geriye yönelik olarak elektronik dosyadan tarandı.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31 Mart 2015 tarih ve 2015-8/6 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görüldü.

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

Araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Mide kanseri tanısına sahip olmak,
3. Hastalığın evre 3a ve üzeri ileri evre olması,
4. Tedavi endikasyonu olması,
5. Araştırmaya konu olan tedavi protokolünü almış olmak.

Araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri:

1. Evre 1 ve 2 mide kanseri tanısı almak,
2. Ciddi böbrek yetmezlik tablosuna sahip olmak,
3. Tedaviyi kabul etmemek.

Çalışmaya katılan hastaların adı, soyadı, yaşı, tümörün histopatolojik alt tipi, hastalığın evresi, kaç siklus tedavi verildiği, verilen tedaviye yanıt, hastaların tanı anından sonra genel sağ kalım süreleri, tedavi sonrası yani progresyona kadar geçen süre kayıt altına alındı. Bunların yanında tedavi verilen hastalarda tedaviye bağlı yan etkiler, febril nötropeni, anemi, trombositopeni, bulantı-kusma, nefrotoksisite, diyare, gastrointestinal kanama

gibi alt gruplar altında kayıt altına alındı. Daha sonra arşiv bilgileri eksik kalan bazı hastalar veya yakınları ile yüz yüze veya telefonla iletişim kurularak bilgi alındı.

Yanıtın Tanımı

Literatürdeki benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak, tümörün çapı, tutulan lenf nodu sayısı, boyutu ve uzak metastaz varlığı/yokluğuna göre tedaviye yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve klinik progresyon şeklinde sınıflandırıldı.

Hasta İzlem Süreci

Çalışma boyunca hastalar ile poliklinikte yapılan görüşmeler, muayeneler incelendi. Her siklustan 1 hafta sonra hastalara randevu verilerek, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit bulguları çalışılarak incelendi ve kayıt altına alındı. Laboratuvar değerlerinde bozukluk saptanan hastalara gerekli tedavi verildi.(nötropeni durumunda koloni situmulan faktör başlanması gibi.) Zorunlu hallerde bir sonraki siklus ertelenerek hastalar düzenli aralıklarla kontrole tabi tutuldu. Ayrıca kontrole gelen hastalarla yüz yüze yapılan görüşmelerin kayıtları incelendi. Sübjektif semptomların hepsi kayıt altına alındı. Bunlardan bulantı-kusma, diyare gibi en sık görülenler çalışmaya dahil edildi.

Uygulanan kemoterapi protokol dozu bireysel olarak düzenlendi. Standart olarak sisplatin 100 mg/m²/gün 1 gün, kapasitabin 1000 mg/m²/gün sürekli infüzyon olarak 5 gün verildi. Bu dozlar, hastanın yaşına, laboratuvar bulgularına, performansına göre gereği durumunda yeniden düzenlendi. Üre ve kreatinin değerlerinde bozukluk olan hastalara mevcut doz modifiye edilerek verildi. Bu hastalar diğer hastalara oranla daha yakından takip edildi. Olası durumlarda ivedilikle müdahale edildi.

Tedavinin Kesilmesi

3. siklus sonrası ara değerlendirme amacıyla hasta uyumuna göre hastalardan PET-BT veya abdominopelvik BT istendi. Elde edilen sonuçlarla tedaviye yanıt incelendi. Progresyon gösteren hastalarda kemoterapi protokolüne devam edilmedi. Tedavi sırasında her siklus sonrası istenen rutin kan tetkiklerinde bozukluk olan hastalarda bir sonraki kür doz modifikasyonu

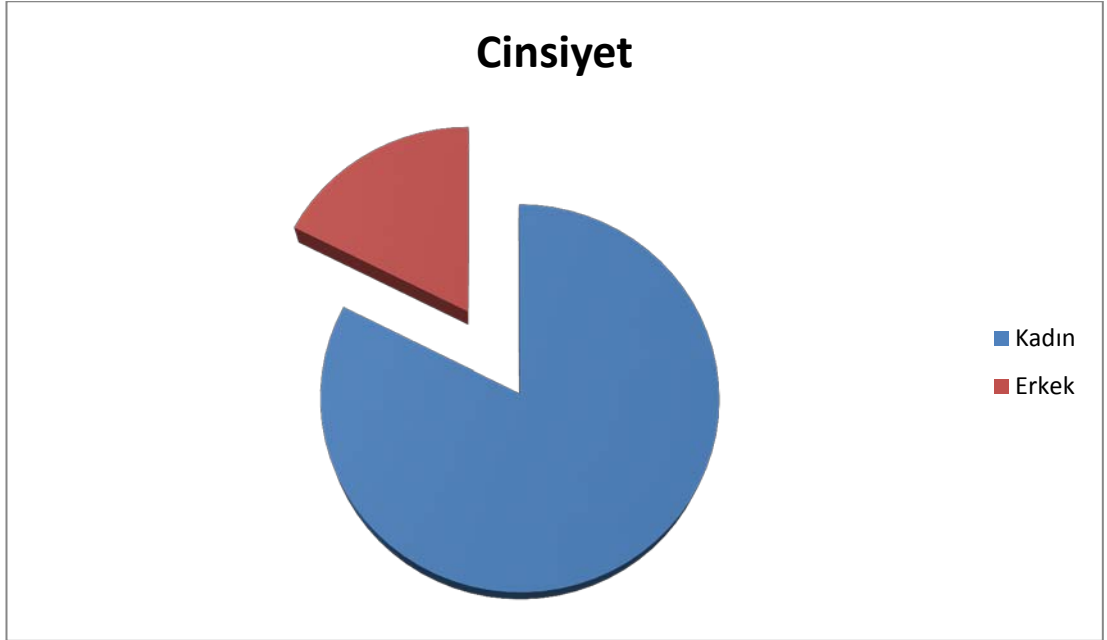
yapılarak verildi. Ancak daha sonraki takiplerinde mevcut bozukluğun devam ettiği hastalarda tedaviye ara verildi veya sonlandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızdaki verilerin tanımlayıcı (ortalama, ortanca, standart sapma) istatistikleri ve frekans dağılımları hesaplanmıştır. Hastaların sağ kalım oranları Kaplan-Meier testi kullanıldı. Evreler arasın sağ kalım açısından kıyaslamak için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

2011 ve 2014 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Kliniğinde yatan ve ayaktan poliklinikte takip edilen toplamda 45 hasta, elektronik dosya sisteminde retrospektif olarak tarandı. Hastaların 30'u (%66,7) erkek, 15'i (%33,3) kadın idi. Hastaların yaşları 36 ile 75 arası değişmekte idi. Yaş ortalaması 58,57 idi. Çalışmaya katılan erkek hastaların yaş ortalaması 58,86 idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 58,0 idi. Her iki cinsiyet arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,283$)



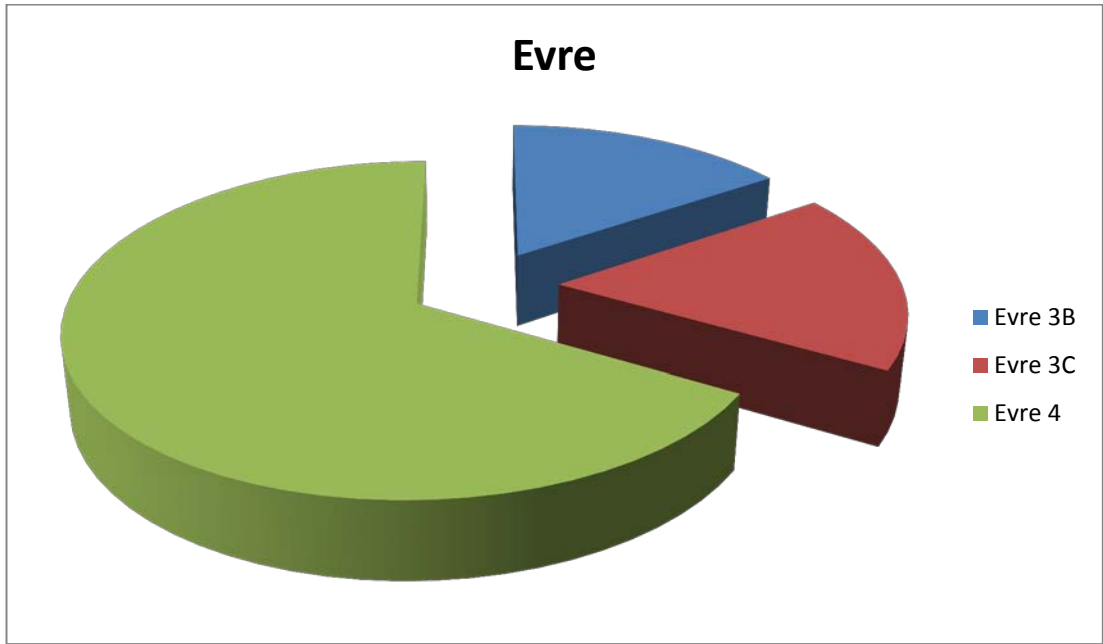
Şekil 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastalığın histopatolojik özellikleri açısından bakıldığında 31 hasta (%68,69) adenokarsinom, 11 hastada (%24,4) taşlı yüzük hücreli karsinom, 3 hastada (%6,7) müsinöz tümör olarak saptandı.

Tablo 10: Tümörün histopatolojik özelliklerinin dağılımı.

Histopatoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
Adeno Ca	31	68,69
Taşlı Yüzük Hücreli Ca	11	24,4
Müsinöz Adeno Ca	3	6,7

Hastalar evrelerine göre incelenmiş ve çalışmaya giren 45 hastanın 7'si (%15,6) evre 3b, 8'i (%17,8) evre 3c ve 30'u (%66,7) evre 4 olarak sınıflanmıştır.



Şekil 3: Evrelere göre hasta dağılımı

Çalışmamızda araştırma konumuz olan mevcut protokolün (cisplatin-kapasitabin) hastalara uygulanan kür sayıları da incelendi. Kür aralığı 21 gün olan protokol toplam 6 kür olarak planlandı. 12 hastanın 1 kür (%26,7) alabildiği saptandı. Toplam 14 hastaya (% 31,1) planlanan 6 kürün tamamı verilebildi. Diğer hastalarda protokol, klinik progresyon, tedaviye bağlı yan etkiler ve ex durumu gibi sebeplerle tamamlanamadı.

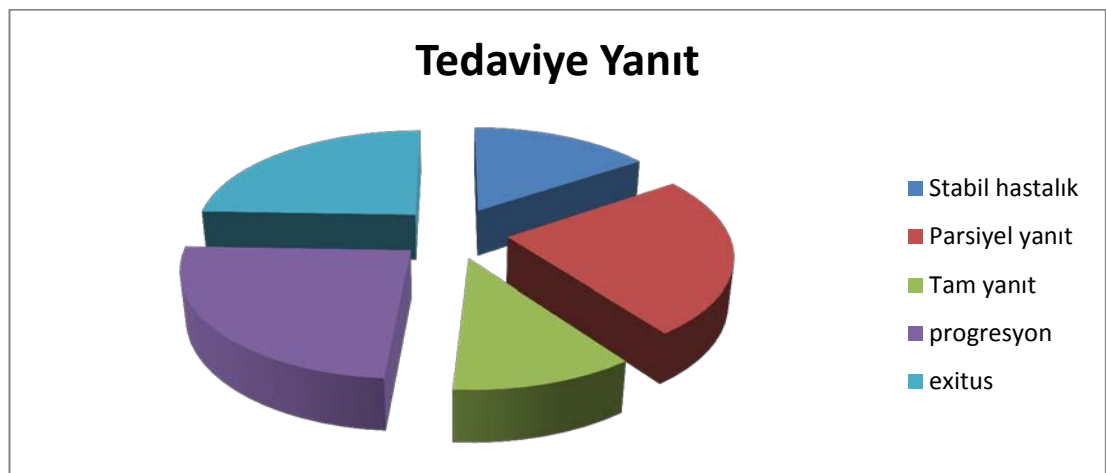
Tablo 11: Hastalara uygulanan kür sayısı

Kür Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
1 kür	12	26,7
2 kür	3	6,7
3 kür	6	13,3
4 kür	8	17,8
5 kür	2	4,4
6 kür	14	31,1

Hastaların verilen tedaviye yanıtı değerlendirildi. Bazı hastalarda protokol devam ederken ex olduğu için tedaviye yanıtız olarak kabul edildi. Protokol devam ederken yapılan ara değerlendirmeler göz önüne alınarak bazı hastalarda tedavi kesilerek yeni protokol tedavisi düzenlendi.

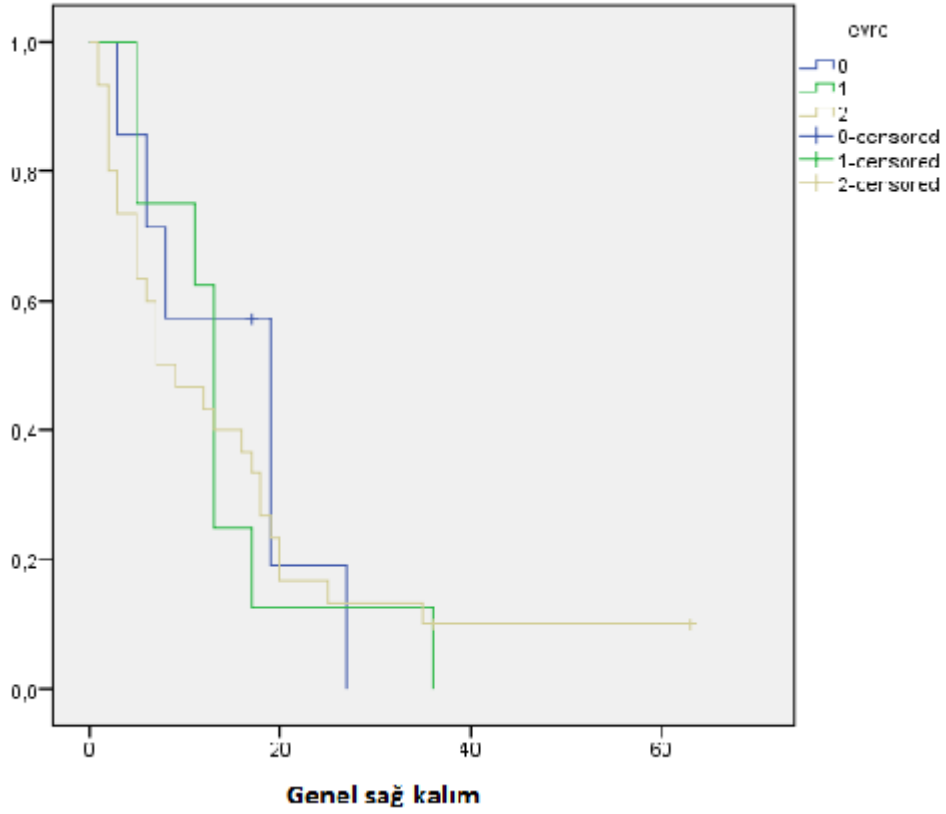
Tablo 12: Tedaviye Yanıt

Tedaviye yanıt	Sayı (n)	Yüzde (%)
Stabil hastalık	7	15,6
Parsiyel yanıt	11	24,4
Tam yanıt	5	11,1
Progresyon	11	24,4
Exitus	11	24,4



Şekil 4: Tedaviye yanıt dağılımı

Çalışmamızda sağ kalım ile ilgili olarak evreler arası kıyaslamaya baktığımızda evre 3a vakalarda ortalama yaşam süresi 19 ay, evre 3b vakalarda ortalama yaşam süresi 13 ay ve evre 4 vakalarda ortalama yaşam süresi 7 ay olarak saptandı.



Çalışmamızda tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre araştırıldı. Buna göre evre 3a vakalarda progresyon süresi 16 ay, evre 3b vakalarda progresyon süresi 11 ay ve evre 4 vakalarda progresyon süresi 6 ay olarak saptandı. Evreler arası progresyona kadar geçen süre kıyaslamasında istatistik olarak anlamlılık saptanmadı.

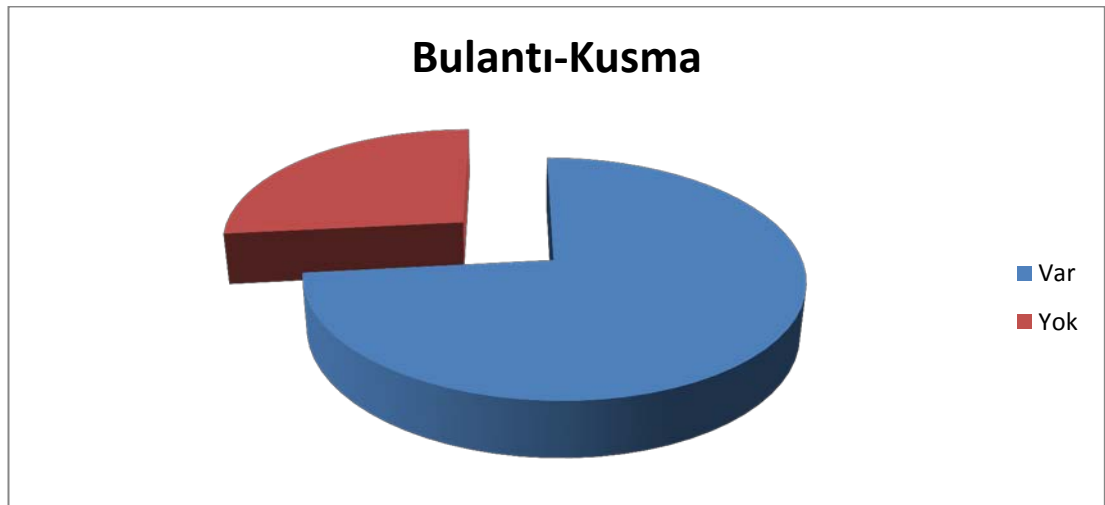
Evreler arası sağ kalım

	progresyon süresi
Chi-Square	1,776
df	2
Asymp. Sig.	,412

Kruskal Wallis Testi

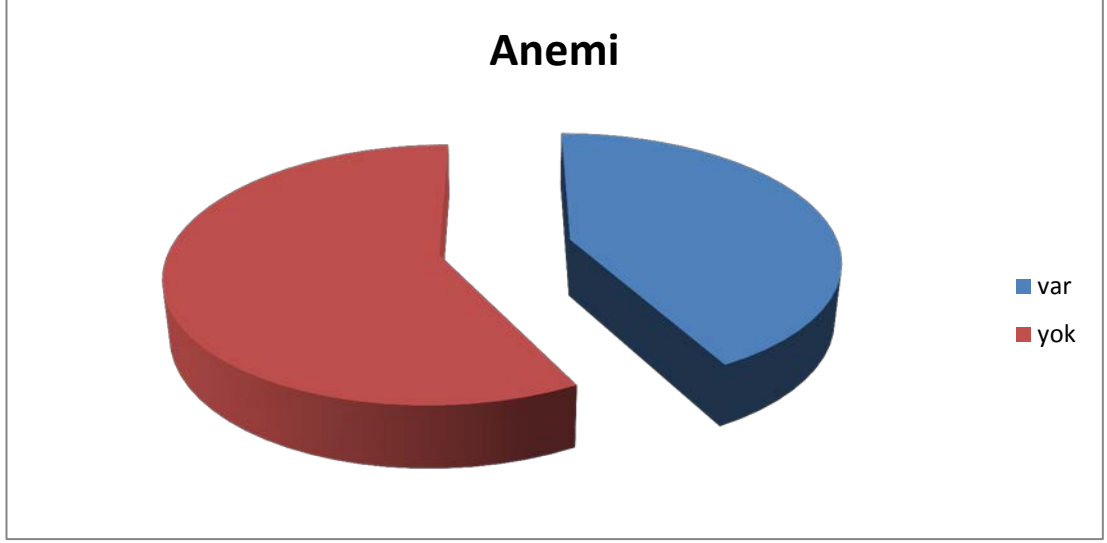
Bir başka açıdan tedavi süresince hastalarda gelişen tedaviye bağlı komplikasyonlar incelendi. Hastalar febril nötropeni, anemi, trombositopeni, nefrotoksisite (üre ve kreatinin değerlerinde %10'dan fazla artış anlamlı kabul edildi.), bulantı-kusma, diyare ve gastrointestinal kanama açısından tarandı.

İlk olarak bulantı-kusma yan etkisi açısından bakıldığında olguların 33'ünde (%73,3) pozitiflik saptandı.



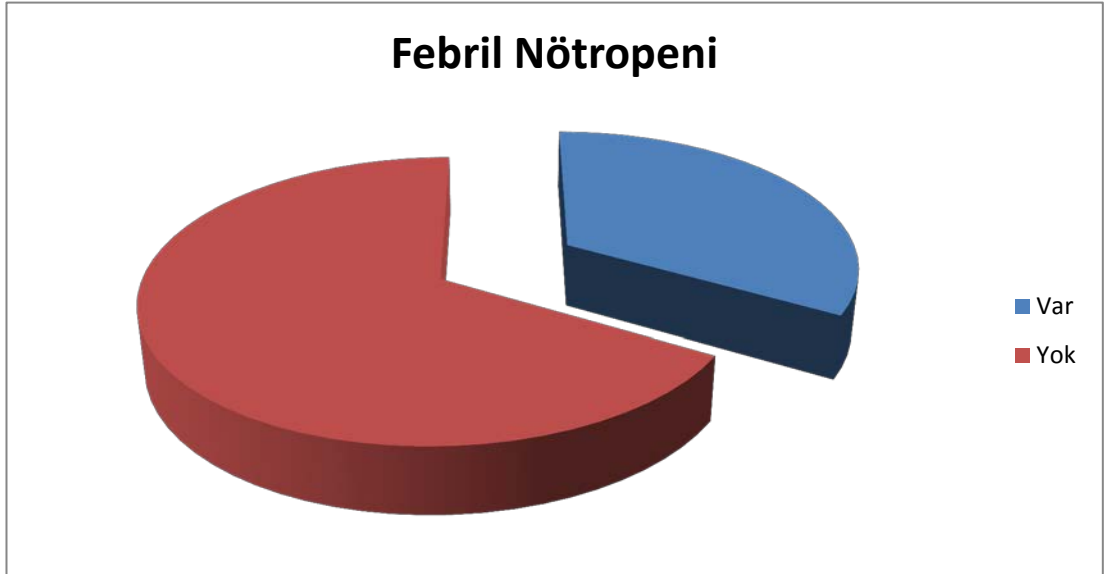
Şekil 5: Tedaviye bağlı bulantı ve kusma dağılımı

İkinci olarak tedaviye bağlı anemi görülme sıklığı %42,2 (19 hasta) olarak belirlendi.



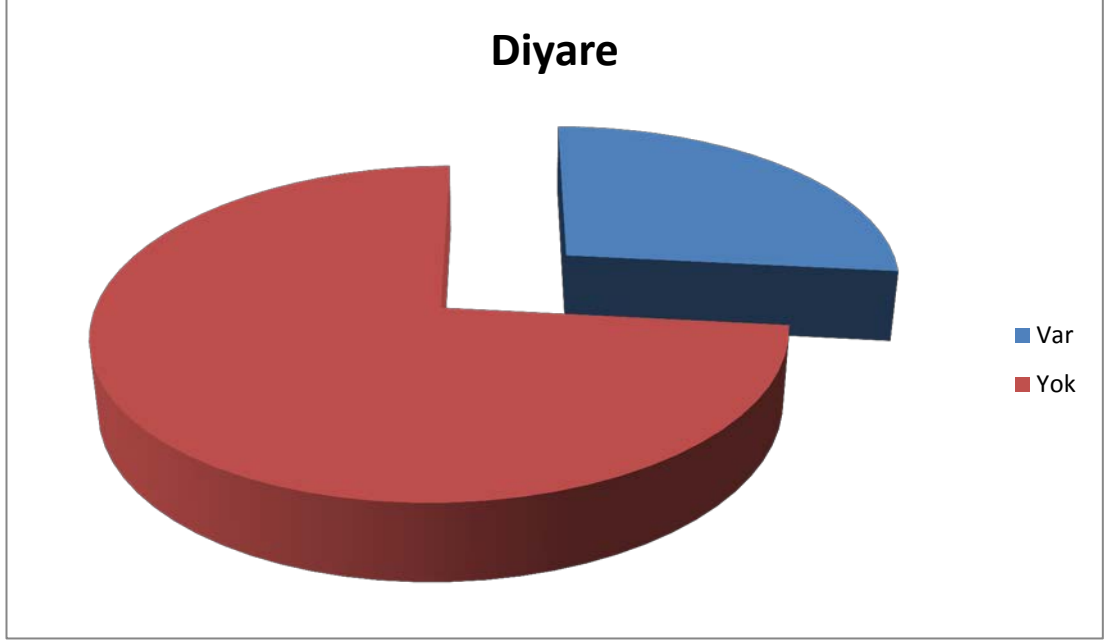
Şekil 6: Tedaviye bağlı anemi gelişme dağılımı

Febril nötropeni açısından bakıldığında 15 (%33,3) hastada en az bir kür sonrası olmak üzere febril nötropeni gözlemlendi.



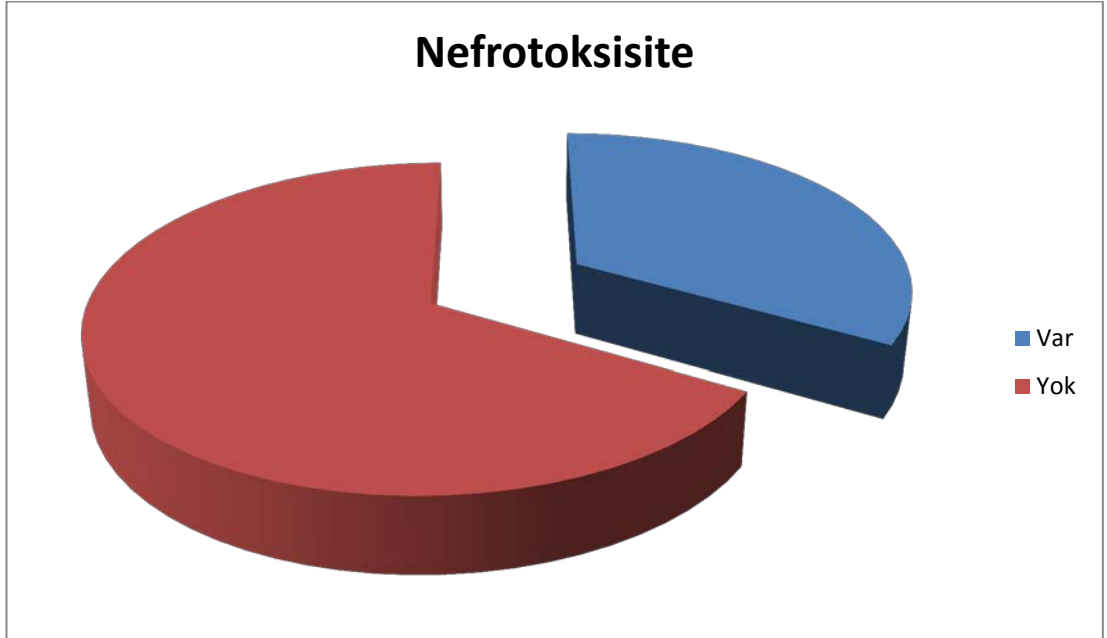
Şekil 7: Kür sonrası febril nötropeni gelişim dağılımı

En az bir kür sonrası bir hafta içinde gelişen ve en az iki gün süren diyare tedaviye bağlı olarak kabul edilip çalışmaya alındı.



Şekil 8: Kür sonrası diyare gelişimine göre dağılım

Hastalarda tedavi öncesi bazal üre ve kreatinin değerlerinde tedavi protokolünün herhangi bir zaman diliminde gözlenen %10 ve üzeri artışlar tedaviye bağlı kabul edildi. Toplam 45 hastanın 15'inde (%33,3) nefrotoksisite gözlemlendi.



Şekil 9: Tedaviye bağlı nefrotoksisite dağılımı

Tedaviye bağlı en sık yan etki 45 hastanın 33'ünde (%73,3) görülen bulantı-kusma oldu. Bunu 19 (%42,2) hastada görülen tedaviye bağlı anemi

izledi. Febril nötropeni ve tedaviye bağılı nefrotoksisite eşit oranda görüldü. (15 hasta, %33,3). En az olarak 45 hastanı 1'inde (%2,2) gözlenen tedaviye bağımlı gastrointestinal sistem kanaması görüldü. Tedavi esnasında görülen komplikasyon-yan etkilerin sadece bir kez gözlenmesi pozitiflik açısında yeterli kabul edildi. Örneğin birden fazla kür sonrası gözlenen febril nötropeni, bulantı kusma, nefrotoksisite gibi parametreler bir kez pozitif kabul edildi.

Tablo 13: Tedaviye bağılı yan etkiler

Yan Etkiler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bulantı-Kusma	33	73,3
Anemi	19	42,2
Febril Nötropeni	15	33,3
Nefrotoksisite	15	33,3
Diyare	12	26,7
Trombositopeni	10	22,2
GİS kanama	1	2,2

Bir hastada gelişen gastrointestinal kanamanın yapılan üst gis kanaması olduğu tespit edildi. Endoskopide mide duvarındaki invaze alandan kanama olduğu gözlemlendi. O dönemde kemoterapi protokolü devam eden hasta tedaviye bağılı komplikasyon olarak değerlendirildi ve çalışmaya devam edildi.

TARTIŞMA

Tüm dünyada mortalitesi yüksek kanser türleri içinde mide kanseri ön sıralarda yer almaktadır. Son yıllarda mide kanseri insidansında öncelikle gelişmiş ülkelerde bir azalma olmasına rağmen hala dünya genelinde kanser mortalitesinde önemli bir yer tutmaktadır. Her yıl yeni 870.000 mide kanseri oluşmakta ve bunların 650 000'i ölmektedir (1).

Dünyada, tüm kanser türleri içinde mide kanseri görülme sıklığı, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada, kadınlarda ise meme, serviks ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıradadır. Bu yönüyle mide kanseri sık görülen kanser türleri içinde yerini alır. Kanser ilişkili ölümler göz önüne alındığında mide kanserine bağlı ölüm, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir (2,3).

Uygulanan bütün bu tedavi yaklaşımları ve geliştirilmeye çalışılan yeni yöntemlere rağmen hastalık ilişkili mortalite hala yüksek oranda olup mevcut tedavi uygulamaları ile mortalite üzerinde anlamlı azalma sağlanamamıştır.

Tüm bilgiler ışığında mortalitesi bu denli yüksek olan hastalığa ilişkin yürütülen çalışmaların öncelikli amacı hastalık sağ kalımında hangi faktörlerin anahtar rol oynadığını belirlemek ve buna göre etkin tedavi seçeneklerine hasta bazlı düşünerek yönelmek olmuştur.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de mide kanserleri önemli bir sağlık problemi olma durumunu korumaktadır. Bu doğrultuda çalışmamızın amacı, ileri evre mide kanserli hastalarda uygulanan cisplatin protokolünün sağkalım üstüne etkilerini araştırarak klinisyenlerin tedavi seçiminde ve hastalık yönetiminde daha rasyonel kararlar almasını sağlayabilmek ve aynı zamanda mevcut tedavi yönteminde görülen yan etkileri profillerini görülme sıklığına göre belirleyerek tedavi aşamasında meydana gelebilecek komplikasyonlara karşı hastalık yönetimini daha iyi sağlamaktır.

Mide kanserleri genel olarak ileri yaş hastalığıdır. Ancak son yıllarda bu kanser türünün özellikle 40 yaş altı popülasyonda insidansının hızla arttığı

gösterilmiştir. Hastalık genel olarak 50 yaş üstü grupta artmaya başlar ve 60-70 yaş aralığında en yüksek seviyeye ulaşır. Cinsiyet açısından bakıldığında erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Tuncer ve arkadaşlarının 2003 yılında Van gölü havzasında yaptıkları geniş çaplı (1002 vaka) araştırmada mide kanserinin gastrointestinal maligniteler içinde en sık görülen kanser olup, tüm gastrointestinal tümörlerin %47'sini oluşturduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada kadın erkek oranının 1/2 olduğu ve yaş ortalamasının kadınlarda 55, erkeklerde 58 olduğu tespit edilmiştir [64]. Yine Selçukbiricik ve arkadaşlarının çalışmasında her iki cinsiyette yaş ortalaması 58 olup, kadın erkek oranı yine 1/2 olarak saptanmıştır (65).

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58,57 idi. Çalışmaya katılan erkek hastaların yaş ortalaması 58,86 idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 58,0 idi. Kadın erkek arası görülme oranı 1/2 olarak bulundu. Bu veriler ışığında çalışmamız ülkemiz verileri ile örtüşmektedir.

Tuncer ve arkadaşlarının Van Gölü havzasında yaptıkları çalışmada histopatolojik alt gruplara bakıldığında 451 adenokarsinom (%97), 7 epidermoid karsinom (%1,5), 6 lenfoma (%1,2), biri karsinoid tümör ve biri küçük hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir [64]. Selçukbiricik ve arkadaşlarının çalışmasında ise adenokarsinom %61,9, taşlı yüzük hücreli karsinom %31,9, nöroendokrin tümör %3 olarak saptanmıştır (65).

Bizim çalışmamızda, adenokarsinom 31 vaka %68,9, taşlı yüzük hücreli karsinom 11 vaka %24,4 ve müsinöz tümör 3 vaka %6,7 olarak tespit edildi. Bu veriler ışığında istatistiksel sayılar ülkemiz verileri ile kısmi olarak örtüşmektedir. Ancak tüm alt gruplar göz önüne alındığında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TNM evrelemesi, mide kanserinde evreleme, olası prognoz hesaplanması ve buna paralel olarak tedavi düzenlenmesinde diğer birçok kanser türünde olduğu gibi son derece önemli bir yere sahiptir. AJCC/UICC 2010 yılında dünya çapında bir çok merkezde takip edilen mide kanserli hastaların prognostik verilerini baz alarak TNM sınıflamasını yenilemiştir. Yeni sınıflamanın 2002 yılında yayınlanan bir önceki baskısına kıyasla farklılıkları göz önüne alındığında, tümör invazyonu (T) ve metastatik lenf

nodu (N) tanımlarında değişiklik olduğu görölmektedir. Bu değişimdeki beklenti hastalık evresi ile prognoz arasındaki korelasyonu daha net sağlamak ve bu sınıflamayı tedavi seçiminde daha etkin hale getirmek olmuştur.

Selçukbiricik ve arkadaşlarının çalışmasında toplam 796 vakanın %24,5'i evre 3, %49,3'ü evre 4 olarak belirlenmiştir (65). Malkoç ve arkadaşlarının yaptığı 334 vakayı kapsayan çalışmada, %41,1 evre 3 ve %28 evre 4 tümör belirlenmiştir (66).

Bizim ileri evre kanserleri kapsayan çalışmamızda %15,6 (7 vaka) evre 3a, %17,8 (8 vaka), %66,7 (30 vaka) evre 4 olarak belirlendi. Evre 3 ve 4 olarak bakıldığında %33,3 (15 vaka) evre 3, %66,7 (30 vaka) evre 4 olarak belirlendi. Bu bağlamda bakıldığında çalışmamız verilerinin ülkemiz verileri ile uyumsuz olduğu tespit edildi. Bu durumu sebep olarak çalışmaya dahil edilen mevcut hasta sayısının az olması (toplam 45 hasta) düşünölmüştür.

Çalışmamızda araştırma konumuz olan mevcut protokolün (cisplatin-kapasitabin) hastalara uygulanan kür sayıları da incelendi. Kür aralığı 21 gün olan protokol toplam 6 kür olarak plandı. Toplam 14 hastaya (% 31,1) plananan 6 kürün tamamı verilebildi. Diğer hastalarda protokol, klinik progresyon, tedaviye bağlı yan etkiler ve ex durumu gibi sebeplerle tamamlanamadı.

Tedaviye yanıt olarak bakıldığında vakalar, tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, klinik progresyon ve exitus olarak sınıflandırıldı. 7 vakada (% 15,6) tam yanıt, 11 vakada (% 24,4) parsiyel yanıt, 5 hastada (% 11,1) gözlendi. 11 vakada (% 24,4) klinik progresyon saptandı. Ve 11 vaka (% 24,4) tedavi süresi içinde ex oldu.

Çalışmada ele alınan sisplatin-kapasitabin kombine kemoterapi protokolünde genel sağ kalım ve tedavi sonrası progresyona kadar geçen süre parametreleri ele alındığında, evre 3a vakalarda ortalama yaşam süresi 19 ay, evre 3b vakalarda ortalama yaşam süresi 13 ay ve evre 4 vakalarda ortalama yaşam süresi 7 ay olarak saptandı.

Yine evre 3a vakalarda progresyon süresi 16 ay, evre 3b vakalarda progresyon süresi 11 ay ve evre 4 vakalarda progresyon süresi 6 ay olarak saptandı.

Kasım 2012'de yayınlanan, ABD'de 10601 hasta ile yapılan geniş çaplı SEER çalışmasında genel sağ kalım süresi ortalama 11,2 ay olarak saptanmış (67).

Japonya'da 2007-2008 yılları arasında toplam 774 hasta ile yapılan ve 2011 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, genel sağ kalım süresi ortalama 14,2 ay ve progresyona kadar geçen süre ortalama 5,6 ay olarak saptanmış (68).

Güney Kore'de 2005-2008 yılları arasında yapılan ve 2010 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada genel sağ kalım süresi 17,7 ay ve progresyona kadar geçen süre ortalama 5,6 ay olarak saptanmış (57).

Yine Güney Kore'de 2008 yılında yayınlanan başka bir çalışmada özofago-gastrik tümörlerde, kemoradyoterapiye kıyasla pür kemoterapi sonuçları incelenmiş. Ve çalışmanın kemoterapi kolunda genel sağ kalım süresi 14,9 ay olarak saptanmıştır (69).

Bu bağlamda bizim çalışmamızda progresyona kadar geçen süre açısından yukarıda bahsi geçen çalışmalar ile uyumluluk gözlemlendi. Ancak genel sağ kalım süresi olarak bakıldığında bahsi geçen çalışmalar arasında da farklılık olduğu ve bizim çalışmamızın genel sağ kalım sonuçlarının diğer çalışmalarla kısmi uyumluluk veya uyumsuzluk gösterdiği gözlemlendi. Buna sebep olarak bizim çalışmamızdaki tüm vakaların ileri evre olması ve çalışmamıza dahil ettiğimiz vaka sayısının az olması düşünüldü.

Çalışmamızda kemoterapi protokol tedavisine bağlı yan etkiler incelendi.

Uzakdoğu'da yayınlanan iki çalışmada araştırmamıza konu olan kemoterapi tedavisine bağlı yan etkiler araştırılmış. Buna göre febril nötropeni görülme oranı %5 ve %6, anemi görülme oranı %17 ve %22, trombositopeni görülme oranı %20 ve %16, nefrotoksisite görülme oranı %18 ve %54, diyare görülme oranı %54 ve %48, bulantı-kusma görülme oranı %89 ve %88 olarak saptanmış (68,69).

Güney Kore’de 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada, febril nötropeni %27,8, anemi %38,9 ,trombositopeni %16,7, bulantı-kusma %27,8, diyare %11,1 oranlarında görülmüş (69).

Bizim çalışmamız yan etkiler açısından incelendiğinde febril nötropeni %33,3, anemi %42,2, trombositopeni %22,2, nefrotoksisite %33,3, bulantı-kusma %73,3, diyare %26,7 ve gastrointestinal kanama %2,2 oranlarında bulundu.

Çalışmamız diğer çalışmalar ile kıyaslandığında febril nötropeni görülme sıklığı kısmi olarak uyumlu gözlemlendi. Anemi açısından bakıldığında çalışmalar arası farklılıklar gözlemlendi. Trombositopeni sıklığı yine kısmi olarak uyumlu olarak saptandı.

Non-hematolojik yan etkilere bakıldığında nefrotoksisite görülme oranında çalışmalar arası farklılıklar gözlemlendi. Bulantı-kusma görülme sıklığı diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek saptandı. Diyare görülme sıklığında yine çalışmalar arası farklılıklar saptandı.

Bizim çalışmamızda 1 vakada saptanan gastrointestinal kanama açısından bakıldığında literatürdeki diğer çalışmalarda buna benzer yan etkinin görülmediği saptandı. Ve klinik açıdan bu bulgu anlamlı kabul edilmedi.

Diğer çalışmalarla yapılan kıyaslamalarda ortaya çıkan farklılıklara sebep olarak bizim çalışmamızda vaka sayısının az olması, tedavide uygulanan etken maddelerin metrekare başına farklı dozlarda uygulanması ve tedavi sonrası nispeten yetersiz destek tedaviye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler sağ kalım oranı açısından literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Progresyona kadar geçen süre açısından bazı çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilirken bazı çalışmalarla oranlar açısından farklılık mevcuttur. Ek olarak bizim çalışmamızda incelenen evreler arası sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler incelendiğinde görülme sıklığı açısından diğer çalışmalarla benzerlik gösterirken oluşan yan etkiler tek tek ele alındığında farklılıklar gözlemlenmiştir.

Tüm bu veriler ışığında sisplatin-kapasitabin kombine tedavisi ile ilgili çıkarım yapacak olursak;

- 5-FU tedavisi ileri evre mide kanserinde halen en etkili ve ilk tercih edilen tedavidir.
- Bu tedavinin bir diğer formu olan kapasitabin tedavisi de benzer etkinliğe sahiptir.
- Bu tedavinin sisplatin ile kombine edilmesi tedavi etkinliğini belirgin şekilde artırmış ve özellikle genel sağ kalıma olumlu yönde katkı yapmıştır.
- Tedaviye bağlı yan etkiler halen önemli ölçüde sorun teşkil etmektedir. Klinisyenlerin hasta tercihinde, doz modifikasyonunda ve tedavi sonrası destek tedavide olası yan etkileri göz önünde bulundurarak hareket etmeleri önem arz etmektedir.
- Ülkemizde tedavinin daha etkin olarak verilebilmesi için daha büyük çapta ve daha uzun süreli takip edilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- (1) Ferlay J, Shin H.R, Bray F, et. all. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France.
- (2) Ferlay J., Shin H.R, Bray F, et. all. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase, No. 10. Lyon, France.
- (3) Lau M, Le A, and El-Serag H.B, Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: Secular trends in incidence and survival. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 2485–92.
- (4) Roukos D.H, Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat. Rev.*, 2000; 26: 243–255.
- (5) Siegel R, Naishadham D, and Jemal A, Cancer statistics, 2013. *CA. Cancer J. Clin.*, 2013; 63: 11–30.
- (6) Kim J.P, Surgical results in gastric cancer. *Semin Surg. Oncol.*, 1999; 17: 132–8.
- (7) Wang W, Li Y.F, Sun X.W, et. all. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin. J. Cancer*, 2010; 29: 923–30.
- (8) Parkin D, Bray F, Ferlay J, et.all. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International Journal of Cancer*, 2001; 94: 153–6.
- (9) Hirayama T, Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res*, 1975; 35, 2.
- (10) Coggon D, D. Barker J, Cole R.B, et. all. Stomach cancer and food storage. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989; 81: 1178-82.
- (11) Waterhouse J, Muir C, Correa P, et. all. Cancer incidence in five continents. *ARC Sci. Int. Agency Res. Cancer.*, 1976.
- (12) Jamal A, Bray F, Center M.M, et. all. Global Cancer Statistics: 2011. *CA. Cancer J. Clin.*, 2011; 61: 69–90.

- (13) Sasajima K., Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 94: 201–6.
- (14) Genta R.M, Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut*, 1998; 43: 35-8.
- (15) Ito M, Haruma K, Kamada T, et. all, *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1449-56.
- (16) The Eurogast Study Group, An international association between *H.pylori* infection and gastric cancer. *Lancet*, vol. 1993; 341: 1359–62.
- (17) G. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group, Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001; 49: 347.
- (18) Davies G.R, Simmonds N.J, Stevens T.R, et al, *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut*. 1994; 35: 179–85.
- (19) Yoshida N, Granger D.N, Evans D.J, et. all. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1431–40.
- (20) Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et. all. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer*. 1993; 71(2): 297–301.
- (21) Hsing A.W, Hansson L.E, McLaughlin J.K, et. all, Pernicious anemia and subsequent cancer: A population-based cohort study, *Cancer*. 1993; 71(3): 745–50.
- (22) L, S.J., Current problems in surgery gastric cancer. Saint Luis Mosby year B. 1992; 32: 117–50.
- (23) Neugut A.I, Hayek M, and Howe G, Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23(3): 281–96.
- (24) Lee S., Lida M., Yao T, et. all. Risk of gastric cancer in patients with non-surgically treated peptic ulcer. *Scand. J. Gastroenterol*. 1990; 25(12): 1223–26.
- (25) Take S, Mizino M, Ishiki K, et. all. The effect of eradicating *helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am JGastroenterol*. 2005; 100: 1037-42.

- (26) Bulay O, Mirvish S.S, Garcia H, et. all. Carcinogenicity test of six nitrosamides and a nitrosocyanamide administered orally to rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979; 62(6): 1523–28.
- (27) You W. C, Zhang L, Yang C.S., et. all. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5(1): 47–52.
- (28) Kono S and Hirohata T, Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes and Control.* 1996; 7(1): 41–55.
- (29) Buiatti E, Palli D, Decarli A, et. all. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int. J. Cancer.* 1989; 44;(4): 611–6.
- (30) A. I. for C. R. World Cancer Research Fund, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC AICR. 2007.
- (31) Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et. all. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 1997; 72(4): 565–73.
- (32) Sjødahl K, Lu Y, Nilsen T.I.L, et. all. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int. J. Cancer.* 2007; 120(1): 128–32.
- (33) D'Avanzo B, La Vecchia C, and Franceschi S, Alcohol consumption and the risk of gastric cancer. *Nutr Cancer.* 1994; 22(1): 57–64.
- (34) Yang P, Zhou Y, Chen B, et .all. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45(16): 2867–73.
- (35) Arid I, Bentall H.H, Robert J.A.F, A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J.* 1953; 11:152-3.
- (36) Coggon D, Osmond C, and Barker D.J. Stomach cancer and migration within England and Wales. *Br. J. Cancer,* 1990; 61(4): 573–4.
- (37) Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et. all. Model of early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patients screening. *J pathol.* 2004; 203(2): 681-7.
- (38) Wanebo H.J, Kennedy B.J, Chmiel J, et. all. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 1993; 218(5): 583–92.

- (39) Fuchs C.S, Mayer R.J. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.*1995; 333(1): 32–41.
- (40) Antman K.H. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Med. (Baltimore)*,1979; 26: 37784.
- (41) Greene F.L, Page D.L, Fleming I.D, et. all, American Joint Comittee on cancer. *AJCC cancer staging Man.* 5 th Ed. 1997; 71–6.
- (42) Graham G.F, Cain G.D. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982; 82: 228.
- (43) Karita M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastroenterology.* 1994; 40: 74.
- (44) Longo W.E, Zucker K.A, Zdon M.J, et. all. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am. Surg.* 1989; 55(2): 100–4.
- (45) Yanai H, T Noguchi, Mizumachi S, et. all. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut.* 1999; 44(3): 361–5.
- (46) Feig B.W, Berger D.H. *Surgical Oncology Handbook.* 4th Ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins. 2006.
- (47) Yanai H, Tada M, Karita M, et. all. Diagnostic utility of 20-megahertz linear endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *Gastrointest. Endosc.* 1996; 44(1): 29–33.
- (48) Ballantyne K.C, Morris D.L, Jones J. A, et. all., Accuracy of identification of early gastric cancer. *Br. J. Surg.* 1987; 74(7): 618–9.
- (49) Edge S.B, Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology.* 2010; 17(6): 1471–4.
- (50) Devita, Hellman, and Rosenberg's; *Cancer, Principles and Practice of Oncology.* 9th edition, Lippincott Williams and Wilkins. 2011.
- (51) Devita, Hellman, and Rosenberg's; *Cancer, Principles and Practice of Oncology* 8th edition, Lippincott Williams and Wilkins. 2008.
- (52) Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N,et. all. Breast and ovarian metastatic localization of signet-ring cell gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2003; 14(5): 803–4.

- (53) Wagner A.D, Grothe W, Haerting J, et. all. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2903–9.
- (54) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines Version 1. 2013.
- (55) Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et. all., 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 Europe. *J Clin Oncol.* 2000; 8(14): 2648–57.
- (56) Dank M, Zaluski J, Barone C, et. all. 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(8): 1450–7.
- (57) Kang Y.K, Kang W.K, Shin D.B, et. all. 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(4); 666-73.
- (58) Cen P, Tetzlaff E.D, and Ajani J.A., Contribution of capecitabine for therapy of patients with gastroesophageal cancer: An update of recent phase III results. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008; 4(1): 137–40.
- (59) Hong Y.S, Song S.Y, Lee S.I, et. all. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15(9): 1344–47.
- (60) Findlay M, Cunningham D, Norman A, et. all. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol.* 1994; 5(7): 609-16.
- (61) Polee M.B, Eskens F.A.L.M, Van der Burg M.E.L, et. all. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(6):669-73.
- (62) Van Cutsem E, Moiseyenko V.M, Tjulandin S, et. all. 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(31): 4991-7.

- (63) Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, et.all. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatinum in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur. J. Cancer.* 1994; 30(9): 1263–9.
- (64) Tuncer I, ve ark, Van ve Çevresinde Görülen Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Demografik ve Histopatolojik Özellikleri. *Van Tıp Derg.* 2001:1; 10-13.
- (65) Selcukbiricik F, Buyukunal E, Tural D, ve ark, Clinicopathological features and outcomes of patients with gastric cancer: a single-center experience. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(14): 2154–61.
- (66) Malkoç D, Mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif değerlendirilmesi. (Tıpta Uzm. tezi). Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı; 2011.
- (67) Kunz P.L, Gubens M, Fisher G.A, et. all. Long-term survivors of gastric cancer: A California population-based study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(28): 3507–15.
- (68) Ohtsu A, Shah M.A, Van Cutsem E, et. all. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(30): 3968–76.
- (69) Lee S.J, Ahn B.M, Kim J.G, et. all. Definitive chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with esophageal cancer: A pilot study. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24(1): 120–5.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanma aşamalarının tümünde her türlü desteği benden esirgemeyen danışman hocam Sn. Prof. Dr. Özkan Kanat'a,

Sn. Prof. Dr. Rıdvan Ali başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim esnasında bütün klinik bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen tüm iç hastalıkları anabilim dalı hocalarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Radyoloji AD, Acil Tıp AD öğretim üyelerine,

Birlikte çalıştığım tüm yan dal uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim anne ve babama,

Benim gittiğim yoldan giderek hekim olmayı seçen ve her durumda manevi desteğin en güzelini veren kardeşime,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Murat Bayındır

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında İzmir'de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İzmir'de tamamladım. 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2010 yılında mezun oldum. Kısa bir süre Van İpekyolu Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmette bulundum. Ağustos 2011'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.