

86435

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**İLERİ EVRE MİDE KANSERLİ HASTALARDA  
5-FLOROURASİL – FOLİNİK ASİT (5FU+FA) VE  
ETOPOSİD – DOKSORUBİSİN – SİSPLATİN (EAP)  
KEMOTERAPİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:  
PROSPEKTİF RANDOMİZE, “CROSSOVER”  
ÇALIŞMA**

**Dr. Orhan ŞENCAN**

Tıbbi Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

Ankara, 1999

**86435**

T.C. KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI  
NUSXALAN KURULU

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iv
GENEL BİLGİLER .....	1
MİDE KANSERİ .....	1
İnsidans .....	1
Hasta Özellikleri .....	2
Etiyoloji .....	2
Karsinogenez .....	6
Patoloji .....	6
Evreleme .....	9
Klinik Seyri .....	10
Tanısal İşlemler .....	12
Prognostik Faktörler .....	14
İlişkili Paraneoplastik Sendromlar .....	16
Tarama ve Erken Tanı .....	16
Tedavi .....	17
Cerrahi .....	17
Radyoterapi .....	18
İmmünoterapi .....	19
Kemoterapi .....	20
HASTALAR ve YÖNTEM .....	26
Hasta Seçimi .....	26
Araştırmaya Alınma Ölçütleri .....	26
Araştırmaya Alınmama Ölçütleri .....	27
Tedavi Protokolü .....	27

Hastaların İzlemi .....	28
Yapılan Klinik ve Laboratuvar Testleri .....	28
Araştırmaya Alındıktan Sonra Araştırmadan Çıkarılma .....	29
Yanıt Değerlendirmesi İçin Yapılan Klinik ve Laboratuvar Testleri .....	29
Toksisite ve Doz Ayarlamaları .....	30
İstatistiksel Değerlendirme .....	30
BULGULAR .....	31
TARTIŞMA .....	42
ÖZETLER ve ANAHTAR KELİMELER .....	46
Türkçe özet .....	46
İngilizce özet (Abstract) .....	48
KAYNAKLAR .....	50

## TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim sırasında yetişmemde büyük emekleri geçen ve bana her türlü desteği sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Fikri İçli, Prof. Dr. Dilek Dinçol, Doç. Dr. Handan Onur, Doç. Dr. Ali Pamir, Doç. Dr. Filiz Çay Şenler, Doç. Dr. Hakan Akbulut ve tez yöneticim Doç. Dr. Ahmet Demirkazık'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum bütün doktor arkadaşlarıma ve servis hemşireleri ile tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

## GENEL BİLGİLER

### MİDE KANSERİ

Mide kanseri dünyada ikinci sıklıkta görülen kanserdir ve sıklığı giderek azalmakla birlikte, en çok ölüme neden olan kanserlerdendir. İnsidansı coğrafi bölge, ırk, diyet, heredite ve cinsiyete göre değişiklikler göstermektedir. Türkiye de sık görüldüğü ülkelerdendir. Etiyolojik ve biyolojik olarak farklı özellikler gösteren intestinal (epidemik) ve diffüz-infiltratif (endemik) iki tipi bulunmaktadır.<sup>(1-6)</sup>

#### İnsidans

Türkiye’de kanser bildirimlerindeki düzensizlikler nedeni ile yıllar içerisinde insidansında büyük değişiklikler gözlenmektedir. 1994 yılı bildirimlerine göre mide kanseri sayısı 1343 ve insidansı yüzbinde 2.21’dir. Tüm kanserlerin % 6.68’ini (1343 / 20100) oluşturmaktadır. Tüm toplumda akciğer ve meme kanserlerinden sonra 3. sırada görülen kanser türüdür. Erkeklerde insidansı yüzbinde 10.4 ile 2. sırada, kadınlarda yüzbinde 1.6 ile 3. sıradadır. Erkek / kadın oranı 1.68’dir ( 843 / 500 ).<sup>(7,8)</sup> 1995 yılında yaşa göre düzeltilmiş kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde yüzbinde 9.29 ile akciğer kanserinden sonra, kadınlarda yüzbinde 4.63 ile meme kanserinden sonra gelmektedir.<sup>(9)</sup>

Dünyada en sık görüldüğü ülkeler Japonya, Orta ve Güney Amerika ülkeleri (Brezilya, Şili, Kolombiya, Kosta-Rika, Venezüella), Orta ve Doğu Avrupa ülkeleri (Avusturya, Bulgaristan, Finlandiya, Almanya, Macaristan, Polonya, Romanya, Portekiz, İtalya, Eski Yugoslavya, Eski Sovyetler Birliği), İzlanda, Türkiye, Güney Kore ve Çin’dir. Singapur’daki Çinliler, Yeni Zellanda’daki Maori yerlileri de yüksek risk gruplarıdır.<sup>(1-3, 10)</sup> Yirmidört ülkedeki mide kanserine bağlı yaşa göre düzeltilmiş ölüm hızlarını gösteren Şekil 1’de görüldüğü gibi, tüm dünyada insidansı giderek azalmakla birlikte, çoğu ülkede önemli

bir kansere bağlı ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Diffüz infiltratif proksimal mide kanseri alt grubunun sıklığının ise arttığı bildirilmektedir.<sup>(11-14)</sup>

## Hasta Özellikleri

**Yaş:** Mide kanseri bir ileri yaş hastalığıdır. Elli yaşından sonra her dekatta görülme sıklığı önceki dekada göre 2 kat artmakta ve 70'li yaşlarda en yüksek düzeye çıkmaktadır.

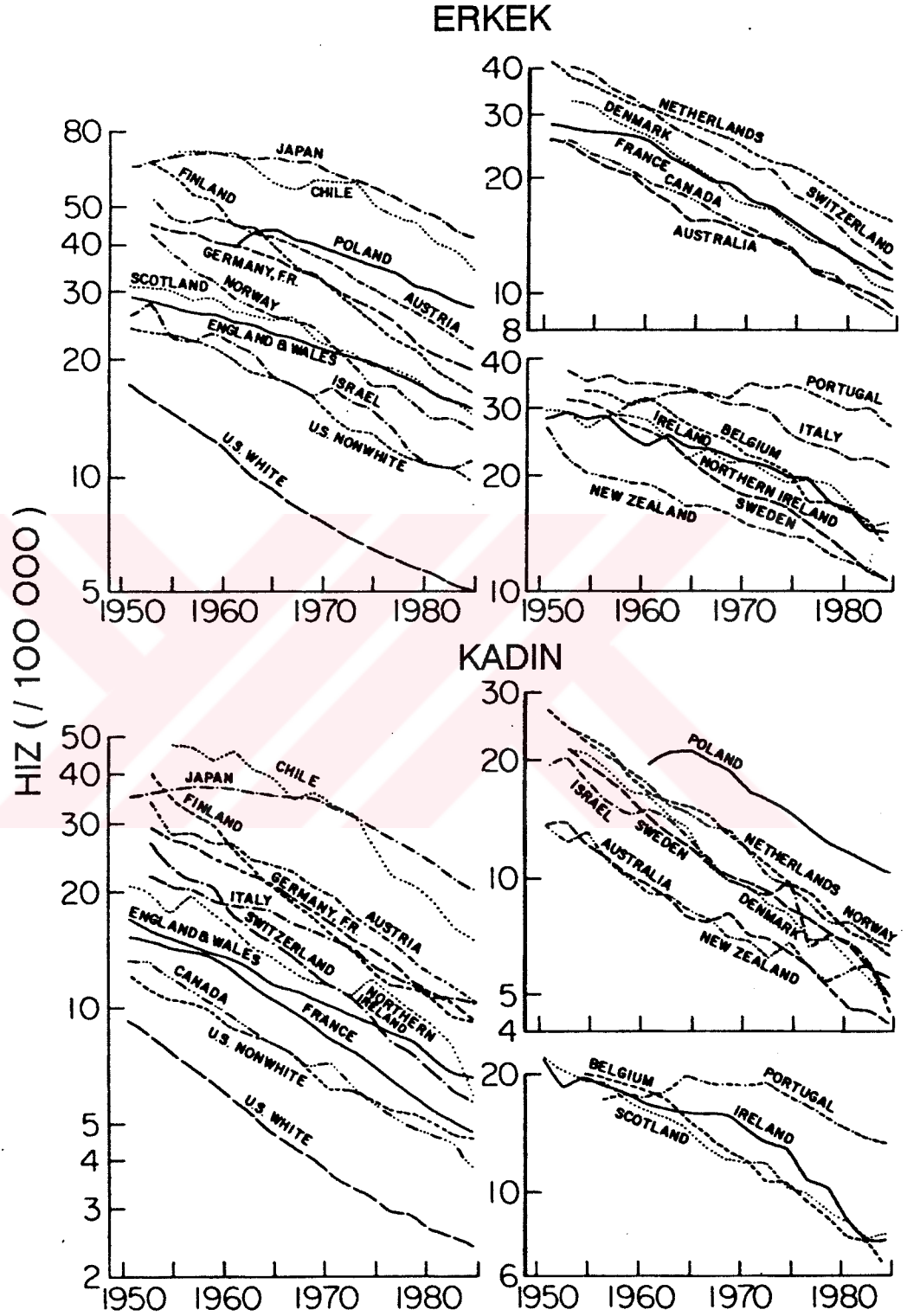
**Cinsiyet:** İntestinal tip mide kanseri erkeklerde 1.5–2 kat daha sık görülmektedir. Diffüz tip mide kanseri ise, genç kadınlarda (< 50 yaş) aynı yaş grubundaki erkeklerden 1.5–2 kat daha sık görülmektedir.

## Etiyoloji

Midenin değişik bölgelerinden kaynaklanan ve farklı histolojilerdeki mide kanserlerinin epidemiyoloji ve etiyolojilerinin farklı olduğu düşünülmektedir. İntestinal tip mide kanserinde diyet ve çevresel faktörlerin etkisi bulunmaktadır. Multifaktöryel etiyolojide diyet, Helikobakter pilori enfeksiyonu, heredite ve ırk, pernisiyöz anemi, atrofik gastrit ve mukozal displazi, önceden geçirilmiş mide rezeksiyonu gibi faktörler suçlanmaktadır (Tablo 1).

**Diyet:** ABD'de 1930'larda erkeklerde birinci, kadınlarda ikinci sıradaki kansere bağlı ölüm nedeni iken, gıdaların korunmasındaki yeni yöntemler, soğutma ve dondurmanın tuzlama ve kavurma yerine kullanılması ile, deneysel olarak karsinojenlere karşı koruyucu olduğu bulunan vitamin ve diğer bileşiklerden zengin taze sebze ve meyve tüketimindeki artış ile ilişkili olarak bugün sekizinci sıraya inmiştir.

Japonya'da ise tuzlu, kurutulmuş ve ızgara balık ve turşu tüketimi gibi faktörlere bağlı olarak halen birinci sıradaki yerini korumaktadır.



Şekil 1. Yirmidört değişik ülkede mide kanserine bağlı 1950–1985 yılları arasındaki, yaşa göre düzeltilmiş ölüm hızları. (2 no'lu kaynak, sayfa: 1880)

**Tablo 1.** Mide kanseri ile ilişkili olduğu bildirilen faktörler.<sup>(1-6, 15)</sup>

Artıranlar	Azaltanlar
Erkek cinsiyet*	Kadın cinsiyet
İleri yaş*	Genç yaş
Mide kanserli akraba varlığı**	Kırmızı etten zengin diyet
Kuru veya tuzlu balık tüketimi, tuzlu–baharatlı, düşük A ve C vitamini, selenyum, yağ ve protein içeren, lahanadan zengin diyet	Yüksek C vitaminli, taze sebze ve meyveden zengin, tuzsuz baharatsız, lahanadan fakir diyet
A kan grubu**	O kan grubu
Helikobakter pilori enfeksiyonu	
Sigara kullanımı	
Alkol kullanımı	
Atrofik gastrit, aklorhidri*	
Düşük sosyoekonomik düzey	
Zenci olmak	
Geçirilmiş mide rezeksiyonu	
Premalign lezyonlar* (displazi, intestinal metaplazi, mide polipleri, Barret özefagusu, hipertrofik gastropati, bazı immün yetmezlikler)	
Japonya’da yaşayan Japon	
Kauçuk ve kömür işçileri	

\* intestinal tip için

\*\* diffüz tip için

**Helikobakter pilori enfeksiyonu, atrofik gastrit ve displazi:** H. Pilon, kronik atrofik gastrit ve metaplaziye neden olarak karsinogenezdeki erken olayları başlatmaktadır.<sup>(16)</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda H. Pilon ile enfekte şahıslarda mide kanseri riskinin enfekte olmayanlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>(17-19)</sup> Mide kanserinin daha az görüldüğü 30 yaş altındaki gençlerde H. Pilon ile mide kanseri arasındaki ilişki daha belirgindir. Bu ilişki hem diffüz, hem de intestinal tip mide kanserinde gösterilmiştir.<sup>(20, 21)</sup>

H. Piloninin mide kanseri karsinogenezindeki rolünü açıklayan değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlardan birine göre H. Pilon enfeksiyonu ile indüklenen nötrofiller enfeksiyon bölgesinde toplanarak yüzey epiteline tutunmakta ve superoksit ve hidroksil iyonları gibi reaktif oksijen metabolitleri üretmektedir. Bu metabolitlerin de DNA hasarı, mutasyon ve malign transformasyona neden olduğu invitro olarak gösterilmiştir.<sup>(22, 23)</sup>



Başka bir hipoteze göre atrofik gastrit ve metaplazi sırasında asit sekresyonu yapan mide pariyetal hücrelerinin kaybı, mide pH'ında yükselmeye neden olmakta, bu ortamda nitratları redükte eden bakteriler çoğalmakta ve nitritler oluşarak diğer azot içeren bileşiklerle birlikte karsinogeneze katkıda bulunmaktadır. C vitamini, nitratları ve serbest radikalleri etkisiz hale getirerek karsinogenezi önleyebilir. Ancak kronik gastrit, mide pH yüksekliği ve H. Piloni enfeksiyonu varlığında, muhtemelen kronik gastrite bağlı olarak mide suyundaki askorbik asit düzeyi azalmıştır. İntestinal metaplazili hastaların serum askorbik asit düzeyleri de normal kontrol grubundan düşük bulunmuştur.<sup>(23-25)</sup>

**Heredite ve Irk:** Ailesinde mide kanseri hikayesi olanlarda mide kanseri riski ailesinde mide kanseri hikayesi olmayanlara göre daha yüksektir. Bazı ailelerde bu artış 8 kata kadar çıkmaktadır. Bu ailelerde genç yaşta mide kanseri görülme riski de artmaktadır.<sup>(2)</sup>

ABD'de yaşayan Afrika, Asya ve İspanyol asıllılarda mide kanseri riski beyazlardan daha yüksektir. Beyazlarda da düşük sosyoekonomik düzeyli olanlarda daha sık görülmektedir.<sup>(1, 4)</sup>

Göçmenler üzerinde yapılan çalışmalar karsinogenezin uzun bir latent dönemi olduğunu göstermektedir. Diyet değişikliğinden bir yarar görülüyorsa, bunun 20 yıldan önce ortaya çıkmadığı ve özellikle çocuklukta ve erken adölesanda yapılan diyet değişikliğinin etkili olacağı düşünülmektedir.

Japonya'dan ABD'ne göç eden Japonlardaki kanser riski çocuklarından daha yüksektir. İnsidansı Japonya'da 100/100,000 iken, ABD'ne göç eden ilk jenerasyonda 70/100,000'e, ikinci jenerasyonda 35/100,000'e inmektedir. ABD'ne göç eden Polonya'lılarda da benzer şekilde bir insidans azalması olmaktadır.<sup>(1, 2)</sup>

Ayrıca herediter nonpolipozis kolorektal kanserli (Lynch II Sendromu) ve daha az oranda da ailesel polipozis kolili hastalarda mide kanseri riski artmıştır.<sup>(26, 27)</sup>

**Geçirilmiş mide rezeksiyonu:** Benign hastalıklar için yapılan subtotal mide rezeksiyonunda, cerrahiden 15-20 yıl sonra mide kalıntısında kanser ortaya çıkması riski

artmaktadır. Nisbi riskin 1.5-3.0 arasında olduğu ve cerrahinin tipi, izlem süresi ve yaşanan yer ile ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir.<sup>(28,29)</sup> Bu lezyonlarda hipoklorhidri, mukoza displazisi ve gastrin düzeyi artışı vardır ve prognozları kötüdür. Patogeneizde cerrahi sonrası mideye ince bağırsak ve safra sıvılarının reflüsüne bağlı olarak gelişen atrofik gastritin esas rol oynayan faktör olduğu ileri sürülmektedir.<sup>(2)</sup>

## Karsinogenez

En fazla taraftar toplayan hipoteze göre intestinal tip mide kanserinde, çevresel veya bazen otoimmün kronik gastrit, genellikle H. Piloni enfeksiyonu nedeni ile atrofik gastrite ve atrofik gastrit de nitrit varlığında intestinal metaplazi ve displaziye ilerlemektedir. Beta karoten alımı azlığı ve fazla tuz da displaziye artırmaktadır (Şekil 2). Diffüz (infiltratif) tip mide kanseri ile diyet arasında ise böyle bir ilişki kesin olarak gösterilememiştir.

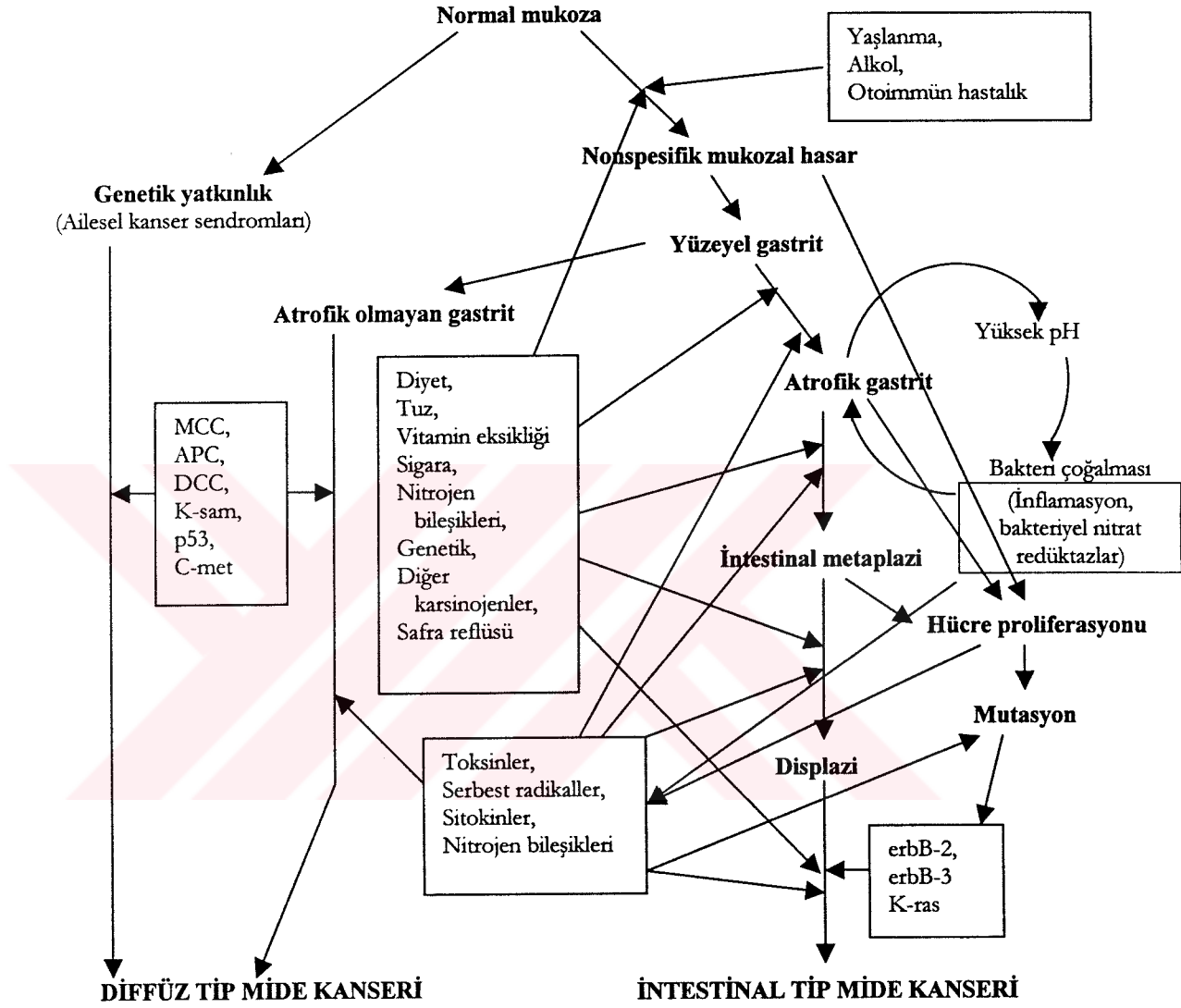
## Patoloji

Mide kanserlerinin % 90'dan fazlası adenokarsinomdur. Midede görülebilen diğer malign lezyonlar lenfoma, leiomyosarkom, karsinoid, yassı hücreli kanser ve diğer daha nadir görülen malign tümörleridir.

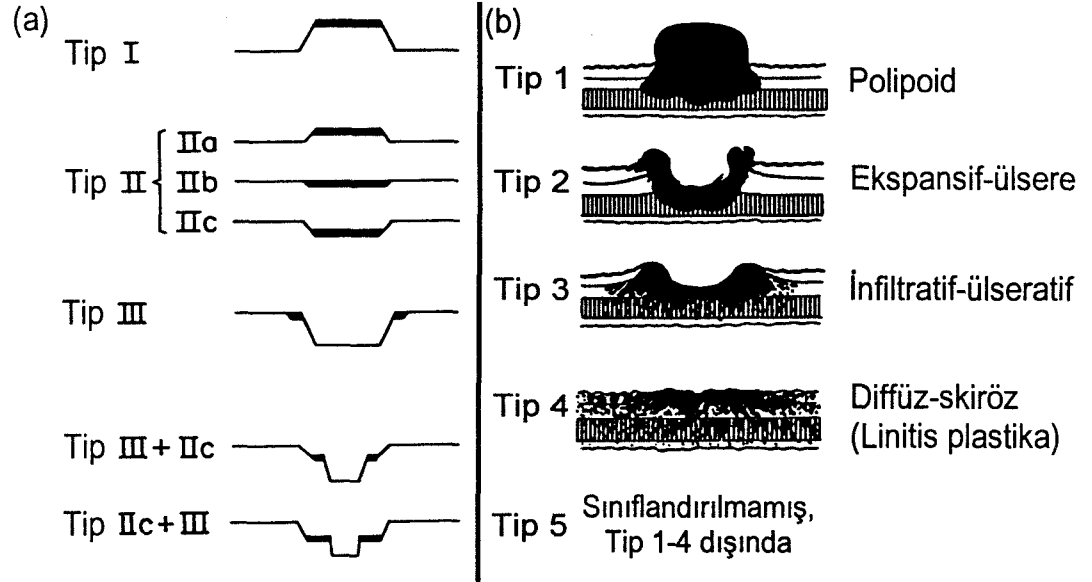
## Makroskobik sınıflandırma

Mide kanserleri makroskobik görünümüne göre ülseratif, polipoid, skiröz (diffüz linitis plastika), yüzeysel yayılım gösteren, birden fazla odaklı başlangıç ve Barrett'in ektopik adenokarsinomu olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 3). Daha az kullanılan başka sınıflandırmalar da mevcuttur. Ülseratif tip yaklaşık olarak % 75, polipoid tip % 10, diffüz skiröz tip % 10, yüzeysel yayılım gösteren tip % 5, birden fazla odaklı başlangıç ise % 2 oranında görülmektedir. Ancak bu oranlar erken mide kanseri yakalanma oranı ile ilişkili olarak değişiklikler göstermekte, tanı geciktikçe ülseratif tipe artış görülmektedir.<sup>(2)</sup>

İleri evre mide kanserlerinin sınıflandırmasında ise Borrmann'ın sınıflandırması kullanılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 2. Mide adenokanseri karzinogenezinde ileri sürülen mekanizmaların şematik gösterimi. (1-3, 5, 24, 30-32)



Şekil 3. (a) Erken evre mide kanserlerinin sınıflandırılması. Tip I polipoid, Tip II yüzeysel, Tip III ülseratif tip olarak isimlendirilmektedir. (b) İleri evre mide kanserinin sınıflandırılması (Borrmann). Tip 1, 2 ve 3 erken evre ile benzer şekilde, Tip 4 diffüz skiröz tip (linitis plastika) olarak isimlendirilmektedir. Tip 5 ise bu sınıflandırmalara uymayan lezyonları içermektedir. (2 no'lu kaynak, sayfa 1885'den değiştirilerek)

### Mikroskobik sınıflandırma

Laurén mikroskopik sınıflandırmasında mide adenokanserlerini *intestinal* (ekspansif yayılan epidemik) tip ve *diffüz* (infiltratif – endemik) olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Birinci grubun (intestinal tip) kronik atrofik gastrit ve çevresel faktörlerle ilişkisi daha fazladır ve prognozu daha iyidir. İkinci grubun (diffüz tip) çevresel faktörlerle ilişkisi gösterilememiştir, prognozu daha kötüdür ve nisbeten daha genç yaşlarda görülür.

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği mikroskopik sınıflandırmada ise mide kanseri, bulunan hücre tiplerinden prognostik açıdan en kötüsüne göre sınıflandırılmaktadır ve bu sıralama iyiden kötüye şu şekildedir: Tübüler, papiller, müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve indifferansiye lezyonlar. Kolloid kanserlerin daha yavaş seyirli oldukları düşünülmekte ve ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca adenoskuamoz ve skuamoz hücreli kanserler, adenoakantoma ve karsinoid tümörler de özel tipler olarak yer almaktadır.<sup>(2,34)</sup>

## Evreleme

Mide kanseri klinik ve patolojik olarak evrelendirilmektedir. Klinik evrelemesi fizik muayene, radyolojik görüntüleme, endoskopi, biyopsi ve laboratuvar bulgularına göre, patolojik evrelendirme ise klinik bilgiler ve cerrahi bulgular ve cerrahi sonrası patolojik değerlendirmeye göre yapılmakta ve TNM sınıflandırmasına göre sınıflandırılmaktadır. Klinik evrelendirme cTNM, patolojik evrelendirme pTNM olarak belirtilmektedir (Tablo 2).<sup>(34)</sup>

**Tablo 2.** Mide kanserlerinin TNM yöntemine göre evrelendirilmesi<sup>(34)</sup>

<b>Primer tümör (T)</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyo yapmayan intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria veya submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propria veya subserozaya invaze
T3	Tümör serozayı (viseral periton) aşmış, komşu yapılara invazyon yok
T4	Tümör komşu yapılara invaze
<b>Bölgesel lenf nodları (N)</b>	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-6 adet bölgesel lenf noduna metastaz var
N2	7-15 adet bölgesel lenf noduna metastaz var
N3	15 adetten fazla bölgesel lenf noduna metastaz var
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
<b>Histolojik greyd (G)</b>	
GX	Greyd değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Az diferansiye
G4	İndiferansiye

**Tablo 2 (devamı). Mide kanserlerinin TNM yöntemine göre evrelendirilmesi**

Evre gruplandırması			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N2	M0
Evre II	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIB	T3	N2	M0
Evre IV	T4	N1	M0
	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Herhangi T		Herhangi N	M1

Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRS GC: Japanese Research Society for Gastric Cancer) ise primer tümörü invazyon derinliğine ve seroza invazyonu olup olmamasına göre; lenf nodu tutulumunu, tutulan lenf nodu bölgelerine ve bu lenf nodlarının primer tümörle ilişkisine göre; periton metastazlarını, primer tümöre komşuluğu ve sayısına göre, karaciğer metastazlarını sayısına göre değerlendirerek evrelendirmektedir (Tablo 3).

### Klinik Seyri

Mide içi boş bir organ olduğu için, içindeki lezyonlar uzun süre belirti vermeden kalabilmektedir. Bu nedenle mide kanseri cerrahi olarak şifaya kavuşabilecek durumda olduğu yüzeysel dönemde genellikle semptom vermez. Tümör büyüdükçe hastalarda karında iyi tarif edilemeyen bir rahatsızlık hissi, erken doyma, iştahsızlık, geğirme, yemek yerken ağrı, disfaji ve asteni şikayetleri ortaya çıkabilir.

**Tablo 3.** Mide kanserinde Japon Mide Kanseri Araştırma Derneğinin (JRS GC) önerdiği evreleme şekli<sup>(1)</sup>

Tanımlar	
S0	Seroza invazyonu yok
S1	Şüpheli seroza invazyonu
S2	Kesinleşmiş seroza invazyonu
S3	Komşu organ tutulumu
N1	Perigastrik lenf nodları
N2	Sol gastrik arter, ana hepatik arter, splenik arter ve çöliak eksen etrafındaki lenf nodları
N3	Hepatoduodenal ligament, pankreasın arka yüzü ve mezenter kökündeki lenf nodları
N4	Periaortik ve orta kolik lenf nodları
P0	Periton metastazı yok
P1	Komşu periton tutulumu
P2	Uzak peritonda birkaç tane dağınık metastazlar
P3	Çok sayıda periton metastazı
H0	Karaciğer metastazı yok
H1	Metastazlar bir loba sınırlı
H2	Her iki lobda birkaç tane metastaz
H3	Çok sayıda bilateral metastazlar
Evre Grupları	
Evre I	S0, N0, P0, H0
Evre II	S1, N0-1, P0, H0
Evre III	S2, N0-2, P0, H0
Evre IV	S3, N3-4, P1-3, H1-3

En sık görülen semptomlar zayıflama (% 50–70) ve karın ağrısıdır (% 45–65). Bunların yanında bulantı–kusma (% 20–30) ve iştahsızlık (% 20–30) görülebilir. Müphem gastrointestinal yakınmalar yaygın görüldüğü ve genellikle haftalar içinde kendiliğinden düzeldiği için genellikle hem hekimler, hem de hastalar tarafından pek dikkate alınmazlar. Genellikle hastalar uzun süren ya da tekrarlayan semptomlar nedeni araştırılarak mide kanseri tanısı konur. Erken mide kanseri genellikle semptom vermemektedir.

Hastalığa ait erken fizik muayene bulgusu yoktur ve tüm fizik muayene bulguları (palpe edilebilen büyümüş mide, nadiren palpe edilebilen primer kitle, hepatomegali,

Virchow [sol servikal] lenf nodu, Blumer shelf'i, zayıflama, kan kaybına bağlı solukluk, nadiren akantozis nigrikans, gezici tromboflebit, mikroanjiopatik hemolitik anemi) geç görüldüğü için, ortaya çıktığında hemen daima küratif cerrahi için geç kalınmıştır.

Mide kanserine bağlı geç komplikasyonlar olarak, patolojik peritoneal ve plevral effüzyonlar; mide çıkışında, gastroözefagal bileşkede veya ince bağırsakta obstrüksiyon, mideden veya geçirilmiş cerrahiye ait anastomoz hattından kanama; hepatomegaliye bağlı intrahepatik veya ekstrahepatik sarılık, zayıflamaya bağlı düşkünlük hali görülebilir.

Mide kanserleri doğrudan invazyonla mide duvarından perigastrik dokulara doğru yayılır. Bazen pankreas, bağırsaklar veya karaciğer gibi komşu organlara yapışıklık gösterebilir. Komşu lenfatiklere ve peritona (ekilme yoluyla) yayılabilir. Malign asit gelişebilir. Karın içi ve supraklavikular lenf nodu (Virchow nodu) metastazları sık görülür. Hematojen yolla en çok karaciğeri ve akciğeri (lenfanjitik olabilir) tutar. Parietal peritonu tutarak (Blumer shelf'i) rektal obstrüksiyon bulgusu verebilir. Overi (Krukenberg tümörü), periumblikal bölgeyi (Sister Mary Joseph nodu), sol aksiller lenf nodunu (Irish nodu) tutabilir. Sklerotik kemik metastazları, karsinomatoz menenjit gibi metastazlar da görülebilir.

## Tanısal İşlemler

Tüm gastrointestinal malignansilerde olduğu gibi en küçük kalıcı gastrointestinal semptomda bile sebebe yönelik ciddi araştırmalar yapılması en iyi tanısal yaklaşımdır. Bir çalışmada bu şekilde endoskopi ve sitoloji kullanımının erken mide kanseri tanısını 10 kat artırdığı gösterilmiştir.<sup>(34)</sup> Diğer tanı yöntemlerinin eklenmesinin bu oranı daha da artırması beklenebilir.

**Radyoloji:** Gastrik yakınmaları olan hastaların değerlendirilmesi için kullanılabilecek en basit tetkik özefagus mide duodenum grafisidir. Çift kontrast tekniği kullanılırsa mukozal ayrıntılar daha iyi görülebilir ve küçük lezyonlar tespit edilebilir. Mide ülserleri kolayca tespit edilebilirse de, malign lezyonlar benign lezyonlardan kolay ayırtılamayabilir. Sensitivitesinin genellikle % 50 düzeylerinde olduğu bildirilmekle birlikte, bazı yayınlarda % 14'e kadar inebildiği ileri sürülmektedir.<sup>(35, 36)</sup>



**Endoskopi:** Gastroskopi ve endoskopik biyopsi, güvenilir ve nisbeten kolay uygulanabilen yöntemlerdir. Endoskopik görünüm yanıltıcı olabileceği, mide kanserleri klinik ve radyografik olarak mide lenfomasından ayırt edilemediği ve lenfoid tümörler daha çok submukozal yerleştiği için endoskopik biyopsiler mümkün olduğu kadar derinden alınmalıdır. Alınan biyopsi sayısı ve endoskopistin becerisi biyopsinin başarısında etkili faktörleridir. Endoskopi sırasında alınacak fırçalama sitolojisi de tanıda yardımcı olabilmektedir.<sup>(35-38)</sup> Endoskopi ve biyopsinin mide kanseri tanısındaki sensitivite ve spesifitesinin % 90'dan yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>(35)</sup> Endoskopik ultrasonografi, tümörün mide duvarı ve komşu organlara invazyonunu göstermek için giderek daha yaygın kullanılan bir yöntem olmaktadır.<sup>(39, 40)</sup>

**Eksfoliyatif sitoloji:** Tümör hücresi sitolojisi mide kanseri tanısında değerli bir yardımcıdır. Endoskopi ile yapılan fırçalama biyopsisi tekniği ile oldukça kolaylaşmıştır. Diğer yöntemlerde olduğu gibi diğer tetkiklerle birlikte kullanılmalı ve değerlendirilmelidir.

Üst gastrointestinal sistem semptomlarının değerlendirilmesinde ilk yöntem olarak endoskopinin mi, radyolojinin mi seçileceği halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda çift kontrastlı özefagus mide duodenum grafilerine göre endoskopinin sensitivitesi (% 92'ye karşılık % 54) ve spesifitesi (% 100'e karşılık % 91) daha yüksektir.<sup>(41)</sup> Ülkemizde çift kontrast radyoloji tekniği genellikle kullanılmadığı için endoskopi tercih edilmelidir. Ancak her iki yöntemde de hasta uyumu, algılama ve teknikle ilgili problemler ortaya çıkabilir. Ayrıca her iki yöntemin de birbirlerine göre bazı üstünlükleri bulunmaktadır.<sup>(42)</sup> **Çift kontrastlı grafinin üstünlükleri:** Kalıcı bir kayıt yapılması, ekstrinsik lezyonları gösterebilmesi, motilite ve mide boşalması hakkında bilgi vermesi, hiatus hernisini göstermesi, striktürlerin boyutlarını göstermesi ve emniyetli olması. **Endoskopinin üstünlükleri:** Mukozal lezyonları daha iyi göstermesi, biyopsi alınabilmesi, skar-ülser ayrımını yapabilmesi, tedavi yapılabilmesi ve daha sensitif ve spesifik olması. Baryumlu grafi özellikle enfeksiyon, ciddi dolaşım veya solunum problemi ya da motilite bozukluğu olan hastalarda, endoskopi ise özellikle ülser veya geçirilmiş cerrahiye bağlı skar, üst gastrointestinal sistem kanaması, mukozal lezyon şüphesi veya mide ülseri hikayesi olan hastalar için önerilmektedir.

## Evreleme Tetkikleri

Mide kanseri tanısı alan hastalarda operasyon öncesi evreleme amacı ile tam kan sayımı, rutin biyokimya, akciğer grafisi gibi tetkiklerin yanında özellikle karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi için abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme; alkalen fosfataz yüksekliği var ise tüm vücut kemik sintigrafisi ve gerekirse şüpheli alanların düz grafi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Abdominal bilgisayarlı tomografi bulguları karaciğer metastazları dışında yanıltıcı olabileceği için operabilite açısından değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

## Prognostik Faktörler

Mide kanserinde genel sağkalım kötüdür. ABD’de 5 yıllık sağkalımın % 5-15 arasında olduğu bildirilmektedir. Prognozu etkileyen faktörler Tablo 4’de verilmiştir. Tedavi önemli bir prognositik faktördür. Rezeksiyon yapılmayan veya yapılamayan tüm hastalarda prognoz kötüdür ve beklenen yaşam süresi 3-11 ay arasındadır. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda prognozu etkileyen faktörlerden bazıları; tümörün midedeki yeri, makroskopik patolojik tipi (Borrmann Tip 1 ve 2’nin prognozu, lenf nodu metastazından bağımsız olarak Tip 3 ve 4’den iyidir) ve evresidir. Mide duvarına invazyon derinliği (T) arttıkça sağkalım azalmaktadır. Muhtemelen en güçlü prognostik faktör ise bölgesel lenf nodu yayılımıdır. Histolojik derece de önemli bir prognostik faktördür.<sup>(33, 43-46)</sup>

Cerrahi yapılan hastalarda patolojik evre dışında cerrahinin küratif amaçla yapılması da prognozu olumlu yönde etkileyen önemli bir faktördür.<sup>(47, 48)</sup> Bunun dışında kadınlarda, semptomları uzun süredir devam eden hastalarda ve abdominal kitlesi bulunmayan hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>(49)</sup> Japonya’da gastrektomi ile birlikte yapılan yaygın lenf nodu diseksiyonunun da (R2 veya R3 ya da D2 veya D3 olarak isimlendirilmektedir, Tablo 5) prognozu olumlu yönde etkilediği ve bu nedenle aynı patolojik evredeki hastaların sağkalımının Japonya’da daha iyi olduğu bildirilmektedir (Tablo 6).<sup>(3,50)</sup>

**Tablo 4.** Mide kanserinde prognozu etkilediği bildirilen faktörler<sup>(1-5,29,33,43-59)</sup>

İyi yönde	Kötü yönde
Lenf nodu tutulumu az	Lenf nodu tutulumu fazla
İntestinal / mikst tip	Diffüz tip
Küratif cerrahi yapılmış	Palyatif cerrahi yapılmış
Kadın	Erkek
Abdominal kitle var	Abdominal kitle yok
Tümör dokusunda S100 (+)	Tümör dokusunda CD44 (+)
Tümör derecesi (grade) düşük	Aneuploidi
	Karaciğer metastazı
	Bilirubin yüksek
	Ascites var
	Tümör yükü fazla
	Zayıflama var
	Serum CEA düzeyi yüksek
	Serum CA19-9 düzeyi yüksek
	Periton yıkama suyunda CEA düzeyi yüksek
	Serum EGF düzeyi yüksek

**Tablo 5.** Gastrektomi ile birlikte yapılan lenf nodu diseksiyonunun Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRS GC) tanımlarına göre sınıflandırılması (2 no'lu kaynak, sayfa 1895'den değiştirilerek)

D0	Grup 1 lenf nodları (N1) tam olarak çıkarılmamış.
D1	Yalnızca grup 1 lenf nodları (N1) tam olarak çıkarılmış
D2	Grup 1 ve grup 2 lenf nodları (N1 ve N2) tamamen çıkarılmış.
D3	Grup 1, 2 ve 3 lenf nodları (N1, N2 ve N3) tamamen çıkarılmış.
D4	Grup 1, 2, 3 ve 4 lenf nodları (N1, N2, N3 ve N4) tamamen çıkarılmış.

**Tablo 6.** ABD ve Japonya'da evre gruplarına göre mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları<sup>(3)</sup>

Evre	ABD	Japonya	
	TNM (%)	TNM (%)	JRS GC (%)
I	52	96	92
II	30	70	71
III	15	36	40
IV	5	11	8

İlerlemiş, cerrahi rezeksiyona uygun bulunmayan veya palyatif cerrahi yapılan mide kanserli hastalarda da tümörün hızlı büyümesi, karaciğer metastazı varlığı, serum bilirubin düzeyinin yüksek olması, asit varlığı, hastanın performans durumunun kötü olması, zayıflamanın varlığı ve tümör yükünün fazlalığı da prognozu kötü yönde etkilemektedir.<sup>(51)</sup>

Serum epidermal “growth” faktörü, CEA ve CA 19-9 düzeylerinin, laparotomide alınan peritoneal yıkama suyundaki CEA düzeyinin yüksek olmasının ve akım sitometrisinde % 10’dan fazla poliploidi varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>(29, 52-59)</sup>

### İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Mide kanseri ile ilişkili çok sayıda paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır. Bunlar dört ana grupta toplanmaktadır: (1) Cilt problemleri: akantozis nigrikans, dermatomyozit, sirsinat eritem, pemfigoid. (2) Santral sinir sistemi problemleri: demans, serebellar ataksi. (3) tromboflebit ve (4) Ektopik peptid hormon sendromları: Cushing sendromu, karsinoid sendromu.<sup>(3, 4)</sup>

### Tarama ve Erken Tanı

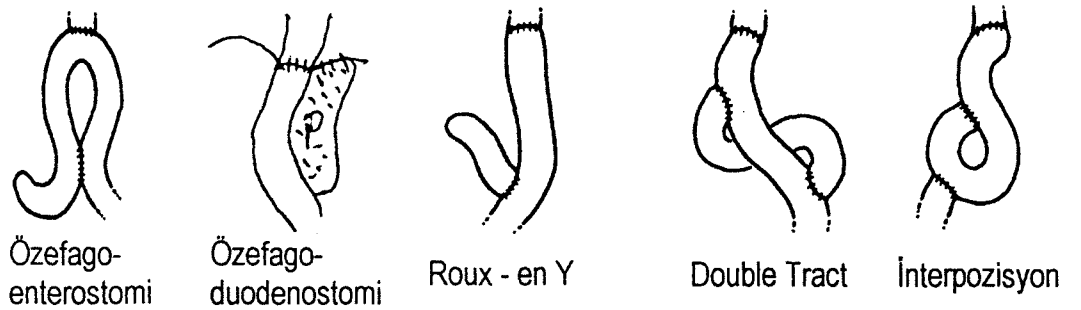
Asemptomatik bireylerde mide kanseri taramasının değeri tartışmalıdır. Japonya’da insidansı çok yüksek olduğu için tarama programlarından yarar görülmektedir.<sup>(60)</sup> Ancak insidansının düşük olduğu ülkelerde bu yaklaşım yüksek maliyeti nedeni ile önerilmemekte, bunun yerine yüksek riskli bireylerin, örneğin kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, H. Piloni enfeksiyonu, gastrik adenomatöz polip, ailesel adenomatöz polipozis, kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch II sendromu), Barret özefagusu gibi prekanseröz lezyonları olduğu bilinen hastaların araştırılması önerilmektedir.<sup>(5, 18, 21, 61-68)</sup>

Tarama amacı ile önerilen yöntem, gastroskopi ve bu sırada displastik epitelin belirlenmesinde yararlı olduğu bildirilen Kongo kırmızısı-metilen mavisi spreyi ile vital boyama yapılmasıdır.<sup>(69)</sup>

## Tedavi

### Cerrahi

Lokalize mide kanserinde en yaygın kullanılan ve küratif olabilecek tek tedavi yöntemi cerrahidir. Tüm hastaların % 30–50'sinde küratif olabilecek cerrahi yapılabilmektedir. Genellikle tümör yeri ve büyüklüğüne göre subtotal veya total gastrektomi ve uygun rekonstrüksiyon yapılmaktadır (Şekil 4). Üst 1/3 bölgenin lezyonlarında subtotal gastrektominin morbidite ve mortalitesi total gastrektomiden daha yüksek olduğu için total gastrektomi, alt 2/3 bölgenin lezyonlarında ise subtotal gastrektomi tercih edilmektedir.<sup>(44, 71-77)</sup> Ancak uygulanacak lenf nodu diseksiyonunun yaygınlığı konusunda yerleşmiş bir görüş birliği yoktur. Japonya'da cerrahi sonrası sağkalım oranlarının aynı evredeki Batı ülkeleri oranlarına göre yüksek olmasının yapılan yaygın lenf nodu diseksiyonlarına (D2 veya D3) bağlanmasına ve retrospektif çalışmalar bu görüşü desteklemesine rağmen, Batı ülkelerinde yapılan küçük hasta sayılı çalışmalarda yaygın lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma katkısı gösterilememiştir.<sup>(78-85)</sup> Bu konudaki büyük ölçekli çok merkezli çalışmalar devam etmektedir.<sup>(86, 87)</sup> D1 rezeksiyonuna göre D2 rezeksiyonun mortalitesinin bazı çalışmalarda yüksek (% 4'e karşılık % 10) bulunması nedeni ile yaygın lenf nodu diseksiyonu halen Batı ülkelerinde rutin olarak kullanılmamaktadır.<sup>(86)</sup>



Şekil 4. Gastrektomi sonrası rekonstrüksiyon yöntemleri<sup>(2)</sup>

Dalakta tümör invazyonu yok ise veya tümör dalağa çok yakın değil ise profilaktik splenektomi postoperatif komplikasyonlar daha yüksek oranda görüldüğü ve mortalite yükseldiği için önerilmemektedir.<sup>(88, 89)</sup>

Erken mide kanserinde özellikle Japonya'da giderek artan oranda endoskopik mukozal rezeksiyon kullanıldığı bildirilmektedir.<sup>(90-94)</sup> Endoskopik cerrahi yapılabilmesi için tümörün mukozaya sınırlı olduğunun endoskopik ultrasonografi ile gösterilmesi ve bunun histolojik olarak doğrulanması gereklidir.<sup>(94)</sup> Bunun yanında iyi differansiye, tip I ve Ia T1N0M0, çapı 20 mm'den küçük veya ülseratif olmayan tip IIc T1N0M0, çapı 10 mm'den küçük tümörlerde uygulanması önerilmektedir.<sup>(95, 96)</sup> Bu tümörlerde lenf nodu metastazı oranı düşük (% 1.7) olduğu için endoskopik cerrahi sonrası şifa şansı yüksektir.<sup>(47)</sup>

Intraoperatif bulgulara göre veya ilerlemiş mide kanserli hastalarda palyatif amaçla da cerrahi yapılabilir. İleri evre mide kanserlerinde sağkalım iyi olmadığı için yapılacak cerrahi girişim hastanın semptomatik iyileşmesine katkıda bulunurken, morbiditesini artırmamalı ve uzun süre hospitalizasyon gerektirmemelidir.

Palyatif cerrahi en sık ağrı, kanama, bulantı-kusma, disfaji veya obstrüksiyon nedeni ile yapılmaktadır ve en sık uygulanan cerrahi işlemler intestinal "by-pass" (gastrojejunostomi) veya total ya da subtotal gastrektomidir. En sık görülen fatal komplikasyon anastomoz kaçağıdır.<sup>(97)</sup>

Semptomatik, ilerlemiş mide kanserli seçilmiş hastalarda primer hastalığın rezeksiyonu, makroskobik rezidü kalsa bile, kabul edilebilir bir morbidite ve mortalite ile semptomatik düzelme sağlamaktadır.

### ***Radyoterapi***

Mide kanserinde radyoterapinin yeri sınırlıdır. Az sayıda çalışmada tek başına, cerrahi sonrası adjuvan olarak veya kemoterapi ile kombine olarak radyoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunluğunda sağkalımda bir avantaj gösterilemezken, lokal nüks oranlarında azalmalar bildirilmiştir.<sup>(97-103)</sup>

Radyoterapi ile eş zamanlı olarak, 10-15 mg/kg/gün dozlarında radyoterapinin ilk 3 günü uygulanan 5-fluorourasilin, radyoterapinin etkisini artırdığı bildirilmektedir. Diğer kemoterapötiklerde ise böyle bir etki gösterilememiştir.<sup>(99-105)</sup> Anatomik olarak spinal kord, böbrekler, ince bağırsaklar ve karaciğer gibi radyoterapiye duyarlı olan ve teknik olarak

tedavi alanından uzaklaştırılamayan dokuların bulunması, midenin kendisinin de radyoterapiye duyarlı olması ve yüksek dozların önemli oranda ülserasyon ve kanamaya neden olabilmesi nedeni ile 4500-5000 cGy'den yüksek dozlara çıkılamamaktadır.

Özellikle Japonya'da yapılan çalışmalarda, intraoperatif tek doz yüksek enerjili elektron ışınlamasının yararlı olduğu gösterilmişse de, ABD'de yapılan çalışmalarda bu doğrulanamamıştır.<sup>(106, 107)</sup>

Mide kanserinde radyoterapinin palyatif kullanımını değerlendiren çalışma bulunmamakla birlikte, tümöre bağlı kanama ve ağrının kontrolünde radyoterapinin etkili olabildiğini gösteren az sayıda yayın bulunmaktadır.<sup>(1)</sup>

### *İmmünoterapi*

Biyolojik düzenleyicilerin mide kanserinde sağkalımı etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Randomize bir çalışmada oral kullanılan simetidininin mide kanserli hastalarda sağkalımı olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.<sup>(108)</sup> Bu etkinin simetidininin immün stimulan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Japon ve Koreli araştırmacılar tarafından *Coriolus versicolor*'dan elde edilen ve etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış proteine bağlı bir polisakkarid olan PSK (Krestin), *Nocardia rubra* hücre duvarı iskeleti ekstraktı (N-CWS) ve bir *Streptococcus pyogenes* preparatı olan OK432 (Picibanil) de kullanılmıştır.<sup>(109-112)</sup> Bu çalışmalarda hastalara bu maddelerle birlikte kemoterapi de verilmiştir ve bu maddelerin kullanıldığı hastalarda prognozda anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir. Levamizol ve BCG aşısı ile de az sayıda hasta üzerinde çalışmalar yapılmış ve genellikle benzer şekilde prognoz üzerine iyi yönde etkileri olduğu bulunmuştur.<sup>(113-115)</sup> Bu bulgular, kemoterapiye bir immünoterapötik ajan eklenmesinin lokal ilerlemiş mide kanseri tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.



## ***Kemoterapi***

### ***Neoadjuvan ve adjuvan tedavi***

Mide kanserinde neoadjuvan tedavinin yerini araştıran çok sayıda faz-II çalışma mevcuttur.<sup>(1)</sup> Bunların bazılarında preoperatif ve postoperatif sistemik tedavi verilirken, bazılarında ise postoperatif dönemde intraperitoneal tedavi verilmiştir. Bu tedavilere bağlı morbidite ve mortalite artışı olduğunu düşündürecek bulgu olmadığı için faz-III çalışmalar başlatılmıştır. Neoadjuvan tedavinin yeri ancak bu çalışmalar sonuçlandıktan sonra belirlenebilecektir.

Küratif olabilecek cerrahi sonrası randomize adjuvan tedavilerin yerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, genellikle yeterli sayıda hasta üzerinde yapılmamış olan bu çalışmalarda, postoperatif sistemik adjuvan kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Bu konuda çok sayıda hasta alınması planlanan faz-III çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların bazılarında neoadjuvan tedavi ve postoperatif dönemde de adjuvan intraperitoneal tedavi verilmektedir.

Japonya ve Kore'de az sayıda hasta üzerinde yapılmış çalışmalar adjuvan kemoimmünoterapinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>(110-113)</sup>

### ***Rejiyonel kemoterapi***

Mide kanserinde cerrahi öncesi tümörün küçültülmesi amacıyla ya da ileri evre hastalıkta kullanılan rejiyonel kemoterapinin başarılı olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur.<sup>(117-122)</sup>

İntestinal tip mide kanserinde peritoneal nüks sık görüldüğü için intraperitoneal tedavi önemli bir araştırma alanıdır. Bu amaçla en çok sisplatin, mitomisin-C ve bu ilaçlarla veya izotonik sodyum klorür solüsyonu ile intraperitoneal hipertermik lavaj kullanılmaktadır.<sup>(118-123)</sup> Bunların dışında tek başlarına veya değişik kombinasyonlarda floksuridin, etoposid, tümör nekroz faktörü, interferon beta, sisplatinle birlikte sodyum tiyosülfat da kullanılmıştır.<sup>(122-125)</sup> Ancak intraperitoneal tedavinin etkinliği, tedavi için hasta seçim kriterleri ve tedavi ile ilgili prognostik faktörler henüz belirlenememiştir. Ayrıca



rejyonel tedavide kullanılan ilaçların sistemik tedavide de etkili olabilmeleri nedeni ile sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir.<sup>(117-125)</sup>

Özellikle performans durumu iyi, çok sayıda hematojen karaciğer metastazı olan hastalarda hepatik arterden infüzyon kemoterapisi kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan kemoterapötikler ise 5-fluorourasil, adriamisin, mitomisin-C, sisplatin, etoposid ve BCNU'dur. Arteriyel tedavi sırasında komşu normal dokudaki arterlerde vazokonstriksiyona neden olarak tümörün kan akımını ve böylece kemoterapinin etkinliğini artıracığı düşüncesi ile anjiotensin de kullanılmaktadır. Tümöre bağlı kanamada, cerrahiye uygun olmayan hastalarda sklerozan ajanlar başarı ile kullanılabilmektedir. Cerrahi yapılamayan ve yaşam beklentisi uzun olmayan hastalarda proksimal lezyonlara bağlı obstrüksiyonlarda genişleyebilen stentle palyasyon sağlanabilmektedir<sup>(2)</sup>

### ***Palyatif kemoterapi***

#### **Tek ajan**

Mide kanseri gastrointestinal sistem kanserleri içinde kemoterapiye en duyarlı kanser olarak kabul edilmesine rağmen, tek ajan kemoterapötiklere yanıt oranı genellikle düşüktür (Tablo 7).

Az sayıda hasta ile yapılmış faz-II çalışmalarda karboplatin, idarubisin, mitoksantron, vinkristin, paklitaksel, tiyoguanin, kamptotesin, siklofosfamid, aktinomisin ve gemesitabin ile % 10'dan düşük yanıt alındığı veya hiç yanıt alınamadığı bildirilmiştir.

Tek ilaçla tam remisyon, en etkili ajanlarla bile çok nadirdir. Yanıtlar genellikle kısa sürelidir ve sağkalıma etkili olduğu gösterilememiştir.

#### **Kombinasyon kemoterapisi**

Mide kanserinde etkili ilaçlarla daha etkili ilaç kombinasyonları geliştirebilmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu kombinasyonlar genellikle en etkili ilaçlar olarak bilinen 5-fluorourasil, doksorubisin, sisplatin ve mitomisin-C'yi içeren kombinasyonlardır. Faz-II çalışmalarda bu ilaçların değişik dozlardaki ve uygulama şekillerindeki

kombinasyonları ile % 30-50'ye varan yanıt oranları elde edilebildiği, en basit ve en eski kombinasyon olan 5-florourasil+folinik asit tedavisi ile % 31 yanıt alındığı bildirilmiştir (Tablo 8).<sup>(126-128)</sup>

**Tablo 7.** Mide kanserinde etkili olduğu bildirilen bazı tek ajan kemoterapötiklere yanıt oranları.<sup>(1-3)</sup>

İlaç	Yanıt oranı (%)
5-florourasil (kısa infüzyonla)	21
5-florourasil (devamlı infüzyon)	13
Ftorafur	22
UFT	27
Dokсорubisin	25
Epirubisin	22-36
Mitomisin C	30
Sisplatin	19-22
Etoposid	13
Metotreksat	11
Trimetotreksat	19
Metkloreタミン	13
BCNU	17
Hidroksiüre	19
Dakarbazin	13
Taksoter	14

5-Florourasil, dokсорubisin ve mitomisin-C'den oluşan FAM kombinasyonu 1974'de kullanılmaya başlanmış ve ilk sonuçları 1980'de yayınlanmıştır. Değişik dozların kullanıldığı çalışmalarda benzer şekilde ortalama % 30'larda parsiyel yanıt, % 2 civarında tam yanıt elde edilmiştir ve ortalama remisyon süresi 5-10 aydır.<sup>(129-132)</sup>

Bir faz III çalışmada FAM, 5-florourasil ve 5-florourasil + dokсорubisin ile karşılaştırılmış ve 3 tedavi kolu arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8.** İleri evre mide kanserinde kombinasyon kemoterapi şemalarından bazıları ile yapılmış faz II ve faz III çalışmalar ve yanıt oranları

İlaçlar	Değerlendirilebilir hasta sayısı	Yanıt oranı (%)	% 95 güven aralığı	Medyan sağkalım (ay)
<i>Faz II çalışmalar</i>				
5FU + doxo + mito (FAM) <sup>(132)</sup>	656	50	27 – 55	6 – 9+
FAM varyantları <sup>(132)</sup>	310	28	23 – 33	
5FU + dokso + CDDP (FAP) <sup>(132-134)</sup>	234	34	28 – 40	6 – 13
5FU + epi + CDDP <sup>(135-136)</sup>	66	44	32 – 56	Belirtilmemiş
Etop + CDDP <sup>(137)</sup>	79	18	9 – 26	4.5
Etop + dokso + CDDP (EAP) <sup>(138-141)</sup>	175	53	39 – 67	11
Etop + dokso + CDDP (EAP) <sup>(142)</sup>	47	40		7
5FU + dokso + mtx (FAMtx) <sup>(143)</sup>	364	41	36 – 46	3.5 – 10.5
5FU + etop + FA (ELF) <sup>(144)</sup>	51	53	39 – 67	11
5FU+FA (yüksek doz) <sup>(127, 128)</sup>	52	31	3 – 32	5.5
<i>Faz III çalışmalar</i>				
5FU <sup>(132)</sup>	51	18	7-28	7 (NS)
5FU + dokso	49	27	14-39	7
FAM	51	38	24-51	7
5FU + CDDP <sup>(145)</sup>	103	51		9 (NS)
FAM	98	25		7
5FU	94	26		7.5
Etop + epi + CDDP (EEP) <sup>(146)</sup>	64	20		6 (NS)
5FU + epi + CDDP (FEP)	67	15		5

NS: Anlamlı fark yok, 5FU: 5-Florourasil, FA: Folinik asit, dokso: Doksorubisin, mito: Mitomisin-C, CDDP: sisplatin, epi: Epirubisin, mtx: Metotreksat, etop: Etoposid

Sisplatin'in 5-florourasil ile invitro sinerjisi ve mide kanserinde tek başına yüksek etkinliği nedeni ile FAM'daki mitomisin-C ile değiştirilerek FAP (5-florourasil,

doksorubisin ve sisplatin) şemaları oluşturulmuştur. Değişik FAP şemalarının kümülatif genel yanıt oranı % 34, tam yanıt oranı % 5 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Diğer tedavi şemaları ile karşılaştırmalı çalışma bulunmamakla birlikte 5-florourasil + sisplatin'in FAM ve 5-florourasil ile karşılaştırıldığı 3 kollu bir çalışmada yanıt oranları (sırası ile % 51, % 25 ve % 26) ve progresyonsuz yaşam süresi 5-florourasil + sisplatin için diğer tedavi kollarına göre daha iyi bulunmuşsa da, sağkalımda anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Doksorubisinli şemalarda, doksorubisin yerine epirubisin kullanılmasının benzer şekilde yanıt oranlarını artırdığını bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, henüz sağkalımı artırdığı gösterilememiştir.

Sisplatin'in etoposid ile sinerjik etki göstermesi ve çoklu ilaç direncinde etkili olabilmesi nedeni ile pek çok tümörde olduğu gibi mide kanserinde de, birlikte veya doksorubisinin eklenmesi ile üçlü kombinasyon şeklinde (EAP) kullanılmıştır. EAP kombinasyonlarında % 20 ile % 72 arasında (ortalama % 50'lerde) yanıt oranları bildirilmiştir (Tablo 8). Ancak özellikle yaşlı hastalarda bu kombinasyonun toksisitesi ve toksisiteye bağlı ölüm oranları yüksek bulunmuştur.

Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda toksisitesinin daha düşük ve etkilerinin sinerjik olacağı düşüncesi ile etoposid + 5-florourasil + folinik asitten oluşan ELF kombinasyonu geliştirilmiştir. ELF tedavisinin özellikle 65 yaşından büyük ve kalp hastalığı bulunan riskli hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve EAP tedavisine benzer oranda, % 53'lük yanıt oranı bildirilmiştir (Tablo 8).

## İlaç Seçimi

İlerlemiş mide kanserinde kemoterapinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır (Tablo 9). Bu çalışmalarda genellikle ELF veya FAMtx'den oluşan kombinasyon tedavileri ile en iyi destek tedavisi karşılaştırılmış ve kemoterapi alan gruplarda anlamlı sağkalım avantajı bulunduğu için çalışmalar genellikle planlanandan önce sonuçlandırılmıştır.<sup>(1, 147)</sup>

**Tablo 9.** Mide kanserinde kemoterapi ile en iyi destek tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalardan bazıları<sup>(147)</sup>

Tedavi şeması	Hasta sayısı	Medyan sağkalım (ay)	Sağkalım oranı	
			1 yıllık	2 yıllık
FAMtx	30	10	40	6
Destek tedavisi	10	3	10	0
FEMtx	17	12		
Destek tedavisi	19	3		
E(toposid)LF	10	10		
Destek tedavisi	8	4		
E(pirubisin)LF	52	10.2	34.6	9.6
Destek tedavisi	51	5	7.8	0

Genel olarak yeni geliştirilen kemoterapi protokolleri ile tek merkezde yapılan faz-II çalışmaların sonuçları, aynı ilaçlarla yapılan çok merkezli faz-III çalışmaların sonuçlarından daha iyi çıkmaktadır. Randomize çalışma yapıldığında tek ajan kemoterapilerle (genellikle 5-florourasil) kombinasyonlar arasında anlamlı sağkalım farkı tespit edilememektedir (Tablo 8)<sup>(132, 146)</sup>

İlerlemiş mide kanserli, performansı iyi olan, eşzamanlı ciddi hastalığı bulunmayan ve kemoterapi için istekli hastaların araştırma çalışmalarına alınarak kemoterapi verilmesi önerilmektedir.<sup>(3)</sup>

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda CAV (siklofosfamid + doksorubisin + vinkristinden) kemoterapisinin EP (sisplatin + etoposid) tedavisine direnç geliştiğinde kullanılması durumunda ilk sıra kullanımına göre yanıt oranlarının yarıya indiği bildirilmektedir.<sup>(148)</sup> Mide kanserinde ise ikinci sıra tedavilere yanıt oranları ve tedavilerin verilme sıralarının yanıt oranlarını etkileyip etkilemediği konusunda çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, ilerlemiş mide kanserinde kullanılan 5-florourasil + folinik asit (5FU+FA) tedavisi ile EAP tedavisinin birinci ve ikinci sıra kullanımlarındaki yanıt oranlarını belirlemek ve tedavi sıralamasının sağkalımı etkileyip etkilemediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Eylül 1997 – Aralık 1998 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine başvuran mide adenokanserli hastalardan aşağıdaki ölçütlere uyan hastalar çalışmaya alındı.

#### *Araştırmaya Alınma Ölçütleri*

- Yeni tanı almış, lokal ilerlemiş veya metastatik hastalık nedeni ile opere edilemeyen ya da daha önce opere edildikten sonra nüks gelişmiş mide adenokanseri tanısı almış olmak,
- Sözel veya yazılı bilgilendirilmiş onay vermek,
- Yaş > 18 ve < 70 olmak,
- Performans durumu < 3 (ECOG) olmak,
- Önceden kemoterapi, radyoterapi veya hormon tedavisi almamış olmak,
- Kemik iliği rezervi yeterli olmak (mutlak nötrofil sayısı > 1500/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı >100.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin >10 g/dl),
- Böbrek fonksiyonları normal olmak (BUN ve kreatinin normal düzeylerde), karaciğer fonksiyonları (ALT , AST, alkalen fosfataz, bilirubin) < 1.5 x normalin üst sınırı olmak,
- Mide adenokanseri dışında malignite öyküsü olmamak (tedavi edilmiş bazal hücreli cilt kanseri veya in situ serviks kanseri dışında).

### *Araştırmaya Alınmama Ölçütleri*

- Gebelik, laktasyon döneminde olmak,
- Ciddi sistemik, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmak,
- Aktif kontrolsüz enfeksiyonu olmak
- Konjestif kalp yetmezliği, karasız anjina pectoris, kontrolsüz hipertansiyonu veya aritmileri olmak,
- Stabil olmayan peptik ülser, diabetes mellitus veya diğer kortikosteroid kontrendikasyonu bulunmak,
- Eş zamanlı steroid tedavisi almak (antiemetik amaç dışında).

### **Tedavi Protokolü**

Araştırmaya alınması uygun görülen hastaların bilgilendirilmiş onayı alındıktan sonra tablo 10'da gösterilen dozlarda EAP veya 5FU+FA tedavilerinden birine randomize edildiler. Tedavinin gecikmesine neden olacak hematolojik toksisite olmaması durumunda EAP tedavisi 3 haftada bir, 5FU+FA tedavisi 4 haftada bir tekrarlandı. Semptomatik asiti olan hastalardan EAP alanlara EAP protokolündeki sisplatin dozu, 5FU+FA alanlara ek olarak 100 mg sisplatin intraperitoneal olarak verildi.

Tedaviye yanıt stabil hastalık (yanıt tanımları tablo 11'de gösterilmiştir) veya daha iyi olduğu sürece, en fazla 6 kür devam edildi. Altı kür sonunda stabil hastalığı olan hastalar 4 haftada bir izleme alındı ve progresyon gelişince; tedavi sırasında progresyon gösteren hastalar da bir sonraki tedavi tarihinde diğer tedavi protokolüne alındı. Bu şekilde "crossover" yapılan hastalar da aynı şekilde izlendi ve stabil olanlar 6 kür sonunda semptomatik tedavi ile izleme alındı. Progresyon olduğunda, performans durumu uygun ise başka kemoterapi protokolleri uygulandı.

**Tablo 10.** Araştırmada kullanılan protokollerdeki ilaç dozları

Tedavi şeması	Uygulama şekli
<b>EAP (3 haftada bir)</b>	
Etoposid	100 mg / m <sup>2</sup> , 3 gün üstüste İV
Doksorubisin	40 mg/m <sup>2</sup> , 1 gün İV
Sisplatin	60 mg/m <sup>2</sup> , 1 gün İV
<b>5FU+FA (4 haftada bir)</b>	
5-Florourasil	450 mg /m <sup>2</sup> , 5 gün üstüste İV puşe
Folinik asit	20 mg/m <sup>2</sup> , 5 gün üstüste, 5FU'dan ½ saat önce İV

## Hastaların İzlemi

### Yapılan Klinik ve Laboratuvar Testleri

#### Tedavi öncesi (tedaviye başlanmadan önceki bir hafta içinde)

- Anamnez ve tam fizik inceleme
- Abdominal bilgisayarlı tomografi veya abdominal ultrasonografi
- Akciğer grafisi
- Tam kan sayımı
- Biyokimya (açlık kan şekeri, ALT, AST, alkalen fosfataz, total protein, albumin, total bilirubin, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum)
- Gerekli durumlarda periferik yayma ve ek biyokimyasal tetkikler, idrar tetkikleri ve diğer tetkikler (kemik sintigrafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve benzerleri)

#### Tedavi sırasında (her tedaviden önceki 3 gün içinde)

- Anamnez ve tam fizik inceleme, toksisite değerlendirmesi (NCI önerilerine göre derecelendirildi)<sup>(149)</sup>
- Tam kan sayımı
- Biyokimya (açlık kan şekeri, ALT, AST, alkalen fosfataz, total protein, albumin, total bilirubin, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum)



- Gerekli durumlarda periferik yayma ve ek biyokimyasal tetkikler, idrar tetkikleri ve diğer tetkikler (kemik sintigrafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi)

#### **Araştırmaya Alındıktan Sonra Araştırmadan Çıkarılma**

Hastalara araştırma protokolüne uymayan bir kemoterapi verilmesi durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldılar

#### **Yanıt Değerlendirmesi İçin Yapılan Klinik ve Laboratuvar Testleri**

- Her kür sonunda subjektif yanıt değerlendirilmesi
- Her kür sonunda yapılan fizik inceleme ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilebiliyorsa objektif yanıt değerlendirilmesi
- İki kürde bir abdominal bilgisayarlı tomografi veya abdominal ultrasonografi ile objektif yanıt değerlendirilmesi

Objektif ve subjektif yanıtlar tablo 11’de gösterildiği şekilde gruplandırıldı.

**Tablo 11. Yanıt değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler**

<b>Objektif yanıt değerlendirilmesi</b>	
Progresif hastalık (PH)	Ölçülebilen lezyon boyutlarında % 25’den fazla artış olması veya yeni lezyon ortaya çıkması
Stabil hastalık (SH)	Ölçülebilen lezyon boyutlarında % 50’den az küçülme veya % 25’den az büyüme olması ve yeni lezyon ortaya çıkmaması
Parsiyel remisyon (PR)	Ölçülebilen lezyon boyutlarında % 50’den fazla küçülme ve yeni lezyon ortaya çıkmaması
Tam remisyon (TR)	Ölçülebilen lezyonların tümüyle kaybolması ve 1 ay devam etmesi
<b>Subjektif yanıt değerlendirilmesi</b>	
Var	Hastalık semptomlarında azalma veya kaybolma
Yok	Hastalık semptomlarında değişiklik olmaması veya artış

## Toksisite ve Doz Ayarlamaları

Hemogloblin değerinin düşmesi, nötropenik ateş, trombositopeni, mukozit gibi hastalıkla veya tedaviyle ilgili komplikasyonlarda ayaktan ve gerektiğinde hastaneye yatırılarak destek tedavisi verildi. Nötropeni (lökosit sayısı < 2000), trombositopeni (trombosit sayısı < 100 000) veya nötropenik ateş durumlarında tedavi geciktirildi ve tablo 12’de gösterildiği şekilde doz ayarlamaları yapıldı.

**Tablo 12.** Toksisite durumunda planlanan doz ayarlamaları

Toksiste	Doz Ayarlaması												
Greyd 3-4 nötropeni veya febril nötropeni	Hastalar febril nötropeni için hastaneye yatırılarak tedavi edilecek, nötropeni düzelene kadar tedavi geciktirilecek ve sonraki kürlerde % 20 doz azaltılacak												
Greyd 3-4 trombositopeni	Trombosit sayısı < 20 000 olduğunda trombosit suspansiyonu desteği yapılacak ve sonraki kürlerde % 20 doz azaltılacak												
Diyare ve/veya bulantı/kusma	Yeterli premedikasyon ve tedaviye rağmen diyare ve/veya bulantı kusma > greyd 2 olarak devam ederse % 20 doz azaltılacak												
Stomatit	Hastalara, stomatit derecesine göre bikarbonatlı ağız bakımı ve nistatin suspansiyon (greyd=1) veya flukonazol tb (greyd >1) tedavisi verilecek ve greyd 3 – 4 stomatit olması durumunda sonraki kürlerde % 20 doz azaltılacak												
Periferik nöropati	Greyd 2 periferik nöropati durumunda sisplatin dozu sonraki kürlerde % 20 azaltılacak. Greyd 3 nöropati durumunda hasta protokolden çıkarılacak												
Karaciğer fonksiyonları	<table><tr><th>ALT/AST</th><th>ALP</th><th></th></tr><tr><td>&gt; 2.5 xN – &lt; 5xN</td><td>&lt; 2.5xN</td><td>doksorubisin dozu %20 azaltılacak</td></tr><tr><td>&gt; 1.5 xN – &lt; 5xN</td><td>&gt; 2.5xN – &lt; 5xN</td><td>doksorubisin dozu %20 azaltılacak</td></tr><tr><td>&gt; 5xN veya</td><td>&gt; 5xN</td><td>tedavi maksimum 2 hafta geciktirilecek ve düşme olmaz ise çalışmadan çıkarılacak</td></tr></table>	ALT/AST	ALP		> 2.5 xN – < 5xN	< 2.5xN	doksorubisin dozu %20 azaltılacak	> 1.5 xN – < 5xN	> 2.5xN – < 5xN	doksorubisin dozu %20 azaltılacak	> 5xN veya	> 5xN	tedavi maksimum 2 hafta geciktirilecek ve düşme olmaz ise çalışmadan çıkarılacak
ALT/AST	ALP												
> 2.5 xN – < 5xN	< 2.5xN	doksorubisin dozu %20 azaltılacak											
> 1.5 xN – < 5xN	> 2.5xN – < 5xN	doksorubisin dozu %20 azaltılacak											
> 5xN veya	> 5xN	tedavi maksimum 2 hafta geciktirilecek ve düşme olmaz ise çalışmadan çıkarılacak											
Böbrek fonksiyonları	EAP kolunda “BUN, kreatinin > Normal” olur ise hasta çalışmadan çıkarılacak												

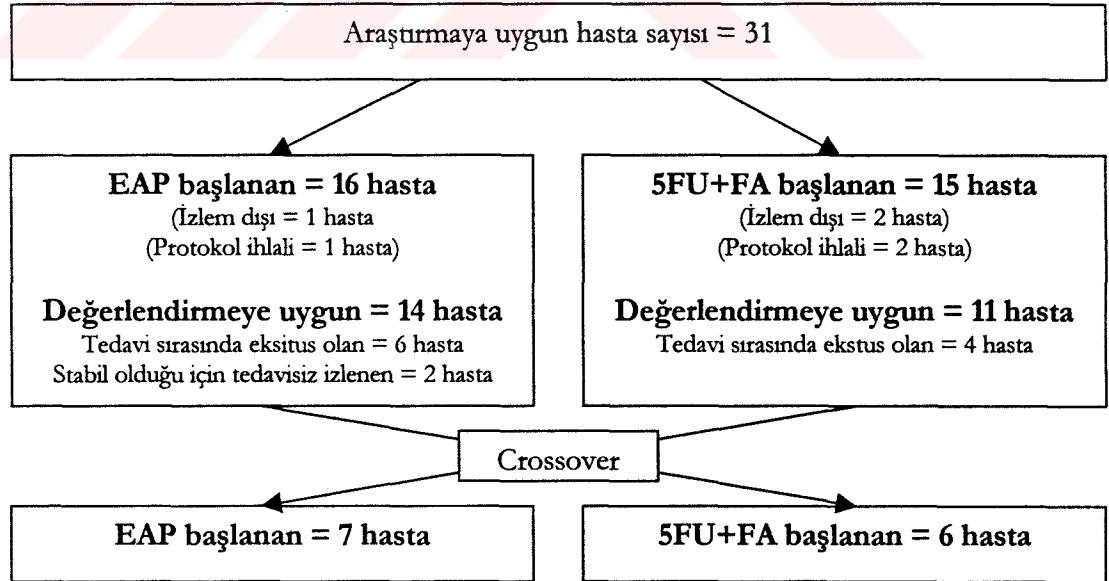
## İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonunda hastalara ilk sıra verilen tedaviye göre tedavi yanıtları, yanıt süreleri, sağkalım oran ve süreleri, sağkalıma tedavinin ve diğer faktörlerin etkileri değerlendirildi. Bu amaçla SPSS for Windows istatistik yazılımı ile, Mann-Whitney U testi, ki-kare testi ve log-rank testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Eylül 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında kliniğimize başvuran hastalardan araştırmaya girme ölçütlerine uygun olan 31 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastalardan 16'sı EAP, 15'i 5FU+FA koluna randomize edildi.

EAP kolunda 1 hasta düzensiz izlem nedeni ile, 1 hastaya protokole uymayan kemoterapi verildiği için, 5FU+FA kolunda 2 hasta düzensiz izlem nedeni ile, 2 hastaya protokole uymayan kemoterapi verildiği için çalışmadan çıkarıldı. Birinci sıra tedavi olarak EAP alan 14 hasta, 5FU+FA alan 11 hasta tedaviyi değendirilebilir olarak tamamladı. İlk tedavi olarak EAP başlanan hastalardan 6'sında, 5FU+FA başlanan hastalardan 7'sinde diğer tedaviye geçildi (Şekil 5).



Şekil 5. Araştırmadaki tedavi uygulamasının şematik gösterimi

Hastaların demografik özelliklerinin gösterildiği tablo 13’de görüldüğü gibi değerlendirilebilir 25 hastanın 16’sı erkek, 9’u kadın, yaş ortalaması  $56.5 \pm 10.2$  yıl (33 – 69 arasında) idi. EAP ve 5FU+FA tedavisi alan gruplar arasında yaş, cinsiyet, mide kanseri için opere edilme durumu, tanı ile tedavi arasında geçen süre, tedavi sonunda diğer tedaviye geçiş oranı ve birinci ve ikinci sıra tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hastaların tedavi başlangıcındaki performans durumları arasında da istatistiksel fark yoktu, ancak p değeri sınırda idi ( $p=0.056$ ).

**Tablo 13.** Araştırma sonunda değerlendirilebilir hastaların demografik özellikleri ve aldıkları tedaviler ile ilgili bulgular

Parametre	Tüm hastalar (n = 25)	İlk tedaviye göre		p değeri
		EAP grubu (n = 14)	5FU+FA grubu (n = 11)	
Yaş (ortalama yıl $\pm$ SD)	$56.5 \pm 10.2$	$57.1 \pm 9.6$	$53.7 \pm 10.8$	0.351
Cinsiyet E / K (%)	16 / 9 (64/36)	8 / 6 (57 / 43)	8 / 3 (73 / 27)	0.677
Tedavi başlangıcındaki performans durumu (%)				
PS = 1	19 (76)	13 (93)	6 (55)	0.056
PS = 2	6 (24)	1 (7)	5 (45)	
Tanı (nüks) – tedavi arasında geçen süre (ortalama gün $\pm$ SD)	$25.1 \pm 15.6$	$23.7 \pm 7.1$	$26.8 \pm 22.6$	0.207
Opere edilmiş hasta sayısı (%)				
Palyatif operasyon yapılan	5 (20)	4 (29)	1 (9)	0.477
Küratif operasyon yapılan	2 (8)	2 (14)	0 (0)	
İnoperabil bulunan	2 (8)	1 (7)	1 (9)	
Toplam	9 (36)	7 (50)	2 (18)	0.208
Diğer tedaviye geçen hasta sayısı (%)	13 (52)	6 (43)	7 (64)	0.428
Uygulanan kür sayısı (ortalama $\pm$ SD)				
1. sıra tedavi	$3.5 \pm 1.7$	$3.8 \pm 1.7$	$3.2 \pm 1.2$	0.317
2. sıra tedavi	$3.2 \pm 1.4$	$3.1 \pm 1.6$	$3.3 \pm 1.7$	0.824
Tedavi süresi (ortalama gün $\pm$ SD)				
1. sıra tedavi	$96.9 \pm 45.9$	$102.0 \pm 50.6$	$84.6 \pm 54.2$	0.583
2. sıra tedavi	$86.5 \pm 41.6$	$98.7 \pm 43.1$	$76.0 \pm 40.5$	0.204

Hastalara verilen tedaviler ile ilgili bilgiler Tablo 14’de özetlenmiştir. Araştırma protokolündeki tedavilerden sonra progresyon görülen ve genel durumu uygun olan 3 hastaya üçüncü sıra tedavi uygulandı (2 hastaya sisplatin+5FU, 1 hastaya irinotekan).

**Tablo 14.** Araştırma sonunda değerlendirilebilir 25 hastaya uygulanan tedaviler

Tedavi	1. basamak tedavi alan hasta sayısı (%)	Doz redüksiyonu gereken hasta sayısı (%)	Intraperitoneal sisplatin uygulanan hasta sayısı*	2. basamak tedavi alan hasta sayısı (%)	Doz redüksiyonu gereken hasta sayısı (%)	Intraperitoneal sisplatin uygulanan hasta sayısı*
EAP	1 kür	2 (14)	–	1 (14)	–	1
	2 kür	–	–	1 (14)	–	–
	3 kür	5 (36)	1	3 (43)	–	–
	4 kür	2 (14)	–	–	–	–
	5 kür	2 (14)	–	1 (14)	–	–
	6 kür	3 (21)	–	1 (14)	–	–
	Toplam	14	4 (28)	7	1 (14)	1
5FU+FA	1 kür	2 (18)	–	1 (17)	–	–
	2 kür	3 (27)	2	–	–	2
	3 kür	1 (9)	–	2 (33)	–	–
	4 kür	3 (27)	–	3 (50)	–	–
	5 kür	1 (9)	–	–	–	–
	6 kür	1 (9)	–	–	–	–
	Toplam	11	1 (9)	6	3 (50)	2

\* Semptomatik asiti olan hastalardan EAP alanlara EAP protokolündeki sisplatin dozu, 5FU+FA alanlara ek olarak 100 mg sisplatin intraperitoneal olarak verildi.

Tüm tedaviler, hematolojik toksisite nedeniyle ortaya çıkan gecikmeler dışında zamanında verildi. Hiç bir hasta toksisite nedeni ile araştırmadan çıkarılmadı. Birinci sıra EAP tedavisi alan hastalardan dördünde, 5FU+FA alan hastaların birinde, ikinci sıra EAP tedavisi alan hastalardan birinde, 5FU+FA tedavisi alan hastalardan 3’ünde hematolojik toksiste nedeniyle doz redüksiyonu yapıldı (Tablo 14).

Birinci sıra EAP tedavisi verilen 14 hastadan biri (% 7) birinci kür tedavinin üçüncü günü, tümörden kanama ve bu sırada geçirdiği akut myokard infarktüsüne bağlı olarak; 2 hasta (% 14) biri birinci, biri de üçüncü kürden sonra olmak üzere hastalığın hızlı

progresyonu ile sırası ile tedaviden 31 gün ve 69 gün sonra; 1 hasta (% 7) üçüncü kürden sonra hematolojik toksisite ile (trombositopeniye bağlı kanama) eksitus oldu. Hastalardan ikisinde (% 14) palyatif cerrahi işlem yapıldı ve bunlarda 5FU+FA tedavisine geçilemeden hastalık progresyonu ile eksitus oldular. Bir hastaya özefagus stenti takıldı ve bu hastaya 5FU+FA tedavisi verildi.

İkinci sıra EAP tedavisi alan hastalardan biri 1 kür tedaviden sonra hastalık progresi ile eksitus oldu. Toksik ölüm görülmedi. Bir hasta 6 kür tedavi sonunda tam remisyona girdi ve 4 ay sonra nüks oldu. Nükste intraperitoneal sisplatin+devamlı infüzyonla 5FU kullanıldı ve hastalığın ilerlemesi ile eksitus oldu.

Birinci sıra 5FU+FA tedavisi verilen 11 hastadan 4 tanesi (% 36), sırası ile 1, 2, 4 ve 5 kür sonunda, performans durumları uygun olmadığı için EAP tedavisi verilemeden eksitus oldular. Bu hastalarda tedaviye bağlı toksik ölüm ve tedaviden bağımsız ölüm görülmedi ve palyatif cerrahi gerekmedi.

İkinci sıra 5FU+FA tedavisi alan hastalarda toksik ölüm görülmedi.

Tedavilere alınan yanıt sayıları ve oranları Tablo 15'de gösterilmiştir. Birinci sıra tedavide EAP başlanan hastalardan biri birinci kür tedavi sırasında eksitus olduğu için yanıt açısından değerlendirilmedi.

#### **Yanıt oranları**

Birinci sıra tedavi olarak EAP verilen ve yanıt açısından değerlendirilebilir 13 hastanın tedaviye objektif yanıt (TR + PR) oranı % 31 (4 hasta), 5FU+FA verilen 11 hastanın tedaviye objektif yanıt oranı % 27 (3 hasta) idi ve yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=1.000$ , Tablo 15).

İkinci sıra tedavi olarak EAP alan 7 hastanın tedaviye objektif yanıt oranı % 43 (3 hasta) bulunurken, 5FU+FA alan 6 hastada hiçbir objektif yanıt görülmedi. Yanıt oranları arasındaki belirgin farklılığa rağmen, iki grup arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0.192$ , Tablo 15).

**Tablo 15.** Araştırma sonunda değerlendirilebilir 25 hastanın tedavilere yanıtları

		Alınan en iyi yanıt, sayı (%)				
		TR	PR	TR+PR	SH	PH
1. Grup (EAP)	1. basamak EAP (n=13)*	0	4 (31)	4 (31)	5 (38)	4 (30)
	2. basamak 5FU+FA (n=6)	0	0	0	1 (17)	5 (83)
	1. grup toplam tedavi yanıtı (n=13)*	0	4 (31)	4 (31)	5 (38)	4 (30)
2. Grup (5FU+FA)	1. basamak 5FU+FA (n=11)	0	3 (27)	3 (27)	2 (18)	6 (55)
	2. basamak EAP (n=7)	1 (14)	2 (29)	3 (43)	1 (14)	3 (43)
	2. grup toplam tedavi yanıtı (n=11)	1 (14)	5 (45)	6 (55)	1 (14)	4 (36)
EAP	1+2. basamak toplam yanıt (n=20)*	1 (5)	6 (30)	7 (35)	6 (30)	7 (35)
5FU+FA	1+2. basamak toplam yanıt (n=17)	0	3 (18)	3 (18)	3 (18)	11 (65)

\* 1. sıra EAP tedavisi başlanan hastalardan biri, 1. kür tedavi sırasında, tümörden kanama ve akut miyokard infarktüsüne bağlı olarak exitus olduğu için yanıt açısından değerlendirilmedi.

Hastaların tedavilere verdikleri toplam objektif yanıt (TR+PR) oranları birinci sırada aldıkları tedaviye göre karşılaştırıldı. EAP alan ve yanıt açısından değerlendirilebilir 13 hasta için % 31, 5FU+FA alan 11 hasta için % 55 objektif yanıt gözlemlendi. Ancak gruplar arasında genel tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.408$ , Tablo 15).

Tedaviyi aldığı sıraya bakılmaksızın tüm 5FU+FA ve EAP tedavilerine alınan yanıtlar (Tablo 15) TR+PR ve SH+PH şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=1.000$ ).

### Sağkalım süreleri

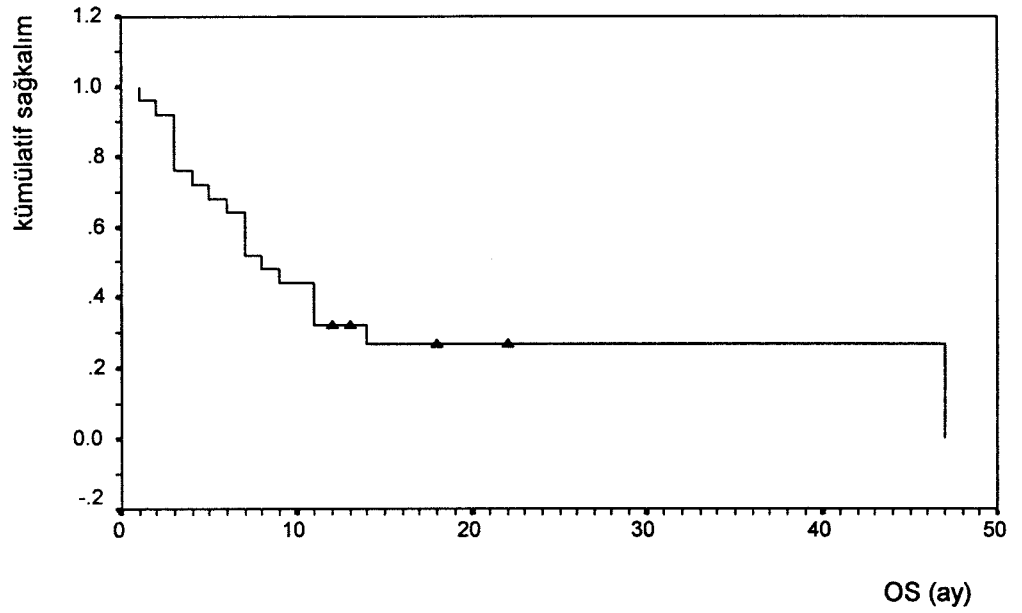
Tüm hastaların medyan sağkalım süresi 8 ay (Şekil 6), birinci sıra tedavi olarak EAP verilen hastaların medyan sağkalım süresi 11 ay, 5FU+FA tedavisi verilen hastaların medyan sağkalım süresi 7 ay idi. Medyan sağkalım süresi açısından iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.321$ , Tablo 16, Şekil 7).

Intraperitoneal siplatin verilen hastalar çıkarılarak yapılan değerlendirmede birinci sıra tedavi olarak EAP başlanan hastaların medyan sağkalım süresi 8 ay, 5FU+FA başlanan hastaların medyan sağkalım süresi 6 ay idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.756$ , Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastaların medyan sağkalım süreleri

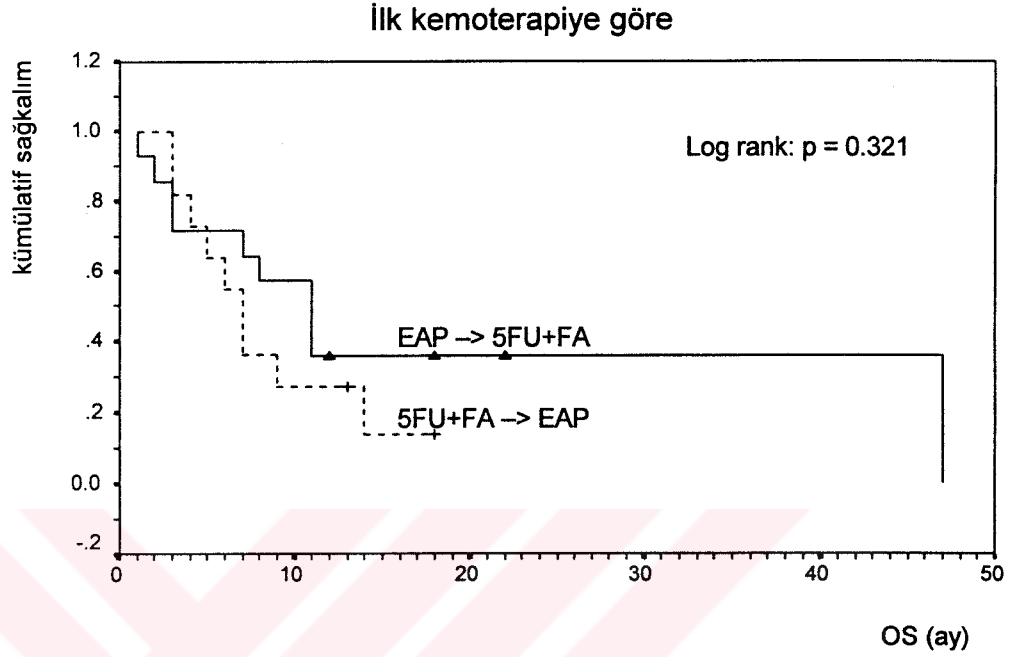
Hasta grubu	Tüm hastalar (ay)	P değeri	Birinci basamak EAP alanlar (ay)	Birinci basamak 5FU+FA alanlar (ay)	P değeri
Tüm hastalar (n=25)	8		11 (n=14)	7 (n=11)	0.321
İntraperitoneal sisplatin verilmeyenler (n=20)	8		8 (n=12)	11 (n=8)	0.756
Crossover yapılanlar (n=13)	11	0.046	11 (n=6)	9 (n=7)	0.317
Crossover yapılmayanlar (n=12)	3		3 (n=8)	3 (n=4)	0.335
Tedavi başlangıcında					
PS = 1 olanlar (n= 19)	11	0.009	11 (n=13)	7 (n=6)	0.770
PS = 2 olanlar (n= 6)	5		1 (n=1)	6 (n=5)	
50 yaşından küçük olanlar (n=6)	11	0.425	11 (n=3)	14 (n=3)	0.305
50 yaşından büyük olanlar (n=19)	7		11 (n=11)	6 (n=8)	
60 yaşından küçük olanlar (n=13)	11	0.245	11 (n=6)	9 (n=7)	0.166
60 yaşından büyük olanlar (n=12)	7		8 (n=8)	6 (n=4)	

**Tüm hastalar**



**Şekil 6.** Tüm hastaların sağkalım eğrisi

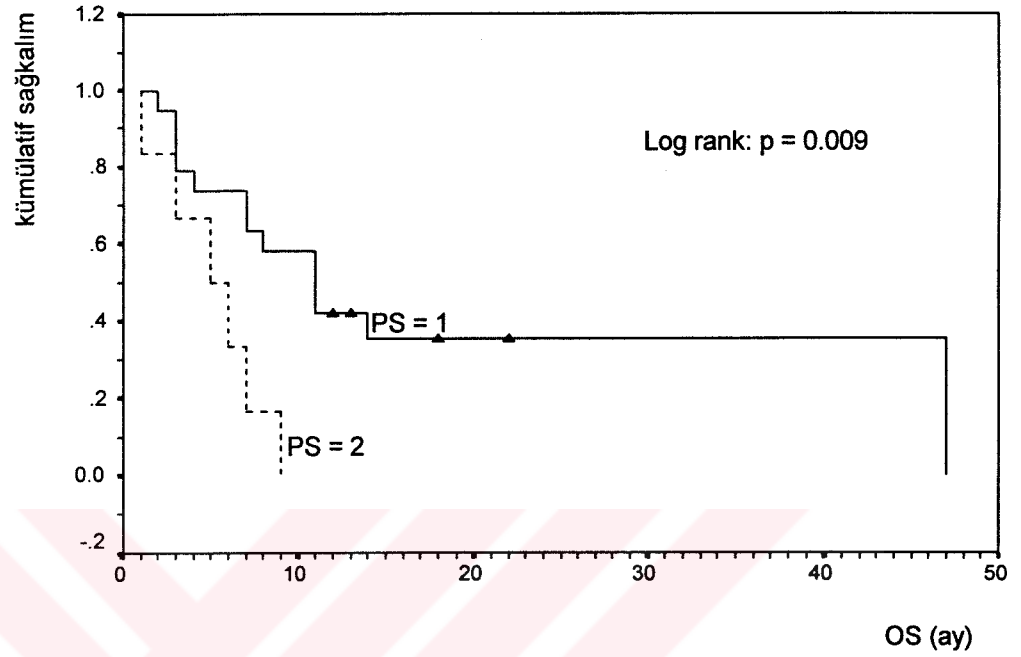




Şekil 7. Birinci sıra tedaviye göre gruplandırılan tüm hastaların sağkalım eğrileri

Hastalar tedavi başlangıcındaki performans durumuna göre karşılaştırıldığında, performans durumu (PS)=1 olan hastaların sağkalım süresi PS=2 olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ( $p=0.009$ , Tablo 16, Şekil 8). Aldıkları ilk sıra tedavi ve performans durumlarına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.770$ , Tablo 16). PS=1 olan hastaların (Tablo 17) aldıkları tedaviye göre sağkalım süreleri birinci sırada EAP alan hasta grubu için 11 ay, 5FU+FA alan hasta grubu için 7 aydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.802$ , Tablo 18, Şekil 9)

Tüm hastalar “crossover” yapılmasına göre sağkalım açısından karşılaştırıldığında, “crossover” yapılan hastaların sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu ( $p=0.046$ , Tablo 16, Şekil 10). “Crossover” yapılan ve yapılmayan hastalar aldıkları ilk sıra tedavi yönünden alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16, “crossover” yapılanlar için  $p=0.317$ , Şekil 11, yapılmayanlar için  $p=0.335$ ).



Şekil 8. Performans durumuna göre tüm hastaların sağkalım eğrileri

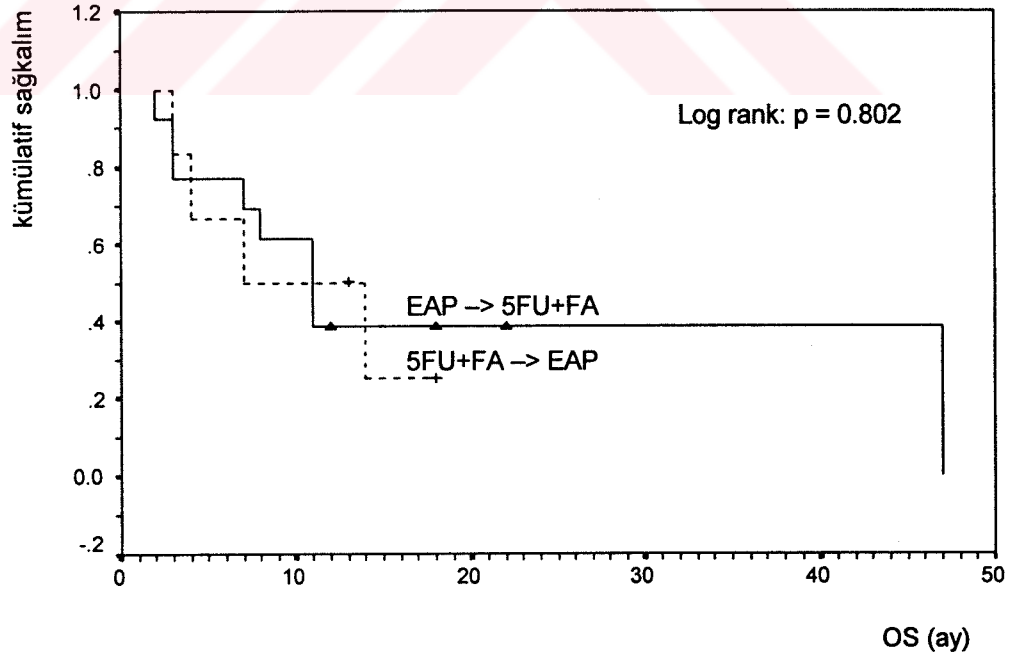
Tablo 17. Araştırma sonunda değerlendirilebilir hastalardan performans durumu (PS) = 1 olanların demografik özellikleri ve aldıkları tedaviler ile ilgili bulgular

Parametre	Tüm hastalar (n = 19)	İlk tedaviye göre		p değeri
		EAP grubu (n = 13)	5FU+FA grubu (n = 6)	
Yaş (ortalama yıl $\pm$ SD)	56.0 $\pm$ 10.7	57.5 $\pm$ 9.9	52.8 $\pm$ 12.8	0.312
Cinsiyet E / K (%)	11 / 8 (58/42)	7 / 6 (54 / 46)	4 / 2 (67 / 33)	1.000
Tanı (nüks) – tedavi arasında geçen süre (ortalama gün $\pm$ SD)	26.4 $\pm$ 13.9	24.6 $\pm$ 6.5	30.2 $\pm$ 23.8	0.537
Diğer tedaviye geçen hasta sayısı (%)	9 (47)	6 (46)	3 (50)	1.000
Uygulanan kür sayısı (ortalama $\pm$ SD)				
1. sıra tedavi	3.7 $\pm$ 1.6	4.0 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 1.5	0.228
2. sıra tedavi	3.6 $\pm$ 1.5	3.2 $\pm$ 1.2	4.3 $\pm$ 2.1	0.291
Tedavi süresi (ortalama gün $\pm$ SD )				
1. sıra tedavi	101.4 $\pm$ 46.2	106.6 $\pm$ 49.5	90.0 $\pm$ 39.6	0.379
2. sıra tedavi	99.1 $\pm$ 42.0	98.7 $\pm$ 43.1	100.0 $\pm$ 49.1	1.000

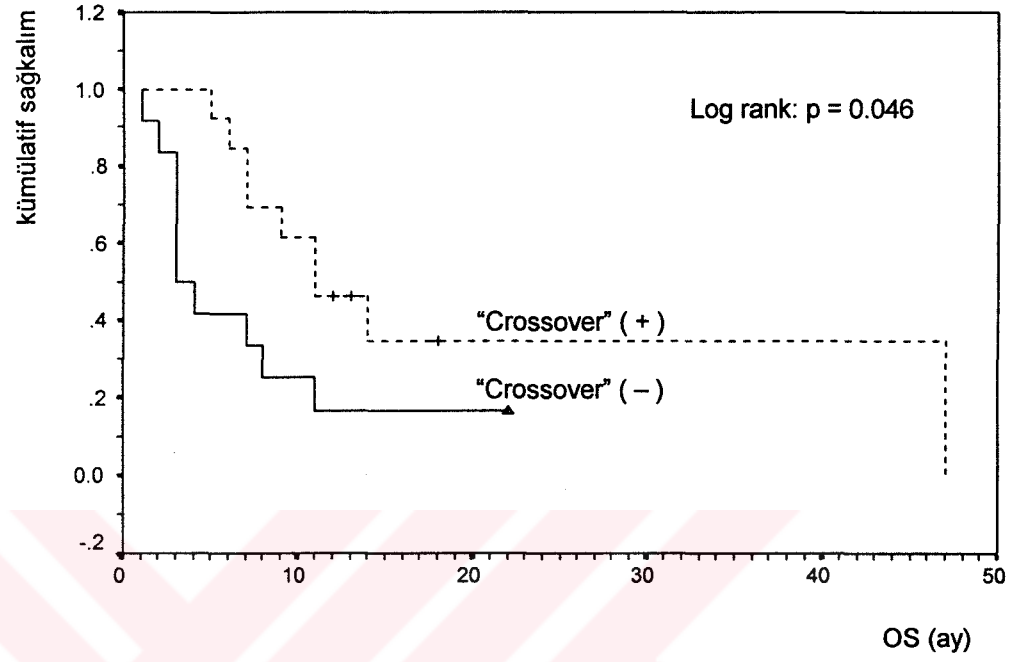
Tablo 18. Performans durumu (PS) = 1 olan hastaların medyan sağkalım süreleri

Hasta grubu	Tüm hastalar (ay)	P değeri	Birinci basamak EAP alanlar (ay)	Birinci basamak 5FU+FA alanlar (ay)	P değeri
Tüm hastalar (n=19)	11		11 (n=13)	7 (n=6)	0.802
Crossover yapılanlar (n=10)	14	0.032	11 (n=6)	14 (n=3)	0.532
Crossover yapılmayanlar (n=9)	4		8 (n=7)	4 (n=3)	0.264
60 yaşından küçük olanlar (n=9)	14	0.075	47 (n=5)	14 (n=4)	0.107
60 yaşından büyük olanlar (n=10)	7		8 (n=8)	3 (n=2)	

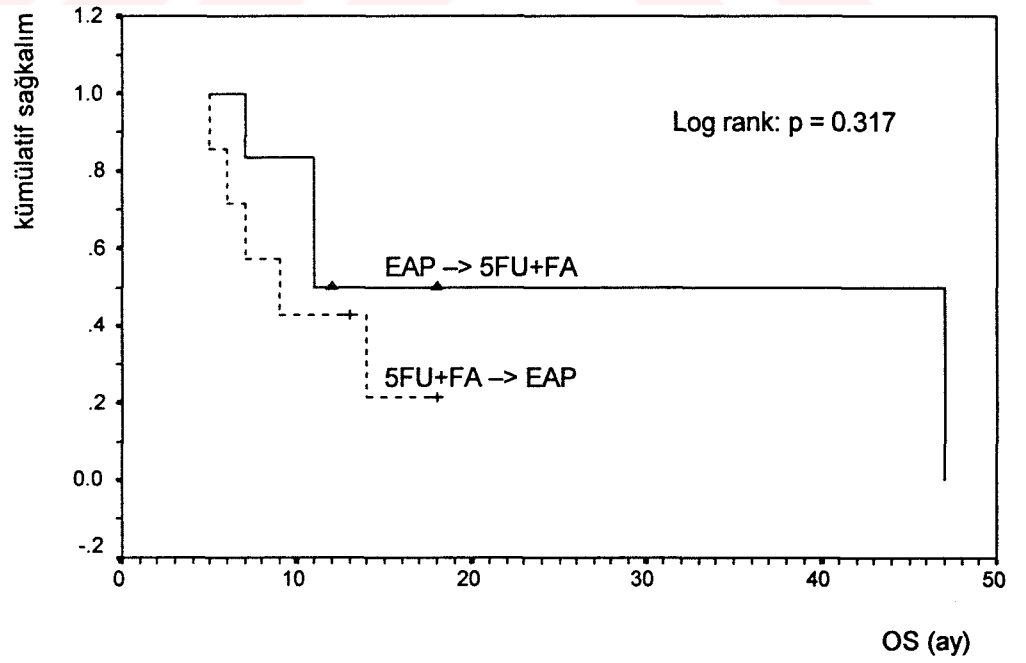
Performans durumu=1 olan hastalar “crossover” yapılmasına göre karşılaştırıldığında da “crossover” yapılan ve yapılmayan hastalar arasındaki anlamlı sağkalım farkı (sağkalım süreleri sırası ile 14 ve 4 ay) devam ediyordu ( $p=0.032$ , Tablo 18, Şekil 12). “Crossover” yapılan ve yapılmayan hastalar aldıkları ilk sıra tedaviye göre sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı sağkalım farkı bulunmadı (Tablo 18).



Şekil 9. Performans durumu (PS)=1 olan hastaların birinci sıra tedaviye göre sağkalım eğrileri



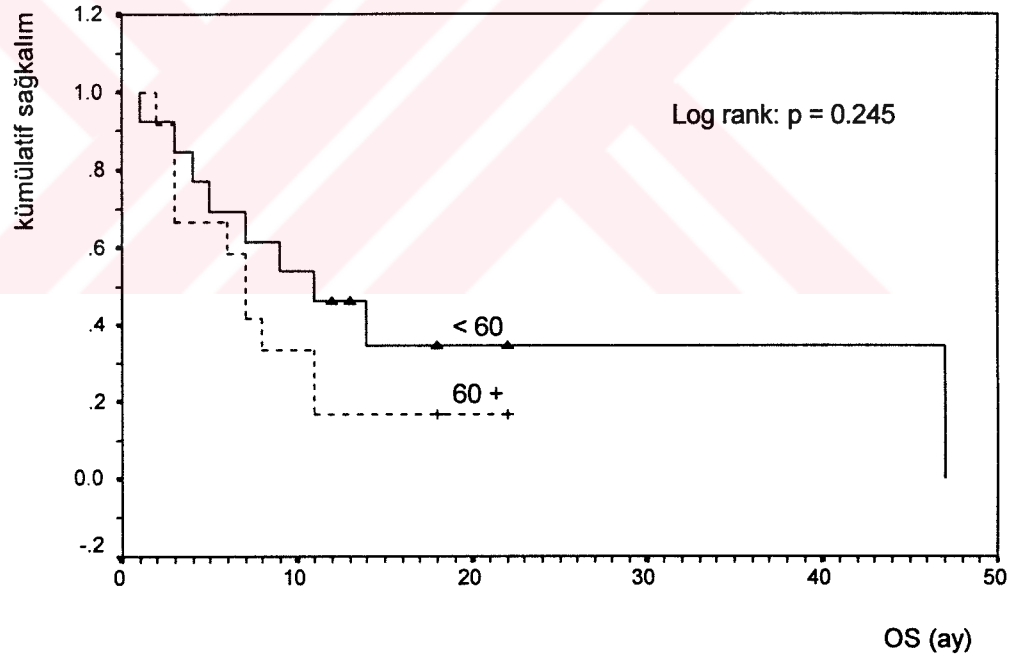
Şekil 10. "Crossover" yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım eğrileri



Şekil 11. "Crossover" yapılan hastaların birinci sıra tedaviye göre sağkalım eğrileri

Hastalar yaşlarına göre 60 yaşından büyük ve küçük olmak üzere iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde sağkalım açısından yaş grupları arasında fark bulunmadı ( $p=0.245$ , Tablo 16). Yaş grupları ve aldıkları ilk sıra tedaviye göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında da arada fark bulunamadı ( $p=0.166$ , Tablo 16). Aynı değerlendirmeler 50 yaşından büyük ve küçük hastalar şeklinde gruplandırılarak yapıldığında da benzer şekilde gruplar arasında fark bulunmadı (50 yaşından büyük tüm hastalar için  $p=0.425$ , ilk tedaviye göre alt gruplar için  $p=0.305$ ).

Performans durumu (PS) =1 olan hastalar aynı şekilde 60 yaşından büyük ve küçük alt gruplara ayrılıp sağkalım yönünden değerlendirildiğinde anlamlı sağkalım farkı bulunmadı ( $p=0.075$ , Tablo 18). Yaş grupları ve aldıkları ilk sıra tedaviye göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında da arada fark bulunamadı ( $p=0.107$ , Tablo 18)



Şekil 12. 60 yaşından büyük ve küçük tüm hastaların sağkalım eğrileri

## TARTIŞMA

Mide adenokanseri hem dünyada, hem de Türkiye’de önemli bir kansere bağlı ölüm nedenidir. Erken evrede yakalanarak küratif cerrahi yapılan hastalarda bile 5 yıllık sağkalım düşüktür (Tablo 6).

İleri evre mide mide kanserli hastalarda uygulanan kemoterapilerin, sağkalım açısından en iyi destek tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak uygulanan çok sayıda değişik kombinasyonlardan hiçbirinin diğerlerine ve tek başına uygulandığında etkili bir ilaç olan 5FU’ya üstün olduğu gösterilememiştir (Tablo 7 – 9)

Fukuoka ve arkadaşları<sup>(146)</sup> küçük hücreli akciğer kanserli 288 hasta üzerinde yaptıkları randomize bir araştırmada siklofosfamid + doksorubisin + vinkristin (CAV), sisplatin + etoposid (PE) ve bunların değiştirilerek (CAV/PE) uygulanması ile, CAV ve PE kullanan hastalara progresyon görüldüğünde diğer tedavini (crossover) verilmesi durumundaki yanıt oranlarını değerlendirmişlerdir. Başlangıçta CAV verilen ve progresyon görülen 39 hastaya PE verildiğinde 9 hastada (% 23) yanıt elde edilirken, başlangıçta PE verilen ve progresyon nedeni ile CAV’a geçilen 13 hastanın yalnızca birinde (% 8) tedaviye yanıt alınabilmiştir. Bu çalışmada iki grup arasında sağkalım avantajı bulunmamıştır. Ancak, önce CAV uygulanan grupta ikinci basamak tedaviye daha yüksek oranda yanıt alındığı için, bu grubun semptomsuz yaşama süresi biraz daha uzamış gibi görünmektedir.

Mide kanserli hastalar üzerinde ikinci sıra tedavilerin etkinliğinin karşılaştırıldığı benzer bir araştırma bulunmamaktadır. İlerlemiş mide kanserlerinde benzer bir durum olup olmadığını belirlemek için, sık kullanılan tedavilerden olan EAP ve 5FU+FA kombinasyonları ile bu araştırma planlanmıştır.

Bu araştırma sonucunda mide kanseri tedavisinde kullanılan EAP ve 5FU+FA kemoterapilerine birincil yanıt oranları (sırası ile % 31 ve % 27) arasında fark bulunmamıştır (p=1.000, Tablo 15). Daha önce yapılmış karşılaştırmalı bir çalışma

bulunmamakla birlikte, faz II çalışmalarda EAP tedavisine % 40–50, 5FU tedavisine ise % 20–30 oranında yanıt alınabildiği bildirilmiştir (Tablo7, 8).<sup>(126-128, 138-142)</sup>

Yanıt oranları, değişik merkezlerin hasta seçim kriterlerinden etkilendiğinden dolayı ve bugüne kadar randomize bir çalışma yapılmadığı için bu oranların karşılaştırılması doğru olmasa da, genel olarak EAP tedavisine alınan yanıt oranlarının 5FU+FA tedavisinden daha yüksek olduğu kabul edilebilir. Araştırmamızda EAP ile 5FU+FA tedavilerine yanıt oranları arasındaki farkın daha küçük bulunması (% 4) hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Bu tedavilerin ikinci sıra kullanımlarında yanıt oranlarında (EAP'ın ikinci sıra kullanımında % 43, 5FU+FA'nın ikinci sıra kullanımında % 0) belirgin farka rağmen, muhtemelen ikinci sıra tedavi verilen hastaların sayısının azlığına bağlı olarak istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir ( $p=0.192$ , Tablo 15).

Day'in geliştirdiği “kötü ilaç kuralı” (the worst-drug rule) herhangi bir kanserde etkili iki ya da daha fazla tedaviden etkisi az olanın önce kullanılmasını önermektedir.<sup>(150)</sup> Bu kurala göre, uygulanabilecek A ve B tedavileri varsa, etkinliğinin düşük olduğu bilinen A tedavisi önce uygulandığında, etkinliği fazla olan B tedavisine dirençli hücreler elimine edilmektedir. Böylece A ve B tedavilerinden altışar kür planlandysa, etkinliği daha düşük olan A tedavisinin önce uygulanmasının daha iyi sonuç vermesi; bu şekilde uygulamanın, A ve B tedavilerinin ardışık uygulanmasından da daha etkili olması beklenmektedir.

Bu kurala göre, 5FU+FA tedavisinin EAP tedavisinden önce uygulanmasında tersine göre daha iyi yanıtlar ve sağkalım avantajı sağlaması beklenebilir. İkinci sıra tedaviye yanıt oranlarındaki (istatistiksel olarak farklı olmasa da) belirgin fark, bu kuralı desteklemektedir. Ancak araştırmamızda hastaların ilk tedaviye göre medyan sağkalım süreleri arasında (tedaviye EAP ile başlananlar için 11, 5FU+FA için 7 ay) istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.321$ , Tablo 16). Şekil 7'de de görüleceği gibi, birinci sıra tedavide EAP kullanılan hastalarda erken mortalite daha fazla olduğu halde, bu hastaların sağkalım süresi 5FU+FA grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum, “worst-drug rule” ile çelişkili görünmekteyse de, EAP grubundaki hastaların başlangıç performanslarının daha iyi olması bu duruma açıklama getirebilir.

İlk üç aydaki erken ölümler incelendiğinde, EAP grubunda bir hastanın birinci tedavi sırasında, iki hastanın sırası ile birinci ve üçüncü kürden sonra hastalığın ilerlemesi sonucu ve bir hastanın da 3 kürden sonra tedavi toksisitesine bağlı olarak eksitus olduğu; 5FU+FA grubunda ise 2 hastanın (sırası ile birinci ve ikinci kürden sonra ilk 3 ayda) hastalığın ilerlemesine bağlı olarak eksitus olduğu görülmüştür.

EAP tedavisinde toksisiteye bağlı mortalitenin, özellikle yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>(138-141)</sup> Bizim hastalarımızdan yalnızca bir tanesinde EAP toksisitesine bağlı ölüm gözlenirken, 5FU+FA kullanımında toksisiteye bağlı ölüm gözlenmemiştir.

Birinci tedavi olarak EAP başlanan hastaların başlangıç performans durumlarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olması, sağkalım süresindeki iyiliğe katkıda bulunmuş olabilir. Nitekim, hastaların sağkalım süresini etkilediği istatistiksel olarak gösterilebilen en önemli faktör, tedavi başlangıcındaki performans durumudur (PS=1 olan hastalar için medyan sağkalım süresi 11 ay, PS=2 olan hastalar için 5 ay,  $p=0.009$ , Tablo 16, Şekil 8).

Tedavi başlangıcında performans durumu iyi olan hastaların sağkalımının daha iyi olması hem mide kanseri için, hem de diğer kanser türleri için bilinen ve beklenen bir durumdur.<sup>(51)</sup> Performans durumu 1 olan hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde, birinci sırada uygulanan tedavinin sağkalıma etkisi olmadığı görülmektedir (Tablo 18, Şekil 9).

Hastaların sağkalım süresini etkileyen diğer bir faktör de hastalara diğer tedavinin verilmesidir (crossover). “Crossover” yapılan hastaların aldıkları birinci sıra tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı tesbit edilmemiş olması ( $p=0.317$ , Tablo 16, Şekil 11) tedavi seçiminin sağkalıma etkisi olmadığını düşündürmektedir. “Crossover” yapılan hastaların çoğu başlangıçtaki PS=1 olan hastalardan oluştuğu için bu sonucun ortaya çıktığı düşünülebilir. Ancak PS=1 olan hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde de bu fark devam etmektedir (Tablo 18). Bu durum, “crossover” yapılan hastalarda kemoterapiye cevap veren veya yavaş ilerleyen, “crossover” yapılamayan hastalarda da dirençli veya hızlı ilerleyen tümör tiplerinin bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.



Sağkalım süresini etkilemesi beklenen başka bir değişken olan yaş faktörü, 50 yaş ve 60 yaşından büyük ve küçük hastalar şeklinde gruplandırılarak değerlendirildiğinde, istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır (60 yaş sınırı için  $p=0.245$ , Tablo 16, Şekil 12). Performans durumu = 1 olan hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 18). Ancak hasta sayısının artırılması durumunda, Şekil 12’de görülen iki sağkalım eğrisi arasındaki farkın giderek açılması ve istatistiksel farklılığın ortaya çıkması beklenebilir.

Daha önce yapılmış olan Türk Onkoloji Grubu (TOG) araştırmasında genç hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu bulunmuştur.<sup>(146)</sup> Ancak bu çalışmada bu durum gözlenememiştir. Çünkü bu araştırmadaki hastaların yaş ortalaması TOG araştırmasına göre daha büyük bulunmuştur.

Simon’un faz III araştırmalarda iki tedavi grubuna alınması gereken hasta sayısını gösteren tablosuna göre<sup>(151)</sup>, her iki tedavi kolu için gözlenen toplam tedavi yanıtlarını (1. sırada EAP alan hasta grubu için % 31, 1. sırada 5FU+FA alan hasta grubu için % 55) göz önünde bulundurarak bir değerlendirme yapılmıştır. Buna göre istatistiksel açıdan yeterli hasta sayısı ( $\alpha<0.05$  ve 0.80 gücünde), her tedavi grubu için 65 olacak şekilde yeni bir araştırma planlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu araştırma sonuçlarına göre:

- İleri evre mide kanserinde birinci sıra tedavide kullanılan EAP ve 5FU+FA tedavilerine yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.
- Bu tedavilerden birinden diğerine geçildiğinde ikinci sıra tedaviye yanıt oranları arasında belirgin, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark ortaya çıkmaktadır.
- EAP ve 5FU+FA tedavilerinin kullanılma sırası, sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamaktadır.

## ÖZET

Mide adenokanseri insidansı tüm dünyada giderek azalmakla birlikte, ülkemizde ve dünyada sık görülen bir kanser türüdür. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda gelmektedir. Erken evrede çoğunlukla semptom vermediği için genellikle ileri evrede yakalanmaktadır.

Mide kanseri kemoterapiye en duyarlı gastrointestinal sistem kanseri olarak kabul edilmektedir. İlerlemiş mide kanserinde, kemoterapinin hastaların sağkalım süresini uzattığı bilinmektedir. En etkili ilaçlar olan 5-florourasil, sisplatin, doksorubisin ve mitomisin-C'yi içeren değişik kemoterapi kombinasyonları ile %50'ye varan yanıt oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte bu hastaların beklenen medyan sağkalım süresi 1 yılın altındadır.

İlerlemiş mide kanserinde kullanılan kemoterapi kombinasyonlarına direnç geliştiğinde, ikinci sırada kullanılan kemoterapi kombinasyonlarına yanıt oranları ve bu kombinasyonların verilme sırasının sağkalım süre ve oranlarını etkileyip etkilemediği konusunda bir araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle ilerlemiş mide kanserinde EAP (etoposid + doksorubisin + sisplatin) ve 5FU+FA (5-florourasil + folinik asit) kombinasyon tedavilerinin “crossover” kullanımında birinci ve ikinci sıra yanıt oranlarını ve hastaların sağkalım sürelerinin araştırılması planlanmıştır.

İlerlemiş mide kanserli 16'sı erkek, 9'u kadın, yaş ortalaması 56.5 olan toplam 25 hasta araştırmaya alındı. Ondört hastaya birinci sıra tedavi olarak EAP, 11 hastaya 5FU+FA verildi. EAP verilen hastaların 6'sına, 5FU+FA alan hastaların 7'sine ikinci sıra tedavi (diğer tedavi kombinasyonu) verildi.

Birinci basamak tedavide yanıt oranı EAP grubu için %31, 5FU+FA için %27 idi ( $p=1.000$ ). Bu tedaviyle hastalığında ilerleme olan hastalara diğer tedavi verildiğinde (ikinci sıra tedavide) yanıt oranları EAP için daha iyi (%43'e karşılık %0) bulundu, ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.192$ ).

Tüm hastaların medyan sağkalım süresi 8 ay; birinci sırada EAP alanların 11 ay, 5FU+FA alanların 7 ay olarak bulundu ( $p=0.321$ ).

Hastaların sağkalım süresini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı faktörler, tedavi başlangıcındaki performans durumu ile tedavide “crossover” yapılması idi.

Bulgularımız, ilk tedavi seçiminin hastaların sağkalımını etkilemediğini düşündürmektedir.

#### **ANAHTAR KELİMELEER:**

Mide kanseri

Kemoterapi

EAP

5-florourasil

Palyatif kemoterapi

## **ABSTRACT**

### **COMPARISON OF 5-FLUOROURACIL – FOLINIC ACID (5FU+FA) AND ETOPOSID – DOXORUBICIN – CISPLATIN (EAP) CHEMOTHERAPIES IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CARCINOMA: A PROSPECTIVE RANDOMIZED CROSSOVER STUDY**

Although its incidence is decreasing, adenocarcinoma of the stomach is a common type of cancer in Turkey and all over the world. It is one of the leading causes of cancer related deaths. In most cases, it is detected as advanced disease, since it usually does not cause symptoms in early phases.

It is known as the most chemosensitive carcinoma of the gastrointestinal system. Chemotherapy has been shown to prolong the survival in advanced gastric carcinoma. Response rates up to 50% has been reported with combinations containing most active agents; 5-fluorouracil, cisplatin, doxorubicin and mitomycin-C. Though, expected median survival of these patients is under 1 year.

There is no study investigating effectiveness of second line chemotherapy combinations and sequence of these combinations on response rates and survival in gastric carcinoma. Considering this point, using “crossover” chemotherapy combinations of EAP (etoposid + doxorubicin + cisplatin) and 5FU+FA (5-fluorouracil + folinic acid), first and second line response rates and survival of patients with advanced gastric carcinoma are investigated.

Sixteen male and 9 female, total 25 patients with advanced gastric carcinoma were included in this study. Mean age of the patients was 56.5 years. Fourteen patients received EAP and 11 patients received 5FU+FA as first line chemotherapy. Six of the patients given EAP and 7 of the patients given 5FU+FA received second line (the other combination) therapy.

Overall response rate of the first line chemotherapy was 31% for patients given EAP and 27% for 5FU+FA ( $p=1.000$ ). After the patients with progressive disease switched to other therapy (second line chemotherapy), response rates were better for the EAP group (43% vs. 30%), but this difference was not statistically significant ( $p=0.192$ ).

Overall median survival was 8 months for all patients, 11 months for patients given EAP and 7 months for patients given 5FU+FA as first line chemotherapy ( $p=0.321$ ).

Statistically significant factors effecting survival of the patients were performance status at the beginning of the therapy and crossing over the other protocol during the treatment.

Our findings suggests that, selection of first line chemotherapy does not effect survival of the patients.

#### **KEYWORDS:**

Gastric carcinoma

Chemotherapy

EAP

5-fluorouracil

Palliative chemotherapy

## KAYNAKLAR

1. Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JC. Cancer of the Stomach. *In: Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA. 1997; pp:1021-1054
2. Bruckner HW, Kondo T, Kondo K. Neoplasms of the Stomach. *In: Cancer Medicine*, 4th ed. Holland JF, Bast Jr RC, Morton DL, Frei III E, Kufe DW, Weichselbaum RR (eds.). Williams and Wilkins, Baltimore, USA. 1997, pp:1879-1922
3. Haskell CM, Lavey RS, Ramming KP. Stomach. *In: Cancer Treatment*, 4th ed. Haskell CM (ed.). WB Saunders Company, Philadelphia USA. 1995; pp:452-466
4. Tabbarah HJ. Gastrointestinal Tract Cancers. *In: Manual of Clinical Oncology*, 3rd ed. Casciato DA, Lowitz BB (eds.) Little-Brown and Company, Boston, USA. 1995; pp:148-152
5. Mayer RJ. Tumors of the Stomach. *In: Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Lango DL (eds.). McGraw-Hill, New York, USA. 1998; pp:5669-571
6. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32-41
7. Karaoguz H, İçli F. Cancer problem in Türkiye. *Journal of Ankara Medical School* 1993; 15:547-558
8. Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi: 1993-1994, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın no: 582, Ankara, 1997]
9. Fırat D, Çelik İ. Cancer statistics in Turkey and in the world (1993-1995). 1<sup>st</sup> ed. Turkish Association for Cancer Research and Control, Ankara, Turkey, 1998
10. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the stomach. *In: Textbook of Gastroenterology*, Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al (eds), JB Lippincott, Philadelphia, 1991, p:1355
11. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265:1287-1289
12. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440-443
13. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma. Changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterology* 1992; 87:572-579

14. Golematis B, Tzardis P, Hatzikostas P, Papadimitriou K, Haritopoulos N. Changing pattern of distribution of carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1990; 77:63-64
15. Demirer T, İçli F, Uzunalimoğlu Ö, Küçük Ö. Diet and stomach cancer incidence. A case control study in Turkey. *Cancer* 1990; 65:2344-2348
16. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972; 63:584-92
17. The EUROGAST study group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-1362
18. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Eng J Med* 1991; 325:1127-1131
19. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. *Br Med J* 1991; 302:1302-1305
20. Huang, JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169-1179
21. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:885-888
22. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ Jr, Evans DG, Graham DY, Anderson DC, Wolf RE, Kvietys PR. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105:1431-1440
23. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, Sheaff MT, Banatvala N, Laurenson IF, Blake DR, Rampton DS. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut* 1994; 35:179-185
24. Correa P. A human model for gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554-3560
25. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, Dixon MF, Tompkins DS, Godwin P, Axon AT. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97:357-363
26. UK Subgroup of the ECP-EURONUT-IM Study Group. Plasma vitamin concentrations in patients with intestinal metaplasia and in controls. *Eur J Cancer Res* 1992; 1:177-186
27. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535-1549
28. Watanabe H, Enjoji M, Yao T, Ohsato K. Gastric lesions in familial adenomatosis coli: their incidence and histologic analysis. *Hum Pathol* 1978; 9:269-283

29. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:2022-2026
30. Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the "slow" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J Clin Invest* 1994; 94:4-8
31. McGulloch P. Gastric cancer. *Postgrad Med J* 1996; 72:450-457
32. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50:4737-4740
33. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, Vandenbroucke JP. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:6486-6489
34. American Joint Committee on Cancer. Stomach In: AJCC Cancer Staging Manual 5<sup>th</sup> ed., Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan BO, Sobin LH, Yarbrow JW (eds.), 1997; pp:71-76
35. Evans DM, Craven JL, Murphy F, Cleary BK. Comparison of "early gastric cancer" in Britain and Japan. *Gut* 1978; 19:1-9
36. Ballantyne K, Morris D, Jones J et al Accuracy of identification of early gastric cancer. *Br J Surg* 1987; 74:618-619
37. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55:100-104
38. Graham D, Schwartz J, Cain G. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228-231
39. Wang HH, Johansson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol* 1991; 35:195-198
40. Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S, Tokiyama H, Nakamura H, Tada M, Okita K. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999; 44:361-365
41. Yanai H, Tada M, Karita M, Okita K. Diagnostic utility of 20 megahertz linear endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:29-33
42. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, Colletti PM, Halls JM, Weiner JM. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538-545



43. Colin-Jones DG. Endoscopy or radiology for upper gastrointestinal symptoms? *Lancet* 1986; 1:1022-1023
44. Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: Analysis of 1136 early gastric cancers. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:308-313
45. Seto Y, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. *World J Surg* 1997; 21:186-189
46. Torii A, Sakai M, Inoue K et al. A clinicopathological analysis of early gastric cancer: Retrospective study with special reference to lymph node metastasis. *Cancer Detect Prev* 1994; 18:437-441
47. Sano T, Kabori O, Muto T. Lymph node metastases from early gastric cancer. Endoscopic resection of tumor. *Br J Surg* 1992; 79:241-244
48. Dixon WJ, Longmire WP Jr, Holden WD. Use of triethylenethiophosphoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma: ten-year follow-up. *Ann Surg* 1971; 173:26-39
49. Maruyama K. Gastric cancer. Importance of surgical staging, tumour pathology, and quality of life. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(Suppl 133):63
50. Armstrong CP, Dent DM. Factors influencing prognosis in carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstetr* 1986; 162:343-348
51. Thompson GB, van Heerden JA, Sarr MG. Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress? *Lancet* 1993; 342:713-718
52. Bedikian AY, Chen TT, Khankhanian N, Heilbrun LK, McBride CM, McMurtrey MJ, Bodey GP. The natural history of gastric cancer and prognostic factors influencing survival. *J Clin Oncol* 1984; 2:305-310
53. Fushida S, Yonemura Y, Sugiyama K, Matsumoto H, Kamata T, Miwa K, Miyazaki I. Human epidermal growth factor (h-EGF) in gastric carcinomas. *Jpn J Surg* 1988; 89:1965-1968
54. Yasui W, Hata J, Yokozaki H, Nakatani H, Ochiai A, Ito H, Tahara E. Interaction between epidermal growth factor and its receptor in progression of human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1988; 41:211-217
55. Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T, Kamata T, Fushida S, Yamaguchi A, d'Aretxebala X, Miwa K, Miyazaki I. Epidermal growth factor receptor status and S-phase fractions in gastric carcinoma. *Oncology* 1989; 46:158-161
56. de Aretxebala X, Yonemura Y, Sugiyama K, Kamata T, Konishi K, Miwa K, Miyazaki I. DNA ploidy in early gastric cancer and its relationship to prognosis. *Br J Cancer* 1988; 58:81-84

57. de Aretxeala X, Yonemura Y, Sugiyama K, Kamata T, Konishi K, Miwa K, Miyazaki I. DNA ploidy pattern and tumor spread in gastric cancer. *Br J Surg* 1988; 75:770-773
58. Yonemura Y, Sugiyama K, Kamata T, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, d'Aretxeala X, Miyazaki I. Correlation of DNA ploidy and clinical outcome in early gastric carcinomas. *Oncology* 1990; 47:49-54
59. Nanus DM, Kelsen DP, Niedzweicki D, Brennan M, Cheng E, Melamed M. Flow cytometry as a predictive indicator in patients with operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1005-1112
60. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68:44-47
61. Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and screening in high risk patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:839-843
62. Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. *Lancet* 1975; 2:357-359
63. Ming SG, Goldman H. Gastric polyps: A histologic classification and its relationship to carcinoma. *Cancer* 1965; 18:721
64. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant changes in gastric polyps. *J Clin Pathol* 1985; 38:754-764
65. Alexander JR, Andeas JM, Buchi KN, Lee RG, Becker JM, Burt RW. High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1989; 34:167-170
66. Jagelman DG, De Cosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1:1149-1151
67. Vasen HF, Winjen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:1020-1027
68. Speichier S. Barret's esophagus. *Semin Oncol* 1994; 21:431
69. The role of endoscopy in the surveillance of the upper gastrointestinal tract. Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1988; 34:18S
70. Fennerty, M.B, Sampliner, R.E, McGee, D.L, Hixson, L.J, Garewal, H.S. Intestinal metaplasia of the stomach: Identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:696-698
71. Folli S, Dente M, Dell'amore D, Gaudio M, Nanni O, Saragoni L, Vio A. Early gastric cancer: Prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82:952-956
72. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993; 72:3174-3178

73. Moreaux J, Bougaran J. Early gastric cancer. A 25-year surgical experience. *Ann Surg* 1993; 217:347-355
74. Jentschura D, Heubner C, Manegold BC, Rumstadt B, Winkler M, Trede M. Surgery for early gastric cancer: a European one-center experience. *World J Surg* 1997; 21:845-848
75. Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, Makiuchi A, Igarashi J, Yokoyama S, Sode Y, Kawamura N, Ohtsuka M, Miyazaki T. Surgical outcome in early gastric cancer with lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:907-911
76. Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T. Total gastrectomy for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60:83-88
77. Shiozawa N, Kodama M, Chida T, Arakawa A, Tur GE, Koyama K. Recurrent death among early gastric cancer patients: 20-years' experience. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:244-247
78. Maehara Y, Okuyama T, Moriguchi S, Orita H, Kusumoto H, Korenaga D, Sugimachi K. Prophylactic lymph node dissection in patients with advanced gastric cancer promotes increased survival time. *Cancer* 1992; 70:392-395.
79. Jatzko G, Lisborg PH, Klimpfinger M, Denk H. Extended radical surgery against gastric cancer: low complication and high survival rates. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22:102-106
80. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvo A, Freedman B, Goodbold J, Chaiyiphruk S, Wesdorp R, Brennan MF. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1987; 122:1347-1351
81. Smith JW, Shiu MH, Kelsey L, Brennan MF. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126:1469-1473
82. Keller E, Stutzer H, Heitmann K, Bauer P, Gebbensleben B, Rohde H, German Stomach Cancer TNM Study Group. Lymph node staging in 872 patients with carcinoma of the stomach and the presumed benefit of lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 1994; 178:38-46
83. Takeda J, Loufuiji K, Kodama L, Tsuji Y, Yokoyama T, Kawabata S, Suematsu T, Kakegawa T. Total gastrectomy for gastric cancer: 12 year data and review of the effect of performing lymphadenectomy. *Kurume Med J* 1994; 41:15-21
84. Volpe CM, Koo J, Miloro SM, Driscoll DL, Nava HR, Douglass HO, Jr. The effect of extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1995; 181:56-64
85. Baba H, Okuyama T, Hiroyuki O, Anai H, Korenaga D, Maehara Y, Akazawa K, Sugimachi K. Prognostic factors for noncurative gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *J Surg Oncol* 1992; 51:104-108

86. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JTM, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345:745-748
87. Bonenkamp JJ, Van de Velde CJH, Sasko M, Hermans J, et al. R2 compared with R1 resection for gastric cancer: morbidity and mortality in a prospective, randomised trial. *Eur J Surg* 1992; 158:413-418
88. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Colt DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of Japanese experience. *Cancer* 1989; 64:2053-2062
89. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126:359-364
90. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, Noguchi Y. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994; 26:352-358
91. Noda M, Kodama T, Atsumi M, Nakajima M, Sawai N, Kashima K, Pignatelli M. Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. *Endoscopy* 1997; 29:361-365
92. Hiki Y, Shima H, Mieno H, Sakakibara Y, Kobayashi N, Saigenji K. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg* 1995; 19:517-522
93. Nishi M, Ishihara S, Nakajima T, Ohta K, Ohyama S, Ohta H. Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo, 1950-1994. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121:535-541
94. Yasuda K. Endoscopic ultrasonic probes and mucosectomy for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:S29-S31
95. Tada M, Karita M, Yanai H, Takemoto T. Endoscopic therapy of early gastric cancer by strip biopsy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15:1460-1465
96. Takekoshi T, Fujii A, Takagi K, Katoh Y, Yanagisawa A, Tainaka K. Radical endoscopic treatment of early gastric cancer-indication for and evaluation of endoscopic resection. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15:1449-1459
97. Ekborn GA, Gleysteen JJ. Gastric malignancy: resection for palliation. *Surgery* 1980; 88:476-481
98. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomized trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *Br J Cancer* 1989; 60:739-744

99. Childs DS, Moertel CG, Holbrook MA, Reitemeier RJ, Colby M Jr. Treatment of unresectable adenocarcinomas of the stomach with a combination of 5-Fluorouracil and radiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 102:541-544
100. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:1309-1312
101. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44:385-391
102. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier, RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:1249-1254
103. Slot A, Meerwaldt JH, van Putten WL, Treurniet-Donker A. Adjuvant postoperative radiotherapy for gastric carcinoma with poor prognostic signs. *Radiother Oncol* 1989; 16:269-274
104. Gunderson LL, Hoskins RB, Cohen AC, Kaufman S, Wood WC, Carey RW. Combined modality treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:965-975
105. Caudry M, Escarmant P, Maire JP, Demeaux H, Guichard F, Azaloux H. Radiotherapy of gastric cancer with a three field combination: feasibility, tolerance, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1821-1827
106. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, DeLaney TF, Maher MM, Smith R, Rosenberg S A, Glatstein E. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg* 1993; 165:178-186
107. Avizonis VN, Buzydlowski J, Lanciano R, Owens JC, Noyes RD, Hanks GE. Treatment of adenocarcinoma of the stomach with resection, intraoperative radiotherapy, and adjuvant external beam radiation: a phase II study from Radiation Therapy Oncology Group 85-04. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:295-302
108. Tominaga S. Decreasing trend of stomach cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78:1-10
109. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 1994; 343:1122-1026
110. Ochiai T, Sato H, Hayashi R, Asano T, Isono K, Suzuki T, Nagata M, Enomoto K, Gunji Y, Okuyama K, Tanaka T. A randomly controlled study of chemotherapy versus chemo immunotherapy in postoperative gastric cancer patients. *Cancer Res* 1983; 43:3001-3007
111. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1992; 216:269-178

112. Maehara Y; Okuyama T; Kakeji Y; Baba H; Furusawa M; Sugimachi K. Postoperative immunochemotherapy including streptococcal lysate OK-432 is effective for patients with gastric cancer and serosal invasion. *Am J Surg* 1994; 168:36-40
113. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. *Br J Surg* 1988; 75:1100-1104
114. Miwa H, Ono F, Moriyama M, Kobayashi T, Oka T, Nakamura K, Orita, K. Immunochemotherapy of gastric cancer with levamisole *Acta Med Okayama* 1980; 34:274-281
115. Niimoto M, Hattori T, Ito, I, Tamada R, Inokuchi K, Orita K, Furue H, Ogawa N, Toda, T, Furusawa M. Levamisole in postoperative adjuvant immunochemotherapy for gastric cancer. A randomized controlled study of the MMC + Tegafur regimen with or without levamisole. Report I. *Cancer Immunol Immunother* 1984; 18:13-18
116. Popiela T, Zembala M, Kulig J, Czupryna A, Uracz W. Postoperative immunochemotherapy (BCG + 5-FU) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1988; 8:1423-1427
117. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998; 228:347-358
118. Bozzetti F, Vaglini M, Deraco M. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in gastric cancer: rationale for a new approach. *Tumori* 1998; 84:483-488]
119. Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, Baranda J, Casagrande Y, Groshen S, Silberman H. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997; 79:1767-1775
120. Frasci G, Iaffaioli RV, Comella G, Comella P, Salzano F, Galizia G, Imbriani A, Persico G. Intraperitoneal adjuvant immunochemotherapy in operable gastric cancer with serosal involvement. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994; 6:364-370
121. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, Sugiyama K, Hasegawa H, Katayama K, Miwa K. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990; 65:65-71
122. Lindner, P, Heath, D.D, Shalinsky, D.R, Howell, S.B, Naredi, P, Hafstrom, L. Regional lymphatic drug exposure following intraperitoneal administration of 5-fluorouracil, carboplatin, and etoposide. *Surg Oncol* 1993; 2:105-112
123. Sautner, T, Hofbauer, F, Depisch, D, Schiessel, R, Jakesz, R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long- term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:970-974

124. Takashima,S, Saeki,T, Saeki,H, Tanada,M, Takiyama,W, Kimura,T, Moriwaki,S. Intracavitary administration of recombinant interferon in cancer patients with malignant effusions. *Gan No Rinsbo* 1986; 32:1451-1457
125. Abe R, Akiyoshi T, Baba T. 'Two-route chemotherapy' using cisplatin and its neutralizing agent, sodium thiosulfate, for intraperitoneal cancer. *Oncology* 1990; 47:422-426
126. Kelsen D, Atiq OT. Therapy of upper gastrointestinal tract cancers. *Curr Probl Cancer* 1991; 15:235-294
127. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, Metzger G, Zittoun J, Marquet J, Vandenbulcke JM, Misset JL, Schwarzenberg L, Fourtillan JB. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5- fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 1986; 4:685-696
128. Arbuck SG, Douglass HO Jr, Trave F, Milliron S, Baroni M, Nava H, Emrich LJ, Rustum YM. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose intravenous leucovorin in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1150-1156
129. Macdonald JS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, Schein PS. 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1979; 44:42-47
130. Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, Smith F, Boiron M, Gisselbrecht C, Brunet R, Lagarde C. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:533-536
131. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK, Windschitl HE, Twito DI, Marschke RF, Foley JF. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; 253:2061-2067
132. Preusser P, Achterrath W, Wilke H, Lenaz L, Fink U, Heinicke A, Meyer J, Bunte H.. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15:257-277
133. Epelbaum R, Haim N, Stein M, Cohen Y, Robinson E. Treatment of advanced gastric cancer with DDP (cisplatin), adriamycin, and 5-fluorouracil (DAF). *Oncology* 1987; 44:201-206
134. Gastrointestinal Tumor Study Group. Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1011-1015
135. Cunningham D, Cahn A, Menzies-Gow N. Cisplatin, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) has significant activity in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:123
136. Caccia G, Alasino C, Fein L. 5-Fluorouracil + epirubicin + cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:123



137. Kelsen DP, Buckner J, Einzig A, Magill G, Heelan R, Vinciguerra V. Phase II trial of cisplatin and etoposide in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:329-330
138. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Fink U, Lenaz L, Heinicke A, Meyer J, Meyer HJ, Buente H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1310-1317
139. Katz A, Gansl RC, Simon SD, Gama-Rodrigues J, Waitzberg D, Bresciani CJ, Pinotti HW. Phase II trial of etoposide (V), adriamycin (A), and cisplatin (P) in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:357-358
140. Taguchi T. Combination chemotherapy with etoposide, Adriamycin and cisplatin (EAP) for advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8:108
141. Lerner A, Steele GD, Mayer RJ. Etoposide, doxorubicin, cisplatin for advanced gastric adenocarcinoma: Results of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:103
142. İçli F, Karaoğuz H, Akbulut H, Dinçol D, Demirkazık A, Çay F. Phase II study of a modified combination of etoposide, doxorubicin, and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 1997; 64:318-323
143. Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, Adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1989; 9:1025-1026
144. Wilke H, Preusser P, Fink U, Achterrath W, Meyer HJ, Stahl M, Lenaz L, Meyer J, Siewert JR, Geertlings H. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990; 17:61-70
145. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, Kang YK, Shin DB, Kim HT, Kim HJ. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71:3813-3818
146. İçli F, Çelik İ, Aykan F, Üner A, Demirkazık A, Özet A, Özgüroğlu M, Taş F, Akbulut H, Fırat D. A randomized Phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. Turkish Oncology Group. *Cancer* 1998; 83:2475-2480
147. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:397-406
148. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, Shimoyama M, Suemasu K. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alteration of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:855-861
149. Casciato DA, Lowitz BB (eds.) Manual of Clinical Oncology, 3rd ed. Little-Brown and Company, Boston, USA. 1995; pp:608-613



150. DeVita VT. Principles of Cancer Management: Chemotherapy. *In: Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA. 1997; pp:333-347
151. Simon RM. Clinical Trials in Cancer. *In: Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA. 1997; pp:513-528

