

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİ - 1

Editörler

Hüseyin MERTSOYLU

Ali Murat SEDEF

Hüseyin Özgür AYTAÇ

Ozan Cem GÜLER

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-551-1

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Gastrointestinal Sistem Tümörleri-1

Yayıncı Sertifika No

25465

Editörler

Hüseyin MERTSOYLU

Ali Murat SEDEF

Hüseyin Özgür AYTAÇ

Ozan Cem GÜLER

Baskı ve Cilt

Gökтуğ Ofset

Bisac Code

MED062000

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

DOI

10.37609/akya.1211

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özel-leştirilmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

ÖZEFAGUS KANSERİ

1. Özefagus Kanseri Epidemiyoloji, Etiyopatogenez ve Klinik Prezantasyon..... 3
Ferit ASLAN
2. Özefagus Kanserinde Patolojik Sınıflandırma..... 9
Bermal HASBAY
3. Özofagus Kanserinde Evreleme 13
Sinan KOCA
4. Özofagus Subepitelyal Lezyonların Karakterizasyonunda Endoskopik Ultrason Kullanımı 23
Berrin YALINBAŞ KAYA
5. Erken Evre Özefagus Kanseri'nde Minimal İnvaziv Cerrahi Tedaviler 39
Murat KUŞ
6. Özefagus Kanserinde Erken Evre Hastalıkta Ablatif Tedaviler..... 47
Nilay DANIŞ
7. Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi 55
Mehmet Ali GÖK
8. Özofagus Kanserinde Adjuvan Sistemik Tedavi Yaklaşımları 61
Hayriye ŞAHİNLİ
9. Opere Özefagus Kanserinde Adjuvan Radyoterapi Seçenekleri 67
Savaş TOPUK
10. Özefagus Kanserinde Neoadjuvan Sistemik Tedavi Yaklaşımları..... 77
Serkan GÖKÇAY
11. Lokal İleri Hastalıkta Kemoradyoterapinin Yeri 83
Aynur AYTEKİN
12. Lokal İleri Özefagus Kanserinde Kemoradyoterapi Sonrası Cerrahi Yaklaşımlar 93
Ali DURAN
Nidal İFLAZOĞLU
13. Metastatik Hastalıkta Sistemik Kemoterapi 101
Veli SUNAR

14. Metastatik Özefagus Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler..... 111
Serkan YILDIRIM
15. Metastatik Özefagus Kanserinde İmmünoterapinin Yeri..... 117
Ali YILMAZ
16. Özefagus Kanserinde Endoskopik Palyasyon 127
Orhan BALIKCI
17. Özefagus Kanserinde Nutrisyon 141
Uğur Bayram KORKMAZ
18. Disfaji Palyasyonunda Radyoterapinin Yeri 153
Kerem POYRAZ
19. Disfaji Palyasyonunda Cerrahinin Yeri..... 159
Nuri OKKABAZ
20. Küratif Radyoterapi Alan Hastalarda Akut ve Uzun
Dönem Toksikite 167
Ayşe KÖTEK

MİDE KANSERİ

21. Mide Kanseri Epidemiyoloji, Etiyopatogenez ve
Klinik Prezantasyonu..... 179
Umut ÇAKIROĞLU
22. Mide Kanserinde Risk Faktörleri..... 193
Ayşegül ERTINMAZ ÖZKAN
23. Mide Kanseri ve Genetik 207
Özlem ÖZDEMİR
24. Helikobakter Piloni Enfeksiyonu İle Mide Kanseri
Arasındaki İlişki..... 221
Yusuf ÜZÜM
25. Mide Kanseri Güncel Evreleme Sistemi..... 229
İbrahim KARADAĞ
Serdar KARAKAYA
26. Erken Evre Mide Kanserinde Minimal İnvaziv
Cerrahi Tedavi..... 237
Ramazan SARI

27. Erken Evre Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi.....	249
<i>Mehmet GÜLMEZ</i>	
28. Mide Kanserinde Adjuvan Sistemik Tedavi Yaklaşımları	257
<i>Özlem ÖZKUL</i>	
29. Mide Kanseri Tedavisinde Adjuvan Radyoterapinin Yeri	267
<i>Uğur YILMAZ</i>	
30. İzole Peritoneal Metastazlı Mide Kanserinde Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Yeri.....	275
<i>Veysel Haksöyler</i>	
31. Lokal İleri Mide Kanserinde Neoadjuvan Sistemik Tedavi Yaklaşımları	281
<i>Yusuf KARAKAŞ</i>	
32. Lokal İleri Hastalıkta Neoadjuvan Radyoterapinin Yeri.....	289
<i>Bengül SERARSLAN YAĞCIOĞLU</i>	
33. Mide Kanserinde Definitif Radyoterapi	295
<i>Sümerya DURU BİRGİ</i> <i>Serap AKYÜREK</i>	
34. Lokal İleri Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi Şekli ve Zamanlaması	305
<i>Özgür Cem MÜSRİ</i>	
35. Mide Kanseri Cerrahisinde Lenf Nodu Diseksiyonu.....	315
<i>Tuğrul KESİCİOĞLU</i>	
36. Metastatik Mide Kanserinde Sistemik Kemoterapi.....	329
<i>Esin OKTAY</i>	
37. Metastatik Mide Kanserinde Moleküler Hedefli Tedaviler	339
<i>Deniz IŞIK</i>	
38. Mide Kanseri Tedavisinde İmmunoterapinin Yeri.....	347
<i>Mehmet Salim DEMİR</i>	
39. Metastatik Mide Kanserlerinde Sitoredüktif Cerrahi ve İntraperitoneal Kemoterapi.....	353
<i>İsmail AYDIN</i> <i>Mert GÜNGÖR</i>	
40. Metastatik Hastalıkta Palyatif Cerrahi Tedavi.....	367
<i>Yunus DÖNDER</i>	

HEPATOSELLÜLER KANSER

41. Hepatosellüler Kanser Epidemiyoloji ve Etyopatogenez373
Mukaddes TOZLU
42. Hepatosellüler Karsinom Evreleme Ve Prognostik Faktörler 385
Demet IŞIK BAYRAKTAR
43. Potansiyel Rezektable Tümörlerde Cerrahi Yaklaşım 399
Mustafa SARAÇOĞLU
- 44 Hepatosellüler Kanser Tedavisinde Transplantasyon 411
Ali AVANAZ
- 45 Hepatosellüler Karsinomda Lokal Ablatif Tedaviler 419
Hazal Selvi ÇUBUK
- 46 Hepatosellüler Kanser Tedavisinde Nükleer Tıp Uygulamaları 425
Göksel Alçın
- 47 Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Radyoterapinin Yeri 437
Taylan BÜKÜLMEZ
- 48 İleri Evre Hepatosellüler Kanserde Sistemik Kemoterapi..... 455
Şahin LAÇİN
- 49 İleri Evre Hepatosellüler Kanserde Hedefe Yönelik Tedaviler..... 465
Büşra NİĞDELİOĞLU
- 50 Hepatosellüler Karsinomda İmmünoterapi' Nin Yeri 489
Tülay Kuş

Bölüm 1

ÖZEFAGUS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOPATOGENEZ VE KLİNİK PREZENTASYON

Ferit ASLAN¹

EPİDEMİYOLOJİ

Özefagus kanseri düşük ve orta gelir düzeyi olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özefagus kanserinin görülme sıklığı Dünyada bölgeden bölgeye 60 katlık bir fark olabilecek şekilde değişkenlik gösterir. (1) Kuzey İrandan , Asya'nın merkez ülkelerinden , Çin in kuzeyine doğru uzanan , özefagus kanserinin en yüksek insidansla görüldüğü bir özefagus kanser kuşağı mevcuttur. (1-3) Doğu afrika ve kuzey Fransa yine sık görüldüğü bölgelerdendir. Dünyada 2018 yılında 572 000 yeni vaka ve 508 000 üzerinde ölüm tahmin edilmektedir. Beş yıllık yaşam %4-40 arasında değişkenlik gösterip, yaklaşık %18 dir.(4)

Dünyada 7. Sık görülen ve en sık ölüme neden olan 6. kanserdir. (5) Dünyada en yaygın olan patoloji özefagus skuamöz hücreli karsinomdur (ÖSHK) . Fakat , Avusturalya , Fransa, Amerika ve İngiltere gibi gelişmiş batı toplumlarında en sık adenokarsinom varyantı daha sık görülür. (6) Adenokarsinom distal özefagusta 3-4 kat daha sık görülür.

Özefagus kanserinin en sık görülen iki histolojik alt tipi özefagus skuamöz hücreli karsinom (ÖSHK) ve adenokarsinomdur. Özefagus kanserinin % 1-2 do-laylarında küçük hücreli karsinom ve sarkomu oluşturur. Nadiren lenfoma, kar-sinoid ve melanom özefagustan köken alır. (7) ÖSHK'nin sıklığı yaşla artar ve 7. Dekatta pik yapar. ÖSHK orta ve alt özefagusta aynı sıklıkta görülür, ancak üst kısımda çok daha sıktır. ÖSHK'nin sıklığı siyah ırkta beyazlar göre 3 kat daha fazladır. (8) Dünyada en yaygın olan patoloji özefagus skuamöz hücreli karsinomdur(ÖSHK) . Fakat , Avusturalya , Fransa, Amerika ve İngiltere gibi gelişmiş batı toplumlarında en sık adenokarsinom varyantı görülür. (6)

¹ Uzman Doktor, Medicalpark Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, feritferhat21@gmail.com

Genetik

Tilozis , otozomal dominant geçişli , ÖSHK riskini ciddi oranda arttıran bir hastalıktır. Gen ilişkili yatkınlık, özellikle tekrarlayan nükleotit dizelerindeki polimorfizmde mümkün olabilmektedir. (31)

Klinik Prezantasyon

Hastalar disfaji, kaşeksi, kilo kaybı, hematemez, , melena, anemi, dirençli göğüs ağrıları, laringeal sinir paralizisi, öksürük ve postobstruktif pnömoniyle başvurabilirler. Bu hastalara tanı için üst gastrointestinal endoskopi yapılmalı ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmalıdır. Tümör saptandığında endoskopik ultrasonografi (EUS) , toraks ve batin bilgisayarlı tomografi ve PET , tümörün gerek lokal yayılımı , gerekse uzak metastazları göstermek için kullanılır.

Kaynaklar

1. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2016). Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 25(1), 16-27
2. Corley, D. A., & Buffler, P. A. (2001). Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *International journal of epidemiology*, 30(6), 1415-1425.
3. Zhao, J. K., Wu, M., Kim, C. H., Jin, Z. Y., Zhou, J. Y., Han, R. Q., ... & Gu, X. (2017). Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 26(4), 357.
4. Fitzmaurice C., Dicker D., Pain A., Hamavid H., Moradi-Lakeh M., MacIntyre M. F., Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncology*. 2015; 1 : 505-27
5. Torre, L. A, Bray, F, Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
6. Lepage C, Rachet B, Jooste V, Faivre J, Coleman MP. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2694–2699
7. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
8. Şengül, A. T. Özofagus kanserinin epidemiyolojisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012. 29(4S), 203-208.
9. Napier, K. J., Scheerer, M., & Misra, S. (2014). Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World journal of gastrointestinal oncology*, 6(5), 112.
10. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190:562–572; discussion 572-573
11. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:27–57
12. International Agency for Research on Cancer, volumes 1 to 105*. List of Classifications by Cancer Sites with Sufficient or Limited Evidence in Humans July, 2014.
13. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24:301–8. [
14. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;129:2473–84.

15. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv CX. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013;133:473–85
16. Liu XD, Wang XR, Lin SH, Lao XQ, Zhao J, Song QK, et al. Dietary patterns and the risk of esophageal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in a rural population. *Clin Nutr*. 2015.
17. Andrici J, Eslick GD. Hot food and beverage consumption and the risk of esophageal cancer: A meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2015;49:952–60
18. Choi Y, Song S, Song Y, Lee JE. Consumption of red and processed meat and risk for esophageal squamous cell carcinoma based on a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2013;23:762–770
19. Mirvish S. S. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters*. 1995; 93 : 17-48 .
20. Loh Y. H., Jakszyn P., Luben R. N., Mulligan A. A., Mitrou P. N., Khaw K. T.. N-nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Norfolk Study–. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 93 : 1053-61 .
21. Sadat Yousefi, M., Sharifi-Esfahani, M., Pourgholam-Amiji, N., Afshar, M., Sadeghi-Gandomani, H., Otroshi, O., & Salehiniya, H. (2018). Esophageal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomedical Research and Therapy*, 5(7), 2504-2517.
22. Wheeler J. B., Reed C. E.. *Epidemiology of esophageal cancer. The Surgical Clinics of North America*. 2012; 92 : 1077-87 .
23. Katzka D. A., Rustgi A. K.. *Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. The Medical Clinics of North America*. 2000; 84 : 1137-61
24. Bjørge T., Hakulinen T., Engeland A., Jellum E., Koskela P., Lehtinen M.. A prospective, sero-epidemiological study of the role of human papillomavirus in esophageal cancer in Norway. *Cancer Research*. 1997; 57 : 3989-92 .
25. Li T., Lu Z. M., Chen K. N., Guo M., Xing H. P., Mei Q.. Human papillomavirus type 16 is an important infectious factor in the high incidence of esophageal cancer in Anyang area of China. *Carcinogenesis*. 2001; 22 : 929-34
26. Sandler R. S., Nyrén O., Ekblom A., Eisen G. M., Yuen J., Josefsson S.. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *Journal of the American Medical Association*. 1995; 274 : 1359-62 .
27. Appelqvist P., Salmo M.. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer*. 1980; 45 : 2655-8.
28. Tachibana M., Abe S., Yoshimura H., Suzuki K., Matsuura H., Nagasue N.. Squamous cell carcinoma of the esophagus after partial gastrectomy. *Dysphagia*. 1995; 10 : 49-52 .
29. Islami F., Sheikhattari P., Ren J. S., Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma—a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011; 22 : 754-60
30. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831:1533–1541
31. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*. 2012;92:1077–1087.

Bölüm 2

ÖZEFAGUS KANSERİNDE PATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Bermal HASBAY¹

GİRİŞ

Özefagus kanserleri tüm kanserler arasında %5-7 oranında izlenmekte olup altıncı sırada yer almaktadır. Özefagus kanseri geç belirti vermekte ve buna karşın erken dönemde çevre organlara yayılmaktadır (1). Tüm dünyada özefagusun en sık görülen malign tümörü skuamöz hücreli karsinom iken, onu adenokarsinom takip etmektedir (2, 3). Skuamöz hücreli karsinom genelde özefagusun üst 2/3'lük kısmında görülmektedir (1, 3). Özefagusun alt 1/3'lük kısmı ve kardiada ise en sık adenokarsinom izlenir (1).

Etyolojide genetik faktörler, beslenme, sigara, alkol, beslenme yetersizliği, yüksek vücut kitle indeksi, aşırı sıcak içecek alımı, enfeksiyonlar, ilaçlar, gastroözefagial reflü, barret özefagus, çölyak hastalığı, radyoterapi gibi birçok etken mevcuttur (3).

Özellikle gastroözefagial reflü sonucu meydana gelen barret metaplazi bölgesinden en sık adenokarsinom gelişmektedir.

Skuamöz hücreli karsinom ve Adenokarsinom özefagus kanserlerinin çok büyük bölümünü oluşturmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü Özefagus Tümörleri Histopatolojik Sınıflaması Tablo 1'de tanımlanmaktadır (3).

¹ Uzman Dr: Başkent Üniv. Adana Dr. Turgut Noyan Uyg. ve Araşt. Merkezi. bermalhasbay@hotmail.com

Kaynaklar

1. Döner E. Özefagus kanserinde yeni TNM Evrelemesi ve son güncellemeler. www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1042013132247. doi:10.5152/tcb.2013.07
2. Dođusoy GB. Gastrointestinal patoloji. Ekim 2015: Cilt 1; 5-78.
3. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th edition Lyon France.
4. Wang KK, Samplener RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barret's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2011; 103:788-797.
5. Elizabeth A. Montgomery LV. (2018) Gastrointestinal traktüs mukozası biyopsilerinin yorumu. (Sibel Erdamar Çev. Ed.) Cilt 2, ikinci baskı. Nobel Tıp Kitapevi. Şubat; 6-63.
6. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barret's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 1009; 136:799-805.
7. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer.* 1997; 79:813-829.

Bölüm 3

ÖZOFAGUS KANSERİNDE EVRELEME

Sinan KOCA¹

GİRİŞ

Özofagus kanserleri tüm kanserlerin %1'ini, gastrointestinal kanserlerin ise %7'sini oluşturmaktadır. Özofagus kanseri adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) olarak iki majör alt tipe ayrılır. Adenokarsinom sıklığında artış olmasına rağmen halen özofagusun en sık kanseri SCC' dir. Hastaların çoğu tanı konulduğunda ileri evrededir. Özofagus kanserinin mortalitesi yüksek, 5 yıllık sağkalım oranları (%19) düşüktür. 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %45 iken lenf nodu metastazlarında %24, uzak organ metastazlarında ise %5'in altındadır. Bu durum erken tanının önemini vurgulamaktadır. Fakat tarama yöntemlerinin özofagus kanserinde ölüm riskini azalttığı gösterilememiş ve bu nedenle tarama önerilmemektedir. Fakat barret özofagus gibi yüksek kanseri riski olan hastalara düzenli endoskopi yapılması önerilmektedir. Özofagus kanseri semptomları taşıyan hastalara öncelikle üst endoskopi ile veya metastaz varsa metastatik bir bölgenin görüntü kılavuzlu biyopsisi ile patolojik tanı konulması ardından uygun tedavi yöntemlerinin başlatılması için evrenin belirlenmesi gerekmektedir.

Lokalize özofagus kanseri için en uygun tedavi onkolojide en çok tartışılan kollarından biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde erken evre lokalize hastalık için endoskopik tedavi yöntemleri (endoskopik rezeksiyon, ablyasyon) ve özofajektomi kullanılmaktadır. Erken evre hastalar cerrahiden fayda görmektedir fakat lokal ileri evrede multimodal tedaviler (küratif kemoradyoterapi veya neoadjuv kemoterapi/radyoterapi) tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında sağkalım yararı göstermektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA, Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, drkocasinan@yahoo.com

yaparlar. M evrelemesi sistemik görüntüleme (kontrastlı BT, PET / CT taraması), EUS ve seçilmiş hastalar için tanısal laparoskopi ile yapılır.

BT/PET CT

FDG-PET CT; geleneksel kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile rutin evrelemeden sonra cerrahi aday olduğuna inanılan hastalarda gizli metastatik hastalığı saptamak için yararlıdır. BT, lokal ileri (T4) hastalığı ve subklinik uzak metastatik hastalığı, özellikle periton boşluğundaki metastazları tespit etme kabiliyeti sınırlıdır (26,27).

PET CT lokal bölge tümörünün, özellikle de nodal durumun evrelemesi için sınırlı bir değere sahiptir. Bu, primer özofageal malignitede yüksek FDG alımına bağlı olabilir, bu durum bölgesel lenf nodlarında artan FDG alımını engeller ve / veya küçük tutulumlu lenf düğümleri için düşük duyarlılık olabilir. Ayrıca, PET CT, primer tümör invazyonunun derinliğini tutarlı bir şekilde ayırt edememektedir. EUS, PET CT veya yalnızca kontrastlı BT'den daha hassastır (27) ve lokorejyonel tümörlerin evrelemesinde tercih edilmektedir.

FDG-PET, uzak metastazların tespiti için kontrastlı BT veya EUS'dan daha duyarlı olan invaziv olmayan bir evreleme yöntemidir (28-33). PET CT lokal ileri hastalıkta başlangıçtaki indüksiyon tedavisinden sonra tedaviye yanıt ve yeniden evrelemek amaçlı da kullanılmaktadır.

Bazen distal özofageal ve özofagogastrik bileşke adenokarsinomlu hastalarda gizli intraperitoneal metastazları saptamak için tanısal laparoskopisi yapılır. İnteraperitoneal metastazlar, BT veya PET CT ile noninvazif olarak tanı koymak için oldukça zordur.

Beyin metastazı, özofagus kanserli hastalarda nadir görülmektedir. NCCN ve ESMO klavuzlarında özofagus kanserli hastalarda beyin görüntüleme rutin olarak tedavi öncesi evrelemek amaçlı önerilmemektedir.

SONUÇ

Güncel tedavilere rağmen özofagus kanserinin mortalitesi oldukça yüksek ve 5 yıllık sağ kalımı düşüktür. Bu nedenle özofagus kanserli hastalarda doğru tedavi yöntemini belirlemek için öncelikle hastanın doğru şekilde evrelendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: özofagus kanseri, evreleme, EUS, PET CT

Kaynaklar

- 1- Yendamuri S, Swisher SG, Correa AM, et al. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival. *Cancer* 2009; 115:508.
- 2- Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.

- 3- Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.185. Corrected at 4th printing, 2018.
- 4- Ajani JA, In H, Sano T, et al.. Stomach.. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
- 5- Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer* 2010; 116:3763.
- 6- Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. *Dis Esophagus* 2016; 29:707.
- 7- Rice TW, Lerut TE, Orringer MB, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: neoadjuvant pathologic staging data. *Dis Esophagus* 2016; 29:715.
- 8- Rice TW, Chen LQ, Hofstetter WL, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: pathologic staging data. *Dis Esophagus* 2016; 29:724.
- 9- Rice TW, Ishwaran H, Kelsen DP, et al. Recommendations for neoadjuvant pathologic staging (ypTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016; 29:906.
- 10- Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, et al. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016; 29:913.
- 11- Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Recommendations for pathologic staging (pTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016; 29:897.
- 12- Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, et al. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:507.
- 13- Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005; 103:1347.
- 14- Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, et al. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer* 2005; 104:2365.
- 15- Lin CS, Chang SC, Wei YH, et al. Prognostic variables in thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1056.
- 16- Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg* 2008; 248:979.
- 17- Zhang HL, Chen LQ, Liu RL, et al. The number of lymph node metastases influences survival and International Union Against Cancer tumor-node-metastasis classification for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2010; 23:53.
- 18- Rizk N, Venkatraman E, Park B, et al. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:1374.
- 19- Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008; 247:365.
- 20- Bogoevski D, Onken F, Koenig A, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Ann Surg* 2008; 247:633.
- 21- Snady H. Role of endoscopic ultrasonography in diagnosis, staging, and outcome of gastrointestinal diseases. *Gastroenterologist* 1994; 2:91.
- 22- Colin-Jones DG, Rösch T, Dittler HJ. Staging of gastric cancer by endoscopy. *Endoscopy* 1993; 25:34.

- 23- Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, et al. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988; 34:1.
- 24- Snady H, Bruckner H, Siegel J, et al. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:326.
- 25- Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:882.
- 26- Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:648.
- 27- Giganti F, Ambrosi A, Petrone MC, et al. Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, endoscopic ultrasound, MDCT and positron emission tomography-CT in the pre-operative staging of oesophageal cancer: results from a pilot study. *Br J Radiol* 2016; 89:20160087.
- 28- Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:3202.
- 29- Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:417.
- 30- Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:770.
- 31- Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1133.
- 32- Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:738.
- 33- Räsänen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:954.

Bölüm 4

ÖZOFAGUS SUBEPİTELYAL LEZYONLARIN KARAKTERİZASYONUNDA ENDOSKOPIK ULTRASON KULLANIMI

Berrin YALINBAŞ KAYA

GİRİŞ

Gastrointestinal sistemin (GİS) supepitelyal lezyonları özofagus, mide ve duodenum duvarının herhangi bir katmanında ortaya çıkabilir. Subepitelyal lezyonlar, epitelin altında GİS tabakalarında bulunan benign, premalign ve nadir malign neoplazmaları kapsar. Subepitelyal lezyonların malign veya premalign olma riski lezyon boyutu, ekosu ve anatomik yerleşimiyle ilişkilidir. Üst GİS endoskopilerin % 0,3 rastlanır (1,2).

Endoskopik ultrason (EUS), subepitelyal lezyonların tanı, takip ve tedavisinde önemli bir yöntemdir. EUS, farklı ekojen yapılarıyla özofagus, mide ve barsak duvarının katmanlarını net olarak gösterebilir. Özofagustan rektuma kadar tüm segmentlerde bu katmanların görünümü benzerdir(3). EUS'la özofagus lezyonlarının yapısı, büyüklüğü, sayısı, yeri, orjinini ve çevresindeki organlarla ilişkileri değerlendirilebilir. EUS, özofagus leiomyomu ve diğer submukozal lezyonlar veya inflamatuvar nodül, hemanjiyom, intravenöz nodül, lipom, kist, dıştan bası vb arasında ayırıcı tanı ve tedavi yönetiminde diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstündür (4,5).

EUS

EUS, 1980'lerin başında ABD'de pankreatikobiliyer sistem görüntülemesini iyileştirmek amacıyla tasarlandı. EUS'la, vakaların % 25-50'sinde tanı ve/veya tedavisini önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir. GİS duvarı EUS işleminde beş tabaka halinde görüntülenir. Bu tabakaların eko yapısı hiperekoik veya hipoekoiktir. 1. Superfisiyal mukoza (Hiperekoik), 2. Derin mukoza (Hipoekoik), 3. Submukoza (Hiperekoik), 4. Muskularis Propria (Hipoekoik), 5. Seroza adventisya (Hiperekoik). Bu beş tabaka genel olarak tüm GİS boyunca gözlenir. EUS'da subepitelyal

SONUÇ

EUS, özofagus subepitelyal lezyonların tanı, tedavi ve prognozunda diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstündür. Bununla birlikte, subepitelyal lezyonların görüntülenmesinde etkin ve minimal invaziv bir yöntem olmasına rağmen, özellikle muskularis propia ve submukozadaki lezyonların benign ve malign ayırıcı tanısında güçlükler yaşanmaktadır. Endoskopik teknolojideki gelişmeler, GİS subepitelyal lezyonlarda EUS'un tanı ve tedavisinde öneminin artarak devam etmesini sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:202-8
2. Francisca Dias de Castroa,, Joana Magalhães a, Sara Monteiroa et al. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnostic Assessment of Subepithelial Lesions of the Upper Gastrointestinal Tract. *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23(6):287-292
3. Birol Baysal, Omar A. Masri, Mohamad A. Eloubeidi et al. The role of EUS and EUS-guided FNA in the management of subepithelial lesions of the esophagus: A large, single-center experience. *Endosc Ultrasound.* 2017 Sep-Oct; 6(5): 308–316.
4. Levent F, Dilek O, Selçuk D, et al. Submukozal Lezyonlara Yaklaşım ve Endoskopik Ultrasonografi. *Güncel Gastroenteroloji*, Aralık 2003
5. Mohamed A Mekky and Wael A Abbas. Endoscopic ultrasound in gastroenterology: From diagnosis to therapeutic implications. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28; 20(24): 7801–7807
6. Prasad P1, Wittmann J, Pereira SP et al. Endoscopic ultrasound of the upper gastrointestinal tract and mediastinum: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006 Nov-Dec;29(6):947-57.
7. Hiroki Sakamoto, Masayuki Kitano, and Masatoshi Kudo et al. Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *World J Radiol.* 2010 Aug 28; 2(8): 289–297.
8. Charing Ching Ning Chong, Anthony Yuen Bun Teoh, Raymond Shing Yan Tan et al. EUS-FNA using 22G nitinol or ProCore needles without on-site cytopathology. *Endosc Ultrasound.* 2018 Jan-Feb; 7(1): 56–60
9. Na HK, Lee JH, Park YS, et al. Yields and Utility of Endoscopic Ultrasonography-Guided 19-Gauge Tru-cut Biopsy versus 22-Gauge Fine Needle Aspiration for Diagnosing Gastric Subepithelial Tumors. *Clin Endosc.* 2015 Mar;48(2):152-7
10. Hucl T, Wee E, Anuradha S, et al. Feasibility and efficiency of a new 22G core needle: a prospective comparison study. *Endoscopy.* 2013 Oct;45(10):792-8.
11. Emrah Alper. Eus Klavuzluğunda Doku Elde Edilmesi: Sonuçları Nasıl Daha İyi Hale Getirebiliriz? İğne Performansı?. *Istanbul Endoscopic Ultrasound and Advanced Endoscopy Days*, December 10-11 2015, ss.24-28 • e-ISBN: 978-975-400-393-2
12. Kim GH, Cho YK, Kim EY, et al. Korean EUS Study Group. Comparison of 22-gauge aspiration needle with 22-gauge biopsy needle in endoscopic ultrasonography-guided subepithelial tumor sampling. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Mar;49(3):347-54
13. Sharma V, Rana SS, Bhasin DK. Endoscopic ultrasound guided interventional procedures. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Jun 1
14. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy.* 2011;43:897–912.
15. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy.* 2005;37:635–645.0;7(6):628-42.

16. Julio Iglesias-Garcia, Björn Lindkvist, Jose Lariño-Noia et al. Endoscopic ultrasound elastography. *Endosc Ultrasound*. 2012 Apr-Jun; 1(1): 8–16
17. Xin-Wu Cui, Jian-Min Chang, Quan-Cheng Kan et al. Endoscopic ultrasound elastography: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 21; 21(47): 13212–13224.
18. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. New Imaging Techniques: Endoscopic Ultrasound-Guided Elastography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Oct;27(4):551-567
19. Ye Han, Siyu Sun, Jintao Guo et al. *Endosc Ultrasound*. 2016 Sep-Oct;5(5):284-290. Is endoscopic ultrasonography useful for endoscopic submucosal dissection?
20. Hideki Kobara, Hirohito Mori, Kazı Rafiq, et al. Indications of endoscopic submucosal dissection for symptomatic benign gastrointestinal subepithelial or carcinoid tumors originating in the submucosa. *Mol Clin Oncol*. 2013 Nov; 1(6): 1002–1008.
21. Hyun JH, Jeon YT, Chun HJ, et al. Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. *Endoscopy*. 1997;29:165–170.
22. Cho JW1; Korean ESD Study Group. Current Guidelines in the Management of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Clin Endosc*. 2016 May;49(3):235-40
23. Shu-Jung Tsai, Ching-Chu, Lin, Chen-Wang Chang, et al. Benign esophageal lesions: Endoscopic and pathologic features *World J Gastroenterol* 2015 January 28; 21(4): 1091-1099,
24. Laila Menon and Jonathan M. Buscaglia. Endoscopic approach to subepithelial lesions. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014 May; 7(3): 123–130
25. Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr; 23(4):556-66.
26. J Ting Jiang, Jinghua Yu, Lihua Chen, et al. Clinical value of endoscopic ultrasonography for esophageal leiomyoma in elder patients. *Vis Surg*. 2017; 3: 137.
27. Guo J, Liu Z, Sun S, et al. Ligation-assisted endoscopic enucleation for treatment of esophageal subepithelial lesions originating from the muscularis propria: a preliminary study. *Dis Esophagus* 2014
28. Zhu S, Lin J, Huang S. Successful en bloc endoscopic full-thickness resection of a giant cervical esophageal leiomyoma originating from muscularis propria. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Jan 21;14(1):16.
29. Lu J, Jiao T, Zheng M, Lu X. Endoscopic resection of submucosal tumors in muscularis propria: the choice between direct excavation and tunneling resection. *Surg Endosc*. 2014;28((12)):3401–7.
30. George Mathew; Yvonne M. Carter. Esophageal Leiomyoma. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-.2019 Mar 16.
31. Myeongsook Seo, Do Hoon Kim, Young-Whan Cho et al. Superficial Esophageal Neoplasms Overlying Leiomyomas Removed by Endoscopic Submucosal Dissection: Case Reports and Review of the Literature *Clin Endosc*. 2015 Jul; 48(4): 322–327
32. Thumallapally N, Ibrahim U, Kesavan M, et al. Esophageal granular cell tumor: a case report and review of literature. *Cureus* 8: e782, 2016
33. Masaya Iwamuro, Takehiro Tanaka, Hiromitsu Kanzaki et al. Esophageal Granular Cell Tumors Can Be Differentiated from Leiomyomas Using Endoscopic Ultrasonography *Intern Med*. 2018 Jun 1; 57(11): 1509–1515.
34. Wang AJ, Li BM, Zheng XL. Utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of esophagogastric varices. *Endosc Ultrasound*. 2016 Jul-Aug;5(4):218-24. doi: 10.4103/2303-9027.187840.
35. Pesenti C, Bories E, Caillol F, et al. Characterization of subepithelial lesions of the stomach and esophagus by contrast-enhanced EUS: A retrospective study. *Endosc Ultrasound*. 2019 Jan-Feb;8(1):43-4
36. Xuan Zhu, Xiao-Qian Zhang, Bi-Min Li et al. Esophageal mesenchymal tumors: Endoscopy, pathology and immunohistochemistry. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 7;13(5):768-73.
37. Lott S, Schmieder M, Mayer B, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome. *Am J Cancer Res* 2014;5:333-43

38. Hihara J, Mukaida H, Hirabayashi N. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: current issues of diagnosis, surgery and drug therapy. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan 22;3:6.
39. Simon Lott, Michael Schmieder, Benjamin Mayer, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome. *Am J Cancer Res.* 2015; 5(1): 333–343
40. Fan Feng, PhD, Yangzi Tian, MD, Zhen Liu, MM et al. Clinicopathologic Features and Clinical Outcomes of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan; 95
41. Winant AJ, Gollub MJ, Shia J et al. Imaging and clinicopathologic features of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Aug;203(2):306-14.
42. Roy Liu and Douglas G. Adler. Duplication cysts: Diagnosis, management, and the role of endoscopic ultrasound. *Endosc Ultrasound.* 2014 Jul-Sep; 3(3): 152–160
43. Chaoqun Han, PhD, Rong Lin, PhD, Jun Yu et al. A Case Report of Esophageal Bronchogenic Cyst and Review of the Literature With an Emphasis on Endoscopic Ultrasonography Appearance. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar; 95(11): e3111.
44. Sashiyama H, Miyazaki S, Okazaki Y, et al. Esophageal bronchogenic cyst successfully excised by endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:141–145.
45. Bardisi ES, Alghanmi N, Merdad AA. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the esophagus masquerading as a benign tumor. *Ann Med Surg (Lond).* 2014 May 20;3(2):39-42.
46. Taal B.G., Van Heerde P, Somers R. Isolated primary oesophageal involvement by lymphoma: a rare cause of dysphagia: two case histories and a review of other published data. *Gut.* 1993;34:994–998.
47. Shim C.S., Lee J.S., Kim J.O., Cho J.Y., Lee M.S., Jin S.Y. A case of primary esophageal B-cell lymphoma of MALT type, presenting as a submucosal tumor. *J Korean Med Sci.* 2003;18:120–124.
48. Dong Ho Jo, Hyung Ku Chon, Sun Ho Woo, Endoscopic Resection of a Giant Esophageal Lipoma Causing Sudden Choking. *Korean J Gastroenterol* Vol. 68 No. 4, 210-213
49. Mara Barbosa, Pedro Moutinho Ribeiro, and José. Oesophageal lymphangioma: an exceedingly rare tumour. *BMJ Case Rep.* 2015 Sep 2;2015.
50. CotterYoshida Y, Okamura T, Ezaki T et al. Lymphangioma of the oesophagus: a case report and review of the literature. *Thorax* 1994;49:1267–8

Bölüm 5

ERKEN EVRE ÖZEFAGUS KANSERİ'NDE MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ TEDAVİLER

Murat KUŞ¹

GİRİŞ

Özefagus kanserinde minimal invaziv cerrahi(MİC) tedavi ile ilgili ilk yayınlar 1990 yılların başlarında yayınlandı. Cuschieri ve arkadaşları tarafından 1992 yılında torakoskopik özefagus mobilizasyonu tanımlandı.⁽¹⁾ De Paula ve arkadaşları 1995 yılında laparoskopik transhiatal minimal invaziv özefajektomi tanımladı.⁽²⁾ Takip eden yıllarda James Luketich ve arkadaşları McKeown yöntemini geliştirdiler.⁽³⁾ Bu cerrahilerin artmasıyla birlikte açık- kapalı kombinasyonlar, el yardımcı teknikler ve robotik cerrahi de uygulanmaya başlandı.

ENDİKASYONLAR VE KONTRAENDİKASYONLAR

MİC' de hasta seçimi klasik açık özefajektomi ile benzerdir. Tedaviyi hastalığın yaygınlığına göre belirlemek için doğru evreleme yapılmalıdır. İndüksiyon kemoradyoterapi sonrası özefajektomi zamanlaması; hastalığın ilerlemesinden, potansiyel teknik zorluklardan ve tedavi ile ilgili geç komplikasyonlardan kaçınmak için önemlidir. Açık özefajektomide olduğu gibi indüksiyon tedavisi tamamlandıktan 6-8 hafta sonra minimal invaziv yaklaşım uygulanır.^(4,5,6)

Minimal invaziv özefajektomi için mutlak kontraendikasyon yoktur. Ancak geniş abdominal veya torasik adhezyonlar bu tekniği gerçekleştirmeyi zorlaştırabilir. Minimal invaziv özefajektomi gerçekleştirmenin en önemli ön koşulu, gelişmiş minimal invaziv ekipmanın kurumsal varlığı ve cerrahların minimal invaziv prosedürlerle ilgili becerisidir. Bu işlem aslında zordur ve komplikasyonları sınırlamak için önemli bir öğrenme eğrisi gerekir. İyileşmiş cerrahi ve onkolojik sonuçlar elde etmek için 35-40 olgu gereklidir.^(7,8)

¹ Uzman Doktor, Başkent Üniversitesi Adana Doktor Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Hastanesi, drmuratkus@gmail.com

toraksa yapılan kesinin küçük olması, ağrının az olması ve akciğer kontüzyonunun en aza indirgenmesidir.⁽²⁶⁾ Akciğer fonksiyonu ciddi şekilde bozulmuş hastalarda minimal invaziv yöntemle total akciğer kollapsından korunmak arteriovenöz şantları azaltır, oksijenlenmeyi korur ve akciğer enfeksiyonu riskini azaltır.⁽²⁴⁾

15790 özefajektomiye içeren bir meta-analizde hastanede kalış süresi, mortalite ve genel morbidite minimal invaziv özefajektomide anlamlı olarak düşük bulunurken ameliyat süresi daha uzun bulunmuştur. Minimal invaziv yaklaşımda morbiditenin düşük olması anlamlı olarak düşük olan pulmoner ve kardiyovasküler komplikasyonlara bağlanmıştır. Ancak gastrointestinal komplikasyonlar, anastomoz kaçakları ve laringeal sinir hasarı açık ve minimal invaziv cerrahide benzer bulunmuştur.⁽²⁷⁾

Başka bir çalışmada açık ve minimal invaziv yaklaşımda mortalite ve morbidite oranları benzer bulunmuştur.⁽²⁸⁾ Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada ise solunum komplikasyonları ve hastanede kalış süresi anlamlı olarak düşük bulundu.⁽²⁴⁾

Onkolojik Sonuçlar ve Sağkalım

Birkaç retrospektif çalışmada onkolojik açıdan açık ve minimal invaziv cerrahide benzer sonuçlar gösterildi.^(29,30) Bazı çalışmalarda çıkarılan lenf nodu sayısının minimal invaziv cerrahide daha yüksek olduğu görüldü.^(30,31) Bunun nedeni olarak laparoskopik ve torakoskopik kameranın görüntüyü büyütmesi gösterildi.⁽³²⁾ Çalışmalar R0 rezeksiyon açısından da fark olmadığını gösterdi.⁽³¹⁾

TIME çalışması 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarını her iki cerrahide benzer olarak gösterdi.⁽³³⁾

Sonuç olarak minimal invaziv özefajektomi güvenle uygulanabilir bir yöntemdir. Operasyon teknik olarak zordur, ancak açık yaklaşıma benzer onkolojik sonuçlar ile azaltılmış morbidite, daha hızlı iyileşme, daha iyi bir yaşam kalitesi sunabilir.

Kaynaklar

1. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic esophagectomy through a right thorascopic approach. J R Coll Surg Edinb. 1992;37:7-11.
2. DePaula AL, Hashiba K, FerrieraEAB, et al. Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty. Surg Laparosc Endosc. 1995;5:1-5.
3. Luketich JG, Alvero-Rivera M, Christie NA, et al. Minimally invasive esophagectomy. Ann Thorac Surg. 2000;70:906-911.
4. Barbetta A, Molena D.(2019). Surgical Approaches to Remove the Esophagus: Minimally Invasive. Charles J. Yeo(Ed.), Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract(8th ed., pp. 415-419). Elsevier.
5. Grimm JC, Valero V, Molena D. Surgical indications and optimization of patients for resectable esophageal malignancies. J Thorac Dis.2014;6(3):249-257.

6. Dhamija A, Rosen JE, et al. Learning curve to lymph node resection in minimally invasive esophagectomy for cancer. *Innovations*. 2014;9:286-291.
7. Guo W, Zou YB, Ma Z, et al. One surgeon's learning curve for video-assisted thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer with the patient in lateral position: how many cases are needed to reach competence? *Surg Endosc*. 2013;27:1346-1352.
8. Tapias LF, Morse CR. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: description of a learning curve. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1130-1140.
9. Watson DI, Davies N, Jamieson GG. Totally endoscopic Ivor Lewis esophagectomy. *Surg Endosc*. 1999;13(3):293-297.
10. Berrisford RG, Wajed SA, Sanders D, et al. Short-term outcomes following total minimally invasive esophagectomy. *Br J Surg*. 2008;95: 602-610.
11. Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, et al. Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position: experience of 130 patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(1):7-16.
12. Tsai WS, Levy RM, Luketich JD. Technique of minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;14:176-192.
13. Blackmon SH, Correa AM, Wynn B, et al. Propensity-matched analysis of three techniques for intrathoracic esophago-gastric anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1805-1813.
14. Irino T, Tsai JA, Ericson J, et al. Thoracoscopic side-to-side esophago-gastrostomy by use of linear stapler- a simplified technique facilitating a minimally invasive Ivor-Lewis operation. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:315-322.
15. Ye B, Zhong C, Yang Y, et al. Lymph node dissection in esophageal carcinoma: minimally invasive esophagectomy vs open surgery. *World J Gastroenterol*. 2016;22(19):4750-4756.
16. Macha M, Whyte RI. The current role of transhiatal esophagectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 2000;10:499-518.
17. Cash JC, Zehetner J, Hedayati B, et al. Outcomes following laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc*. 2014;28:492-499.
18. Ecker BL, Savulionyte GE, Datta J, et al. Laparoscopic transhiatal esophagectomy improves hospital outcomes and reduces cost: a single-institution analysis of laparoscopic-assisted and open techniques. *Surg Endosc*. 2016;30:2535-2545.
19. Huang L, Onaitis M. Minimally invasive and robotic Ivor-Lewis esophagectomy. *J Thorac Dis*. 2014;6(3):314-321.
20. Cerfolio RJ, Bryant AS, Hawn MT. Technical aspects and early results of robotic esophagectomy with chest anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:90-96
21. Kernstine KH, Dearmond DT, Shamoun DM, et al. The first series of completely robotic esophagectomies with three-field lymphadenectomy: initial experience. *Surg Endosc*. 2007;21:2285-2292.
22. Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Outcomes with open and minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy after neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):1097-1103.
23. Gurusamy KS, Pallari E, Midya S, et al. Laparoscopic versus open transhiatal oesophagectomy for oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3):CD011390.
24. Biere SS, Van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: multicenter, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1887-1892.
25. Luketich J, Alvero-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy. Outcomes in 222 patients. *Ann Surg*. 2003;238:486-495.
26. Mao T, Fang W, Gu Z, et al. Comparison of perioperative outcomes between open and minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Thorac cancer*. 2015;6:303-306.
27. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, et al. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World Surg Oncol*. 2016;14:304.
28. Sihag S, Kosinski S, Gaissert HA, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of early surgical outcomes from the Society of Thoracic Surgeons national database. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1281-1289.

29. Dantoc MM, Cox MR, Eslick GD. Does minimally invasive esophagectomy provide for comparable oncologic outcomes to open techniques? A systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(3):486-494.
30. Dolan JP, Kaur T, Diggs BS, et al. Impact of comorbidity on outcomes and overall survival after open and minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2013;27(11):4094-4103.
31. Palazzo F, Rosato E, Chaudhary A, et al. Minimally invasive esophagectomy provides significant advantage compared with open or hybrid esophagectomy for patient with cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg.* 2015;4:672-679.
32. Shen Y, Zhang Y, Tan L, et al. Extensive mediastinal lymphadenectomy during minimally invasive esophagectomy: optimal results from a single center. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:715-721.
33. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy resection. Three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME trial. *Ann Surg.* 2017;266(2):232-236.

Bölüm 6

ÖZEFAGUS KANSERİNDE ERKEN EVRE HASTALIKTA ABLATİF TEDAVİLER

Nilay DANIŞ¹

GİRİŞ

Özofagus kanseri (ÖK) tüm dünyada en sık görülen 7. kanser, kansere bağlı ölümlerin en sık 6. nedenidir[1, 2]. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise Türkiye’de alt grup ayrımı yapılmaksızın yıllık ÖK insidans hızı erkeklerde 100000’de 2, kadınlarda ise 100000’de 1’dir[3]. 5 yıllık overall survival %15-25 arasında değişmektedir ve en iyi sağ kalım erken evre ÖK’nde görülmektedir[4]. Tüm dünya göz önüne alındığında en sık histolojik alt grubu squamöz hücreli kanser (SHK) iken, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Birleşik Krallık, Finlandiya, Fransa, Hollanda gibi batı ülkelerinde özofagus adeno karsinom (ÖAK) histolojik alt tipi öne geçmiştir[4].

Erken evre özofagus kanserinden (EEÖK) bahsederken submukozayı aşmamış kanserden bahsedilmektedir [5]. Ancak EEÖK tüm ÖK arasında küçük bir oranı temsil etmektedir. EEÖK’nde endoskopik tedaviler konusunda literatürdeki bilgi çoğunlukla Barret Özofagus (BÖ) ve erken evre özofagus adeno kanserden (ÖAK) gelmekte, SHK’in endoskopik tedavisi konusunda daha az bilgi bulunmaktadır[1]. NCCN kılavuzlarına göre EEÖK’nde tercih edilen tedavi şekli endoskopik tedavi şeklindedir. Endoskopik tedavi seçenekleri arasında endoskopik rezeksiyon (ER), ablasyon, önce ER ardından ablasyon bulunmaktadır [5].

ER endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyondur; ablatif tedavilere göre ER’un histolojik inceleme ve tümör evrelemesi açısından örnek alabilme avantajı mevcuttur. Endoskopik ablasyon tedavileri: fotodinamik tedavi (FDT), argon plazma koagülasyon (APC) ve radyofrekans ablasyondur (RFA). Bu tekniklerin dezavantajı histolojik örnekleme için doku örneği alamamaktır[4]. Bu tedavi modalitelerinin kullanımında coğrafi farklılıklar

¹ Uzm. Dr, Karabük Üniversitesi, nilaydanis17@gmail.com

Kriyoablasyon

Kriyoablasyon sıvı nitrojen, karbon dioksit veya nitröz oksidin anormal dokuya, önce derin donma ardından yavaş yavaş çözünmeye sebep olacak şekilde uygulanmasını içerir. Böylece süperfisial özofagus dokusunda önce inflamasyon, apopitoz ve nekrozla sonuçlanan süreç tetiklenmiş olur[6]. Kriyoablasyonun displazi ve metaplazinin tam eradikasyonunda makul başarı, düşük komplikasyon oranları bildiren retrospektif analizler mevcuttur[6]. Kriyoablasyon genelde kurtarma tedavisi olarak diğer ablatif yöntemlerin kullanılmadığı hastalarda kullanılmaktadır. Ancak Canto ve ark. 10 hastalık (7 hasta yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi, 1 squamöz hücreli kanser, 2 düşük dereceli intraepitelyal neoplazi) serilerinde %100 eradikasyon başarısı bildirmişlerdir [26]. İşleme bağlı olarak ka-nama, göğüs ağrısı ve striktür gibi minör komplikasyonlar bildirilmiştir[6].

Sonuç olarak,

Son 10 yılda endoskopik görüntüleme ve müdahale tekniklerinin gelişmesi ile beraber hem EEÖK'nın tanısında ve tedavisinde endoskopik yöntemler ön plana çıkmaya başlamıştır. Düşük komplikasyon oranları nedeniyle EEÖK'de endoskopik teknikler cerrahinin yerini almaya başlamıştır. Yine de en uygun tedavi biçimi hastanın risk profiline ve tümörün histolojik karakterine bağlı olarak verilmelidir. Hasta için en uygun tedavi biçimi multidisipliner konseylerde tartışılmalı, eğer endoskopik tedavide karar kılınırsa rekürrens açısından hasta sıkı endoskopik takipte kalmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Smyth, E.C., et al., *Oesophageal cancer*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**(17048): p. 48.
2. Organization, W.H., *International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: oesophageal cancer fact sheet 2018*. 2018.
3. Kurumu, T.C.S.B.H.S. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. 2017; Available from: https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR_uzuuun.pdf.
4. Pennathur, A., et al., *Oesophageal carcinoma*. Lancet, 2013. **381**(9864): p. 400-12.
5. NCCN. *NCCN Guidelines Version 2.2019 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers NCCN Evidence Blocks*. 2019 [cited 2019 2019]; Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_blocks.pdf.
6. Naveed, M. and N. Kubiliun, *Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer*. Curr Oncol Rep, 2018. **20**(9): p. 018-0713.
7. Cho, J.W., et al., *Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma: An Endoscopist's View*. Clin Endosc, 2014. **47**(6): p. 523-9.
8. Manner, H., et al., *Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(6): p. 630-5.
9. Fitzgerald, R.C., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus*. Gut, 2014. **63**(1): p. 7-42.
10. Lordick, F., et al., *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v50-v57.

11. Kim, J.A. and P.M. Shah, *Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer*. Chin Clin Oncol, 2017. **6**(5): p. 05.
12. Leggett, C.L., E.C. Gorospe, and K.K. Wang, *Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma*. Gastroenterol Clin North Am, 2013. **42**(1): p. 175-85.
13. Pech, O., et al., *Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia*. Endoscopy, 2007. **39**(1): p. 30-5.
14. Tsujii, Y., et al., *Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study*. Endoscopy, 2015. **47**(9): p. 775-83.
15. Park, H.C., et al., *Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms in a single center*. Korean J Intern Med, 2016. **31**(6): p. 1064-1072.
16. Terheggen, G., et al., *A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia*. Gut, 2017. **66**(5): p. 783-793.
17. Shaheen, N.J., et al., *ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(1): p. 30-50.
18. Shaheen, N.J., et al., *Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia*. N Engl J Med, 2009. **360**(22): p. 2277-88.
19. Pech, O., et al., *Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus*. Gut, 2008. **57**(9): p. 1200-6.
20. Pech, O., et al., *Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus*. Gastroenterology, 2014. **146**(3): p. 652-660.
21. Phoa, K.N., et al., *Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II)*. Gut, 2016. **65**(4): p. 555-62.
22. He, S., et al., *Endoscopic radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia: report of safety and effectiveness from a large prospective trial*. Endoscopy, 2015. **47**(5): p. 398-408.
23. Wang, W.L., et al., *A case series on the use of circumferential radiofrequency ablation for early esophageal squamous neoplasias in patients with esophageal varices*. Gastrointest Endosc, 2017. **85**(2): p. 322-329.
24. Nakagawa, K., et al., *Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan*. Am J Gastroenterol, 2014. **109**(3): p. 348-56.
25. Ragnath, K., et al., *Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness*. Scand J Gastroenterol, 2005. **40**(7): p. 750-8.
26. Canto, M.I., et al., *Nitrous oxide cryotherapy for treatment of esophageal squamous cell neoplasia: initial multicenter international experience with a novel portable cryoballoon ablation system (with video)*. Gastrointest Endosc, 2018. **87**(2): p. 574-581.

Bölüm 7

ERKEN EVRE HASTALIKTA CERRAHİ TEDAVİ

Mehmet Ali GÖK

GİRİŞ

Özofagus kanserlerinde tedavinin seçimi, öncelikle tümörün evre ve lokalizasyonu olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Sadece cerrahi tedavinin kür sağlayamayacağı bazı vakalarda kombine tedaviler düşünülebilir. Küratif rezeksiyon tedavisinin etkili olabilmesi için lenfadenektomi ile birlikte yapılması önemlidir. Küratif cerrahinin yanısıra bazı vakalarda hastanın yutma konforunun olmadığı durumlarda palyasyon, kürden daha önemli olabilir. Özefagus kanserinde metastazi bulunmayan ve operasyon için kontrendikasyonu olmayan hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Özofagus kanserinin cerrahi tedavisinde küratif veya palyatif rezeksiyonlar ile rezektabl olmayan tümörlerde bypass işlemleri uygulanabilir. Tümör derinliği lenf bezlerinin tutulması için bir göstergedir(1).

ÖZEFAGUS KANSERİ CERRAHİSİNDE HASTA SEÇİMİ

Genel durumu iyi olan, tümörün lokal olarak çıkarılma olasılığı olan, uzak metastazi olmayan tüm vakalarda cerrahi düşünülmelidir. Tümörün çevre dokulara direkt invazyonu olan T4 olgularında, invaze organın yaşamsal önemi ve invazyonun derinliği cerrahi girişimi belirleyen en önemli faktördür. Endosonografi ile tümörün özofagus duvarına içine girmediği ve beşten az lenfadenopati saptanan olgularda küratif bir rezeksiyon planlanabilir(2). Rezeksiyonun küratif veya palyatif amaçlı bir uygulama olacağına karar verilmesinde hastanın yaşı ve genel sağlık durumu, hastalığın yaygınlığı, tümörün yeri ve değerlendirme etkili olur. Servikal özofagusun alt kısmında yerleşen tümörler erken dönemde büyük damarlara ve trakeaya invazyon yaptıklarından çoğunlukla rezektabl değildirler. Torasik özofagusun üst veya orta 1/3 kısmında yerleşimli tümörler, trakea ve aortaya yakın komşuluğu nedeniyle en blok rezeksiyon için uygun olmayan tümörlerdir.

çıktıktan sonra ortalama yaşam süresi, önlem alınmayan vakalarda ortalama 3-6 ay arasında değişmektedir. Diğer gastrointestinal sistem kanserlerine göre daha kötü prognoza sahiptir. Özofagus kanserinde, tümörün anatomik lokalizasyonu da prognoz üzerine etkilidir. Üst ve orta 1/3 torasik özofagus kanserlerinde diğer anatomik lokalizasyonlara göre sağ kalım daha kötüdür. Özofagusta adenokarsinom ve yassı hücreli karsinomların sağ kalıma etkisi T1 tümörler dışında aynıdır. T1 tümörlerde ise adenokarsinomlar yassı hücreli karsinomlardan daha iyi prognoza sahiptir. Özofagus kanserinde nedeni bilinmemekle birlikte kadın cinsiyet olumlu bir prognostik etken olarak kabul edilir. Benzer tümör evresi, lokalizasyonu, hücre tipi ve aynı elden çıkan cerrahi tedaviye karşın hastalarda farklı prognozlar görülmektedir. Bu farklılıklar tümörün ve metastazlarının biyolojik mekanizmalarının farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Bu biyolojik mekanizmalar moleküler genetik faktörler, proliferasyon faktörleri, hücrel diferansiyasyon faktörleri ve DNA içeriklerindeki farklılıklardır. Özofagusun zengin lenfatik ağına sahip olmasının yanısıra, lenfatik drenajın servikal, torasik ve abdominal sistemlere olması lenf bezi metastazının yaygınlığını artırmaktadır. Okkült uzak sistem metastazlarının varlığı da yine cerrahi sonrası özofagus kanserinde prognozu olumsuz etkiler. Özofagus kanserli vakaların %70'inde tanı konulduğu anda lenf nodu metastazı vardır.

KAYNAKLAR

1. Clark GWB, Peters JH. Nodal metastasis and sites of recurrence following en-bloc esophagectomy for adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:646-650.
2. Skinner DB. The selection of treatment for esophageal cancer based on staging. Ed: Najarian JS, Delaney. *Progress in Gastrointestinal Surgery. Year Book Medical Publishers Inc.* 1989; 104-110.
3. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. Ed: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC ve ark, *Principles of Surgery.* 7. ed. McGraw-Hill, 1999; 1081-1180.
4. Ferguson MK, Skinner DB. Carcinoma of the esophagus and cardia. Ed: Orringer MB. *Surgery of the Alimentary Tract.* W B Saunders Company, 1991; 246-274.
5. DeMeester TR. Esophageal carcinoma: Current controversies. *Sem Surg Oncol* 1997; 13:217-233.
6. Bremner RM, DeMeester TR: Surgical treatment of esophageal carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:743-764
7. Lee RB, Miller JL. Esophagectomy for cancer. *Surg Clin North Am* 1997; 77:1169-1196
8. Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR: Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 850-855, 1993.
9. Ökten İ: Özofagus kanserlerinin cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri- Cerrahi* 5: 22-30; 2000.
10. Ellis FH: Transthoracic Resection for Carcinoma of the Thoracic Esophagus and Cardia, In: *Surgery for Gastrointestinal Cancer, A Multidisciplinary Approach.* Edited by Wanebo HJ. Lip-pincott-Raven, Philadelphia-New York, 1997; pp:217-228.

Bölüm 8

ÖZOFAGUS KANSERİNDE ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hayriye ŞAHİNLİ¹

GİRİŞ

Özofagus kanseri, kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülen bir kanser olup, sıklık bakımından dünyada 8. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 6. sırada yer almaktadır (1, 2). En kötü sindirim sistemi tümörlerinden birisidir. Tüm dünyada 2018 yılında 509,000 ölüme neden olmuştur (3). Özofagus kanserinin %80' ninden daha fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (4).

Cerrahi tekniklerdeki ve adjuvan tedavideki gelişmelere rağmen lokal ileri özofagus kanserinde prognoz hala kötüdür (5, 6). 5 yıllık sağkalım %20'nin altındadır (7). Bunun en önemli nedeni özofagus kanserinin lenfatik sistem yoluyla agresif olarak yayılması ve tanı anında hastaların çoğunun ileri evrede olmasıdır.

Skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom özofagus karsinomunun en çok görülen iki tipidir (8). Skuamöz hücreli karsinom Doğu Avrupa ve Asya'da daha sık görülürken, adenokarsinom Kuzey Amerika ve Doğu Avrupa'da daha sık görülmektedir. Skuamöz hücreli karsinom kemoterapi ve radyoterapiye adenokarsinomdan daha duyarlı olmasına rağmen uzun dönem sağkalım sonuçları benzerdir. Hatta adenokarsinomda rezeksiyon sonrası prognoz daha iyidir (9).

Erken evre özofagus ve özofagogastrik bileşke tümörlerinde cerrahi ana tedavidir. Trimodalite (kemoterapi, radyoterapi, özofajektomi) tedavi ile özofagus kanserinde sağkalım oranları artmıştır (10). Lokal ileri özofagus kanserinde, Japonya'da preoperatif kemoterapi (cisplatin, fluorouracil) standart tedavi iken, Batı ülkelerinde preoperatif kemoradyoterapi (cisplatin, fluorouracil veya carboplatin, paklitaksel) standart tedavidir (11).

¹ Medikal onkoloji, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H e mail: dr.hayriye@hotmail.com

Postoperatif tedavi histoloji, cerrahi marjin, nodal durum ve cerrahi öncesi yapılan tedaviye bağlıdır. R0 rezeksiyon yapılan skuamöz hücreli özofagus kanserinde lenf nodu durumundan bağımsız olarak cerrahi sonrası izlem önerilmektedir.

Preoperatif tedavi almamış adenokarsinomlu hastalarda, R0 rezeksiyon sonrasında lenf nodu pozitif veya lenf nodu negatif T3, T4 tümörü olan hastalarda postoperatif kemoradyoterapi önerilirken, preoperatif kemoterapi almış R0 rezeksiyon yapılan adenokarsinomlu hastalarda ise postoperatif kemoterapi önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
3. Huang Z, Li S, Yang X, Lu F, et al. Long-term survival of patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving esophagectomy following neoadjuvant chemotherapy: a cohort study. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1299-308.
4. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27.
5. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer.* 1996;78(8):1820-8.
6. Wobst A, Audisio RA, Colleoni M, et al. Oesophageal cancer treatment: studies, strategies and facts. *Ann Oncol.* 1998;9(9):951-62.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
8. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(1):38-44.
9. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg.* 2001;234(3):360-7; discussion 8-9.
10. Makowiec F, Baier P, Kulemann B, et al. Improved long-term survival after esophagectomy for esophageal cancer: influence of epidemiologic shift and neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(7):1193-201.
11. Tanaka Y, Yoshida K, Suetsugu T, et al. Recent advancements in esophageal cancer treatment in Japan. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(4):253-65.
12. Zhang SS, Yang H, Xie X, et al. Adjuvant chemotherapy versus surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials and nonrandomized studies. *Dis Esophagus.* 2014;27(6):574-84.
13. Hashiguchi T, Nasu M, Hashimoto T, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil adjuvant chemotherapy following three-field lymph node dissection for stage II/III N1, 2 esophageal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(5):719-24.
14. Lyu X, Huang J, Mao Y, et al. Adjuvant chemotherapy after esophagectomy: is there a role in the treatment of the lymph node positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma? *J Surg Oncol.* 2014;110(7):864-8.
15. Qin RQ, Wen YS, Wang WP, et al. The role of postoperative adjuvant chemotherapy for lymph node-positive esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis. *Med Oncol.* 2016;33(4):31.
16. Zhao P, Yan W, Fu H, et al. Efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2018;9(8):1048-55.

17. Luc G, Gersen-Cherdieu H, Degrandi O, et al. Impact of postoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma treated with perioperative chemotherapy strategy. *Am J Surg.* 2015;210(1):15-23.
18. Sasic L, Blank S, Nienhuser H, et al. The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma. *Surg Oncol.* 2017.
19. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.

Bölüm 9

OPERE ÖZEFAGUS KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ SEÇENEKLERİ

Savaş TOPUK

GİRİŞ

Özefagus kanseri tüm dünyada en yaygın sekizinci kanserdir ve 2008 yılı verilerine göre 40-79 yaş arası erkeklerde kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (1). İnsidans yaşla artar ve 6-7.dekatta pik yapar. Adenokarsinomların insidansı erkeklerde kadınlara göre 7-10 kat, squamöz hücreli karsinomlarda 2-3 kat daha fazla görülür (2). Yüksek insidans bölgeleri olan Asya, Güney ve Doğu Afrika ve Kuzey Fransada en yaygın histolojik tip squamöz hücreli karsinomlar-ken (SHK), Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelandada adenokarsinom alt tipi daha yaygın görülmektedir (3-4).

Squamöz hücreli karsinomlar dünya genelinde baskın özefagus kanseri tipidir. Son elli yılda distal özefagus ve gastroözefageal bileşke yerleşimli adenokarsinom-ların insidansı belirgin şekilde artmaktadır (5-6).

Özefagus kanserinde tedavi yöntemlerinde gelişmelere rağmen yüksek morta-
lite oranları nedeniyle lokal, lokal ileri ve metastatik hastalıkta tedavi yaklaşımları genellikle multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir.

Bu bölümde cerrahi rezektabl ve medikal operabl hastalarda adjuvan radyote-
rapi seçenekleri anlatılacaktır.

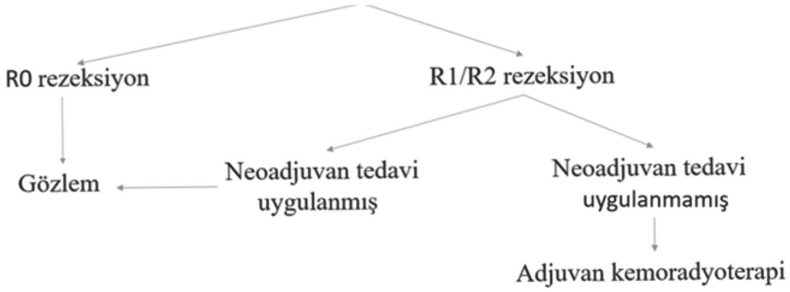
GENEL YÖNETİM

Özefagus kanserli hastaların büyük çoğunluğu lokal ileri evrede başvurmaktadır ve yaklaşık %40 vaka tanı anında metastatiktir (7). Özefagus kanserleri erken ev-
relerde dahi zengin submukozal lenfatik ağ ve özefagusun serozal yapısının olma-
ması nedeniyle artmış lenf nodu metastaz oranları, tümörü çevreleyen yapılarla
radial yayılım ile yüksek metastatik potansiyele ve kötü prognoza sahiptir.

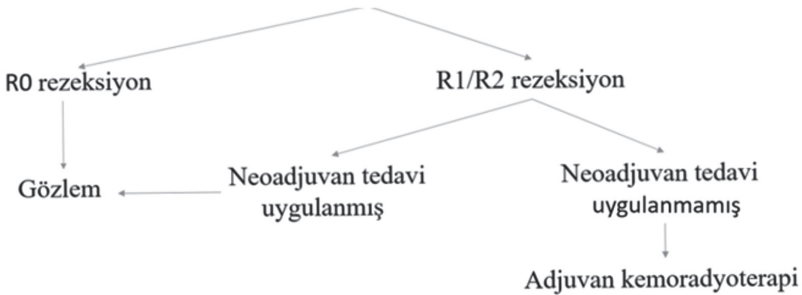
Özet

Özefagus kanserlerinde histolojik alt gruplara göre mevcut kanıta dayalı verilere göre hazırlanmış tedavi algoritmaları Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Özefagus squamöz hücreli karsinomlarında post-operatif tedavi algoritması



Şekil 1: Özefagus squamöz hücreli karsinomlarında post-operatif tedavi algoritması



Şekil 2: Özefagus adenokarsinomlarında post-operatif radyoterapi algoritması

Doz Önerileri

Post-operatif RT dozu hem squamöz hücreli hem de adenokarsinomlar için günlük 1.8-2.0 Gy/fraksiyondan toplam 45-50.4 Gy olarak önerilmektedir. Gros rezidüel hastalıkta total doz arttırılabilir (29-30).

Referanslar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, et al. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–1995. *International Journal of Cancer*, 2002; Jun 20;99(6):860-8. doi: 10.1002/ijc.10427
3. Curado M, Edwards B, Shin H, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX, 2007, IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
4. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2015; Aug;149(2):302-17.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.053.

5. Blot WJ and McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol*, 1999; Oct;26(5 Suppl 15):2-8.
6. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015; 44: 203–231
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010; Sep-Oct;60(5):277-300. doi: 10.3322/caac.20073.
8. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2011; Jul; 12(7):681-92.
9. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015; Sep; 16(9):1090-1098.
10. Gardner-Thorpe J, Hardwick R.H, Dwenyhouse S.J. Salvage oesophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg*, 94 (2007) 1059–1066. doi:10.1002/bjs.5865.
11. Lloyd S, Chang BW. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 5 (2014) 156–165. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.033.
12. Hirst J, Smithers BM, Thomas J, et al. Defining cure for esophageal cancer: analysis of actual 5-year survivors following esophagectomy. *Ann Surg Oncol*, 2011;18:1766–74
13. Mariette C, Balon JM, Piessen G, et al. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer*, 2003;97:1616–23.
14. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet*, 1991;173:123–30.
15. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg*, 1995;19:444–9
16. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus, *J Clin Oncol*, 23 (2005) 2310–2317. doi:10.1200/JCO.2005.00.034.
17. Bedenne L, Michel P, Bouch O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102, *J Clin Oncol*, 25 (2007) 1160–1168. doi:10.1200/JCO.2005.04.7118.
18. Bonnetain F, Bouché O, Michel P, et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCO 9102): Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer, *Ann Oncol*, 17 (2006) 827–834. doi:10.1093/annonc/mdl033.
19. Yang J, Zhang W, Xiao Z, et al. The impact of postoperative conformal radiotherapy after radical surgery on survival and recurrence in pathologic T3N0M0 esophageal carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Exp Hematol Oncol*, 2017;12:1143–51.
20. Chen SB, Weng HR, Wang G, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on radically resected T3 esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016;142:277–86.
21. Wang S, Wang Z, Yang Z, et al. Postoperative radiotherapy improves survival in stage pT-2N0M0 esophageal squamous cell carcinoma with high risk of poor prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2016;23:265–72.
22. Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radial Oncol*, 2005;62:82–90
23. Zhao XH, Wang D, Wang F, et al. Comparison of the effect of postoperative radiotherapy with surgery alone for esophagus squamous cell carcinoma patients A meta-analysis *Medicine*, (2018) 97:47(e13168)
24. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. Japanese Esophageal Oncology Group. *Chest*, 1993 Jul; 104(1):203-7

25. Chen G, Wang Z, Liu XY, et al. Adjuvant radiotherapy after modified Ivor-Lewis esophagectomy: can it prevent lymph node recurrence of the mid-thoracic esophageal carcinoma? *Ann Thorac Surg*, 2009; Jun; 87(6):1697-702.
26. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol*, 2009;4:1264-9.
27. Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; Nov; 126(5):1590-6.
28. Liu HC, Hung SK, Huang CJ, et al. Esophagectomy for locally advanced esophageal cancer, followed by chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. *World J Gastroenterol*, 2005; Sep 14; 11(34):5367-72.
29. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 2001; 345:725-730
30. Stephen R. Smalley, Jacqueline K, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116:A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol*, 2012; Jul 1;30(19):2327-33. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136. Epub 2012 May 14.
31. Bédard EL, Inculet RI, Malthaner RA. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer*, 2001; Jun 15;91(12):2423-30.
32. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol*, 2009; Oct;4(10):1264-9. doi: 10.1097/ JTO.0b013e3181b26f8e.

Bölüm 10

ÖZEFAGUS KANSERİNDE NEOAJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Serkan GÖKÇAY¹

Erken evre özofagus kanseri tedavisinde standart yaklaşım halen tartışmalıdır. yüksek derecede ölümcül olan bu malignitede sadece cerrahi yapılanlarda 5 yıllık sağkalım % 20 civarındadır. Bu durum adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin araştırılmasını beraberinde getirmiştir. Neoadjuvan ve adjuvan tedavinin amacı mikro-metastazların tedavisidir. Neoadjuvan tedavi ile ayrıca cerrahi rezeksiyonun daha iyi yapılması hedeflenir. Sonuç olarak bu tedavilerle lokal nüksün azaltılması ve yaşam avantajı sağlanması hedeflenmektedir. Bu beklentilerle oluşturulan hipotezleri test etmek için birçok çalışma dizayn edilmiştir.

Özofagus histolojik olarak serozası yoktur. Bu yapıda etraf dokuya invazyon ve uzak metastaz sıklıkla görülmektedir. Yine de yutma güçlüğü gibi semptomlarla başvuran hastaların erken dönemde teşhisi mümkündür.

ADENOKARSİNOM V.S. SQUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOM

Özofagus kanseri histolojisinde ana iki histolojik tip vardır. Bu iki tip arasında prognostik olarak fark olup olmadığı kesin değildir. Fakat son yıllarda histolojik tipin neoadjuvan tedaviye cevabın öngördürücü olabileceği belirtilmektedir(1). Neoadjuvan kemoradyoterapiye squamoz hücreli kanser histolojisine sahip tümörlerde daha iyi yanıt alındığı bilinmektedir ve endoskopik olarak tam yanıt alındığı belirlenen hastalarda bu histolojik tipte cerrahi olmadan tedavi yaklaşımları yapılmaktadır. Bununla birlikte adenokarsinomlar için cerrahi yapılmayan yaklaşımlar ile ilgili veriler daha sınırlıdır.

Neoadjuvan kemoterapi çalışmaları:

Neoadjuvan kemoterapinin hedefi R0 rezeksiyonu arttırmak, lokal nüksü azaltmak dolayısıyla Squamoz hücreli karsinomda yapılan eski çalışmalar ne-

¹ Uzm. Dr., Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drsgok@hotmail.com

2012 de yayınlanan CROSS çalışması neoadjuvan kemoradyoterapinin güçlü çalışmalarındandır. Çalışmaya erken evre özofagus kanserli 366 hasta katılmıştır. Hastaların %75 i adenokarsinom %23 ü squamoz hücreli karsinom histolojisine sahiptir. 178 hastaya neoadjuvan kemoradyoterapi verilmiş 188 hasta sadece cerrahi olmuştur. Hastalara radyoterapi ile birlikte haftalık paklitaksel ve carboplatin verilmiştir. Hastalarda R0 rezeksiyon oranı anlamlı derecede artmıştır. Postoperatif komplikasyonlar her iki grupta benzer olup mortalite her iki grupta %4 ile benzerdir. Neoadjuvan kemoradyoterapi uzak metastaz riskini, özellikle lokal nüksü belirgin ölçüde azaltmaktadır. Ortalama sağkalım neoadjuvan tedavi alan grupta 49,4 ay sadece cerrahi olan grupta 24 ay ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç kısmında kabul edilebilir toksisite ile neoadjuvan kemoradyoterapi toplam sağkalımı arttırır denmektedir (13).

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ Mİ, KEMORADYOTERAPİ Mİ?

Neoadjuvan kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoterapiyi karşılaştıran rando-mize bir çalışma yoktur. Her ne kadar metaanalizlerde yapılan karşılaştırmalarda sağkalım avantajı gösterilmemiş olsada NCCN, ESMO gibi rehberlerde neoadjuvan kemoradyoterapi öncelikle önerilmektedir. Sadece trakea, büyük damar veya kardiak invazyonu olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi daha öncelikli olarak önerilmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında erken evre özofagus kanseri medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, cerrahi onkolog, radyolog ve patoloğ gibi spesifik olarak uzmanlaşmış kişilerin oluşturduğu konseylerde multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12:681.
2. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91(11): 2165
3. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft fuer Chirurgie study group. *Arch Surg* 1992;127(12):1446
4. Law S, Fok M, Chow S, et al. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1997;114(2): 210.
5. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062
6. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized

- advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012; 19:68.
7. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Canc* 2011;11:181.
 8. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1249
 9. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, et al. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001556.
 10. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFC09901. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2416 e22.
 11. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1086 e92.
 12. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol.* 36 (27):2796-2803 2018;JCO2018791483.
 13. Hagen P, Hulshof MC, Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Eng J Med [Internet]* 2012;366(22):2074 e84.

Bölüm 11

LOKAL İLERİ HASTALIKTA KEMORADYOTERAPİNİN YERİ

Aynur AYTEKİN¹

GİRİŞ

Özefagus kanserlerinin tanı anında sadece %20'si özefagusta sınırlıyken, %80'i lokal ileri veya uzak metastaz yapmıştır.¹ Rezektabl özefagus kanserinde primer tedavi cerrahidir. Özefagusta sınırlı ve nodal tutulumu olmayan az sayıdaki hastada, cerrahi ile kür oranı %60 ile %80 arasındadır. Lokal ileri hastalıkta 5 yıllık sağkalımlar cerrahi rezeksiyon veya multimodal tedavilerle dahi %20 ile %30 arasındadır.^{1,2}

Lokal ileri rezektabl (T2, N+ veya T3-T4a, herhangi N) squamous hücreli karsinomda (SCC) orta ve distal tümörler için tedavi, preoperatif kemoradyoterapi (KRT) iken, servikal tümörler ve cerrahi kabul etmeyen hastalar için definitif KRT'dir. Adenokarsinomlarda ise preoperatif KRT tercih edilirken, perioperatif yada preoperatif kemoterapi (KT) diğer seçeneklerdir. Cerrahi kabul etmeyen hastalarda ise definitif KRT uygulanmalıdır.³ Cerrahiye uygun lokal ileri hastalarda cerrahi rezeksiyona kıyasla preoperatif KRT (rezektabl SCC ve adenokarsinomlar için) ve perioperatif KT (distal ve özefagogastrik bileşke adenokarsinomları için) artmış sağkalım avantajı sağlar.^{1,2}

Hem SCC hem de adenokarsinomlarda unrezektabl lokal ileri (T4b) hastalıkta definitif KRT tercih edilir. Kalp, trakea, büyük damar invazyonu olan hastalara yalnızca KT verilebilir. Definitif KRT'yi tolere edemeyeceği düşünülen hastalara palyatif RT veya destek tedavi uygulanmalıdır.³

Özefagusun SCC ve adenokarsinomlarında eşzamanlı KRT yalnız radyoterapiye (RT) kıyasla, lokal kontrol ve genel sağkalımda önemli artış sağlarken, RT dozunun artırılmasının faydası gösterilememiştir.^{1,2,4} Özefagus kanserinde kabul

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi, aynuraytekin80@gmail.com

KAYNAKÇA

1. Halperin, E. C., Wazer, D. E., Perez, C. A., Brady, L. W. (2013). *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* (Seventh edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
2. Gunderson, L. L., Tepper J. E. (2016). *Clinical Radiation Oncology* (Fourth edition). Philadelphia: Elsevier
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2019 (23.06.2019 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/adresinden_ulaşilmiştir)
4. Trifiletti, D. M., Zaorsky, N. G. (2019). *Absolute Clinical Radiation Oncology Review* (First edition). Switzerland: Springer
5. Beatty JD, DeBoer G, Rider WD. Carcinoma of the esophagus: pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. *Cancer* 1979;43:2254–2267.
6. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326(24):1593–1598, 1992.
7. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al: INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20(5):1167–1174, 2002.
8. Ajani JA, Winter K, Komaki R, et al: Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol* 26(28):4551–4556, 2008.
9. Shen L, Li J, Xu J, et al: Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer: Results from the AVATAR study (abstract). *J Clin Oncol* 30(Suppl 4):Abstract 73, 2012.
10. Conroy T, Galais M-P, Raoul JL, et al: Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of PRODIGE 5/ACCORD 17 trial. *J Clin Oncol* 30(Suppl):LBA4003, 2012.
11. Safran H, DiPetrillo T, Nadeem A, et al: Trastuzumab, paclitaxel, cisplatin, and radiation for adenocarcinoma of the esophagus: A phase I study. *Cancer Invest* 22(5):670–677, 2004.
12. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al: The initial report of RTOG 0436: A phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery. (abstract). *J Clin Oncol* 32(Suppl 3):LBA6, 2014.
13. Tomblyn MB, Goldman B, Thomas CR, et al: Cetuximab plus cisplatin, irinotecan, and thoracic radiotherapy as definitive treatment for locally advanced esophageal cancer: A phase II study of the SWOG (S0414). *J Thorac Oncol* 7(5):906–912, 2012.
14. Hurt CN, Nixon LS, Griffiths GO, et al: SCOPE1: A randomised phase II/III multicentre clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the oesophagus. *BMC Cancer* 11:466, 2011.
15. Herskovic A, Leichman L, Lattin P, et al: Chemo/radiation with and without surgery in the thoracic esophagus: The Wayne State experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15(3):655–662, 1988.
16. Sauter ER, Coia LR, Keller SM: Preoperative high-dose radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 1(1):5–10, 1994.
17. Izquierdo MA, Marcuello E, Gomez de Segura G, et al: Unresectable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by sequential chemotherapy (cisplatin and bleomycin) and radiation therapy. *Cancer* 71(2):287–292, 1993.
18. Valerdi JJ, Tejedor M, Illarramendi JJ, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced esophagus carcinoma: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(4):843–847, 1993.
19. Sharma D, Krasnow SH, Davis EB, et al: Sequential chemotherapy and radiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 20(2):151–153, 1997.

20. Minsky BD, Neuberger D, Kelsen DP, et al: Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus: A preliminary analysis of the phase II intergroup trial 0122. *J Clin Oncol* 14(1):149–155, 1996.
21. Minsky BD, Neuberger D, Kelsen DP, et al: Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(3):517–523, 1999.
22. Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al: Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 5(4):622–628, 1987.
23. Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, et al: Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus: A RTOG Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(1):33–35, 1988.
24. Kavanagh B, Anscher M, Leopold K, et al: Patterns of failure following combined modality therapy for esophageal cancer, 1984-1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(4):633–642, 1992.
25. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al: Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 8(1):119–127, 1990.
26. Van Hagen P1, Hulshof MC, van Lanschot JJ, CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074-84.
27. Choi N, Park SD, Lynch T, et al: Twice-daily radiotherapy as concurrent boost technique during two chemotherapy cycles in neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: Mature results of phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(1):111–122, 2004.
28. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al: Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 98(10):2177–2183, 2003.
29. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al: Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: Report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 20(12):2844–2850, 2002.
30. Bendell JC, Meluch A, Peyton J, et al: A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 10(7):430–437, 2012.
31. Ison D, Goodman K, Janjigan Y, et al: Phase II trial of bevacizumab, irinotecan, cisplatin and radiation as preoperative therapy in esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 20(Suppl 4):Abstract 67, 2012.
32. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, et al: Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: A prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol* 29(6):626–631, 2011.
33. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al: Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: Assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(2):391–395, 2008.
34. Kleinberg L, Catalano P, Gibson M, et al: ECOG 2205; A phase II study to measure response rate and toxicity of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) (IMRT permitted) with oxaliplatin, and infusional 5-fluorouracil plus cetuximab in patients with operable adenocarcinoma of the esophagus: High risk of postop adult respiratory distress syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(Suppl):S72, 2010.
35. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27(6):851–856, 2009.
36. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol* 25(10):1160–1168, 2007.

37. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23(10):2310–2317, 2005.
38. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, et al: Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: Final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 9(4):251–260, 2003.
39. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al: Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*. 2011 Feb;47(3):354-60. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.009.

Bölüm 12

LOKAL İLERİ ÖZEFAGUS KANSERİNDE KEMORADYOTERAPİ SONRASI CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Ali DURAN¹
Nidal OFLAZOĞLU²

GİRİŞ

Özefagus kanseri dünya üzerinde en sık yedinci kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde de altıncı sırada yer almaktadır (1). Beş yıllık sağkalım oranları %15'in altındadır (2). Özefagus kanserlerinin %80-85'i skuamöz hücreli karsinom, %10-15'i adenokarsinomdur. Skuamöz hücreli karsinom en sık torasik özefagustan köken alırken (%50 oranında orta 1/3 torasik, %30-40 alt 1/3 torasik ve abdominal özofagus, %10-20 üst 1/3 torasik ve servikal özofagusda yerleşir) adenokarsinom en sık distal özofagusta lokalizedir, %79 oranında alt 1/3, %18 orta 1/3, %3 üst 1/3 torasik özofagusda yerleşir. Erken evre özefagus kanserlerinde cerrahi rezeksiyon birincil yaklaşım iken lokal ileri hastalıkta neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında tedavi planlaması yapılır. T1-T2 N0 lezyonlarda öncelikli tedavi modalitesi endoskopik girişimler ya da cerrahi yaklaşımken, T1-T2 N+(-lenf nodu pozitif) ve T3-T4a N+/- hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında cerrahi tedavi düşünülür. T4b hastalarda ise definitif kemoradyoterapi düşünülmelidir. Seçilecek tedavi modaliteleri tümörün boyutu, yerleşimi, çevre organ invazyonu, hastanın performansı, yaşı, eşlik eden hastalıkları, lenf nodu pozitifliği, daha önce geçirmiş olduğu gastrointestinal girişimlere göre belirlenmektedir(Tablo1) (3).

¹ Uzman Doktor, Aydın Devlet Hastanesi Cerrahi Onkoloji, g.cerrahad@gmail.com

² Uzman Doktor, Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi Cerrahi Onkoloji, nidal1933@yahoo.com

tir (25,26). Literatürde özefajektomi için birçok minimal invaziv cerrahi prosedür tarif edilmiştir (Tablo-3) (27,28).

Tablo-3	
Total minimal invaziv Ivor Lewis Özefajektomi	Torakoskopik+ Laparoskopik girişim
Hybrid Ivor Lewis Özefajektomi	Torakoskopik girişim+ Laparotomi Torakotomi + Laparoskopik girişim
Minimal İnvaziv Transhiatal Özefajektomi	Laparoskopik girişim+ Servikal girişim
Minimal İnvaziv McKeowen Özefajektomi	Torakoskopik+ Laparoskopik+ Servikal girişim

Minimal invaziv özefajektomi teknikleri küçük insizyon, daha az postoperatif ağrı, düşük postoperatif enfeksiyon oranları, kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Ayrıca standart cerrahi tekniklerle kıyaslandığında intraoperatif kan kaybının, kardiyopulmoner stimülasyonun ve ekstratorasik kateter takip süresinin daha az olduğu bildirilmiştir (29,30). Yapılan bazı metaanalizlerde torakoskopik serbestleme yapılan vakalarda anastomoz kaçak oranlarının anlamlı ölçüde az olduğu ancak pulmoner, diğer komplikasyonlarda ve mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (31). Postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacı minimal invaziv özefajektomide 1 gün iken standart yöntemlerde 6 güne kadar çıkmaktadır. Minimal invaziv teknikle standart teknik arasında onkolojik prensipler açısından spesmen farkı bulunmazken, hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32-35). Bazı çalışmalarda da yine benzer şekilde açık cerrahi teknikle minimal invaziv teknik kıyaslandığında benzer onkolojik sonuçların olduğu ve minimal invaziv teknikte postoperatif morbiditenin daha az olduğu gösterilmiştir (36). Son zamanlarda robotik cerrahinin gelişimi özellikle mediastende daha geniş bir kamera görüşü ve alet eklem hareketlerinin fazla olmasıyla cerrahiyi kolaylaştırmıştır (37).

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6):394-424.
2. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al (2009). Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg.* 87(4):1048-1054.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2019). 29.06.2019 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf adresinden ulaşılmıştır.
4. Rice TH (2000). Clinical staging of esophageal carcinoma: CT, EUS, and PET. *Surg Clin North Am.*10:471-485.

5. Rice TW, Zuccaro G Jr, Adelstein DJ, et al (1998). Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg.* 65:787-692
6. Rao YG, Pal S, Pande GK, et al (2002). Transhiatal esophagectomy for benign and malignant conditions. *Am J Surg.* 184:136.
7. Ellis FH Jr, Gibb SP, Watkins E Jr (1983). Esophagogastrectomy. A safe, widely applicable, and expeditious form of palliation for patients with carcinoma of the esophagus and cardia. *Ann Surg* 198:531.
8. Yonezawa T, Tsuchiya S, Ogoshi S, et al (1984). Resection of cancer of the thoracic esophagus without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 88:146-149.
9. Finley RJ, Grace M, Duff JH (1985). Esophagogastrectomy without thoracotomy for carcinoma of the cardia and lower part of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet.* 160:49-56.
10. Steiger Z, Wilson RF (1981). Comparison of the results of esophagectomy with and without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet.* 153:653-656.
11. Herbella FA, Del Grande JC, Colleoni R (2002). Efficacy of mediastinal lymphadenectomy in transhiatal esophagectomy with and without diaphragm opening: A cadaveric study. *Dis Esophagus* 15:160-162.
12. Rao YG, Pal S, Pande GK, et al (2002). Transhiatal esophagectomy for benign and malignant conditions. *Am J Surg.* 184:136.
13. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD (1999). Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg* 230:392.
14. Macha M, Whyte RI (2000). The current role of transhiatal esophagectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 10:499.
15. Van Sandick JW, Van Lanschot JJ, ten Kate FJ, et al. (2002). Indicators of prognosis after transhiatal esophageal resection without thoracotomy for cancer. *J Am Coll Surg.* 194:28.
16. Paç M, Başoğlu A, Koçak H, et al (1993). Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 106:205.
17. Chang AC, J H, Birkmeyer NJ, et al (2008). Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg.* 85:424.
18. Yalçınkaya İ, Er M, Işık A.F, ve ark. (2008). Özofagus kanserinde cerrahi tedavi. *Van Tıp Göğüs Cerrahisi Sonuçları. Cerrahi Sanatlar Dergisi.* 1,1-13.
19. Baba M, Aikou T, Natsugoe S, et al (1997). Appraisal of ten-year survival following esophagectomy for carcinoma of the esophagus with emphasis on quality of life. *World J Surg.* 21:282.
20. Whooley BP, Law S, Alexandrou A, et al (2001). Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. *Am J Surg.* 181:198.
21. Griffin SM, Lamb PJ, Dresner SM, et al (2001). Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *Br J Surg.* 88:1346.
22. Up to date (2019). Surgical management of resectable esophageal and esophagogastric junction cancers. 30.06.2019 tarihinde www.uptodate.com adresinden ulaşılmıştır.
23. Kosugi SI, Kanda T, Yajima K, et al (2011). Risk factors that influence early death due to cancer recurrence after extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection. *Ann Surg Oncol.* 18:2961-2967.
24. Özkan M, Ökten İ (2012). Transthoracic esophagectomy in esophageal cancer. *Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi,* 29:233-236
25. Honda M, Daiko H, Kinoshita T, et al (2015). Minimally invasive resection of synchronous thoracic esophageal and gastric carcinomas followed by reconstruction: a case report. *Surg Case Rep.* 1:12.
26. Zhao L, Ge J, Li W, et al (2015). Minimally invasive esophageal resection and intrathoracic anastomosis for lower thoracic esophageal cancer with single position. *J Thorac Dis.* 7:1486-1488
27. Depaula AL, Hashiba K, Ferreira EA, et al (1995). Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty. *Surg Laparosc Endosc.* 5:1-5.
28. Luketich JD, Nguyen NT, Weigel T, et al (1998). Minimally invasive approach to esophagectomy. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2:243-247.

29. Li B, Xiang J, Zhang Y, et al (2015). Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.*150:292–298.
30. Akkerman RD, Haverkamp L, van Hillegersberg R, et al (2014). Surgical techniques to prevent delayed gastric emptying after esophagectomy with gastric interposition: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 98:1512–1519.
31. Biere SSAY, Cuesta MA, van Der Peet DL (2009). Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Chirurgica* 64:121-133.
32. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al (2003). Minimally invasive esophagectomy:outcomes in 222 patients. *Ann Surg.* 238:486-494.
33. Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, et al (2006). Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position--experience of 130 patients. *J Am Coll Surg.* 203:7-16.
34. Noshiro H, Iwasaki H, Kobayashi K, et al (2010). Lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve by a minimally invasive esophagectomy in the prone position for thoracic esophageal cancer. *Surg Endosc.* 24:2965-2973.
35. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al (2002). Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 347:1662-1669
36. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al (2012). Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg.* 256(1):95–103.
37. De la Fuente SG, Weber J, Hoffe SE, et al (2013). Initial experience from a large referral center with robotic-assisted Ivor Lewis esophagogastrectomy for oncologic purposes. *Srug Endosc.* 27(9):3339–3347

Bölüm 13

METASTATİK HASTALIKTA SİSTEMİK KEMOTERAPİ

Veli SUNAR¹

GİRİŞ

Metastatik özofagus kanseri çoğunlukla ölümcül seyreden bir hastalık olup kür şansı neredeyse yoktur. Metastatik hastalıkta palyasyonun temel taşı sistemik kemoterapi oluşturmaktadır. Sistemik kemoterapinin amacı semptomların palyasyonu, hayat kalitesinin artırılması ve sağkalımı uzatmaktır. Floroprimidinler (florourasil, kapesitabin), platinler, taksanlar, irinotekan, mitomisin C, antrasiklinler, metotresat, vinorelbin ve gemsitabin özofagus kanseri tedavisinde etkinliği olan ajanlardır⁽¹⁾. Tedavide çoğunlukla kombine tedavi rejimleri tercih edilmekte olup daha az sıklıkla tek ajan tedaviler kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın performans statusu gözönünde bulundurulmalıdır.

TEK AJAN KEMOTERAPİ

Metastatik özofagus kanseri ile ilgili tek ajan kemoterapi çalışmalarının çoğu 1970 ve 1980'li yıllarda yapılan faz 1 ve faz 2 çalışmalarına dayanmakta olup bu çalışmalara az sayıda hasta dahil edilmiştir. 1990'lı yılların başlarına kadar özofagogastrik kanser tedavisinde en sık kullanılan ajanlar 5- florourasil (5-FU)⁽²⁾, sisplatin⁽³⁻⁵⁾ ve mitomisin^(6,7) olup bu ajanlarla %10 ile %25 arasında değişen yanıt oranları elde edilmiştir. Nispeten daha yeni olan ve tek ajan etkinliği olan diğer kemoterapötikler ise kapesitabin^(8,9), S-1^(10,11), Paklitaksel^(12,13), Dosetaksel^(14,15) ve İrinotekan⁽¹⁶⁾ olup % 15 ile % 45 arasında değişen yanıt oranları bildirilmiştir. S-1 oral bir floroprimidin olup tegafur (5-florourasil'in öncül ilacı), gime-rasil (dihidroprimidin dehidrogenaz inhibitörü) ve oterasil (potasyum oksonat, intestinal florourasil'in fosforilasyonunu inhibe eder) içerir. Metastatik gastroö-

¹ Tıbbi Onkoloji uzmanı, SBÜ. Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, velisunar@gmail.com

vs 8,7 ay) ve yanıt oranı (%31,8 vs %25,8) açısından kollar arasında anlamlı fark saptanmamış. Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre (time-to-treatment failure, TTF) irinotekan kolunda sisplatin koluna göre anlamlı olarak daha uzun saptanmış (4,0 ay vs 3,4 ay, P = 0,018). İrinotekan kolunda sisplatin koluna göre toksisiteye bağlı ölüm, toksisiteye bağlı ilacı brakma, ciddi nötropeni, trombositopeni ve stomatit daha az sıklıkta saptanırken yalnızca diyare daha sık saptanmış. Bu çalışma sonuçlarına bakarak irinotekan ve infüzyonel 5-FU kombinasyonunun metastatik gastroözofajial kanser tedavisinde platin içermeyen önemli bir tedavi seçeneği olduğunu söyleyebiliriz⁽³⁰⁾.

Sonuç

Metastatik özofagus kanseri kötü prognozlu bir hastalık olup tedavisi en zor olan solid tümörlerden biridir. Sistemik kemoterapinin temel amacı palyasyondur. Sistemik kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığı randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Kombine tedavi tek ajan kemoterapiye göre üstün olup genellikle ikili kombinasyonlar standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Platin ve floroprimidin kombinasyonu kemoterapinin temel taşıını oluşturmaktadır. İkili ilaç kombinasyonuna dosetaksel eklenmesi performansı iyi olan genç hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır. İrinotekan ve 5-FU kombinasyonu platin içermeyen önemli bir tedavi seçeneği olup uygun hastalarda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: özofagus kanseri, sistemik kemoterapi, gastroözofajial kanser

KAYNAKÇA

1. Hwang JJ. Role of chemotherapy in the treatment of gastroesophageal cancers. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(5):579-86; discussion 87, 91-2.
2. Ezdinli EZ, Gelber R, Desai DV, et al. Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer*. 1980;46(10):2149-53.
3. Davis S, Shanmugathasa M, Kessler W. cis-Dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1980;64(4-5):709-11.
4. Murthy SK, Prabhakaran PS, Chandrashekar M, et al. Neoadjuvant Cis-DDP in esophageal cancers: an experience at a regional cancer centre, India. *J Surg Oncol*. 1990;45(3):173-6.
5. Kantarjian H, Ajani JA, Karlin DA. Cis-diaminodichloroplatinum (II) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Oncology*. 1985;42(2):69-71.
6. Engstrom PF, Lavin PT, Klaassen DJ. Phase II evaluation of mitomycin and cisplatin in advanced esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(7-8):713-5.
7. Whittington RM, Close HP. Clinical experience with mitomycin C (NSC-26980). *Cancer Chemother Rep*. 1970;54(3):195-8.
8. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1344-7.
9. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology*. 2003;64(3):232-6.
10. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1063-9.

11. Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naive patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *Eur J Cancer*. 2003;39(9):1264-70.
12. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(5):898-902.
13. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(14):1086-91.
14. Heath EI, Urba S, Marshall J, et al. Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. *Invest New Drugs*. 2002;20(1):95-9.
15. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(6):955-9.
16. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2218-23.
17. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):Cd004064.
18. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):215-21.
19. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216-20.
20. Findlay M, Cunningham D, Norman A, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*. 1994;5(7):609-16.
21. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):261-7.
22. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):1996-2004.
23. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
24. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435-42.
25. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009;20(4):666-73.
26. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1547-53.
27. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7.
28. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874-9.
29. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie

- Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-6.
30. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450-7.

Bölüm 14

METASTATİK ÖZEFAGUS KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

Serkan YILDIRIM

GİRİŞ

Üst gastrointestinal sistem tümörleri genellikle yüksek mortaliteye sahip tümörlerdir. Metastatik özefagus kanseri de son derece lethal ve kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır. Metastatik hastalıkta amaç semptom palyasyonu ve sürvinin uzatılmasıdır. Bu amaçla kullanılan birçok tedavi modalitesi olmasına karşın en çok uygulanan ve yanıt alınması en yüksek modalite kemoterapidir. Kemoterapi ile birlikte onkoloji pratiğinde sıklıkla kullandığımız hedefe yönelik tedaviler de metastatik özefagus kanserinde kullanılmaktadır. Bugüne kadar FDA tarafında onaylanmış iki adet moleküler hedefli tedavi ajanı vardır. Bunlar Trastuzumab ve Ramicurimabdır. Anti EGFR ajanlar gibi umut vaadeden diğer ajanlar şuan deneyseldirler ve klinik çalışmaları devam etmektedir. Onaylı olan bu iki ajanda sadece adenokarsinom histolojisinde olan hastalarda kullanılabilir. Metastatik mide kanseri ve özefagus kanseri tedavileri ortak olduğu için bu bölümde inceleyeceğimiz hedefe yönelik tedaviler her iki hastalıkta da ortak olarak kullanılmaktadır.

TRASTUZUMAB

Trastuzumab monoklonal bir antikordur ve human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) reseptörünün ekstrasellüler bölümüne bağlanarak sinyal iletimini azaltır ve sellüler toksisiteye neden olarak etki eder. Meme kanserinde olduğu gibi metastatik gastroözefageal adenokanserli olgularda HER2 overekspresyonu veya gen amplifikasyonu olan hastalar trastuzumab tedavisine adaydırlar ve bu tedavinin kemoterapiye eklenmesi bu hasta grubunda önerilmektedir (1). HER 2 pozitif olarak adlandırılan bu grup iki şekilde tanımlanmaktadır. Birincisi immünohistokimyasal boyama (İHC) +3 skoru bulunan hastalar. İkincisi ise İHC

DIĞER AJANLAR

Bevacizumab, apatinib, regorafenib, sunutinib, sorafenib, aflibercept, setüksimab-panitumumab ve gefitinib gibi ajanlar mide gastroözefageal kanserlerin tedavisinde kullanılmışlardır. Ancak yapılan faz 2-3 çalışmalarda anlamlı bir sonuç alınamamıştır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörlerinin çalışmalarında negatif olarak sonuçlanmıştır ancak bu çalışmaların hiçbirinde kolorektal kanserde olduğu bir biyomarker kullanılmamıştır. Bu nedenle anit EGFR ajanların bu konudaki çalışmaları devam etmektedir.

SONUÇ

Özefagus kanserinde hedefe yönelik tedavilerin sonuçları beklentilerin altında kalmıştır. En çok çalışılan ajan olan trastuzumabın genel sağ kalıma ve progresyonseuz sağ kalıma katkısı sınırlı olmuştur. ayrıca progresyon sonrası HER 2 reseptörüne yönelik olan tedaviler fayda göstermemiştir. Meme kanserinde olduğu gibi HER 2 Reseptör pozitifliği özefagus kanserinde prognostik değil sadece prediktiftir. Bunun nedeni HER 2 mutasyonunun özefagus-mide kanseri için sürücü mutasyonu olmaması olabilir. Ayrıca birinci basamak trastuzumablı tedavi sonrası hastalarda mutasyon ile HER 2 kaybı yaşanması yine tedavideki başarısızlığın bir nedeni olabilir. Bu konunun aydınlatılması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ramicurimab tedavisi trastuzumab gibi beklentileri karşılayabilmiş değildir. RAINBOW çalışmasında ikinci sıra tedavide sağ kalım farkı göstermiş olsa da beklentileri karşılamaktan uzaktır. Gerekse yan etkileriyle gerekse çok fazla etkinliğinin olmaması nedeniyle günlük pratikte sık kullanılmamaktadır. Son yılların önemli tedavilerinden olan immünoterapiler ise halen araştırılmakta olan önemli tedavi seçeneklerindedir ve kitabın diğer başlıklarına ayrıntılı olarak incelenmektedir.

Anahtar kelimeler: Trastuzumab, ramicurimab, hedefe yönelik tedavi, HER 2

KAYNAKÇA

1. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med 2016; 140:1345.
2. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer 2015; 18:476.
3. Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. Ann Oncol 2013; 24:1754.
4. Yoshida H, Yamamoto N, Taniguchi H, et al. Comparison of HER2 status between surgically resected specimens and matched biopsy specimens of gastric intestinal-type adenocarcinoma. Virchows Arch 2014; 465:145.

5. Wang YK, Chen Z, Yun T, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in mixed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21:4680.
6. Prins MJ, Ruurda JP, van Diest PJ, et al. The significance of the HER-2 status in esophageal adenocarcinoma for survival: an immunohistochemical and an in situ hybridization study. *Ann Oncol* 2013; 24:1290.
7. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, et al. Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* 2011; 59:822.
8. Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49:1448.
9. Park SR, Park YS, Ryu MH, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1). *Eur J Cancer* 2016; 53:42.
10. Warneke VS, Behrens HM, Böger C, et al. Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol* 2013; 24:725.
11. Rüschoff J, Nagelmeier I, Baretton G, et al. [Her2 testing in gastric cancer. What is different in comparison to breast cancer?]. *Pathologie* 2010; 31:208.
12. Lee S, de Boer WB, Fermoye S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. *Histopathology* 2011; 59:832.
13. Park YS, Hwang HS, Park HJ, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol* 2012; 43:413. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009; 100:487.
14. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002; 98:833.
15. Liang Z, Zeng X, Gao J, et al. Analysis of EGFR, HER2, and TOP2A gene status and chromosomal polysomy in gastric adenocarcinoma from Chinese patients. *BMC Cancer* 2008; 8:363.
16. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687.
17. Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2833.
18. Koopman T, Smits MM, Louwen M, et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141:1343.
19. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16:273.
20. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19:1523.
21. Fornaro L, Vivaldi C, Parnofiello A, et al. Validated clinico-pathologic nomogram in the prediction of HER2 status in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2019; 120:522.
22. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687.

23. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:2558.
24. Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:1372.
25. Ter Veer E, Creemers A, de Waal L, et al. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2018; 143:438.
26. Pera M, Vidal O, Elizade J, et al. Tumor VEGF expression and serum VEGF levels are independent prognostic factors in curatively resected gastric cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:183s.
27. Fondevila C, Metges JP, Fuster J, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:206.
28. Yao JC, Wang L, Wei D, et al. Association between expression of transcription factor Sp1 and increased vascular endothelial growth factor expression, advanced stage, and poor survival in patients with resected gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4109.
29. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; 38:1133.
30. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31.
31. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224.

Bölüm 15

METASTATİK ÖZEFAGUS KANSERİNDE İMMÜNÖTERAPİNİN YERİ

Ali YILMAZ¹

GİRİŞ

Özefagus kanseri dünya genelinde en sık görülen sekizinci kanserdir ve 2012 yılı GLOBOCAN verilerine göre kansere bağlı ölümlerden sorumlu olan en sık altıncı nedendir. Daha çok 7-8. dekatlar gibi ilerleyen yaşlarda görülen özefagus kanseri genç erişkinlerde ise daha nadir görülür [1]. Görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre değişmekle beraber özefagus kanseri erkeklerde kadınlardan yaklaşık 3 kat daha fazla görülür ve sıklığı az gelişmiş bölgelerde artar [2]. Özefagus kanserinin squamoz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom olmak üzere başlıca iki histolojik alt tipi vardır. SCC tüm özefagus kanserlerinin yaklaşık % 90'ını oluşturur ve özefagus kanserinin yaygın olduğu bölgelerde daha sık görülür. Adenokarsinom ise genellikle insidansın daha düşük olduğu bölgelerde daha sık görülür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da SCC insidansı azalırken Fransa, İngiltere ve Avustralya gibi ülkelerde adenokarsinom insidansı dramatik olarak artmaktadır ki bunun başlıca sebebi değişen beslenme alışkanlıkları olarak görülmektedir [3]. Anatomi lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde özefagogastrik bileşke (EGJ) ve mide kardiyada görülme sıklığı giderek artmaktadır [4].

SCC için önemli risk faktörleri başta sigara ve alkol kullanımı olmak üzere N-nitrozo içeren besin maddeleri, sıcak tüketilen yiyecek, içecekler, akalazya, özefagus striktürü gibi altta yatan özefagus hastalıkları, daha önceki gastrektomi öyküsü, tylozis ve oral bifosfonat kullanımıdır [5]. Adenokarsinom için önde gelen risk faktörleri ise artan beden kitle indeksi ve obezitenin yakın ilişkili olduğu kronik gastro-özefageal reflü ve barrett özefagustur. Helicobacter pylori (H.pylo-ri) enfeksiyonu ve CagA-pozitif suşlar ise özefagus adenokarsinom riskinde azalma ile ilişkilidir [6].

¹ Uzman Doktor, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, draliyilmaz-h@hotmail.com

kanserli hastalarda immünoterapi ajanlarının tek başına ya da kombine kullanımlarıyla ilgili birçok çalışma devam etmektedir. Sonuçları merakla beklenen bu çalışmaların rutin klinik pratiğimize yansıtacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(1): 16–27.
3. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381(9864): 400–412.
4. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014; 25(1): 283–290.
5. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2499–2509.
6. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut* 2014; 63: 220–229.
7. Pech O, Bollschweiler E, Manner H et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67–72.
8. Hulscher JB, Van Sandick JW, De Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662–1669.
9. Mariette C, Dahan L, Mornex F et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2416–2422.
10. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016; 56: 59–68.
11. Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 305–314.
12. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681–692.
13. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062–5067.
14. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v50–v57.
15. Hayashi K, Ando N, Watanabe H, et al. Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(9): 419–423.
16. Wang J, Chang J, Yu H, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of esophagus. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(4): 905–911.
17. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-

- esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697.
18. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 2016; 114(4): 381–387.
 19. NCCN Guidelines Version 1.2019. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. S.46
 20. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* (2006) ;26:154-8.
 21. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2443.
 22. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2455.
 23. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.
 24. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm> (Accessed on September 25, 2017).
 25. Kato K, Kojima T, Hochhauser D, et al. Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: Longer term follow-up from the phase 2 KEYNOTE-180 Study. 2019 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4032)
 26. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133.
 27. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl 4; abstr 2)
 28. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *VOLUME 18, ISSUE 5, P631-639, MAY 01, 2017 The Lancet Oncology.*
 29. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 28 (October 1 2018) 2836-2844. DOI:10.1200/JCO.2017.76.6212 J
 30. Ajani JA, Kato K, Doki Y, et al. CheckMate 648: A randomized phase 3 study of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab combined with fluorouracil plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in patients with unresectable advanced, recurrent, or metastatic previously untreated esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 4_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS193
 31. Satoh T, Chen L.T, Kang Y.K, et al. A phase III study of nivolumab (nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GEJ) cancer (ATTRACTION-2): Two-years update data *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy282.002, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.002>
 32. Goekkurt E, Binder M, Lorenzen S, et al. Ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma (EGA): The randomized phase II INTEGA trial (AIO STO 0217) *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy282.161, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.161>
 33. Shen L, Ajani J.A, Cutsem E.V et al. A phase III, randomized, open-label study to compare the efficacy of tislelizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy282.158, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.158>

34. Xu JM, Kato K, Hubner R, et al. A randomized, placebo-controlled, phase III trial-in-progress to evaluate the efficacy and safety of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for unresectable, locally advanced recurrent/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr TPS2656)
35. Zhang B, Qi L, Wang X, et al. Phase 2 study of camrelizumab (anti-PD-1 antibody) combined with apatinib and chemotherapy for the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4033)

Bölüm 16

ÖZEFAGUS KANSERİNDE ENDOSKOPIK PALYASYON

Orhan BALIKCI¹

GİRİŞ

Ne yazık ki, birçok özofagus kanseri vakası sıklıkla ileri ve küratif tedavinin mümkün olmadığı bir hastalık aşamasında teşhis edilmektedir. Her ne kadar operasyonel riski düşük olan ve metastatik hastalığı olmayan hastalarda cerrahi palyasyon düşünülebilse de, lokal olarak rezeke edilemeyen veya tıbbi açıdan kötü riskli hastaların yutma palyasyonu nonoperatif yöntemler ile mükemmel bir şekilde sağlanabilir. Ancak, yutmada iyileşme birkaç hafta boyunca gerçekleşmeyebilir ve tüm hastalar bu tedavileri tolere edemez. Bu kişiler özefagus obstrüksiyonu veya fistülü, disfaji, aspirasyon, zayıf beslenme ve kilo kaybı semptomları nedeniyle muzdarip olurlar (1,2).

Kemoradyoterapiye aday olmayan veya kemoradyoterapiyi takiben tekrarlayan disfajisi olan semptomatik hastalar palyatif endoskopik manevralardan yararlanabilir. Çeşitli endoskopik yöntemler tanımlanmış olmakla birlikte, özofagus stentlemesi muhtemelen en sık kullanılanıdır (2). Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği 2013 kılavuzunda, özofagus kanserli hastalarda disfaji ve fistüllerin palyasyonu için tercih edilen yöntem olarak özefagus stentlemesini önermiştir (4). Bu yöntemlerden herhangi biriyle palyasyon derecesi tipik olarak eksiktir ve daha iyi yaklaşımların hala gerekli olduğunun altını çizer. Genel bir kural olarak, inoperabl özofagus kanseri için palyatif yaklaşımlar hasta ve tümör özellikleri, bakım hedefleri, hasta ve klinisyen tercihlerine dayanmalıdır (3,4).

Bu yazı, özefagus kanserinin palyasyonu için mevcut olan endoskopik seçeneklere genel bir bakış sağlayacaktır.

¹ Uzm. Dr. Orhan Balıkçı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, drbalikci83@gmail.com

ENDOSKOPIK MUKOZAL REZEKSİYON VE ENDOSKOPIK SUBMUKOZAL DİSEKSİYON

Hem endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR, ER) hem de endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) erken evre yüzeysel özefagus kanserinin (T1a) lokal tedavisi için kullanılır. Submukozal tümör evresinde olan ya da EMR ve ESD'den sonra belgelenen tespit edilmemiş lenf nodu tutulumu için ek risk faktörleri olan küratif cerrahi rezeksiyona uygun olmayan veya operasyonu ret eden bazı hastalar, total lokal rezeksiyondan uzun süreli yarar görebilir. Bununla birlikte, şu anda, ileri tümör evrelerinin palyatif tedavisi alanında EMR veya ESD'ye yer yoktur (78-82).

Cerrahi Palyasyon

Palyatif cerrahi rezeksiyon ve palyatif cerrahi bypas, özefagus kanserinin palyatif tedavisi alanında artık uygun bir yöntem olarak düşünülmez. Perioperatif morbidite ve mortalite oranları yüksektir ve fonksiyonel sonuçlar daha az invaziv yöntemlerle elde edebileceğimizden daha iyi değildir. Ek olarak, radyokemoterapi gibi potansiyel olarak iyileştirici alternatifler palyatif bir cerrahi girişimden sonra imkansız olabilir (83-84).

Sonuç

İlerlemiş özofagus kanseri, kontrol edilmesi ve kür sağlanması zor bir hastalık olmaya devam etmekte olup birçok hastada semptomların palyasyonu gerekli olmaktadır. Bu semptomlardan en sık ve en önemli olanı disfajidir. Endoskopik tedaviler, sistemli ve multidisipliner bir yaklaşımla bu hastalarda uzun süreli palyasyonun güvenli ve etkili bir yöntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik palyasyon, özefageal stentleme,özefagus malign striktürleri

KAYNAKÇA

1. Bethge N, Sommer A, Wakil N: A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal strictures near the upper esophageal sphincter. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 300-303.
2. Jacobson BC, Hirota W, Baron TH, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:817.
3. Shenfine J, McNamee P, Steen N, et al. A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1674.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, et al: The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 328-334.
5. Boyce HW Jr: Palliation of dysphagia of esophageal cancer by endoscopic lumen restoration techniques. *Cancer Control* 1999; 6: 73-83.
6. Lundell L, Leth R, Lind T, et al: Palliative endoscopic dilatation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 179-184.
7. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999; 28:875-891.

8. Lavu K, Mathew TP, Minocha A. Effectiveness of esophageal dilation in relieving nonobstructive esophageal and improving quality of life. *South Med J*. 2004; 97:137–140.
9. Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant dysphagia. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76:731–738.
10. Adler DG, Baron TH, Geels W et al. Placement of PEG tubes through previously placed self-expanding esophageal metal stents. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54:237–241.
11. Lew RJ, Kochman ML. A review of endoscopic methods of esophageal dilation. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35:117–126.
12. Riley SA, Attwood SE. Guidelines on the use of oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut*. 2004; 53:11–16.
13. Hernandez LV, Jacobson JW, Harris MS. Comparison among the perforation rates of Maloney, balloon, and Savary dilation of esophageal strictures. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51:460–462.
14. Egan JV, Baron TH, Adler DG, Davila R, Faigel DO, Gan SL, Hirota WK, Leighton JA, Lichtenstein D, Qureshi WA, Rajan E, Shen B, Zuckerman MJ, Van Guilder T, Fanelli RD. Standards of Practice Committee: Esophageal dilation. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63:755–760.
15. Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 27: 21–35.
16. Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G et al. Pneumatic balloon dilation in achalasia: a prospective comparison of safety and efficacy with different balloon diameters. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 15:431–436.
17. Portale G, Costantini M, Rizzetto C, Guirroli E, Ceolin M, Salvador R, Ancona E, Zaninotto G. Long-term outcome of laparoscopic Heller-Dor surgery for esophageal achalasia: possible detrimental role of previous endoscopic treatment. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:1332–1339.
18. Jethwa P, Lala A, Powell J et al. A regional audit of iatrogenic perforation of tumors of the oesophagus and cardia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 479–484.
19. Hirota K, Petersen K, Baron TH et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58:475–482.
20. Chung SC, Leong HT, Choi CY, et al. Palliation of malignant oesophageal obstruction by endoscopic alcohol injection. *Endoscopy* 1994; 26:275.
21. Moreira LS, Coelho RC, Sadala RU, Dani R. The use of ethanol injection under endoscopic control to palliate dysphagia caused by esophagogastric cancer. *Endoscopy* 1994; 26:311.
22. Ramakrishnaiah VP, Ramkumar J, Pai D. Intratumoural injection of absolute alcohol in carcinoma of gastroesophageal junction for palliation of dysphagia. *Ecancermedalscience* 2014; 8:395.
23. Monga SP, Wadleigh R, Sharma A, et al. Intratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:386.
24. Harbord M, Dawes RF, Barr H, et al. Palliation of patients with dysphagia due to advanced esophageal cancer by endoscopic injection of cisplatin/epinephrine injectable gel. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:644.
25. DeWitt JM, Murthy SK, Ardhanari R, et al. EUS-guided paclitaxel injection as an adjunctive therapy to systemic chemotherapy and concurrent external beam radiation before surgery for localized or locoregional esophageal cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2017; 86:140.
26. Cash BD, Johnston LR, Johnston MH. Cryospray ablation (CSA) in the palliative treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *World J Surg Oncol* 2007; 5:34.
27. Greenwald BD, Dumot JA, Abrams JA, et al. Endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer: safety and efficacy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:686.
28. Kachaamy T, Prakash R, Kundranda M, et al. Liquid nitrogen spray cryotherapy for dysphagia palliation in patients with inoperable esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2018; 88:447.
29. Eickhoff A, Jakobs R, Schilling D, et al: Prospective nonrandomized comparison of two modes of argon beamer (APC) tumor desobstruction: effectiveness of the new pulsed APC versus forced APC. *Endoscopy* 2007; 39: 637–642.

30. Marcon NE: Photodynamic therapy and cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1994; 21(suppl):20–23.
31. McCaughan JS Jr, Ellison EC, Guy JT, et al. Photodynamic therapy for esophageal malignancy: a prospective twelve-year study. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1005.
32. Muto M, Yano T, Katada C, et al. Salvage photodynamic therapy for locoregional failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:355.
33. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:507.
34. Yano T, Kasai H, Horimatsu T, et al. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget* 2017; 8:22135.
35. Sibille A, Lambert R, Souquet JC, et al. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108:337.
36. Corti L, Skarlatos J, Boso C, et al. Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:419.
37. Sigounas DE, Krystallis C, Couper G, et al. Argon plasma coagulation compared with stent placement in the palliative treatment of inoperable oesophageal cancer. *United European Gastroenterol J* 2017; 5:21.
38. Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, et al. Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1612.
39. Kim HJ, Shin JH, Song HY. Benign strictures of the esophagus and gastric outlet: Interventional management. *Korean J Radiol* 2012; 11:497-506.
40. Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. *Nature Clinical Practice, Gastroenterology&Hepatology* 2008; 5:142-152.
41. Drug-eluting / biodegradable stents. ASGE technology committee. Report on emerging technology. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 74:954-58.
42. Fleischman EH, Kagan AR, Bellotti JE, et al: Effective palliation for inoperable esophageal cancer using intensive intracavitary radiation. *J Surg Oncol* 1990; 44:234–237.
43. Jager JJ, Pannebakker M, Rijken J, et al: Palliation in esophageal cancer with a single session of intraluminal irradiation. *Radiother Oncol* 1992; 25: 134–136.
44. Sur RK, Levin CV, Donde B, et al: Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma – an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 127–133.
45. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al: Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1497–1504.
46. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al: Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005; 18: 131–139.
47. Haddad NG, Fleischer DE: Endoscopic laser therapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994; 4: 863–874.
48. Mellow MH, Pinkas H: Endoscopic laser therapy for malignancies affecting the esophagus and gastroesophageal junction. Analysis of technical and functional efficacy. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1443–1446.
49. Dallal HJ, Smith GD, Grieve DC, et al. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:549.
50. Adam A, Ellul J, Watkinson AF, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997; 202:344.

51. Acunaş B, Rozanes I, Akpınar S, et al: Palliation of malignant esophageal strictures with self-expanding nitinol stents: drawbacks and complications. *Radiology* 1996; 199: 648–652.
52. Saxon RR, Morrison KE, Lakin PC, et al: Malignant esophageal obstruction and esophagoespiratory fistula: palliation with a polyethylene-covered Z-stent. *Radiology* 1997; 202: 349–354.
53. Ell C, May A, Hahn EG: Gianturco-Z stents in the palliative treatment of malignant esophageal obstruction and esophagotracheal fistulas. *Endoscopy* 1995; 27: 495–500.
54. Winkelbauer FW, Schöfl R, Niederle B, et al: Palliative treatment of obstructing esophageal cancer with nitinol stents: value, safety, and long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 79–84.
55. Rozanes I, Poyanli A, Acunaş B: Palliative treatment of inoperable malignant esophageal strictures with metal stents: one center's experience with four different stents. *Eur J Radiol* 2002; 43: 196–203.
56. Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, et al: A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 145–153.
57. Raijman I, Siddique I, Ajani J, Lynch P: Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable metal stents: experience with 101 patients. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 172–179.
58. Morgan RA, Ellul JP, Denton ER, et al: Malignant esophageal fistulas and perforations: management with plastic-covered metallic endoprotheses. *Radiology* 1997; 204: 527–533.
59. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD: Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1082–1090.
60. Im JP, Kang JM, Kim SG, et al: Clinical outcomes and patency of self-expanding metal stents in patients with malignant upper gastrointestinal obstruction. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 938–945.
61. Dai Y, Li C, Xie Y, et al: Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD005048.
62. Park JY, Shin JH, Song HY, et al: Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 453–459.
63. Ramirez FC, Dennert B, Zierer ST, Sanowski RA: Esophageal self-expandable metallic stents – indications, practice, techniques, and complications: results of a national survey. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 360–364.
64. Conio M, Repici A, Battaglia G, et al: A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2667–2677.
65. Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, et al: New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 304–312.
66. Adler DG, Fang J, Wong R, et al: Placement of Polyflex stents in patients with locally advanced esophageal cancer is safe and improves dysphagia during neoadjuvant therapy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 614–619.
67. Siddiqui AA, Glynn C, Loren D, Kowalski T: Selfexpanding plastic esophageal stents versus jejunostomy tubes for the maintenance of nutrition during neo adjuvant chemoradiation therapy in patients with esophageal cancer: a retrospective study. *Dis Esophagus* 2009; 22: 216–222.
68. Bower M, Jones W, Vessels B, et al: Nutritional support with endoluminal stenting during neoadjuvant therapy for esophageal malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3161–3168.
69. Brown RE, Abbas AE, Ellis S, et al: A prospective phase II evaluation of esophageal stenting for neoadjuvant therapy for esophageal cancer: optimal performance and surgical safety. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 582–588.
70. Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, Vleggaar FP: Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2012; 44:649.

71. Hirdes MM, van Hooft JE, Wijrdeman HK, et al. Combination of biodegradable stent placement and single-dose brachytherapy is associated with an unacceptably high complication rate in the treatment of dysphagia from esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:267.
72. Canena JM, Liberato MJ, Rio-Tinto RA, et al. A comparison of the temporary placement of 3 different self-expanding stents for the treatment of refractory benign esophageal strictures: a prospective multicentre study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:70.
73. ASGE Technology Committee, Tokar JL, Banerjee S, et al. Drug-eluting/biodegradable stents. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:954.
74. van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. A comparison of temporary self-expanding plastic and biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:653-659.
75. van Hooft JE, van Berge Henegouwen MI, Rauws EA, et al. Endoscopic treatment of benign anastomotic esophagogastric strictures with a biodegradable stent. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1043.
76. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:927.
77. Stivaros SM, Williams LR, Senger C, et al. Woven polydioxanone biodegradable stents: a new treatment option for benign and malignant oesophageal strictures. *Eur Radiol* 2010; 20:1069.
78. Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al: Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 58-62.
79. Ell C, May A, Gossner L, et al: Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670-677.
80. May A, Gossner L, Behrens A, et al: A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 167-175.
81. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, et al: EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 199-204.
82. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, Hartmann U, Manner N, Huijsmans J, Gossner L, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Ell C: Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014; 146: 652-660.
83. Bolton JS, Fuhrman GM, Richardson WS: Esophageal resection for cancer. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 773-794.
84. Mannell A, Becker PJ, Nissenbaum M: Bypass surgery for unresectable oesophageal cancer: early and late results in 124 cases. *Br J Surg* 1988; 75: 283-286.

Bölüm 17

ÖZEFAGUS KANSERİNDE NUTRİSYON

Uğur Bayram KORKMAZ¹

GİRİŞ:

Özefagus kanseri en ölümcül kanser türlerinden biridir. 2013 yılında dünya çapında en sık görülen 9. Kanser türü olup, en sık ölüme neden olan kanserlerde 6.sırada yer almaktadır. 2013 yılında 442.000 yeni özofagus kanseri tanısı konmuş ve 440.000 ölüm olmuştur (1). En sık görülen histolojik alt tipleri skuamöz hücreli kanser (SCC) ve adenokanserdir (AC). Batı tipi beslenme, obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı AC riskini arttırırken, aşırı alkol tüketimi ve sıcak yiyecek-içecek tüketimi SCC riskini arttırmaktadır (2). Sigara ve alkol kullanımının azalması, batı tipi beslenmenin artması gibi nedenlerle SCC'de azalma ve adenokanserde artış olmaktadır. 1960 yılında Amerika birleşik devletlerinde (ABD) özefagus kanseri tanısı alan hastaların %90'ında SCC alt tipi saptanmaktayken, günümüzde ABD'de %70 ile en sık özefagus kanseri alt tipi AC'dir (3).

Özofagus kanseri genellikle malnutrisyon ve bozulmuş besin alımı ile ilişkilidir. Özofagus kanserinde, semptomlar çoğu zaman geç ortaya çıkar ve ortaya çıktığında bir çok hasta tedavi edilebilir evreyi geçmiştir. Bu gibi hastaların beslenme desteği almaya devam etmeleri için seçenekler mevcuttur. Bu hasta popülasyonundaki yetersiz beslenme, yaşam kalitesinin düşmesi, hastanın genel durumunun kötüleşmesi, kemoterapiye verilen yanıtın kötüleşmesi ve düşük sağkalım ile ilişkilidir (4).

ÖZEFAGUS KANSERİ İLİŞKİLİ MALNUTRİSYON:

Kilo kaybı bir çok kanser türünde kötü prognostik belirteç olarak görülmektedir, hatta bazı kanser türlerinde evrelemeden bile daha önemli bir prognostik gös-

¹ Uzman Doktor. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. E-mail: ugurbk07@gmail.com

Ek Stratejiler:

Özofagus kanserli hastalar, hastalıklarına multidisipliner bir yaklaşımdan yararlanmalıdır. Bu konuda uzmanlaşmış diyetisyen, hemşire ve rehabilitasyon danışmanlarının ortak çalışmalarıyla çok daha iyi bir hayat standardı sağlanabilir ve hastane yatışları azaltılabilir. Hastaların; hastalığa psikolojik olarak uyum sağlamama, kötü oral bakım, iştah kaybı gibi durumlarla beslenmeleri bozulabilir ve bu durumu sözel olarak belirtmekte zorluk yaşayabilirler. Bu nedenle hastayı takip eden ekip bu konularda dikkatli olmalıdır.

Referanslar :

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncology*. 2015;1(4):505-527. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735
2. Yang CS, Chen X, Tu S. Etiology and prevention of esophageal cancer. *Gastrointestinal Tumors*. 2016;3(1):3-16. DOI: 10.1159/000443155
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10-29.
4. Van CE, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
5. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69:491-7.
6. Riccardi D, Allen K. Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control*. 1999;6:64-72.
7. Gupta R, Ihmaidat H. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:634-43.
8. Sanders PM, Tisdale MJ. Role of lipid-mobilising factor (LMF) in protecting tumour cells from oxidative damage. *Br J Cancer*. 2004;90:1274-8.
9. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;358:1487-92.
10. Miller KR, Bozeman MC. Nutrition therapy issues in esophageal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* (2012) 14:356-366
11. Murphy PM, Modi P, Rahamim J, et al. An investigation into the current peri-operative nutritional management of oesophageal carcinoma patients in major carcinoma centres in England. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:358-62.
12. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999;134:36-42.
13. Ryan AM, Hearty A, Prichard RS, et al. Association of hypoalbuminemia on the first postoperative day and complications following esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1355-60.
14. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:424-9.
15. Song L, Liu Y, Wang Z, et al. Curative effect comparison between ivor-lewis esophagectomy and left transthoracic esophagectomy in treatment of middle thoracic esophagus carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:738-41.
16. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Patients: What is the Role for Nutrition Support in your Daily Practice? *Ann Surg Oncol*. 2012.
17. Haverkort EB, Binnekade JM, Busch OR, et al. Presence and persistence of nutrition-related symptoms during the first year following esophagectomy with gastric tube reconstruction in clinically disease-free patients. *World J Surg*. 2010;34:2844-52.

18. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med.* 2001;29:242–8.
19. Markides GA, Alkhaffaf B, Vickers J. Nutritional access routes following oesophagectomy—a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:565–73.
20. Ryan AM, Rowley SP, Healy LA, et al. Post-oesophagectomy early enteral nutrition via a needle catheter jejunostomy: 8-year experience at a specialist unit. *Clin Nutr.* 2006;25:386–93.
21. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg.* 1995;221:327–38.
22. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2017; 36(1):11-48.
23. Tanaka K, Yano M, Motoori M, et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: A prospective randomized controlled trial. *Surgery.* 2012;152(5):832–842.
24. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277–316.
25. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506–17.
26. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100:2026–46.
27. Smedley F, Bowling T, James M, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg.* 2004;91:983–90.
28. Ohnmacht GA, Allen MS, Cassivi SD, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy risks rendering the gastric conduit unusable for esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2006;19:311–2.
29. Panagiotakis PH, DiSario JA, Hilden K, et al. DPEJ tube placement prevents aspiration pneumonia in high-risk patients. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:172–5.
30. Nose S, Wasa M, Tazuke Y, et al. Cisplatin upregulates glutamine transport in human intestinal epithelial cells: the protective mechanism of glutamine on intestinal mucosa after chemotherapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:530–7.
31. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60:1449–72.
32. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;(10):CD005048.
33. Siddiqui AA, Glynn C, Loren D, et al. Self-expanding plastic esophageal stents versus jejunostomy tubes for the maintenance of nutrition during neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with esophageal cancer: a retrospective study. *Dis Esophagus.* 2009;22:216–22.
34. Wood GJ, Shega JW, Lynch B, et al. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: “I was feeling nauseous all of the time.. nothing was working”. *JAMA.* 2007;298:1196–207.
35. Ziegler TR, Young LS, Manson JM, et al. Metabolic effects of recombinant human growth hormone in patients receiving parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1988;208:6–16.
36. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5108–17.
37. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004310.
38. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:735–43.

39. Gonzalez-Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). *J Pain Symptom Manage.* 1997;14:311-4.
40. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.* 2005;6:35-42.
41. Kamiji MM, Inui A. The role of ghrelin and ghrelin analogues in wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:443-51

Bölüm 18

DİSFAJİ Palyasyonunda RADYOTERAPİNİN YERİ

Kerem POYRAZ¹

GİRİŞ

Özefagus kanserli hastaların yarısından fazlası lokal ileri veya metastatik evrede tanı alır. Onkolojide yaşanan gelişmeler ve ilerleyen tedavi modalitelerine rağmen beş yıllık ortalama sağkalım oranları %20 nin altındadır. Bunun da başlıca sebebi tanıda hastaların çoğunun ileri evrede olmasıdır. Hastaların çoğunda tümör ilişkili semptomlar ve kötü performans durumu gözlenir. Ortalama sağkalımı 4 ila 6 ay arasında değişen bu hastaların semptomlarının etkin ve zamanında palyasyonu belki de tedavinin ve kalan ömrün kalitesini belirleyen en önemli aşamasını oluşturmaktadır. Disfajinin toparlanması ve hastalığın kendisine bağlı diğer komplikasyonların yönetimi ile yaşam kalitesi ve süresi artmaktadır.

Bu hastalarda izlenen en yaygın semptom disfaji olup hastalığın seyri sırasında ilerleyerek beslenme bozuklukları, ağrı, genel durum bozuklukları ve nihai olarak da hayat kalitesinde ciddi azalma ile seyreder (1,2). Genellikle katı gıdalarla başlayan bu disfajinin hastalığın progresyonuyla sıvı gıdaların tüketimini de etkileyen en sonunda da salivanın dahi lümeninden geçişine izin vermeyen, ilerleyici bir karakteri vardır. Hastalar genel olarak ortalama 3 - 6 aylık bir disfaji periyodundan sonra tıbbi yardım arayışı içine girmektedir (3). Semptomatik hastada disfajinin palyasyonu hem yaşam kalitesini artırmakta hem de hastaya verilmesi planlanan onkolojik tedavilere uyumu kolaylaştırmak açısından önemlidir.

Hastalarda palyasyonda kullanılacak tedavi yöntemleri yaş, performans durumu, hastalığın evresi, palyasyonun ne amaçla gerektiği, ileride onkolojik tedavi planı yapılıp yapılmadığı, tümör yükü, tümörün lokalizasyonu ve beklenen sağkalım göz önüne alınarak seçilmelidir. Halihazırda bir trakeoözefageal fistülün var

¹ Uzm Dr Kerem Poyraz, Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH, drkerempoyraz@gmail.com

bağlı kendi etkisiyle oluşabilen, oldukça mortal bir komplikasyondur. Eksizyon, bypass prosedürleri veya hastanın intubasyonu ile havayolu kontaminasyonunun ilerlemesinin önlenmeye çalışılması gibi tedavi seçenekleri olmasına karşın, mortalite oranı son derece yüksek bir komplikasyon olduğu, ayrıca bu prosedürlerin kendilerinin de ciddi mortalite riskleri içerdiği unutulmamalıdır.

Sonuç

Özefagus kanserinde disfaji yaygın ve yönetimi kompleks bir komplikasyondur. Güncel bilgiler ışığında, stent ve radyoterapi özefagus kanserine bağlı disfajinin giderilmesinde ilk tedavi seçenekleri olarak göze çarpmaktadır. Stentler disfajiyi radyoterapiye kıyasla daha hızlı geriletmekte, ancak palyasyonun kalıcılığı radyoterapiyle daha iyi olmaktadır. Tedavi yöntemlerinin kombinasyonu ile semptomların giderilmeye çalışılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Özefagus kanseri, disfaji, palyatif tedavi, radyoterapi

KAYNAKÇA

1. Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33:1760-1769.
2. Cohen DJ, Leichman L. Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33:1754-1759.
3. Louzou LA, Grigg D, Atkinson M, et al. (1991). A prospective comparison of laser therapy and intubation in endoscopic palliation for malignant dysphagia. *Gasteroenterology*; 100:1303-1310.
4. Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma; a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:145-53.
5. Burstow M, Kelly T, Panchani S, et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus* 2009;22:519-25.
6. Nagaraja V, Cox MR, Eslick GD. Safety and efficacy of esophageal stents preceding or during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2014 Apr;5(2):119-26.
7. Cunningham, D., Okines, A. F., & Ashley, S. (2010). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(9), 858-859.
8. Bown, S. G. (1991). Palliation of malignant dysphagia: surgery, radiotherapy, laser, intubation alone or in combination?. *Gut*, 32(8), 841.
9. Wara WM, Mauch PM, Thomas AN, et al. "Palliation for carcinoma of the esophagus." *Radio-logy* 121.3 (1976): 717-720.
10. Hanna, W. C., Sudarshan, M., Roberge, D., et al. (2012). What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer?. *Current Oncology*, 19(2), e60.
11. Javed, A., Pal, S., Dash, N. R., Ahuja, V., Mohanti, B. K., Vishnubhatla, S., ... & Chattopadhyay, T. K. (2012). Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *Journal of gastrointestinal cancer*, 43(1), 63-69.
12. Bergquist, H., Wenger, U., Johnsson, E., et al. (2005). Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Diseases of the Esophagus*, 18(3), 131-139.
13. Kassam Z, Wong RK, Ringash J, et al. "A phase I/II study to evaluate the toxicity and efficacy of accelerated fractionation radiotherapy for the palliation of dysphagia from carcinoma of the oesophagus." *Clinical Oncology* 20.1 (2008): 53-60.

14. Werner-Wasik M, Scott C, Graham ML, et al. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:327-3
15. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, et al: Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 71(2):281-286, 1993.
16. Beatty JD, DeBoer G, Rider WD: Carcinoma of the esophagus: Pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. *Cancer* 43(6):2254-2267, 1979.
17. O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, et al: Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 61(10):2022-2026, 1988.

Bölüm 19

DİSFAJİ Palyasyonunda Cerrahinin Yeri

Nuri OKKABAZ

Özofagus kanseri dünya genelinde en sık 8. kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer almaktadır (1). Özofagusun anatomik ve histolojik özellikleri nedeniyle birçok hastaya ileri evrede tanı konabilmektedir. Cerrahi teknik ve ameliyat öncesi ve sonrası yönetimdeki gelişmelere rağmen birçok hastada uzak metastaz geliştiğinden multimodal tedaviler (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) ön plana çıkmaktadır (1). Tüm çabalara rağmen 5 yıllık genel sağkalım oranları %17-19 olarak bildirilmektedir (2). Bu hastalarda öncelikle katı gıdalara, zamanla da sıvı gıdalara karşı gelişen ilerleyici disfaji en sık görülen belirtidir (1,3). Bunun sonucu olarak da ciddi kilo kaybı, malnütrisyon çoğunlukla eşlik etmektedir. Gerek hastaların tedavilerine devam edebilmeleri gerekse yaşam kalitelerinin artması açısından disfaji yönetimi önem kazanmaktadır. Günümüzde endoskopi ve radyoterapideki gelişmeler neticesinde birçok hastaya disfaji palyasyonu sağlansa da seçilmiş hastalarda cerrahi palyasyon yöntemlerine başvurulabilmektedir. Bu yazıda özofagus kanserine bağlı disfaji palyasyonuna yönelik tanımlanmış cerrahi yöntemler ve sonuçlarına değinilecektir.

CERRAHİ YÖNTEMLER:

Rezeksiyona kontrendikasyon (trakea, bronş, majör damar invazyonu) oluşturmayan fakat lokal ileri tümörlerde kemoradyoterapi ile olumlu sonuç sağlandığından disfaji palyasyonu amacıyla rezeksiyon yapılması önerilmemektedir (4, 5). Cerrahi palyasyon planlanıyorsa günümüzde daha çok önerilen yöntem bypass uygulamasıdır. Diğer bir seçenek ise cerrahi beslenme tüpü yerleştirilmesidir.

Bypass Yöntemleri

Kirschner Yöntemi: 1920 yılında Kirschner tarafından tanımlanmış bu yöntem ilk olarak benign özofagus darlığında kullanılmış (6). Orijinal teknikte tora-

Kaynakça

1. Cools-Lartigue J, Spicer J, Ferri LE Current status of management of malignant disease: Current management of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2015 May;19(5):964-72.
2. Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 3:289-97.
3. Søreide JA, Grønbech JE, Mjåland O. Effects and outcomes after palliative surgical treatment of malignant dysphagia. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(4):376-81
4. National Comprehensive Cancer Network (2019). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 10 Haziran 2019 tarihinde (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf adresinden ulaşılmıştır)
5. Palmes D, Brüwer M, Bader FG, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and peri-operative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(6):857-66. doi: 10.1007/s00423-011-0818-3.
6. Kirschner, M.: Ein neues Verfahren der Oesophagusplastik. *Arch. Klin. Chir.* 1920;114;604
7. Roehrer HD, Horeysek G. The Kirschner bypass operation--a palliation for complicated esophageal carcinoma. *World J Surg.* 1981;5(4):543-6.
8. Ong GB. The Kirschner operation--a forgotten procedure. *Br J Surg.* 1973;60(3):221-7
9. Orringer MB. Substernal gastric bypass of the excluded esophagus--results of an ill-advised operation. *Surgery.* 1984;96(3):467-70.
10. Whooley BP, Law S, Murthy SC, et al. The Kirschner operation in unresectable esophageal cancer: current application. *Arch Surg.* 2002;137(11):1228-32.
11. Meunier B, Spiliopoulos Y, Stasik C, et al. Retrosternal bypass operation for unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2):373-7.
12. Sharma D, De Silva J, Saxena A, et al. In-continuity fundic bypass for palliation in unresectable carcinoma of the oesophagus: a previously unreported procedure. *Dig Surg.* 2000;17(3):303-6.
13. Kwun K, Kirschner PA. Palliative side-to-side oesophagogastrostomy for unresectable carcinoma of the oesophagus and cardia. *Thorax.* 1981;36(6):441-5.
14. Kawano T, Nishikage T, Kawada K, et al. Subcutaneous reconstruction using ileocolon with preserved ileocolic vessels following esophagectomy or in esophageal bypass operation. *Dig Surg.* 2009;26(3):200-4.
15. Postlethwait RW, Technique for isoperistaltic gastric tube for esophageal bypass. *Ann Surg.* 1979;189(6):673-6
16. Lacerda CF, Vazquez VDL, Fava G, et al. Isoperistaltic Gastric Tube for Palliative Treatment of Esophageal Cancer - Postlethwait Technique: Proposal for a Videolaparoscopic Approach. *Bras. J. Video-Sur.* 2010;3(4):191-5
17. Siosaki MD, Lacerda CF, Bertulucci PA, et al. Bypass laparoscopic procedure for palliation of esophageal cancer. *J Surg Case Rep.* 2013;2013(3)
18. Mannell A, Becker PJ, Nissenbaum M. Bypass surgery for unresectable oesophageal cancer: early and late results in 124 cases. *Br J Surg.* 1988;75(3):283-6.
19. Cantero R, Torres AJ, Hernando F, et al. Palliative treatment of esophageal cancer: self-expanding metal stents versus Postlethwait technique. *Hepatogastroenterology* 1999;46(26):971-6.
20. Hourneaux G, de Moura E, Sakai P, et al. Palliative treatment of advanced esophageal cancer. Comparative study: auto-expandable metal stent and isoperistaltic esophagogastric bypass. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2001 Mar;31(1):13-22.
21. Tewari M, Shukla HS. Esophageal mucosal stripping for palliation of dysphagia in advanced carcinoma of lower third esophagus diagnosed at laparotomy. *J Surg Oncol.* 2006;94(1):61-2.
22. Khaodhiar L, Blackburn GI. (2006). Enteral nutrition support. Bland K.I., Fischer, J.E (Ed.). *Mastery of Surgery* içinde (49-52). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
23. Matsutani T, Nomura T, Hagiwara N, et al. Comparison of postoperative pain following laparoscopic versus open gastrostomy /jejunostomy in patients with complete obstruction ca-

used by advanced esophageal cancer. *J Nippon Med Sch.* 2016;83(6):228-234. doi: 10.1272/jnms.83.228.

24. Tapia J, Murguia R, Garcia G, et al. Jejunostomy: techniques, indications, and complications. *World J Surg.* 1999;23(6):596-602.
25. Yu FJ, Shih HY, Wu CY, et al. Enteral nutrition and quality of life in patients undergoing chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a comparison of nasogastric tube, esophageal stent, and ostomy tube feeding. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(1):21-31.e4.
26. Mahawongkajit P, Techagumpuch A, Limpavitayaporn P, et al. Comparison of Introducer Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Open Gastrostomy in Advanced Esophageal Cancer Patients. *Dysphagia.* 2019 Apr 25. doi: 10.1007/s00455-019-10017-w. [Baskıda]
27. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50-v57
28. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD005048

Bölüm 20

KÜRATİF RADYOTERAPİ ALAN HASTALARDA AKUT VE UZUN DÖNEM TOKSİSİTE

Ayşe KÖTEK¹

Radyasyona bağlı yan etkiler ve komplikasyonlar primer tümörün yerine, radyoterapi dozuna ve ışınlanan tedavi hacmine bağlıdır. Özefagus kanseri tedavisinde risk altındaki majör organlar, spinal kord, akciğerler ve kalptir. Alt torasik özefagus ve gastroözefageal bileşke hastalıkları için böbrek, karaciğer, bağırsak ve midenin radyasyon dozuna dikkat edilmelidir.

AKUT YAN ETKİLER

Radyasyon alan hastaların %75'inden fazlası, bazen beslenme desteği gerektiren geçici özefajit ve disfaji yaşar. Bunun yanında dermatit, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı ve anoreksi radyoterapinin diğer akut toksisiteLERİDİR. Bulantı ve kusma, özellikle alt torasik özefagus ve gastroözefageal bileşke tümör yerleşimli hastalarda oldukça yaygındır (1). Özefagus perforasyonu substernal göğüs ağrısı, taşikardi, ateş ve hemorajiye neden olabilir ve hayatı tehdit edebilir (2).

Akut özofajit genellikle tedavi başladıktan 2-3 hafta sonra klinik olarak disfaji, odinofaji ve substrenal ağrı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Birçok semptom tedavi tamamlandıktan 1-2 hafta içinde geçer.

Radyoterapi tekniği ve özofagusun aldığı radyasyon dozu, özofagus toksisitesi gelişiminde önemli faktörlerdir. Çeşitli çalışmalarda akut özefajite neden olan kümülatif eşik doz >50 Gy olarak bildirilmektedir. Yan etkiler ile ilişkili çeşitli dozimetrik sistemler geliştirilmiş olmakla birlikte standart bir sistem henüz mevcut değildir. Akut >%30 grad 2 ve üstü özefajit, V70 %20'nin üstünde, V50 %40'ın üstünde ve V35 %50'nin üstünde ise görülmektedir (3).

Öte yandan, radyoterapiye ait faktörler dışında hastaya ve tedaviye bağlı faktörler de özofajit gelişimi üzerinde etkili olmaktadır. Radyoterapiye kemoterapi-

¹ Uzman Doktor, Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, aysektk@hotmail.com

Tedaviye bağı olarak yukarıda bahsi geçen komplikasyonların önlenmesinde modern RT teknikleri önemli rol oynamaktadır. Stereotaktik radyoterapi, 3-boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve görüntü klavuzluğunda radyoterapi gibi daha konformal radyoterapi uygulamaları ile kritik normal dokuların aldığı dozlar sınırlandırılmakta ve böylece geç komplikasyonlar daha az görülmektedir. Radyoterapi tekniğinin yanında, komplikasyonların engellenmesinde hastanın eğitimi ve yaşam sitilinde yaptığı değişiklikler de (örn. sigarayı bırakmak, diyetteki değişiklikler, kilo kontrolü) oldukça önemli rol oynamaktadır. Yüksek riskli olan hastalardaki bir diğer önemli nokta ise hayatı tehdit edebilecek olan komplikasyonların erken tanısı açısından klinisyenin uyanık olmasıdır.

Sonuç olarak, özefagus tümörü nedeniyle radyoterapi uygulanacak olan hastalarda hastaya ait risk faktörleri ve uygulanacak ek tedaviler göz önüne alınarak en uygun radyoterapi planı ve tekniği seçilmeli, gelişebilecek muhtemel yan etkiler açısından önleme ya da azaltma stratejileri belirlenmeli, olgular yakın takip edilmeli ve gerektiği anda uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW . (2018). Perez & brady's principles and practice of radiation oncology eTextbook. (7th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer
2. Hansen EK, Roach III M. (2018). Handbook of evidence-based radiation oncology (3rd ed). Switzerland: Springer
3. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:86-93.
4. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan;20(1):29-36.
5. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992 Jun 11;326(24):1593-8
6. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):277-84.
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2310-7
8. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1623-7.
9. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig Dis Sci* 2001;46:746.
10. Qiao WB, Zhao YH, Zhao YB, Wang RZ. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: Radiation-induced esophageal toxicity. *World J Gastroenterol* 2005;11:2626-9.
11. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22
12. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;1;76:3- 9.

13. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13:242-8.
14. McDonald S, Rubin P, Philips TL, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1187-203
15. Hazard L, Yang G, McAleer M, et al. Principles and techniques of radiation therapy for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:870-878.
16. Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010;95:240- 244.
17. Hart JP, McCurdy MR, Ezhil M, et al. Radiation pneumonitis: correlation of toxicity with pulmonary metabolic radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:967-971.
18. Morota M, Gomi K, Kozuka T, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:122-128.
19. Tucker SL, Liu HH, Wang S, et al. Dose-volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:754-761.
20. Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD, et al. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1317-1322.
21. Shaikh T, Churilla T, Monpara P, et al. Risk of radiation pneumonitis in patients receiving taxane-based trimodality therapy for locally advanced esophageal cancer. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(6):388-394.
22. Cosset JM, Henry-Amar M, Pellae-Cosset B, et al. Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:447-449.
23. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11:1208-1215.
24. Hazard L, Yang G, McAleer M, et al. Principles and techniques of radiation therapy for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:870-878.
25. Gayed IW, Liu H, Yusuf SW, et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2006;47:1756-1762.
26. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:2697-2702.
27. Ogino I, Watanabe S, Iwahashi N, et al. Symptomatic radiation-induced cardiac disease in long-term survivors of esophageal cancer. *Strahlenther Onkol* 2016;192(6):359-367.
28. Finch W, Shamsa K, Lee MS. Cardiovascular complications of radiation exposure. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:232-44.
29. Leung WM, Tsang NM, Chang FT, Lo CJ. Lhermitte's sign among nasopharyngeal cancer patients after radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:187-94.
30. Mul VE, de Jong JM, Murrer LH, et al. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinalcord in radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012;188:71-6.
31. Schultheiss TE, Stephens LC, Peters LJ. Survival in radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1765.
32. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal-cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:42.
33. Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S et al. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article *Jpn J Radiol.* 2018 Apr;36(4):241-256.
34. Grant MJ, Didier RA, Stevens JS et al. Radiation-induced liver disease as a mimic of liver metastases at serial PET/CT during neoadjuvant chemoradiation of distal esophageal cancer. *Abdom Imaging.* 2014;39(5):963-8

35. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT et al. Expert consensus contouring guidelines for intensity modulated radiation therapy in esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):911–20.
36. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):164–75.
37. Kole TP et al. Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1580–6.

Bölüm 21

MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOPATOGENEZ VE KLİNİK PREZENTASYONU

Umut ÇAKIROĞLU¹

GİRİŞ

Mide kanserinin Eski Mısır'da milattan önce 3000 yıllarında tanımlanmış olduğu hiyerogliflerden ve papirüslerden bilinmektedir. İlk büyük kanser insidans ve mortalite çalışması 1760-1839 yılları arasında Verona İtalya'da yapılmış ve mide kanserinin en yaygın ve ölümcül kanser olduğu bulunmuştur. Coğrafik, etnik ve sosyoekonomik farklılıklar mide kanserinin dağılımında önemli bir etken olarak hâlen yerini korumaktadır.

MİDE KANSERİ İNSİDANSI

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen kanserlerden birisidir. Globocan 2018 tahminlerine göre tüm dünyada yıllık 1 milyonun üzerinde hasta mide kanseri tanısı almakta ve yıllık yaklaşık 800.000 kişi mide kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir [1]. Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülür iken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar [2,3]. Globocan 2018'e göre tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette mide kanseri insidansı %5,7 ile 5. sırada görülmekte iken mortaliteye bakıldığında mide kanseri %8,2'lik oran ile 3.sıradadır. (Şekil 1,2)[1].

Mide kanseri 1980'lere kadar kanser ölümlerinin en önde gelen nedeniyken artık akciğer kanseri ilk sıradadır [4,5]. Dünya genelinde mide kanseri insidansı son birkaç dekattır hızla azalma göstermektedir [6-10]. Bu düşüşün nedenleri; beslenme ile ilgili risk faktörlerinin tanımlanması ve çevresel risk faktörlerinin tespiti ile H.pylori gibi enfeksiyöz ajanların bulunması ve tedavi edilmesi ile ilişkili olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1977 ile 2006 yılları arasında non-

¹ Uz. Dr. SBÜ. Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, drumutcakiroglu@gmail.com

ya da kadife şeklinde koyu renkli yama tarzında deri kıvrımlarının olduğu bölgelerde görülen akantozis nigricans [77] dermatolojik bulgularla karakterizedir. Mide kanseri için spesifik belirti değildir. Mikroanjyopatik hemolitik anemi [78], membranöz nefropati [79] ve hiperkoagulabilite (Trousseau sendromu [80]) gibi mide kanserinde diğer paraneoplastik anormallikler görülebilir. Erken evre cerrahi ile kübral mide kanserinde poliarteritis nodosa bildirilmiştir [81].

Sonuç

Mide kanseri, tüm dünyada kanser ölüm nedenleri arasında halen en sık görülen nedenlerden biridir. Uzak Doğu Asya ülkelerindeki yüksek insidans nedeniyle yapılan tarama programları ile hastalık asemptomatik iken tanı almaktadır. Fakat hastalığın erken dönemlerindeki nonspesifik semptomlar nedeniyle tanı konulması gecikebilmektedir. Hastalık erken evrede yakalanamaz ise sonrasında kür şansı çok azalmaktadır. Etiyolojide birçok çevresel, enfeksiyöz ve genetik neden suçlanmaktadır. Fakat genel olarak mide kanseri gelişimi genetik zemini olan kişilerde uzun süre çevresel karsinojenlere maruziyet sonucu olmaktadır. Hastalığın multifaktöriyel ve semptomların nonspesifik olması nedeniyle yeni biyomarkırların bulunmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri insidansı, etiopatogenez, mide kanseri prezentasyonu

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *Ca Cancer J Clin* 2018; 68:394-424
2. Whelen S, Parkin D, Masuyer E. Patterns of cancer incidence in five continents IARC. *Sci Publ* no 102. Lyon, France: International. Agency for Research on Cancer, 1990.
3. Farin K, Graça M.D, William F.A. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 14 (May 10), 2006: pp. 2137-215
4. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:227.
5. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:891.
6. Haenszel W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
7. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971; 8:144.
8. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:3460.
9. Cancer incidence in five continents. Waterhouse J, Muir C, Correa P, et al (Eds), Vol III, IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
10. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
11. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010; 303:1723.

12. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1178.
13. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
14. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585
15. Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M. An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
16. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 62:129.
17. Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. *China Ulcer Study Group. J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1050.
18. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297.
19. Cuello C, Correa P, Haenszel W, et al. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57:1015.
20. Kakizoe IW. Figures on cancer in Japan-1993. Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo 1993.
21. OPCS (Office of Population, Census and Surveys). 1994 Cancer statistics: Registrations in England and Wales (Series MB No.21). HMSO, London 1978.
22. Chen JS, Campbell TC, Li JY, et al. Life-style and Mortality in China. A Study of the Characteristics of 65 Chinese Counties, Oxford University Press, Oxford 1990
21. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43.
22. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969.
23. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31.
24. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424
25. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
26. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914.
27. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
28. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461
29. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125:666.
30. Prof. Dr. İrfan Şencan, Uz. Dr. Bekir Keskinkılıç, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2017
31. Haenszel W, Kurihara M, Mitsuo S et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii, *J. Nat Cancer Inst* 1972,49:969-988.
32. Kinet J. The role of migrant population in studies of selected cancer sites. *J. Chronic Dis. ,* 1970,23: 305.
33. Rosenwaik T. Cancer mortality among. Puerto Rican-born residents in New York City. *Am. J. Epidemiol.* 1984,119:177
34. Deng DJ. Progress of gastric cancer etiology: N-nitrosamides 1999s. *World J Gastroenterol.* 2000;6(4):613-8.
35. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V, et al. Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. *Gut* 1984,25: 238-45.

36. Palli D, Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol* 2000;35:84-89.
37. Botterweck A, Van den Brarndt P,Goldbohm R: Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6,3 years of follow-up cancer 2002;88:737-748.
38. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, Zhang LJ, Shui LM. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders;2004 Jun;25(6):487-91.
39. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in epidemiology of gastric cancer. *Nutr. Cancer.* 1990, 13:19.
40. Wu AH, Yang D, Pike MC. A meta analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1051-1058.
41. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:1271.
42. Kitagawa Y, Dempsey DT. Stomach In: Schwartz SI. *Principles of Surgery.* Seventh ed.New York, 2015; 1035-98.
43. Dharmarajan S, Halpin VJ, Hawkins WG. Stomach. *The Washington Manual of Surgery.*5th Edition. Washington, 2008;168-80.
44. Ye W, Ekstrom A, Hansson L, et al tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. 1999
45. Langerhan J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, suff and alcohol use in the aetiology of cancaer of the oesophagus and gastric cardia. 2000
46. Kang SK, Burnett CA, Freund E,et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures.*Am J Ind Med* 1997;31:713-718
47. Faggiona F, Partenen T,Kogevinas M, et al. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Scientifis Publications* 1997;138: 65-176
48. Wagner S, Beil W, Westermann J et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997
49. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:174.
50. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
51. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 101:530.
52. Thun M, Namboodiri M, Calle E, et al. Aspirin use and risk of total cancer. *Cancer res* 1993
53. Yamamoto H, Itoh F, Fukushima H, et al. Overexpression of COX-2 protein is less frequent in gastric cancers with microsatellite instability. *Int J Cancer* 1999.
54. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups . *Br. Med. J.* 1991,1:1170
55. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16:e60.
56. Du M, Wang W, Jin H, Wang Q, Ge Y,Lu J, et al. The association analysis of lncRNA HOTAIR genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population. *Oncotarget.* 2015;6(31):31255-62.
57. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:281.
58. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:13734.
59. Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1632.
60. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2832.
61. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:2022.

62. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. 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.
63. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
64. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3369.
65. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. In: Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders, 3rd ed, Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al (Eds), Degnon Associates, Inc, McLean, Virginia 2006. p.419.
66. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, et al. Early gastric cancer: a clinicopathologic study. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:274.
67. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997; 41:142.
68. Evans DM, Craven JL, Murphy F, Cleary BK. Comparison of "early gastric cancer" in Britain and Japan. *Gut* 1978; 19:1.
69. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
70. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439.
71. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
72. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
73. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
74. Winne BURCHARD BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
75. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.
76. Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
77. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33.
78. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377.
79. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
80. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1.
81. Poveda F, González-García J, Picazo ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679.

Bölüm 22

MİDE KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Ayşegül ERTINMAZ ÖZKAN¹

GİRİŞ

Mide kanseri, özellikle yaşlı erkeklerde, dünya çapında en yaygın ve ölümcül kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2018 verilerine dayanarak, mide kanseri, 2018'de tahmin edilen 783.000 ölümlle 5. en yaygın neoplazm ve en ölümcül kanserdir. Gastrik kanser insidansı ve mortalite bölgelere göre değişiklik gösterir. H. pylori enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde atılan adımlar genel mide kanseri insidansını azaltmış olsada, geçen yıllarda neoplazmın nadir bir alt türü olan kardiak mide kanseri insidansının artmasına da katkıda bulunmuştur. Hastalığın etiyojisi ve risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, H. pylori enfeksiyonuna yaklaşımda fikir birliğine varmaya yardımcı olabilir. Diyet modifikasyonu, sigarayı bırakma ve egzersiz gastrik kanseri önlemede ümit verirken, genetik testler daha erken teşhise ve böylece daha fazla sağ kalıma olanak sağlar (Ferlay, et al,2018).

Gastrik adenokarsinomun iki ana histolojik varyantı vardır. En sık rastlanan “intestinal tip”, intestinal sistemde ortaya çıkan adenokarsinoma morfolojik benzerliği nedeniyle denir. Daha az yaygın olan “diffüz tip” gastrik kanserler, kalsal diffüz tip mide kanserine sahip hastalarda, hücreler arası adezyonların bulunmaması, hücre adezyon proteini E-cadherin'deki (CDH1) bir germ hattı mutasyonundan kaynaklanır (Correa, et al,1990).

İNTESTİNAL TİP MİDE KANSERİ İÇİN PREKURSOR LEZYONLAR

İntestinal tip mide kanserinin altında yatan moleküler olayların tam olarak anlaşılammıştır. Buna karşılık hücre adezyon proteini E-cadherinde (CDH1) be-

¹ Uzman Doktor, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, aertinmaz@yahoo.com

Permisiyöz anemi- Gastrik parietal hücrelerde hidrojen-potasyum ATPaz'a karşı otoimmün kronik atrofik gastrit sekeli olan permisiyöz anemi, intestinal tip mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. İki ila altı kat fazla risk rapor edilmiştir (Vannella, et al,2013), ancak diğer önceden belirlenmiş koşullarda olduğu gibi, gerçek risk derecesi hastalığın süresine ve coğrafi bölgeye göre değişir. Permisiyöz anemi, muhtemelen parietal hücre kaybı, kompensatuar hipergastrinemi ve arji-yofilik hücre hiperplazisinden kaynaklanan uzamış aklorhidri nedeniyle gastrik karsinoid tümör riskinde artış ile de ilişkilidir (Harvey, et al,1985).

Öte yandan, histamin 2 reseptör antagonistlerinin veya proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı ile indüklenen "iyatrojenik" aklorhidri, gastrik adenokarsinom veya karsinoid tümör riski artışı ile ilişkilendirilmemiştir (La Vecchia, et al,1990).

Referanslar

- Bonney, G. E., Elston, R. C., Correa, P., Tannenbaum, S. R., Haenszel, W., Zavala, D. E., ... & Rao, D. C. (1987). Genetic etiology of gastric carcinoma: II. Segregation analysis of gastric pH, nitrate, and nitrite. *Genetic epidemiology*, 4(2), 103-114.
- Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., ... & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*, 16(16), 1599-1600.
- Boysen, T., Mohammadi, M., Melbye, M., Hamilton-Dutoit, S., Vainer, B., Hansen, A. V., ... & Friberg, J. (2009). EBV-associated gastric carcinoma in high-and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *British journal of cancer*, 101(3), 530.
- Bray, Freddie, et al. (2018)"Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 68.6: 394-424
- Brenner, H., Arndt, V., Stürmer, T., Stegmaier, C., Ziegler, H., & Dhom, G. (2000). Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(2), 274-279.
- Caldas, C., Carneiro, F., Lynch, H. T., Yokota, J., Wiesner, G. L., Powell, S. M., ... & MacLeod, P. (1999). Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *Journal of medical genetics*, 36(12), 873-880.
- Correa, Pelayo, et al. (1990) "Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies." *Cancer Research* 50.15: 4731-4736.
- Corso, G., Roncalli, F., Marrelli, D., Carneiro, F., & Roviello, F. (2013). History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *BioMed research international*, 2013.
- Edgren, G., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Norda, R., Wikman, A., Melbye, M., & Nyrén, O. (2010). Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *American journal of epidemiology*, 172(11), 1280-1285.
- El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A., ... & Lanyon, G. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 404(6776), 398.
- Ferlay, J. et al. (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018, *European Journal of Cancer*, Volume 103, 356- 387

- Figueiredo, C., Machado, J. C., Pharoah, P., Seruca, R., Sousa, S., Carvalho, R., ... & Carneiro, F. (2002). Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(22), 1680-1687.
- Fortunato L, Rushton L. (2015) Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Br J Cancer*; 112: 1805-15
- Freedman, N. D., Chow, W. H., Gao, Y. T., Shu, X. O., Ji, B. T., Yang, G., ... & Abnet, C. C. (2007). Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*, 56(12), 1671-1677.
- Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., Inoue, K., Uemura, N., Okamoto, S., ... & Japan Gast Study Group. (2008). Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 372(9636), 392-397.
- González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ceroti, M., Boeing, H., ... & Berrino, F. (2006). Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *International journal of cancer*, 118(10), 2559-2566.
- Hansson, L. E., Sparén, P., & Nyrén, O. (1999). Survival in stomach cancer is improving: results of a nationwide population-based Swedish study. *Annals of surgery*, 230(2), 162.
- Harvey, R. F., Davidson, C. M., Bradshaw, M. J., Wilkinson, S. P., & Davies, P. S. (1985). Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *The Lancet*, 325(8435), 951-954.
- Jakszyn, P., Bingham, S., Pera, G., Agudo, A., Luben, R., Welch, A., ... & Krogh, V. (2006). Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*, 27(7), 1497-1501.
- Kinlen, L. J., Webster, A. D. B., Bird, A. G., Haile, R., Peto, J., Soothill, J. F., & Thompson, R. A. (1985). Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *The Lancet*, 325(8423), 263-266.
- Kinoshita, Takahiro, et al. (2011) "Comparison of laparoscopy-assisted and total laparoscopic Billroth-I gastrectomy for gastric cancer: a report of short-term outcomes." *Surgical endoscopy* 25.5: 1395-1401.
- Komatsu, S., Ichikawa, D., Okamoto, K., Ikoma, D., Tsujiura, M., Nishimura, Y., ... & Nakanishi, M. (2012). Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(22), 2832.
- La Vecchia, C., Negri, E., D'Avanzo, B., & Franceschi, S. (1990). Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. *The Lancet*, 336(8711), 355-357.
- Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A. K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R., & Lunet, N. (2008). Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control*, 19(7), 689-701.
- Larsson, S. C., Orsini, N., & Wolk, A. (2006). Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(15), 1078-1087.
- MA, M., Pera, G., Agudo, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Palli, D., Boeing, H., ... & Panico, S. (2007). Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: The EPIC-EURGAST study. *International journal of cancer*, 121(7), 1618-1623.
- Morton, L. M., Dores, G. M., Curtis, R. E., Lynch, C. F., Stovall, M., Hall, P., ... & Smith, S. A. (2013). Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 31(27), 3369.
- Ohata, Hiroshi, et al. (2004) "Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer." *International journal of cancer* 109.1: 138-143.
- Ohgaki, H., Szentirmay, Z., Take, M., & Sugimura, T. (1989). Effects of 4-week treatment with gastric carcinogens and enhancing agents on proliferation of gastric mucosa cells in rats. *Cancer letters*, 46(2), 117-122.

- Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R., & Carneiro, F. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology*, 16(2), e60-e70.
- Peleteiro, B., Lopes, C., Figueiredo, C., & Lunet, N. (2011). Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *British journal of cancer*, 104(1), 198.
- Pharoah, Paul DP, et al. (2001) "Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families." *Gastroenterology* 121.6: 1348-1353.
- Raj, A., Mayberry, J. F., & Podas, T. (2003). Occupation and gastric cancer. *Postgraduate Medical Journal*, 79(931), 252-258.
- Rollag, A., & Jacobsen, C. D. (1984). Gastric Ulcer and Risk of Cancer: A Five-Year Follow-up Study. *Acta medica Scandinavica*, 216(1), 105-109.
- Rugge, M., Farinati, F., Baffa, R., Sonogo, F., Di Mario, F., Leandro, G., & Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. (1994). Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology*, 107(5), 1288-1296.
- Shikata, K., Kiyohara, Y., Kubo, M., Yonemoto, K., Ninomiya, T., Shirota, T., ... & Matsumoto, T. (2006). A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *International journal of cancer*, 119(1), 196-201.
- Song, Huan, et al. (2015) "Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population." *Bmj* 351: h3867.
- Take, S., Mizuno, M., Ishiki, K., Nagahara, Y., Yoshida, T., Yokota, K., & Oguma, K. (2007). Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *Journal of gastroenterology*, 42(17), 21-27.
- Takeno, S., Hashimoto, T., Maki, K., Shibata, R., Shiwaku, H., Yamana, I., ... & Yamashita, Y. (2014). Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(38), 13734.
- Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. (2012) A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 23: 28-36.
- Tricker, A. R. (1997). N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 6(3), 226-268.
- Tsugane, S., & Sasazuki, S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer*, 10(2), 75-83.
- Thye, T., Burchard, G. D., Nilius, M., Müller-Myhsok, B., & Horstmann, R. D. (2003). Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon- γ receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Human Genetics*, 72(2), 448-453.
- Uemura, Naomi, et al. (2001) "Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer." *New England Journal of Medicine* 345. 11: 784-789.
- Van der Post, R. S., Vogelaar, I. P., Carneiro, F., Guilford, P., Huntsman, D., Hoogerbrugge, N., ... & Bardram, L. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of medical genetics*, 52(6), 361-374.
- Vannella, L., Lahner, E., Osborn, J., & Annibale, B. (2013). Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37(4), 375-382.
- World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective* (Vol. 1). Amer Inst for Cancer Research.
- Worthley, D. L., Phillips, K. D., Wayte, N., Schrader, K. A., Healey, S., Kaurah, P., ... & Cullen, D. (2012). Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*, 61(5), 774-779.

- Wu, C. Y., Wu, M. S., Kuo, K. N., Wang, C. B., Chen, Y. J., & Lin, J. T. (2010). Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Journal of clinical oncology*, 28(18), 2952-2957.
- Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan, H. W., Jia, G. Q., Bai, H. L., & Wu, X. T. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*, 45(16), 2867-2873.
- You, Wei-cheng, et al. (1993)"Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer." *Cancer research* 53.6: 1317-1321.
- Zhang, L., Blot, W. J., You, W. C., Chang, Y. S., Kneller, R. W., Jin, M. L., & Ma, J. L. (1996). *Helicobacter pylori* antibodies in relation to precancerous gastric lesions in a high-risk Chinese population. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 5(8), 627-630.
- Zintzaras, E. (2006). Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Journal of human genetics*, 51(7), 618.

Bölüm 23

MİDE KANSERİ VE GENETİK

Özlem ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Mide kanseri genel olarak en sık görülen 6. kanser olup cinsiyete göre dağılımına bakıldığında;erkeklerde en sık görülen 4. kanser tipi (%15.7) kadınlarda ise 7. (%7) en sık kanser tipidir (1). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişiye mide kanseri tanısı konmakta olup bunların %70-85'i tanıdan itibaren ilk 5 yıl içinde ölmektedir (2). Sağkalım tanı aşamasındaki hastalık evresi, cerrahi işlem ve adjuvan tedaviye toleransla yakından ilişkilidir. Mide karsinomlarının etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler etkili olup sıklıkla adenokanser morfolojisinde görülür. Histopatolojik sınıflandırmada en sık kullanılan iki sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) ve Lauren (3) sınıflandırmaları olup diffuz ve intestinal tipte ayırım iki sınıflamanında temelini oluşturur. Sonuç olarak histopatolojik olarak gastrik kanser, glandüler büyüme paterni gösteren intestinal tipte ve zayıf kohezyon gösteren taşlı yüzük hücrelerinin varlığıyla karakterize diffuz tip şeklinde sınıflandırılır (4). Gastrik kanser hastalarının yaklaşık % 10 ila 20'sinde aile öyküsü mevcut olup, hastaların% 1-3'ünde genetik bir neden saptanabilmektedir (5). Li-Fraumeni, Lynch, Peutz-Jeghers, BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonları, MUTYH-ilişkili adenomatöz polipozis, familial adenomatöz polipozis (FAP), Cowden sendromları olan ailelerde, genel topluma göre artmış mide kanseri insidansı mevcuttur (5) ve bu mide kanserleri genellikle intestinal patern gastrik kanser görülür (6). Ailesel veya kalıtsal GC ; kalıtsal difüz GC (HDGC), ailesel intestinal GC (FIGC) ve polipoz formlarında sınıflandırılmaktadır (7). Bu yazıda yüksek riskli ailelerin tanımlanmasında genetik danışmanlık ve testlere odaklanarak kalıtsal gastrik kanserine ayrıntılı bir genel bakış sağlanması amaçlanmıştır.

¹ İzmir Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü
ozdemirozlem.md@gmail.com

pozitif tümürlü bireylerde germ-line testi, Lynch sendromunun moleküler tanısını doğrulamak için gereklidir.

Mide Kanser Riski ilişkili Kalıtsal Sendromlar				
Kanser Sendromu	Gen	Sıklık	Mide Kanser Riski(%)	Referanslar
HDGC	CDH1	Çok nadir	>801	Fitzgerald et al.62
Kalıtsal Meme/Over Kanseri	BRCA1/2	1/40–1/400	2.6–5.5	Brose et al.63
Li–Fraumeni Sendromu	P53	1/5,000	2.8	Gonzalez et al.64
PJS	STK11	1/25–250,000	29	Giardiello et al.,65 van Lier et al.66
FAP	APC	1/10–20,000	0.5–2.0	Garrean et al.55
Juvenile polyposis	SMAD4, BMPR1A	1/16–100,000	21	Howe et al.67
Lynch Sendromu	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, Epcam	1/440	6–13	Chen et al.,68 Watson et al.69

SONUÇ:

GC, dünyadaki en yaygın ve öldürücü kanserlerden biridir. Kalıtsal GC'nin tanınması zamanında önleyici tedbirlerin alınması geç dönem GC'yi azaltmak için önemlidir. Mide kanserine yönelik genetik test, artmış riskli ailelerin tanımlanmasına ve erken teşhis için tarama stratejilerinin geliştirilmesine izin verir. Diğer yandan gastrik kanser için güvenilir tarama araçları mevcut değildir ve profilaktik cerrahi gastrektominin, germ-line CDH1 mutasyonlarının neden olduğu HDGC de dahil olmak üzere, otozomal dominant geçişli genetik sendromlarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

LİTERATUR

1. Robert Sitarz, Małgorzata Skierucha, Jerzy Mielko, G Johan A Offerhaus, Ryszard Maciejewski, Wojciech P Polkowski, Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer Manag Res. 2018;10:239-248
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359-86.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.

4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (2012) WHO classification of tumours of the digestive system, 4th edition. IARC Scientific Publications, Lyon
5. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52:361-74.
6. Setia N, Clark JW, Duda DG, et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist* 2015;20:1365-77.
7. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al (2015) Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 16:e60-e70
8. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H et al (2009) Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 136:2137-2148
9. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M et al (2017) Germline mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, which regulate DNA recombination repair, in patients with gastric cancer. *Gastroenterology* 152:983-986
10. Vogelaar IP, van der Post RS, van Krieken JHJ et al (2017) Unraveling genetic predisposition to familial or early onset gastric cancer using germline whole-exome sequencing. *Eur J Hum Genet* 25:1246-1252
11. Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al (1998) E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 392:402-405
12. Grunwald GB. The structural and functional analysis of cadherin calciumdependent cell adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:797-805.
13. Birchmeier W. E-cadherin as a tumor (invasion) suppressor gene. *Bioessays* 1995;17:97-99.
14. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al (2015) Hereditary diffus gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 1:23-32
15. Weren RDA, van der Post RS, Vogelaar IP et al (2018) Role of germline aberrations affecting CTNNA1, MAP3K6 and MYD88 in gastric cancer susceptibility. *J Med Genet* 55:669-674
16. Koslov ER, Maupin P, Pradhan D et al (1997) Alpha-catenin can form asymmetric homodimeric complexes and/or heterodimeric complexes with beta-catenin. *J Biol Chem* 272:27301-27306
17. Fewings E, Larionov A, Redman J et al (2018) Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3:489-498
18. Yap AS, Gomez GA, Parton RG (2015) Adherens junctions revisualized: organizing cadherins as nanoassemblies. *Dev Cell* 35:12-20
19. Kluijt I, Siemerink EJ, Ausems MG, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 2012;131:367-376.
20. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: Translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010;13:1-10.
21. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al (1999) Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 36:873-880
22. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al (2012) Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 61:774-779
23. Woods SL, Healey S et al (2016) Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 98:830-842
24. Rocha JP, Gullo I, Wen X et al (2018) Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients
25. Mi EZ, di Pietro M et al (2018) A comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointest Endosc* 87:408-418
26. Grady WM, Willis J, Guilford PJ et al (2000) Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 26:16-17

27. Slavin T, Neuhausen SL, Rybak C et al (2017) Genetic gastric cancer susceptibility in the international clinical cancer genomics community research network. *Cancer Genet* 216–217:111–119
28. Weren RDA, van der Post RS, Vogelaar IP et al (2018) Role of germline aberrations affecting CTNNA1, MAP3K6 and MYD88 in gastric cancer susceptibility. *J Med Genet* 55:669–674
29. Choi YJ, Kim N (2016) Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med* 31:1042–1053
30. Vogelaar IP, van der Post RS, van de Vosse E et al (2015) Gastric cancer in three relatives of a patient with a biallelic IL12RB1 mutation. *Fam Cancer* 14:89–94
31. Syngal S, Brand RE, Church JM et al (2015) ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 110:223–262; quiz 263
32. van der Post RS, Carneiro F (2017) Emerging concepts in gastric neoplasia: heritable gastric cancers and polyposis disorders. *Surg Pathol Clin* 10:931–945
33. Li J, Woods SL, Healey S et al (2016) Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 98:830–842
34. de Boer WB, Ee H, Kumarasinghe MP (2018) Neoplastic lesions of gastric adenocarcinoma and proximal polyposis syndrome (GAPPS) are gastric phenotype. *Am J Surg Pathol* 42:1–8
35. McCuaig JM, Armel SR, Care M, et al. Next-Generation Service Delivery: A Scoping Review of Patient Outcomes Associated with Alternative Models of Genetic Counseling and Genetic Testing for Hereditary Cancer. *Cancers (Basel)* 2018;10.
36. Rauscher EA. Investigating Uncertainty in Genetic Counseling Encounters: Managing Information About Genetic Cancer Risk. *J Health Commun* 2017;22:896-904.
37. Li J, Hart TL, Aronson M, et al. Cancer Worry, Perceived Risk and Cancer Screening in First-Degree Relatives of Patients with Familial Gastric Cancer. *J Genet Couns* 2016;25:520-8.
38. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004;41:508–517.
39. Keller G, Vogelsang H, Becker I, et al. Germline mutations of the E-cadherin (CDH1) and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. *J Med Genet* 2004;41:e89.
40. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297:2360– 2372.
41. Berx G, Becker KF, Hofler H, et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998;12:226–237.
42. Cisco RM, Ford JM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: Implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer* 2008;113:1850–1856.
43. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: Translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010;13:1–10.
44. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436–444.
45. Oliveira C, de Bruin J, Nabais S, et al. Intragenic deletion of CDH1 as the inactivating mechanism of the wild-type allele in an HDGC tumour. *Oncogene* 2004;23:2236–2240.
46. Blair V, Martin I, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:262-75.
47. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1286-312.
48. Masuzawa T, Takiguchi S, Hirao M, et al. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study. *World J Surg* 2014;38:1100-6.
49. Kaurah P, Fitzgerald R, Dwerryhouse S, et al. Pregnancy after prophylactic total gastrectomy. *Fam Cancer* 2010;9:331–334.

50. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75–89.
51. Wolmark N, Dunn BK. The role of tamoxifen in breast cancer prevention: Issues sparked by the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:99–108.
52. Li F, Fraumeni JJ. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71:747–752.
53. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, et al. Familial gastric cancer and Li. Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19:377–381.
54. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511–1514.
55. Garrean S, Hering J, Saied A, et al. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. *Am Surg* 2008;74:79–83.
56. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980–1982.
57. Lynch HT, Snyder C, Davies JM, et al. FAP, gastric cancer, and genetic counseling featuring children and young adults: A family study and review. *Fam Cancer* 2010;9:581–588.
58. Dunn K, Chey W, Gibbs J. Total gastrectomy for gastric dysplasia in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3641–3642.
59. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Gene* 2004;41:484–491.
60. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 901–906.
61. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut* 2007;56:926–933.
62. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436–444.
63. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365–1372.
64. Gonzalez K, Buzin C, Noltner K, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2009;46:689–693.
65. Giardiello F, Brensinger J, Tersmette A, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447–1453.
66. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258–1264.
67. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Gene* 2004;41:484–491.
68. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479–1487.
69. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444–449.

Bölüm 24

HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU İLE MİDE KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yusuf ÜZÜM¹

GİRİŞ

Mide kanseri genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Dünyada tanı konulan en sık beşinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde tüm kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır⁽¹⁾. Helikobakter pilori (H. Piloni) mide kanseri etyolojisinde önemli rol oynayan, ilk olarak 1983'te Marshall ve Warren tarafından tanımlanan gram-negatif bakteriyel bir patojendir⁽²⁾. Marshall ve Warren 2005 yılında bakterinin peptik ülser oluşumundaki rolü konusundaki araştırmasını yayınlayarak dünyadaki en prestijli tıp ödüllerinden biri olan Nobel ödülünü almışlardır⁽²⁾. H. Piloni 1994 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından Tip 1 karsinojen olarak kabul edilmiş ve enfeksiyon ilişkili kanserin en önemli sebebi olarak gösterilmiştir^(3,4). H. pilori enfeksiyonunun mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma için bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar da son yıllarda güçlenmiştir. Bakteriye bağlı oluşan enfeksiyonların çoğunluğu asemptomatik olmasına rağmen, H. Piloni'nin uzun süreli kolonizasyonu sonucunda enfekte olan bireylerin yaklaşık % 8-10'unda peptik ülser hastalığı, % 1 ila 3'ünde mide adenokarsinomu, % 0.1'inden daha azında ise MALT lenfoma geliştiği saptanmıştır^(5,6,7,8). Önlenabilir bir kanser nedeni olan H. Piloni'nin yüksek riskli hastalarda taranarak erken tanı ve tedavi edilmesi toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir.

HELİKOBAKTER PİLORİ

H. Piloni mide epitelinde özellikle antrum ve kardiya bölgelerinde olmak üzere tüm midede kolonize olabilen, üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif, spiral şeklinde bir bakteridir. Hareket etmek için kullandığı 3-5 adet kutupsal flagellası mevcuttur. H.

¹ Uzman Doktor, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğt. Ve Arş. Hastanesi, dryusufuzum@hotmail.com

Sonuç

Mide kanserinin etyolojisi oldukça kompleks ve multifaktöryel mekanizmalar barındırır. H. Piloni de mide kanserinin en önemli ve önlenbilir nedenlerinden biridir. Özellikle yüksek riskli hastalarda bireyselleştirilmiş tarama programlarının yürütülmesi ve eradikasyon programlarının yapılması mide kanserine dönüşümü oldukça azaltmaktadır. Eradikasyon sonrası takip hastalığın kornikleşmesini önleme açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, helicobakter pilori

KAYNAKÇA

1. Lordick F, Allum W, Carneiro F, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat*. 2014;40:692-700.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
3. Parkin DM., F. Bray, J. Ferlay, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 55:74-108.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 ,Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
5. Giannakis M, Chen SL, Karam SM, et al. Helicobacter pilori evolution during progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer and its impact on gastric stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar. 105(11):4358-4363.
6. Lehours P. Actual diagnosis of Helicobacter pilori infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Sep. 64 (3):267-279
7. Alexander GA, Brawley OW. Association of Helicobacter pilori infection with gastric cancer. *Mil Med*. 2000 Jan. 165(1):21-27.
8. Peek RM., and JE. Crabtree. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J. Pathol*. 2006;208:233-248.
9. Weeks D. L., S. Eskandari, D. R. Scott, et al. A H+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287:482-485.
10. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pilori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
11. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pilori infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181:1359.
12. Peek RM., and MJ. Blaser. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2:28-37.
13. Stolte M., E. Bayerdorffer, A. Morgner, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. 2002; *Gut* 50(Suppl. 3):III19-III24.
14. Correa, Is gastric cancer preventable? P. 2004; *Gut* 53:1217-1219.
15. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
16. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:40.
17. 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.
18. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169.
19. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373.

20. Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. H. Pylori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? *PLoS One* 2011;6:e17404.
21. Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:32.
22. Bartchewsky W Jr, Martini MR, Masiero M, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on IL-8, IL-1beta and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 153-61.
23. Asahi M, Azuma T, Ito S, et al. Helicobacter pylori CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 2000; 191: 593-602.
24. Nilsson C, Sillén A, Eriksson L, et al. Correlation between cag pathogenicity island composition and Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease. *Infect Immun* 2003; 71: 6573-81.
25. Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, et al. Inflammatory processes triggered by Helicobacter pylori infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1430-40.
26. Touati E, Michel V, Thiberge JM, et al. Chronic Helicobacter pylori infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1408-1419.
27. Baghaei K, Shokrzadeh L, Jafari F, et al. Determination of Helicobacter pylori virulence by analysis of the cag pathogenicity island isolated from Iranian patients. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 634-8.
28. Boughan PK., R. H. Argent, M. Body-Malapel, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain-1 and epidermal growth factor receptor: critical regulators of beta-defensins during Helicobacter pylori infection. 2006; *J. Biol. Chem.* 281:11637-11648.
29. Nagy, TA., M. R. Frey, F. Yan, et al. Helicobacter pylori regulates cellular migration and apoptosis by activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *J. Infect. Dis.* 2009;199:641-651.
30. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-Analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-44.
31. Donati M, Storni E, D'Apote L, et al. PCR-based restriction pattern typing of the vacA gene provides evidence for a homogeneous group among Helicobacter pylori strains associated with peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 912-5.
32. Gerhard, M., N. Lehn, N. Neumayer, et al.. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96:12778-12783.
33. Yamaoka ,Y. O. Ojo, S. Fujimoto, et al. Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut* 2006;55:775-781.
34. Yamaoka ,Y., T. Kudo, H. Lu, et al. Role of interferon-stimulated responsive element-like element in interleukin-8 promoter in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* . 2004;126:1030-1043.
35. Nguyen L. T., T. Uchida, Y. Tsukamoto, et al. Helicobacter pylori dupA gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16:1264-1269.
36. Schmidt HM., S. Andres, N. O. Kaakoush, et al. The prevalence of the duodenal ulcer promoting gene (dupA) in Helicobacter pylori isolates varies by ethnic group and is not universally associated with disease development: a case-control study. 2009; *Gut Pathog.* 1:5.
37. Pimentel-Nunes P, Goncalves N, Boal-Carvalho I, et al. Helicobacter pylori induces increased expression of toll-like receptors and decreased toll-interacting protein in gastric mucosa that persists throughout gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2013; 18: 22-32.
38. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA doublestrand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-9.
39. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Cl Ga* 2009; 23: 147-157.
40. Correa P, Haenszel W, Cuello C. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-59.

41. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
42. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radical Bio Med* 2002; 33: 323-36.
43. Davies GR, Banatvala N, Collins CE, et al. Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 419-24.
44. Nagata K, Yu H, Nishikawa M, et al. *Helicobacter pylori* generates superoxide radicals and modulates nitric oxide metabolism. *J Biol Chem* 1998; 273: 14071-14073.
45. Lindholm C, Quiding-Jarbrink M, Lonroth H, Et al. Local cytokine response in *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 5964-71.
46. Chan FKL, To KF, Ng YP, et al. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 187-93.
47. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150:1113.
48. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2952-7.
49. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13: 162-8.
50. Mitchell HM, Ally R, Wade A, et al. Major differences in the IgG subclass response to *Helicobacter pylori* in the First and Third worlds. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 517-22.

Bölüm 25

MİDE KANSERİ GÜNCEL EVRELEME SİSTEMİ

İbrahim KARADAĞ¹
Serdar KARAKAYA²

GİRİŞ

Mide kanserinde en sık kullanılan evreleme sistemleri anatomik ve lenf nodu lokasyonuna dayanan Japon sistemi ile günümüzde daha yaygın olarak kullanılan American Joint Committee on Cancer(AJCC) tarafından önerilen TNM evreleme sistemidir^(1,2). Bu evreleme sisteminde tümörün mide duvarına invazyon dercesi (T), tutulan lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz (M) dikkate alınmaktadır. AJCC TNM evrelemesinin 8. versiyonu 2017’de yayınlanmıştır.

8. edisyon klinik, patolojik ve post-neoadjuvan evreleme gruplarını da içermektedir⁽²⁾ (tablo 1, 2, 3). Önemli değişikliklerden biri de özofagus ve gastrik kanser sınırlarının yeniden tanımlanması olmuştur. Özofagogastrik bileşke(ÖGB) infiltrasyonu gösterip tümörün orta noktası 2 cm’den fazla olacak şekilde proksimal mideye uzanım gösteriyorsa gastrik kanser, tümörün orta noktası ÖGB ile 2 cm kadar proksimal mideyi tutuyorsa özofagus kanseri olarak değerlendirilmiştir⁽²⁾. Temel klinik evreleme ilk tedavi stratejisini oluştururken önemli faydalar sağlamaktadır. Hastaların yaklaşık %50’si ileri evrelerde tanı almakta ve prognozu kötü gitmektedir⁽³⁾. Lokal rezektabil hastalarda ise prognoz hastanın cerrahi evresiyle yakından ilişkilidir. Hastaların yaklaşık %70-80’inde rejyonel lenf nodu tutulumu olup tutulan lenf nodu sayısı genel sağ kalımı direk olarak etkilemektedir⁽⁴⁾.

¹ Dr, S.B.Ü. Dr. A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ikaradag58@gmail.com

² Dr, S.B.Ü. Dr. A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drserdarkarakaya@gmail.com

perigastik ve hepatic metastazların tanımlamasında yetersiz kalabilmektedir⁽³⁾. Peritoneal sıvının sitolojik örneklenmesi gizli karsinomatozislerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır⁽²⁷⁾. Görünür peritoneal implantlar olmasa bile pozitif periton sitolojisi M1 hastalık olarak kabul edilir ve bu hastalar için küratif rezeksiyon önerilmemektedir⁽³⁾. Laparoskopi preoperatif görüntülemeye tanımlanan T3 ve / veya N + tümürlü hastalarda radyografik olarak gizli metastatik hastalığın tespiti için yararlı olabilmektedir. Bu nedenle NCCN kemoradyoterapi veya küratif cerrahiye aday bir hastada peritoneal yayılımı değerlendirmek için laparoskopik girişimi önermektedir⁽³⁾.

Sonuç

Mide kanserinde prognozu etkileyen pek çok faktör bulunmakla birlikte en önemlisi hastalığın evresidir. Evrelemede TNM sistemi standart olarak kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Evreleme, TNM Sistemi

KAYNAKÇA

1. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Kanahara, Tokyo 1993
2. Ajani JA, In H, Sano T, et al.. Stomach..In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017.p.203.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines Gastric Cancer Version 1.2019-March 14, 2019
4. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1038 patients Ann Surg 2000;232:362-371
5. Kajitani T The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I Clinical classification. Jpn. J Surg 1981;11:127-139
6. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. J Clin Oncol 2005;23:7114-7124.
7. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. Ann Surg Oncol 2007;14:317-328.
8. Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FC, et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? Eur J Surg Oncol 2015;41:779-786.
9. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. World J Gastroenterol. 2014; 20:5679-5684.
10. Bakkelund K, Fossmark R, Nordrum I, Waldum H. Signet ring cells in gastric carcinomas are derived from neuroendocrine cells. J Histochem Cytochem. 2006; 54:615-621.
11. Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004;31:513-529.
12. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. Gastric Cancer 2012;15 Suppl 1:S19-26.
13. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. Gastric Cancer 2012;15 Suppl 1:S19-26.
14. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative.
15. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row

- CTin patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009;253:407
16. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al. Spiral computed tomography and postoperative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 1997;41:314.
 17. Dux M, Richter GM, Hansmann J, et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:913
 18. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dinamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. Aprospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000; 10:1887.
 19. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma. a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205.
 20. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582.
 21. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:525.
 22. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383.
 23. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383.
 24. Smyth E, Schöder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118:5481.
 25. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.
 26. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138.
 27. Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:513-529.

Bölüm 26

ERKEN EVRE MİDE KANSERİNDE MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ TEDAVİ

Ramazan SARI¹

GİRİŞ

Erken mide kanseri (EMK); Lenf nodu metastazı olup olmadığına bakılmaksızın, mukozal veya submukozal tabakada (T1) sınırlı muskularis propriaya invazyonu olmayan tümörü ifade eder (1). Bilindiği üzere mide kanserinin tedavisi önemli bir klinik zorluk olarak karşımıza çıkmakta, mortalite ve morbidite oranları hala yüksek seyretmektedir. Erken mide kanserlerinin ise sağ kalımı mükemmeldir bu nedenle erken teşhis daha iyi bir prognoz için hayati öneme sahiptir (2,3). Hastalığa özgü 5 yıllık sağ kalım oranları intramukozal ve submukozal kanserlerde sırasıyla %99,3 ve %96,7'dir (3). Bu lezyonlarda lenf nodu metastazı riski ihmal edilerek endoskopik tedavi mümkündür. Minimal invaziv lokal rezeksiyonlarla mide korunur ve hastanın yaşam kalitesi belirgin olarak artar (4). Mide kanseri ve dolayısıyla EMK Japonya ve Kore'de daha sık görülür. Bunun nedeni ise bu iki ülkede oldukça gelişmiş erken tarama programlarının olmasıdır. Bu sayede şu an Japonya'da EMK büyük sağlık kuruluşlarında tedavi edilen tüm mide kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (5). Bu hastalar genellikle asemptomatiktir ve kontrol amaçlı yapılan endoskopilerde tanı alırlar. Bir vaka kontrol çalışmasında tanıdan önceki 36 ay içinde endoskopik görüntüleme yapılan hastalarda mortalite oranının yapılmayanlara göre %30 daha az olduğu saptanmış (6). Tümörü doğru bir şekilde tanımlamak da oldukça önemlidir. Bu nedenle; cerrah, gastroenterolog ve patoloğlar arasındaki EMK tanım farklılığını ortadan kaldırmak için ise Viyana sınıflandırması geliştirilmiş ve birçok Avrupa rehberine de dahil edilmiştir. Bu bölüm EMK'nın tanısı ve minimal invaziv yöntemlerle olan tedavisi ile ilgilidir (7,8).

¹ Uzman Doktor, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Adana, sariramazan71@gmail.com

Lokal ve segmental mide rezeksiyonları sonrası midenin büyük bir kısmı ve dolayısıyla sindirim ve rezervuar fonksiyonları korunduğu için daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilir. Yapılan bir çok çalışmada lokal veya segmental rezeksiyon yapılan hastalarda nutrisyonel durumun daha iyi olduğu, dumping ve reflü özefajit insidansının total ve subtotal gastrektomiye göre belirgin düşük görüldüğü bildirilmiştir (36-39). Her iki yöntem de EMR ve ESD ile rezeksiyonu teknik nedenlerle mümkün olmayan erken mide kanserlerinde güvenle uygulanabilir. Daha önce de belirtildiği gibi lenf nodu metastazı olasılığı düşük olan hastalarda sınırlı bir lenfadenektomi içeren lokal veya segmental rezeksiyonlar küratif tedavi sağlar. Kötü prognostik görüntüsü olan erken mide kanserinde ise lokal veya segmental rezeksiyon standart mide rezeksiyonu ile karşılaştırıldığında benzer sağ kalım ve nüks oranları bildirilmiştir.

Sonuç olarak erken evre mide kanserinin tedavisinde hasta özelinde kişiselleştirilmeler yapılarak endoskopik ve laparoskopik yöntemler güvenle uygulanabilir. Minimal invaziv cerrahi olarak nitelendirilen bu teknikler hastaya üst düzey bir yaşam konforu sağlar.

Kaynaklar

1. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 3-43
2. Shimizu S, Tada M, and Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995; 27: 27-31
3. Sasako M, Kinoshita T, and Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer. *Stomach Intest* 1993; 28: 139-146
4. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4490-4498
5. Shimizu S, Tada M, and Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995; 27: 27-31
6. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, et al. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS ONE* 2013; 8(11): e79088
7. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131
8. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94
9. Abe S, Oda I, Shimazu T, et al. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2011; 14: 35-40
10. Kato H, Haga S, Endo S, et al. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy* 2001; 33: 568-573
11. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225

12. Gotoda T, Yamamoto H, and Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41: 929-942
13. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4011-4019
14. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(4): 318-322
15. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4490-4498
16. Gotoda T, Ho KY, Soetikno R, et al. Gastric ESD: current status and future directions of devices and training. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014; 24: 213-233
17. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 148-152
18. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5: 1-5.
19. Kodera Y, Sano T. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014. *Gastric Cancer* 2017;20: 1-19.
20. Pimentel-Nunes P, Dinás-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854
21. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-229
22. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2011; 43: 177-183
23. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Dig Endosc* 2005; 17: 54-58
24. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 877-883
25. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 485-493
26. Coda S, Trentino P, Antonellis F, et al. A Western single-center experience with endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal cancers. *Gastric Cancer* 2010; 13: 258-263
27. Minami S, Gotoda T, Ono H, et al. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 596-601
28. Jeon SW, Jung MK, Kim SK, et al. Clinical outcomes for perforations during endoscopic submucosal dissection in patients with gastric lesions. *Surg Endosc* 2010; 24: 911-916
29. 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: 3174-8.
30. Kondo A, de Moura EG, Bernardo WM, et al. Endoscopy vs surgery in the treatment of early gastric cancer: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21: 13177-87.
31. Kitaoka H, Yoshikawa K, Hirota T, Itabashi M. Surgical treatment of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1984 (14): 283-293
32. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 1999(23): 187-192, discussion 192-183
33. Kobayashi T, Kazui T, Kimura T. Surgical local resection for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003(13): 299-303
34. Ludwig K, Klautke G, Bernhard J, et al. Minimally invasive and local treatment for mucosal early gastric cancer. *Surg Endosc* 2005 (19): 1362-1366

35. Isao N, Yoshirou K, Akira K, et al. Long-term outcome after laparoscopic wedge resection for early gastric cancer. *Surg Endosc* (2008) 22: 2665–2669
36. Seto Y, Nagawa H, Muto Y, et al. Preliminary report on local resection with lymphadenectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 526-528
37. Seto Y, Yamaguchi H, Shimoyama S, et al. Results of local resection with regional lymphadenectomy for early gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 498-501
38. Ohwada S, Nakamura S, Ogawa T, et al. Segmental gastrectomy for early cancer in the mid-stomach. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1229-1233
39. Shinohara T, Ohyama S, Muto T, et al. Clinical outcome of high segmental gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2006; 93: 975-980

Bölüm 27

ERKEN EVRE MİDE KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Mehmet GÜLMEZ¹

GİRİŞ

Erken evre mide kanseri lenf nodu durumundan bağımsız olarak tümörün mukoza veya submukozaya sınırlı olması şeklinde tanımlanmaktadır. İleri evre mide kanseri sıklıkla hematojen veya peritoneal metastazlarla ilişkili iken erken evre mide kanserinde lenf nodu metastazı nadirdir. Erken evre mide kanseri iyi prognoza sahiptir ve 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Evre IA (lenf nodu metastazı olmayan mukoza veya submukoza tutulumu) hastalıkta 5 yıllık sağkalım %94 olarak bildirilmiştir (1). Bu sebeple, erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Erken evre mide kanserinin görülme sıklığı Asya ülkelerinde, özellikle Japonya ve Kore'de tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve yoğun tarama programlarına bağlı olarak artmaktadır (2). Japonya'da 40 yaş üzerinde ortalama risk grubundaki yetişkinlere çift kontrast mide grafisi ve endoskopi ile yıllık tarama önerilmektedir. Kore'de aynı yaş grubuna yılda iki kere üst gis endoskopisi önerilmektedir (3).

Erken evre mide kanseri tedavisinde standart cerrahi yöntem lenf nodu diseksiyonu ile birlikte distal parsiyel gastrektomi veya total gastrektomidir. Erken evre mide kanseri için standart cerrahi tedavinin sonuçları mükemmeldir ve çoğu klinisyen tarafından erken evre mide kanseri tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalısız sağkalım kadar hastaların ameliyat sonrası yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik çalışmalar da önem kazanmıştır. Günümüzdeki tartışmaların çoğu minimal invaziv tedavi yöntemlerine odaklanmaktadır. Endoskopik rezeksiyon yöntemlerinin yanı sıra laparoskopik gastrektomi ve robotik gastrektomi gibi diğer minimal invaziv yaklaşımlar ve fonksiyon koruyucu cerrahi yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
email: mehmetgulmez86@hotmail.com

kanser türünde sentinel lenf nodu haritalama metodu olarak kullanılmaktadır (30). Radyoaktif kolloidlerin sentinel lenf nodunda birikmesi de taşınabilir gama prob lar kullanılarak sentinel lenf nodunun tespit edilmesine imkan sağlamaktadır. Radyoaktif izleyici olarak çeşitli Tc-99m etiketli kolloidler (albumin, sülfür ya da fitat) kullanılmaktadır.

Operasyondan önceki gün 2 ml Tc-99m kolloid solüsyonu endoskopi iğnesi ile primer lezyonun 4 kadranındaki submukozal tabakaya enjekte edilir. Operasyon sırasında da % 0.5 indosiyenin yeşil solüsyonu aynı yöntemle primer lezyonun etrafındaki submukozal tabakaya enjekte edilir. Bir süre sonra lenfatik damarlar ve lenf nodları yeşile boyanır ve laparoskopik operasyon sırasında floresans görüntüleme ile tespit edilir. Daha sonra laparoskopik gama prob radyoaktif lenf nodunu lokalize etmek için trokardan içeri dahil edilir. Radyoaktivitesi çevresine göre 10 kattan daha fazla artan lenf nodları 'sıcak lenf nodları' olarak tanımlanırlar. Gama prob ile tespit edilen 'sıcak lenf nodları' ve floresans görüntüleme ile tespit edilen pozitif lenf nodları sentinel lenf nodu olarak tanımlanırlar (30).

Sonuç

Erken evre mide kanserinde optimal tedaviyi belirlemek için tanı ve evrelemenin tam olarak yapılması gereklidir. Geleneksel cerrahi yöntemler altın standart olarak günümüzde yerini korumaktadır. Teknolojik gelişmeler ve cerrahların deneyimlerinin artması ile birlikte uygun şekilde seçilmiş hastalarda minimal invaziv ve fonksiyon koruyucu yaklaşımlar onkolojik sonuçlardan ödün vermeden yaşam kalitesini koruyabilir.

Anahtar Kelimeler: Erken evre, mide kanseri, cerrahi

KAYNAKÇA

1. In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3683-3691.
2. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, et al. Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period. *Br J Surg.* 2011;98:255-260.
3. Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of gastric cancer treatments: East vs. West. *J Gastric Cancer* 2012;12(2):55-62.
4. An J, Baik Y, Choi M, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg.* 2007;246:749-753.
5. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):S57-S63.
6. Azari FS, Roses RE. Management of Early Stage Gastric and Gastroesophageal Junction Malignancies. *Surgical Clinics.* 2019 Jun 1;99(3):439-56.
7. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *The Lancet.* 2016;388(10060):2654-64.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma 2017 (The 15th edition). Tokyo: Kanehara-shuppan 2018.
9. Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer. *Stomach Intestine.* 1993;28:139-146.

10. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1994;4:146-148.
11. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: Five years experience. *World J Surg.* 1999;23:187-193.
12. Ohashi S. Laparoscopic intraluminal (intra-gastric) surgery for early gastric cancer. A new concept in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1995;9:169-171.
13. Katai H, Sasako M, Fukuda H, et al; JCOG Gastric Cancer Surgical Study Group. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: A multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer.* 2010;13:238-244.
14. Zhang CD, Yamashita H, Zhang S, et al. Reevaluation of laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Asia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2018;56:31-43.
15. Maki T, Shiratori T, Hatafuku T, et al. Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery.* 1967;61:838-845.
16. Hiki N, Nunobe S, Kubota T, et al. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2683-2692.
17. Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, et al. Current status of function-preserving surgery for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17297-17304.
18. Oh S-Y, Lee H-J, Yang H-K. Pylorus-preserving gastrectomy for gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2016;16(2):63-71.
19. Kosuga T, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Feasibility and nutritional benefits of laparoscopic proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper stomach. *Annals of surgical oncology.* 2015;22(3):929-935.
20. Karanicolas PJ, Graham D, Gönen M, et al. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg.* 2013;257(6):1039-1046.
21. Kinami S, Funaki H, Fujita H, et al. Local resection of the stomach for gastric cancer. *Surg Today.* 2017;47(6):651-659.
22. Folkert I, Roses R. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance. *Tech Gastrointest Endosc.* 2015;17(3):112-114.
23. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am.* 2000;80:1799-1809.
24. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-399.
25. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391-401.
26. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:1128-1136.
27. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, et al. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2003;90:178-182.
28. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013;31:3704-3710.
29. Takeuchi H, Kitagawa Y: New sentinel node mapping technologies for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:522-532.
30. Hiramatsu Y, Takeuchi H, Goto O, et al. Minimally Invasive Function-Preserving Gastrectomy with Sentinel Node Biopsy for Early Gastric Cancer. *Digestion.* 2019;99:14-20.

Bölüm 28

MİDE KANSERİNDE ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Özlem ÖZKUL¹

GİRİŞ

Mide kanseri insidansı ve ölüm oranı geçtiğimiz yıllara göre belirgin bir düşüş göstermekle birlikte , halen Dünya genelinde önemli bir sağlık sorununu teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü' nün 2018 GLOBOCAN veri tabanına göre mide kanseri Dünya genelinde en sık görülen 5. kanser türü olup, kansere bağlı ölüm sıralamasında 3. sırada yer almaktadır. ⁽¹⁾ Görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre geniş bir varyasyon göstermektedir. Mide kanserinin en sık görüldüğü bölgeler Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika olup , en az görüldüğü bölgeler Batı Avrupa ve Kuzey Amerika 'dır. ⁽²⁾ Özellikle gelişmiş ülkelerde yıllık görülme insidansı %2-7 oranında azalmakla birlikte, gastroözefajial bileşke tümörlerinde tam tersine artış görülmektedir. ⁽³⁾

Mide kanserlerinin % 95 'ten fazlası adenokarsinoma olup, kabaca anatomik yerleşim yeri (proksimal ya da distal) ve histolojisine göre (diffüz ya da intestinal) 2 gruba ayrılmaktadır.⁽⁴⁾ İntestinal tümörler sıklıkla iyi diferansiye tümör hücreleri ile karakterize olup , tubul ya da bez formasyonu oluştururlar . Diffüz tip mide kanserleri ise indiferansiye tümör hücrelerinden oluşmakta olup , düşük risk bölgelerinde daha sık görülmektedir ve sıklıkla kalıtsal genetik anormalliklerle ilişkilidir.⁽⁵⁾

Mide kanserleri için risk faktörleri arasında H.Pylori infeksiyonu, erkek cinsiyet (kadınlara göre erkeklerde mide kanseri sıklığı 2 kat fazladır), sigara kullanımı, atrofik gastrit ve Menetrier hastalığı yer almaktadır.⁽⁶⁾ Proksimal yerleşimli tümörlerde obezite ve gastroözefajial bileşke tümörlerinde reflü ve Barret özefagusu da etkenler arasında yer almaktadır.⁽⁷⁾ Mide kanserlerinin yaklaşık % 10' luk bir kısmında ailesel geçiş görülmekle birlikte, % 1-3 kadar mide kanserinde kalıtım-

¹ Uzman Doktor, Sakarya Üniversitesi , drozleozkul@yahoo.com.tr

Sonuç

Mide kanseri erken tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen halen önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan randomize çalışmalar ve meta-analizlerde adjuvan tedavi evre 1B ve üzerinde , sadece cerrahiye göre sağkalım avantajı sağlamıştır. PT2N0 hasta grubu için yeterli lenf nodu diseksiyonu ve R0 rezeksiyon yapılmış ise gözlem de bir seçenek olabilmektedir. Ancak hasta yaşı ≥ 60 , tümör çapı ≥ 5 cm, lenfovasküler invazyon ve kötü diferansiye tümör alt tipi olan evre 1B mide kanserinde adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Nod pozitif ya da yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılmamış ve R1 rezeksiyonlu mide kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi, adjuvan kemoterapiye göre üstün bulunmuştur.

Adjuvan tedavide kullanılacak kemoterapi rejimi ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Hastanın ECOG performans statüsü iyi ve komorbiditesi yok ise , ikili ya da üçlü kombinasyon tedavileri önerilirken, ECOG performans statüsü düşük ve PT3N0 gibi daha erken evrede ise 5-FU ile monoterapi uygun bir seçenektir. Kemoradyoterapi kısmında IMRT tekniği kullanılarak 45 Gy 25 fraksiyonda radyoterapi ile eş zamanlı kapesitabin ya da infüzyonel florourasil tercih edilir. Postoperatif 6-8. haftada adjuvan tedaviye başlanması önerilmekte olup, bazı hastalarda iyileşme daha uzun sürebilmektedir. Bu durumlarda tedavi 12. haftaya kadar beklenebilir. Adjuvan tedavi süresi toplamda 6 aya tamamlanması önerilmektedir. Tedavi sonrası hastalar uygun aralıklarla fizik muayene ve varsa şikayetlerine yönelik spesifik tetkikler ile takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, adjuvan tedavi, D2 diseksiyon

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer .GLOBOCAN 2018:stomach cancer fact sheet. 2018.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends –an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16-27.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer . *World J Gastroenterol.* 2006;12:354-362.
4. Ma J, Shen H, Kapasa L, et al. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett .* 2016 ;11:2959-2964.
5. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer:descriptive epidemiology, risk factors, screening , and prevention . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:700-713.
6. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20: 633–649.
7. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2016. wcrf.org/stomach-cancer-2016 (8 August 2016, date last accessed).
8. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer .*1990;66: 2047–2051.
9. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York ,NY: Springer ;2017.
10. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009; 12: 6–22.

11. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc.* 1997; 45: 474–479.
12. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, et al. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg.* 2006;191:134-138.
13. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012 ;3:251-261.
14. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status : a European and USA international collaborative analysis. *Ann Oncol.* 2012;23:2656-2662.
15. Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, et al. Epstein-Barr virüs is associated with gastric carcinoma :the question is what is the significance? *World J Gastroenterol.* 2008;14:4347-4351.
16. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr virüs –infected gastric cancers. *Oncotarget.* 2016;7:32925-32932.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69:7.
18. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys .*1982; 8:1.
19. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol .*2016; 27:v38.
20. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on April 23, 2019).
21. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med .*2001; 345: 725–730.
22. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2327.
23. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol .*2015; 33:3130.
24. Clinical Trial ID:NCT01761461.
25. Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol .*2010; 28: 2430–2436.
26. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol .*2014; 21: 1107–1114.
27. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol .*2018; 19:616.
28. Yu C, Yu R, Zhu W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol .*2012; 138:255.
29. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017; 35:3671.
30. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol .*2015; 111:277.
31. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev .*2013; :CD008415.

32. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* .2012; 379:315.
33. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* .2014; 15:1389.
34. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* .2011; 29:4387.
35. Yoshida K, Koda Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* .2019; 37:1296.
36. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* .2010; 303: 1729–1737.

Bölüm 29

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİNİN YERİ

Uğur YILMAZ¹

GİRİŞ

İnsidansındaki azalmaya rağmen (dünyada yaklaşık 1.000.000/yıl yeni vaka) mide kanseri dünyadaki en yaygın beşinci kanser ve en çok ölüme yol açan da üçüncü kanserdir (yaklaşık 780.000 ölüm/yıl) (1). Olguların %90'ında mide kanseri histopatolojisi intestinal veya diffüz tipte adenokanserdir.

Mide kanserinde cerrahi sonrası lokal ve bölgesel yineleme oranı yüksekliği radyoterapi (RT)'yi preoperatif, postoperatif ya da intraoperatif olarak tedavi basamağının bir parçası yapmanın rasyonelini oluşturmuştur. Bu bölümde mide kanseri tedavisinde postoperatif adjuvan radyoterapi/kemoradyoterapi ve intraoperatif radyoterapi (İORT)'nin yeri anlatılacaktır.

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ

The British Stomach Cancer Group tarafından yapılan 436 hastayı içeren randomize faz 3 çalışmada mide adenokanser tanılı olgularda sadece cerrahi, cerrahi ve sonrasında postoperatif 5-flurourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin ya da cerrahi ve sonrasında adjuvan RT (25 fraksiyonda 45 Gy \pm 5 Gy boost) karşılaştırılmıştır (2, 3). Bu çalışmanın takip süresi en az 12 ay olan interim analizinde gruplar arasında sağkalım açısından istatistiki anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte lokal-bölgesel yineleme adjuvan RT kolunda 153 hastanın 15 (%10)'unda, sadece cerrahi uygulanan 145 hastanın 39 (%27)'inde ve 138 kişilik kemoterapi (KT) grubunun da 26 (%19)'unda görülmüştür (2). Bu çalışmanın beş yıllık takip sonrası yayınlanan sonuçlarında; ortanca sağkalım sadece cerrahi uygulananlarda 14.7 ay, cerrahi ve RT grubunda 12.9 ay, cerrahi ve KT grubunda ise

¹ Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, druguryilmaz@gmail.com

tablet günde iki kez) ve sisplatin (5 haftalık RT süresince her haftanın ilk günü 20 mg/m²) olacak şekilde uygulanmıştır. KT kolunda 393, RT kolunda ise 395 hasta olmak üzere toplam 788 hasta çalışmaya dahil olmuştur. Ortanca takip süresi 61.4 ay olan çalışmada ortanca GSK KT kolunda 43 ay, RT kolunda ise 37 ay olup arada istatistiki anlamlılık saptanmamıştır (p=0.9). Beş yıllık GSK KT kolunda %42 ve RT kolunda ise %40'dır. Ortanca olaysız sağkalım KT kolunda 28 ay, RT kolunda ise 25 ay bulunmuştur (p=0.92). Beş yıllık olaysız sağkalım KT kolunda %39, RT kolunda ise %38 bulunmuştur. Bu çalışmayla perioperatif KT alanlarda postoperatif kemoradyoterapi eklenmesinin sağkalım katkısı sağlamadığı gösterilmiştir.

İNTRAOPERATİF RADYOTERAPİ

İORT'nin uygulaması logistik zorluklar ve yeterli çalışma olmaması dolayısıyla hala deneysel aşamadır. İORT'de tek fraksiyonda yüksek doz (10 – 35 Gy) RT tümör ya da tümör yatağına verilirken normal dokular korunmaya çalışılmaktadır. Mide kanserinde cerrahi ile kombine olarak İORT'nin etkinliğini iki randomize çalışmada araştırılmıştır (23, 24). Japonya'da yapılan randomize çalışmada evre 1-4 olgularda rezeksiyonla birlikte İORT (28-35 Gy) yapılmış ve evre 1 dışındaki olgularda sağkalım sadece cerrahi uygulanlara göre daha iyi bulunmuştur (23). Kırkbir kişilik küçük bir NCI çalışmasında deneysel gruptaki olgulara cerrahi ve IORT (20 Gy) yapılmış olup kontrol grubundaki olgulara ise eğer tümör mide duvarında sınırlı ise sadece cerrahi uygulanmış, tümör mide dışı yayılım yapmış ya da bölgesel lenf nodu tutulumu olmuşsa cerrahi ve postoperatif eksternal beam RT (50 Gy) uygulanmıştır. İORT alanlarda lokal kontrol daha iyi bulunmuş (%92'ye %44) olup sağkalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (24).

Sonuç

Özet olarak, randomize faz 3 çalışmalarda rezeke edilebilir mide kanserinde postoperatif kemoradyoterapi sadece cerrahiye göre sağkalım avantajı göstermiştir. Tedaviye perioperatif KT ile başlandığında veya tedavide ilk olarak R0 cerrahi ve D2 diseksiyon yapıldığında KT'ye adjuvan RT'nin eklenmesinin sağkalım katkısı sağlamadığı görülmüştür. Cerrahi sonrası lenf nodu pozitifliğinde KT'ye adjuvan RT'nin eklenmesinin yeri ise ARTIST 2 çalışmasının final sonuçları yayınlandığı zaman güncel pratiğimizi belirleyecektir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, adjuvan radyoterapi, adjuvan kemoradyoterapi, intraoperatif radyoterapi

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: stomach cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>. Accessed June 25, 2019.

2. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer*. 1989;60(5):739-44.
3. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994;343(8909):1309-12.
4. Gunderson LL, Hoskins RB, Cohen AC, et al. Combined modality treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(7):965-75.
5. Gez E, Sulkes A, Yablonsky-Peretz T, Weshler Z. Combined 5-fluorouracil (5-FU) and radiation therapy following resection of locally advanced gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 1986;31(2):139-42.
6. Regine WF, Mohiuddin M. Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(5):921-7.
7. Mehta K, Mohiuddin M. Improved local control with adjunctive therapy for cancers of the gastro-esophageal junction. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 1994;30:272.
8. Whittington R, Coia LR, Haller DG, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction: the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(3):593-603.
9. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, et al. Results of irradiation or chemoirradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):589-98.
10. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 1984;2(11):1249-54.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
12. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-33.
13. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15_suppl):4003-.
14. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(2):187-95.
15. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745-8.
16. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(12):908-14.
17. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996;347(9007):995-9.
18. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1522-30.
19. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1279-85.
20. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268-73.

21. Park SH, Zang DY, Han B, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):4001-.
22. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-28.
23. Abe M, Takahashi M, Ono K, et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(6):1431-3.
24. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg*. 1993;165(1):178-86; discussion 86-7.

Bölüm 30

İZOLE PERİTONEAL METASTAZLI MİDE KANSERİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN YERİ

Veysel Haksöyler

Son yıllarda özellikle immunoterapinin ve prediktif biyomarkerların kullanılması sonucu bireyselleştirilmiş tedavilerin devreye girmesiyle ileri evre bir çok kanser türünde umut verici gelişmeler yaşanmaktadır. Ancak ne yazık ki mide kanserlerinin bu kanserlerden biri olduğunu söylemek tam olarak doğru olmayacaktır. Bu durumun nedenleri arasında mide kanserinin erken dönemde metastaz potansiyelinin yüksek oluşu, daha agresif bir seyrinin olması, sitotoksik kemoterapilere nispeten dirençli oluşu ve belirlenebilen prediktif belirteçlerin az olması sayılabilir.

Eldeki verilere göre mide kanseri dünya genelinde en sık görülen 4. kanser çeşididir. (1) Sıklığına rağmen ortalama sağkalım ileri evre hastalarda maalesef 8-13 ay civarındadır (2) Peritoneal metastaz prognozu kötüleştirir, çoğu zaman asite neden olan, hayat kalitesini düşüren ve ileri evre hastaların yaklaşık %20-30'unda saptanan tatsız bir durumdur. (3)

Zaman içinde komplet sitoredüktif cerrahinin, malign peritoneal mezotelyomalı ve peritoneal metastazlı kolorektal karsinomlu hastalarda hipertermik intraperitoneal kemoterapinin sağkalımı artırabilecek bir tedavi seçeneği olduğu anlaşılmıştır (4,5). Yine 2018 yılında New England Journal of Medicine (NEJM)'de yayınlanan bir çalışmada Over karsinomlu hastalarda tek başına sitoredüktif cerrahiyle kıyaslandığında sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kombinasyonunun sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (6)

İzole periton metastazlı mide kanserinde ise sitoredüktif cerrahinin yeri oldukça tartışmalıdır. Bu yıla kadar yapılmış en kapsamlı çalışmada periton metastazlı 156 hasta analiz edilmiş olup bu hastaların %56'sına sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Tüm hastaların ortalama sağkalımı 9,2 ay iken sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda sağ kalım ortalama 15 ay olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda 5 yıllık ortalama sağ kalım %23 olarak saptanmıştır. Çalışmada ayrıca

Bu çalışma izole periton metastazlı ileri evre mide kanserli hastalarda tam sitoreduksiyon ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi kombinasyonunun sadece sitoreduksiyona göre erken ve geç dönem toksisiteyi arttırmadan hem hastalısız sağkalımı hem ortalama sağkalımı hem de ortalama 1,3 ve 5 yıllık sağ kalımları istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını göstermiş oldu(10) Ayrıca yine bu çalışmada çıkan sağkalım ve hastalısız sağ kalım verilerine göre bu grup hastalarda SRC+HIPEC kombinasyonun standart kemoterapi rejimlerinden üstün olduğunu da söyleyebiliriz. Buna göre deneyimli cerrahi merkezlerinde ve potansiyel toksisiteğin yönetilebileceği uygun kliniklerde izole periton metastazlı mide kanseri vakalarında tam sitoreduksiyon sonrası HIPEC akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69-90, 2011
2. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al: Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 134:622-628, 2014
3. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, et al: Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 243:189-195, 2006
4. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al: Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 134:622-628, 2014
5. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multiinstitutional experience. *J Clin Oncol* 27:6237-6242, 2009)
6. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al: Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 30:2449-2456, 2012
7. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:3737-3743, 2003
8. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 28:63-68, 2010
9. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 378:230-240, 2018)
10. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al: Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 17:2370-2377, 2010
11. Cocolini F, Catena F, Glehen O, et al: Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 41:911-919, 2015
12. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 18:1575-1581, 2011
13. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis Pierre-Emmanuel Bonnot, MD1,2; Guillaume Piessen, MD, PhD3; Vahan Kepenekian, MD1,2;

Evelyne Decullier, PhD4; Marc Pocard, MD, PhD5; Bernard Meunier, PhD6; Jean-Marc Bereder, MD7; Karine Abboud, MD8; Frédéric Marchal, MD, PhD9; François Quenet, MD10; Diane Goere, MD, PhD11; Simon Msika, MD, PhD12; Catherine Arvieux, MD, PhD13; Nicolas Pirro, MD, PhD14; Romuald Wernert, MD15; Patrick Rat, MD, PhD16; Johan Gagnière, MD, PhD17; Jérémie H. Lefevre, MD, PhD18; Thomas Courvoisier, MD19; Reza Kianmanesh, MD, PhD20; Delphine Vaudoyer, MD1,2; Michel Rivoire, MD, PhD21; Pierre Meeus, MD21; Guillaume Passot, MD, PhD1,2; and Olivier Glehen, MD, PhD1,2; on behalf of the FREGAT and BIG-RENAPE Networks JCO may 2014

Bölüm 31

LOKAL İLERİ MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yusuf KARAKAŞ¹

GİRİŞ

Tüm dünyada mide kanseri insidansı son 50 yıldır azalma eğilimine girmiştir ancak halen dünyada en sık görülen 5. kanser türü ve kansere bağlı ölümlerde de 3. sıradadır. Cerrahi olarak tedavi edilmiş evre I hastalarda 5 yıllık sağ kalım %70-75 iken, Evre II ve üzerinde %35'in altına düşmektedir. Mide kanserinde temel tedaviyi halen cerrahinin oluşturduğu tüm disiplinlerce de kabul edilmesine rağmen sağ kalımı arttırmak için, cerrahiye ek neo-adjuvan ve adjuvan tedavi yaklaşımları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Peri-operatif kemoterapinin başlıca katkısı, hastaların kemoterapiye yanıtlarını değerlendirmek ve neo-adjuvan tedavi altında progrese olan hastaları belirleyerek bu hastalara yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabilecek gastrektomiden kaçınmaktır. Cerrahi tedaviye peri-operatif yaklaşımların eklenmesiyle sağ kalım faydası gösterilmiş olmasına rağmen henüz günümüzde hangi yaklaşımın daha uygun olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Önümüzdeki zaman diliminde sonuçlanan yeni çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

REZEKE EDİLEBİLEN MİDE KANSERİ TÜMÖRLERİNDE PERİ- OPERATİF KEMOTERAPİ YAKLAŞIMI

Mide kanserinde temel küratif tedavi halen cerrahi iken hastaların ancak %20'sinde tanı anında rezeke edilebilen hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalara D2 lenfadenektomi (en az 16 lenf nodu içeren), mikroskobik veya makroskopik residü tümör dokusu bırakılmadan (R0 rezeksiyon) cerrahi yapılırsa bile özellikle lenf nodu metastazı olan hastalarda halen yüksek relaps riski ve buna bağlı kötü prognozlu

¹ Tıbbi Onkoloji Uzmanı, Acıbadem Bodrum Hastanesi Tıbbi Onkoloji Merkezi, dryusufkarakas@yahoo.com

moterapiye pembrolizumab eklenmesinin etkinliğini araştırmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları peri-operatif tedavide immunoterapinin yerinin belirlenmesi açısından bizlere yol gösterici olacaktır (26).

Sonuçta řu an ki bilgilerimiz doğrultusunda peri-operatif tedavilere biyolojik ajan veya immunterapi eklenmesinin katkısını gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Son söz olarak; özellikle proksimal mide kanseri tümörleri başta olmak üzere tüm rezeke edilebilen mide kanserlerinde multidisipliner yaklaşım temel tedaviyi oluşturmaktadır. T1N0 hastaların direk cerrahi ile tedavi edilmeleri, sonrasında çıkan patolojik evrelendirmeye göre adjuvan tedavi verilmesi genel kabul gören yaklaşımdır. T2-T4 (T2 halen tartışmalı olmakla birlikte) veya lenf nodu metastazı olan performansı iyi hastalar peri-operatif triplet kemoterapi rejimiyle tedavi edilmesi önerilir.

KAYNAKÇA

1. Petrillo A, Pompella L, Tirino G, Pappalardo A, Laterza MM, Caterino M, et al. Perioperative treatment in resectable gastric cancer: Current perspectives and future directions. *Cancers* 2019; 11: 399.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 11-20.
3. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNC-LCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-21.
4. Xiong B-H, Cheng Y, Ma L, Zhang C-Q. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer investigation* 2014; 32: 272-84.
5. Al-Batran S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H, Haag G, et al. LBA27_PRDocetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: Updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *Annals of Oncology* 2017; 28.
6. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. In: *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
7. Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2016; 27: v38-v49.
8. Li ZY, Koh CE, Bu ZD, Wu AW, Zhang LH, Wu XJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of surgical oncology* 2012; 105: 793-9.
9. Ahn HS, Jeong SH, Son Y, Lee HJ, Im SA, Bang YJ, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2014; 101: 1560-5.
10. Elimova E, Janjigian YY, Mulcahy M, Catenacci DV, Blum MA, Almhanna K, et al. It is time to stop using epirubicin to treat any patient with gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 475-7.

11. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379: 315-21.
12. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomised trial 40954. *Journal of clinical oncology* 2010; 28: 5210.
13. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 1086.
14. van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, Steyerberg E, Henegouwen MVB, Wijnhoven B, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 2074-84.
15. Shapiro J, Van Lanschot JJB, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2015; 16: 1090-8.
16. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 851-6.
17. Cats A, Jansen EP, van Grieken NC, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 616-28.
18. Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ToGA Trial Investigators: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97.
19. Okines A, Thompson L, Cunningham D, Wotherspoon A, Reis-Filho J, Langley R, et al. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial. *Annals of oncology* 2012; 24: 1253-61.
20. Rivera F, Jiménez-Fonseca P, Garcia Alfonso P, Gallego J, Limon ML, Alsina M, et al. NEOHX study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER-2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma—18 m DFS analysis. In: *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
21. Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Thuss-Patience PC, Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, et al. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. In: *American Society of Clinical Oncology*; 2014.
22. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 357-70.
23. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-76.
24. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2014; 383: 31-9.

25. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2014; 15: 1224-35.
26. Bang Y-J, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncology* 2019; 15: 943-52.

Bölüm 32

LOKAL İLERİ HASTALIKTA NEOADJUVAN RADYOTERAPİNİN YERİ

Bengül SERARSLAN YAĞCIOĞLU¹

GİRİŞ

Lokal ileri evre gastrointestinal sistem tümörlerinde cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalımlara katkısını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Rektum ve anal bölgenin kanserlerinde neoadjuvan (preoperatif) kemoterapi ve radyoterapi ile cerrahi sonuçların, lokal kontrolün ve hatta sağkalımların çok daha iyi olması nedeniyle mide kanserinde de neoadjuvan tedavileri araştırma ihtiyacı doğmuştur. Ayrıca lokal ileri mide kanserinde lokal nükslerin yüksek, küratif cerrahi oranları ve sağkalımın düşük olması nedeniyle daha agresif tedavilere ihtiyaç vardır (1,2).

Mide kanserinde lokal ileri evrede preoperatif kemoterapi ve postoperatif kemoradyoterapi ile ilgili birçok faz 3 randomize çalışma vardır. INT 0116 ve MAGIC çalışmalarındaki kombine multimodal tedavi ile olumlu sonuçlarla birlikte daha agresif rejimlere ilgi artmaktadır. Peritoneal karsinomatozis saptanması haricinde lokal ileri evrede preoperatif radyoterapi veya kemoradyoterapi de uygulanabilmektedir. Ancak bu konuda henüz sayıca fazla ve tamamlanmış faz 3 çalışma datası bulunmamaktadır (3,4).

NEOADJUVAN RADYOTERAPİ

Çin’ de yürütülmüş Faz 3 çalışmada midenin kardial bölgesi kaynaklı kanserlerinde preoperatif radyoterapi ardından cerrahi ile sadece cerrahi karşılaştırılmış, preoperatif radyoterapi lehine sağkalım avantajı saptanmıştır. BT ve endoskopi kriterlerine göre klinik rezektabl 65 yaş altı 370 hasta, sadece cerrahi ile 4 haftalık 20 fraksiyonda 40 Gy preoperatif radyoterapi rejimi ardından 2-4 hafta sonra

¹ Uzman Dr, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, bengulser@yahoo.com

Sonuç

Lokal ileri mide kanserinde lokal ve sistemik nüks oranları yüksektir. Tedavi başarısını özellikle hastaların yaklaşık 2/3' ünde gerçekleştirilebilen küratif cerrahi rezeksiyon (R0 rezeksiyon ve D2 disseksiyon) belirlemektedir (18). Küratif cerrahi başarısını arttırmak ve nüksleri azaltmak için adjuvan tedavilere alternatif olarak neoadjuvan yeni stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Radyoterapi planlaması sırasında postoperatif radyoterapide belirsiz mide loju ışınlanırken, preoperatif radyoterapide mide ve lenfatiklerindeki tümöral dokuyu görenek tedavi volümüne eklemek tümör volümünün azalması, rezektabilite ve lokal kontrol açısından bir avantaj olabilir. İlgili çalışmaların oldukça az sayıda olması nedeniyle mide kanserinde neoadjuvan radyoterapinin kanıt düzeyi düşüktür. Rutin olarak uygulanmasa da faz 2 çalışmalar ve yürümekte olan faz 3 çalışmaların tamamlanması ile neoadjuvan radyoterapi seçilmiş hasta grubunda daha sık tercih edilebilir. Preoperatif kemoradyoterapi ile tek başına preoperatif kemoterapiyi karşılaştıran faz 3 randomize çalışmaların, hasta sayısı ve takip sürelerinin artması ile preoperatif kemoterapiye göre lokal kontrol ve sağkalım avantajları da görülmeye başlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Preoperatif radyoterapi, preoperatif kemoradyoterapi, neoadjuvan radyoterapi

KAYNAKÇA

1. Hingorani M, Crosby T, Maraveyas A, Dixit S, Bateman A, Roy R. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer--do we need another randomised trial? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Dec;23(10):696-705.
2. Wu AW, Ji JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: With or without radiation. *World J Gastrointest Surg*. 2012 Feb 27;4(2):27-31.
3. David P. Kelsen, Cornelis J. H. van de Velde, Bruce D. Minsky (2008). Chapter 23 - Gastric Cancer: Clinical Management. In Kelsen, David P.; Daly, John M.; Kern, Scott E.; Levin, Bernard; Tepper, Joel E.; Van Cutsem, Eric (Eds.), *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*, (2nd Edition, p. 298). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
4. Brian G. Czito, Manisha Palta, and Christopher G. Willett (2013). Chapter 58-Stomach Cancer. In Halperin EC, Perez CA, Brady LW (Eds). *Principle and Practice of Radiation Oncology*. (6th edition, p. 1185) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
5. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929–934.
6. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN. A prospective, randomized trial of preoperative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:773–779
7. Allal AS, Zwahlen D, Brundler MA, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1286-1289.
8. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462–467.

9. Krasna M, Tepper J, Niedzwiecki D, et al. Trimodality therapy is superior to surgery alone in esophageal cancer: results of CALGB 9871. ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, January 26–28, 2006, San Francisco, CA
10. Ajani J, Mansfield P, Janjan N, et al. Multiinstitutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774–2780
11. Ajani J, Mansfield P, Crane C, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237–1244.
12. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953–3958
13. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851–856
14. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:183-190.
15. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug;24(8):2252-2258
16. Zhou Z. (2013). Pre-operative chemoradiotherapy or chemotherapy following surgery and adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. (08/06/2019 tarihinde <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01815853> adresinden ulaşılmıştır).
17. Slagter, A. E., Jansen, E. P. M., van Laarhoven, H. W. M.,(2018). CRITICS-II: A multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectabl gastric cancer. *BMC Cancer*, 18(1). (08/06/2019 tarihinde <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02931890> adresinden ulaşılmıştır).
18. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2003 Aug;4(8):498-505. Review.

Bölüm 33

MİDE KANSERİNDE DEFİNİTİF RADYOTERAPİ

Sümerya DURU BİRGİ¹
Serap AKYÜREK²

GİRİŞ

Mide kanseri son yıllarda azalmış olan insidans ve mortalite oranlarına rağmen dünya çapında halen kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir (1). Lokalize mide kanserinde primer tedavi R0 rezeksiyondur (2-5). Standart tedavisini yerleşim yerine göre subtotal/total gastrektomi ile birlikte D2 lenf nod diseksiyonu oluşturmaktadır (5). Hastalığın lokal ve uzak kontrolünü arttırmak amacı ile de kemoterapi ve radyoterapi adjuvan veya neoadjuvan olarak uygulanabilmektedir (3,6-9).

Ancak bazı hastalarda komorbid hastalıklar, hastanın cerrahi reddetmesi veya teknik olarak mümkün olmayan unrezekeabl hastalık nedenleri ile cerrahi uygulanamamaktadır. National Cancer Data Base verilerine göre bu oran evre 1-3 hastalık için %20-30 olarak belirtilmektedir (10). Bu grupta standart tedavi yaklaşımı net değildir ancak inoperabl veya unrezekeabl mide kanserinde sağkalm sonuçları daha düşük olarak izlenmektedir. Bu hastalarda definitif olarak RT uygulanabilmekte olup konkomitan KRT ile tedavi sonuçları için veriler yeterli değildir (11-12). Bu konuyla ilişkili yapılan randomize çalışmalarda 5FU bazlı KT ile eş zamanlı RT'nin sonuçları yüzdüürücü olmamıştır (13-15). Ancak günümüzde gelişen teknoloji ile RT'nin daha etkin doz ve optimal toksisite ile uygulanabilmesi ve yeni ajanların kullanımı tedavi sonuçlarının nispeten iyileşmesine olanak sağlamıştır.

¹ Uzman Dr. Sümerya DURU BİRGİ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D., sumeryaduru03@hotmail.com

² Prof. Dr. Serap AKYÜREK, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D., serapak2@gmail.com

REFERANSLAR:

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90
2. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929–934.
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–730.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
5. Ushijima T, Sasako M. Focus on gastric cancer. *Cancer Cell.* 2004;5(2):121–125
6. Jiang Y, Ajani JA. Multidisciplinary management of gastric cancer. *Current opinion in gastroenterology* 2010;26(6):640-6.
7. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(14):2774-80.
8. İzmirlı M, Kilic K, Yilmazer G, et al. Cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanan mide adenokarsinomlarında tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin geriye dönük analizi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2014;2014;29(4):137- 47.
9. Sökücü N, Balık E. Mide Kanseri Tedavisinde Güncel Algoritma. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi* 2013;2013-6/3.
10. Raigani S, Hardacre JM, Kim J, et al. Trends in the surgical treatment of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:569–574
11. Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal andoesophageal cancer-differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *European journal of cancer* 2012;48(16):2941-53.
12. Henning GT, Schild SE, Stafford SL et al. Results of irradiation or chemoirradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 109–118. 15.
13. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865–867.
14. The Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982;49:1771–1777.
15. The Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990;66:2324–2330.
16. Suzuki A, Xiao LC, Taketa T, et al: Localized gastric cancer treated with chemoradation without Surgery: UTMD Anderson Cancer Center Experience. *Oncology* 2012;82:347–351
17. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, et al. Results of irradiation or chemoirradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 1;46(1):109-18.
18. Kim MM, Mansfield PF, Das P, et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;71(1): 167-72.
19. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, et al. Phase II Study of Chemoradiotherapy With S-1 and Low-Dose Cisplatin for Inoperable Advanced Gastric Cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 1 Mayıs, 71 (1): 173-9.
20. Wydmanski J1, Grabinska K1, Polanowski P, et al: Radiotherapy and chemoradiotherapy as a novel option for the treatment of locally advanced inoperable gastric adenocarcinoma: A phase II study. *Mol Clin Ocol* 2014;2:1150-1154

21. Taki T, Hoya Y, Watanabe A, et al. Usefulness of chemoradiotherapy for inoperable gastric cancer *General Surgery Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: 332–336.
22. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathological response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953–3958
23. Chen T, Liu Y, Guoqi Z, et al. Multicenter Phase 2 Study of Concurrent Chemoradiation Therapy Plus Peri-Irradiation Chemotherapy for Inoperable Nonmetastatic Gastric Cancer, *International Journal of Radiation Oncology _ Biology _ Physics* S30/2018
24. Datta YH, Kampalath B, Binion DG, et al. Rituximab-induced remission of a gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1297.
25. Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000; 64:175.
26. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, et al. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240:28.
27. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Longterm outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009;20(6):1086-93
28. Hitchcock S, Ng AK, Fisher DC, et al. Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002;52(4):1058-66.
29. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, et al. Favorable outcomes of radiotherapy for earlystage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009;90(2):
30. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin* 2016; 66:153.
31. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1990;19(6):1357-62.
32. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002;52(2):283-93.
33. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
34. NCCN Guidelines Version 2.2019 Gastric cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

Bölüm 34

Lokal İleri Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi Şekli ve Zamanlaması

Özgür Cem MÜSRİ¹

GİRİŞ

Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci , en ölümcül üçüncü kanser tipidir (1). Mide kanserinin insidansı 50 yaş üzerinde artmaktadır ve erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sık görülür.

Mide kanseri etyolojisinde; genetik predispozisyon, prekanseröz lezyonlar, diyet, H. pilori enfeksiyonu ve barret özofagusu yer alır (2).

Mide kanseri prognozu geçen yirmi yılda cerrahi tedavilerdeki gelişmelere ve multidispliner yaklaşımlara bağlı olarak iyileşme göstermektedir. Ölüm oranının yüksek olması kanserin agresif biyolojisinden kaynaklanmaktadır. Yüksek mortalitenin diğer bir nedeni ise kanserin son yıllarda distal mide kanserlerinden çok proksimal kanserlerin özelliklede özofagogastrik bileşke kanserlerinin artmasıdır. Proksimal mide kanserleri daha kötü prognoza sahip olması yanında agresif bir biyolojide sahiptir (3).

Mide kanseri evrelemesinde özellikle ayrıntılı fizik muayene, bilgisayarlı tomografi ve endoskopik ultrason yer almalıdır. American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) en sık TNM evreleme sistemini kullanmaktadır (4). (tablo1-2)

¹ Uzman doktor, S.B.Ü. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ozgurcemmusri@hotmail.com

CERRAHİ ZAMANLAMA

Neoadjuvan tedaviler sonrası optimal cerrahi zamanlama konusunda da kesin bir bilgi yoktur. Neoadjuvan çalışmalarında 4-6 haftalık interval verilmiştir (41-42). Bir çalışmada 6 haftadan daha uzun süre beklemenin, 4-6 haftaya göre pCR oranını %74 artırdığı belirtilmiştir (43).

Sonuç

Mide kanserinde küratif tedavi cerrahidir. Lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan yaklaşımlar rezektabilite oranlarını ve Ro rezeksiyon oranlarını postoperatif morbiditeyi etkilemeden artırmakta gibidir. Cerrahi prensip subtotal/total gastrektomi ve yeterli lenf nodu disseksiyonuna dayanır. Lokal ileri hastalıkta tedavi multidisipliner yaklaşım ile planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: gastrik kanser , cerrahi , lokal ileri hastalık

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ* 1993; 307:591.
3. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
4. Ajani JA, In H, Sano T, et al.. Stomach.. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
5. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 10;23(20):4490-8.
6. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001 Feb;48(2):225-9.
7. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg.* 2004 Dec;199(6):880-6.
8. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2007 Jun 8;7:18.
9. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):725-30.
10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
11. Sayek I. (2013). *Temel cerrahi cilt-1 (dördüncü baskı)*. Ankara: Güneş tıp kitapçevleri
12. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg.* 1999 Aug;230(2):170-8.
13. Dikken JL, Baser RE, Gonen M, et al. Conditional probability of survival nomogram for 1-, 2-, and 3-year survivors after an R0 resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1623.
14. Shin D, Park SS. Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5:4.
15. Chen JD, Yang XP, Shen JG, et al. Prognostic improvement of reexcision for positive resection margins in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39:229.

16. Martin RC 2nd, Jaques DP, Brennan MF, et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg*. 2002 Aug;236(2):159-65.
17. Yao JC, Schnirer II, Reddy S, et al. Effects of sex and racial/ethnic group on the pattern of gastric cancer localization. *Gastric Cancer*. 2002;5(4):208-12.
18. Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:1983.
19. Beyer K, Baukloh AK, Kamphues C, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *World J Surg Oncol*. 2019 Apr 15;17(1):68. doi: 10.1186/s12957-019-1600-1.
20. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):439-49. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X. Epub 2010 Apr 19.
21. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):559-63.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):1-19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
23. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31;359(5):453-62. doi: 10.1056/NEJMoa0707035.
24. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun;14(2):101-12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
25. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):317-28.
26. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Apr;7(4):309-15.
27. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer*. 1989 Nov 15;64(10):2053-62.
28. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013; 107:807.
29. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101:23.
30. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:1820.
31. Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, et al. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg* 2007; 193:10.
32. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended para-aortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13:132.
33. Wainess RM, Dimick JB, Upchurch GR Jr, et al. Epidemiology of surgically treated gastric cancer in the United States, 1988-2000. *J Gastrointest Surg*. 2003 Nov;7(7):879-83.
34. Smith DL, Elting LS, Learn PA, et al. Factors influencing the volume-outcome relationship in gastrectomies: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jun;14(6):1846-52.
35. Kuhnle PJ, Israel KF, Menges M. Real-life data on improvement of survival after perioperative chemotherapy versus surgery alone on resectable adenocarcinoma of the stomach - a single-center study. *Z Gastroenterol*. 2019 May;57(5):606-610. doi: 10.1055/a-0841-3513.
36. Ramachandra, Goel V, Raju K, Rao TS, et al. Prospective Randomized Controlled Study Comparing Primary Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Gastric Carcinoma. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Jun;10(2):245-250. doi: 10.1007/s13193-019-00908-7.
37. Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim in patients with lo-

- cally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
38. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:1015.
 39. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24:3953.
 40. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:173.
 41. Hashemzadeh S, Pourzand A, Somi MH, et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy on resectability of locally-advanced gastric adenocarcinoma: a clinical trial. *Int J Surg* 2014; 12: 1061-1069 [PMID: 25157992 DOI: 10.1016/j.ijvsu.2014.08.349]
 42. Oki E, Emi Y, Kusumoto T, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2340-2346 [PMID: 24604583 DOI: 10.1245/s10434-014-3594-9]
 43. Liu Y, Zhang KC, Huang XH, et al. Timing of surgery after neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Impact on outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 14;24(2):257-265. doi: 10.3748/wjg.v24.i2.257.

Bölüm 35

MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE LENF NODU DİSEKSİYONU

Tuğrul KESİCİOĞLU¹

Mide kanseri en sık görülen kanserlerinden beşincisidir ve dünya genelinde kanser ölümünün üçüncü önde gelen nedenidir. GLOBOCAN 2018 raporuna göre 2018 yılında 1 milyondan fazla yeni vaka bildirimi ve 783.00 ölüm olduğu tahmin edilmektedir ¹. Mide kanserlerinin sıklıkları doğu ve batı toplumlarında oldukça değişkenlik göstermekle birlikte en sık vaka bildirimi Çin'dedir. Görülme sıklığı hastalık seyrindeki bölgesel farklılıklar, tedavi seçeneklerinin de bölgesel olarak değişkenlik göstermesine yol açmıştır.

Mide kanseri tedavisinde cerrahi en temel tedavidir. Cerrahi için tümör evresine göre birçok yöntem tanımlanmış olup erken dönemde tanınan vakalarda başarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Cerrahi tedavi için Dünya'nın birçok yerinde çeşitli çalışma grupları oluşturulmuş ve alanda birçok kılavuz yayınlanmıştır. Bunlardan en kapsamlısı ve en önemlisi Japon Mide Kanseri Tedavi Kılavuzu'dur.

Mide kanserlerinde sağ kalım oranlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Tümörün yerleşim bölgesi, tümör büyüklüğü, derinliği, tümörün histolojik tipi bunlardan birkaçıdır. Bu faktörlerden en önemlilerinden biri lenf nodu metastazı olup olmamasıdır. Mide kanserinde lenf nodu metastazı varlığı veya yokluğu, rezeksiyon sonrası en önemli prognostik göstergelerden biridir. Mide kanserlerinden mukoza veya submukoza ile sınırlı olanlar olan T1 erken mide kanserinde lenf nodu metastazı insidansı yaklaşık % 10-20 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, lenf nodu metastazı insidansının mukozal tümörler için % 4.8, submukozal tümörler için % 23.6 olduğu bildirilmiştir. İlk olarak Japonya'da geliştirilen endoskopik mukozal rezeksiyonun, minimal lenf nodu metastazı riski ile ilişkili erken dönem mide kanserlerinde en uygun tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Endoskopik mukozal rezeksiyon, şu anda lenfatik-vasküler tutulum veya

¹ Uzm. Dr. Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, drkescolu@gmail.com

çalışmaya ihtiyaç vardır. Diğer yandan bu alanda operasyonlar içerisinde bulunacak cerrahların iyi eğitilmiş olması ve cerrahi sonrası bakımın iyi yapılabileceği büyük cerrahi merkezlerin kurulması gerekliliği literatürde özellikle vurgulanan konulardandır.

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for The gastric cancer study in surgery. *Jpn J Surg* 1973; 3: 61-71
3. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123
6. Chen T, Yan D, Zheng Z et al. Evolution in the surgical management of gastric cancer: is extended lymph node dissection back in vogue in the USA?. *World journal of surgical oncology*, 2017;15(1), 135.
7. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD001964.
8. Ahmad SA, Xia BT, Bailey C et al. An update on gastric cancer. *Current problems in surgery*, 2016;03(10): 449.
9. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225
10. Lee JH, Kim JG, Jung HK et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. *J Gastric Cancer* 2014; 14: 87-104
11. Catalano F, Rodella L, Lombardo F et al. Endoscopic submucosal dissection in the treatment of gastric submucosal tumors: results from a retrospective cohort study. *Gastric Cancer* 2013; 16: 563-570
12. Han DS, Suh YS, Kong SH et al. Nomogram predicting long-term survival after d2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3834-3840
13. Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G et al. Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg* 2012; 255: 486-491
14. Baptista V, Singh A, Wassef W. Early gastric cancer: an update on endoscopic management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 629 - 635
15. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World journal of gastroenterology*, 2016; 22(10): 2875.
16. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-449
17. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347: 995-999
18. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-748
19. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914

20. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschöer GH et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* 1993; 17: 410-414; discussion 415
21. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-2077
22. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999; 79: 1522-1530
23. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN et al. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. *Meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Cir Bras* 2008; 23: 520-530
24. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008; 44: 182-194
25. Yang SH, Zhang YC, Yang KH et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg* 2009; 197: 246-251
26. Memon MA, Subramanya MS, Khan S et al. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011; 253: 900-911
27. Wong J, Jackson P. Gastric cancer surgery: an American perspective on the current options and standards. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12: 72-84
28. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 532-536
29. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 283-287
30. Mogal H, Fields R, Maithel SK. et al. In Patients with Localized and Resectable Gastric Cancer, What is the Optimal Extent of Lymph Node Dissection—D1 Versus D2 Versus D3?. *Annals of surgical oncology*;2019; 1-21.
31. Karavokyros I, Michalinos A. Favoring D2-Lymphadenectomy in gastric cancer. *Frontiers in surgery*, 2018;5.
32. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309-315
33. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-112
34. Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al. Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicenter surgical study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1490-1493
35. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546
36. Biffi R, Chiappa A, Luca F et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol* 2006; 93: 394-400
37. Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F et al. Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma. *Chirurg* 2012; 83: 31-37
38. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011; 60: 1449-1472
39. Verlato G, Roviello F, Marchet A et al. Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 594-602
40. Okines A, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v50-v54
41. Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi57-vi63

42. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453-462
43. Roviello F, Pedrazzani C, Marrelli D et al. Super-extended (D3) lymphadenectomy in advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 439-446
44. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660
45. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010; 251: 417-420
46. Katai H, Sasako M, Fukuda H et al. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer* 2010; 13: 238-244
47. Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T et al. Quality control and educational value of laparoscopy-assisted gastrectomy in a high-volume center. *Surg Endosc* 2009; 23: 289-295
48. Kim HH, Han SU, Kim MC et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and casematched Korean multicenter study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 627-633
49. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 958-964
50. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC et al. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 1509-1520
51. Perez CA, Mutic S. Advances and future of Radiation Oncology. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18: 329-332
52. Isa N. Evidence based radiation oncology with existing technology. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 19: 259-266
53. MacKenzie JR, LaBan MM, Sackeyfio AH. The prevalence of peripheral neuropathy in patients with anorexia nervosa. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 827-830
54. Polom W, Markuszewski M, Rho YS et al. Use of visible near infrared light fluorescence with indocyanine green and methylene blue in urology. Part 2. *Cent European J Urol* 2014; 67: 310-313
55. Polom W, Markuszewski M, Rho YS et al. Usage of invisible near infrared light (NIR) fluorescence with indocyanine green (ICG) and methylene blue (MB) in urological oncology. Part 1. *Cent European J Urol* 2014; 67: 142-148

Bölüm 36

METASTATİK MİDE KANSERİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ

Esin OKTAY¹

Metastatik veya opere edilemeyen (lokal ileri evre) mide kanserleri kür şansı olmayan ve prognozu kötü kanserlerdir bu evrede başvuran hastalarda tedavilerin temel amacı yaşam kalitesini iyileştirmek, sağkalımı artırmak ve hastalığa bağlı semptomları gidermektir. İleri evre mide kanserlerinde uygulanan tedavilerin temelini sistemik tedaviler oluşturmak ile beraber palyatif amaçlı lokal tedavilerde uygulanabilir. Sistemik tedavi, metastatik hastalığı olan hastalar için en etkili tedavi yöntemi olmasına rağmen, disfaji, bulantı, ağrı, obstrüksiyon, perforasyon veya primer tümörden kanama gibi durumların kontrolünde multidisipliner (endoskopik, cerrahi, radyoterapötik vs.) yaklaşımlarda bulunmak gerekir.

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Metastatik mide kanserinde uygulanan sistemik kemoterapilerin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve semptomatik palyatif tedavilere göre genel sağkalımı (GSK) artırmada etkin olduğu gösterilmiştir.(1,2) Kemoterapiyi en iyi semptomatik bakım ile karşılaştıran üç çalışmanın bir meta-analizinde, sadece semptomatik tedavi ile karşılaştırıldığında (HR 0.3,% 95 CI 0.24-0.55) GSK da önemli bir yarar sağlanmıştır. Ortanca GSK 11 aya 4.3 ay olarak kemoterapi lehine saptanmıştır.(1) Uygulanan sistemik kemoterapiler sonrası Batı toplumlarında ortalama GSK bir yıla yakın iken, Doğu toplumlarında GSK biraz daha iyi olarak bildirilmektedir.(2,3) Metastatik mide kanserinde uygulanan ilk seri tedaviler sonrası cevap alınan hastalarda tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği bilinmemektedir. Farklı merkezlerde farklı uygulamalar olsa bile genel olarak hastalık progresyonuna veya kabul edilemez bir yan etki görülene kadar tedaviyi devam edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

¹ İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adnan Menderes Tıp Fakültesi, Aydın.

HER2 negatif metastatik mide kanserinde ikinci basamak tedavide performansı iyi olan hastalara paklitaksel ile kombine ramusirumab, tek başına ramusirumab, tek ajan paklitaksel ve irinotekan bazı rejimler tercih edilebilir. Check-point inhibitörleri ile süregelen çalışmalar umut vaat edici olmak ile beraber ikinci basamakta standart hale gelebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD004064.
2. Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus? *Gastric Cancer* 2014;17(2):213-25.
3. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD004063.
4. Park SR, Kim MJ, Nam BH, et al. A randomised phase II study of continuous versus stop-and-go S-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 83:32-42.
5. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1344-7
6. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996; 7:548-57.
7. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10:1063-9.
8. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:584-90.
9. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophageal cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
10. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20:666-73.
11. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:1529-34.
12. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1547-53.
13. Mannell A, Winters Z. Carboplatin in the treatment of oesophageal cancer. *S Afr Med J* 1989;76:213-4.
14. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26(1):37-41.
15. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26:1435-42.
16. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26:141-8.

17. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (SCF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer (Abstract 4006). *J Clin Oncol* 2010; 28:302-8s.
18. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450-7.
19. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32:3520-6.
20. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000; 6:316-23.
21. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-7.
22. Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:868-74.
23. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015; 26:149-156.
24. Lee JL, Ryu MH, Chang HM, et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61:631-7.
25. Giuliani F, Gebbia V, De Vita F, et al. Docetaxel as salvage therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (G.O.I.M.). *Anticancer Res* 2003; 23:4219-22.
26. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:78-86.
27. Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9:307-10.
28. Tahakari D. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017;20(3):395-406.
29. Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, et al. Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Sci* 2014;105(7):812-7.
30. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:277-87.
31. Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, et al. [Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21:1033-8.
32. Chun JH, Kim HK, Lee JS, et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:8-13.
33. Kanat O, Evrensel T, Manavoglu O, et al. Single-agent irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Tumori* 2003; 89:405-7.
34. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47:2306-14.

35. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30:1513-8.
36. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4438-44.
37. Lv F, Liu X, Wang B, et al. S-1 monotherapy as second line chemotherapy in advanced gastric cancer patients previously treated with cisplatin/infusional fluorouracil. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(6):3293-8.
38. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:151-6.
39. Maugeri-Saccà M, Pizzuti L, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:67.
40. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71:481-8.

Bölüm 37

METASTATİK MİDE KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

Deniz IŞIK

GİRİŞ

Mide kanseri, kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sırada yer alır(1). Hastaların çoğunluğu etkin tarama protokolleri olmaması nedeni ile lokal ileri veya metastatik evrede tanı alır. Metastatik vakalarda platin, 5-FU , taksan ve irinotekani içeren standart sitotoksik kemoterapiler ile sağkalım genellikle 10-11 aylar civarındadır(2). Sitotoksik tedavide çok sayıda seçeneğimiz olmasına ve farklı kombinasyonların etkinliğe katkı sağlamasına rağmen sağ kalımın 1 yılın altında olması tümörün moleküler yapısını daha iyi anlamaya ve tedavide yeni arayışlara yol açmıştır(3). Son dekadda etkinliği gösterilmiş hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapötik ajanlar ile sağkalımda uzama ve yaşam kalitesinde artış sağlanabilmiştir.

ANTI-ANJİOGENEZ HEDEFLİ TEDAVİLER

Tümör büyümesi , invazyon ve metastaz yapmasında anjiogenez temel yolağı oluşturmaktadır. Bu yolağı oluşturabilme kapasitesindeki temel mediatör ise VEGF ve reseptörleridir. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) serum ve tümör seviyelerinde yüksek oranda tespit edilmesi rezeke edilmiş mide kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir(13-15). Gastrik kanserli hayvan modellerinde VEGFR-2 inhibisyonunun tümör küçülmesini sağlaması ile yeni bir tedavi arayışı başlamıştır.

Ramucirumab : VEGFR-2 blokasyonu yapan IgG1 sınıfı rekombinan monoklonal antikordur. 2 majör çalışmada ramucirumabın tek başına veya paklitaksel ile kombine şekilde genel sağ kalım faydası gösterilmiştir(16,17).

Faz 3 REGARD çalışmasına öncesinde tedavi almış 355 gastrik adenokanserli hasta dahil edildi. Hastalar en iyi destek bakım veya 8 mg/kg ramucirumab 2 haftada bir uygulanacak şekilde kollara ayrıldı. Genel sağ kalım 5.2 aya karşı 3.8 ay

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:E359–E386.
2. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: Cd004064.
3. Power DG, Kelsen DP and Shah MA. Advanced gastric cancer—slow but steady progress. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 384–392.
4. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:717
5. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:61.
6. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:e180013.
7. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol* 2018.
8. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2461.
9. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2836.
10. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018; 29:2052.
11. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392:123.
12. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study (abstract). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl 4; abstr 2). <https://meetinglibrary.asco.org/record/169377/abstract> (Accessed on January 21, 2019).
13. Pera M, Vidal O, Elizade J, et al. Tumor VEGF expression and serum VEGF levels are independent prognostic factors in curatively resected gastric cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:183s.
14. Fondevila C, Metges JP, Fuster J, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:206.
15. Yao JC, Wang L, Wei D, et al. Association between expression of transcription factor Sp1 and increased vascular endothelial growth factor expression, advanced stage, and poor survival in patients with resected gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4109.
16. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31.
17. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: A global phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy

- rainbow IMCL CP12-0922 (14T-IE-JVBE) (abstract). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA7). <http://meetinglibrary.asco.org/content/123363-143> (Accessed on April 24, 2014).
18. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224.
 19. Vasudev NS and Reynolds AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis* 2014; 17: 471–494.
 20. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5201.
 21. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3968.
 22. Shen L, Li J, Xu JM, et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer: Results from the AVATAR study (abstract). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 4):abstr 73. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=88633 (Accessed on March 13, 2012).
 23. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol* 2016; 34:1448.
 24. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:2728.
 25. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010; 28:2947.
 26. Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106:1469.
 27. Enzinger P, et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/ placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA) (abstract). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S, abstr 4) <http://meetinglibrary.asco.org/content/159576-173> (Accessed on March 11, 2016).
 28. Chan DL, Sjoquist KM, Goldstein D, et al. The effect of anti-angiogenic agents on overall survival in metastatic oesophago-gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0172307.
 29. Ciardiello F and Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160–1174.
 30. Kim MA, Lee HS, Lee HE, et al. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52:738–746.
 31. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. (2013) Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490–499.
 32. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 894–904.
 33. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. (2013) Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481–489.
 34. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:1612.

35. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ, et al. Gefitinib and EGFR Gene Copy Number Aberrations in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35:2279.
36. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:1345.
37. Park YS, Hwang HS, Park HJ, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol* 2012; 43:413.
38. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009; 100:487.
39. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002; 98:833.
40. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687.
41. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:2558.
42. Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:1372.
43. Ter Veer E, Creemers A, de Waal L, et al. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2018; 143:438.
44. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:443.
45. Sukawa Y, Makiyama Am Esaki T, et al. Biomarker study for trastuzumab continuation beyond progression in a randomized phase II trial of weekly paclitaxel±trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum (WJOG7112G) (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4029). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/160155/abstract> (Accessed on July 10, 2018).
46. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32:2039.
47. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 2015; 51:569.
48. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–209.
49. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21: 449–456.

Bölüm 38

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE İMMUNOTERAPİNİN YERİ

Mehmet Salim DEMİR

GİRİŞ

İmmün escape veya immün sistemden kaçış kanserli hücrelerin önemli özelliklerinden birisidir(1). Kanser hücreleri, immün sistem tarafından kullanılan mekanizmaları kullanarak immün sistemin tahribatından kaçarlar. İmmün checkpoint inhibitörleri, birçok kanser üzerinde önemli antitümör etkinlik göstermiştir ve melanom, akciğer kanseri ve böbrek kanseri tedavisini büyük ölçüde değiştirmiştir. CTLA-4 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, PD-1 / programlanmış ölüm ligand-1 (PD-L1) eksenini hedef alan kontrol noktası inhibitörleri daha az yan etkiye ve etkinlikte daha fazla avantaja sahiptir, bu da PD-1 / PD-L1 antagonistlerinin, antikanser tedavisi için daha umut verici ve etkili bir yaklaşım haline gelmelerini sağlar.İmmün checkpoint inhibitörleri, özellikle anti-programlanmış hücre ölümü (PD) -1 ve anti-programlanmış ölüm ligand (PD) -L1 ajanları, melanom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri de dahil olmak üzere bazı malignitelerde dikkat çekici ve uzun süreli etkinlik gösterdikleri için gittikçe önem kazanmaktadır.

Gastrik kanserlerin % 40'ında önemli düzeyde PD-L1 ekspresyonu gösterdikleri saptanmıştır (2,3). Ancak gastrik kanserlerdeki bu PD-L1 düzeyinin prognoz ile ilişkisi belirsizdir. The Cancer Genome Atlas (TCGA) tarafından yapılan gastrik adenokarsinomun moleküler karakterizasyonunda, 9p24.1'de JAK2, CD274 ve PDCD1LG2 içeren lokus olan yeni bir tekrarlayan amplifikasyon tanımlandı. JAK2, bir reseptör tirozin kinazı kodlarken, CD274 ve PDCD1LG2 sırasıyla PD-L1 ve PD-L2'yi kodlar(4). Bu 9p amplifikasyonları, özellikle yüksek PD-L1 ekspresyonu olan EBV-pozitif lenfoid mide kanserlerinde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda mikro satellit instabilitesi (MSI) yüksek olan metastatik mide kanserinde immün checkpoint inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir.

şimdi de immün kontrol noktası inhibitörleriyle gelişmeye devam etmiştir. Hasta seçimi için uygun biyobelirteçlerin belirlenmesi gelecekteki klinik çalışmalar için, yeni ajanların en etkili kullanımı ve tedavi seçeneklerinin artan karmaşıklığını hesaba katan kombinasyon yaklaşımlarında önemlidir.

Her ne kadar kanser tedavisinde önemli ilerleme kaydedilmiş ve kanser tedavisi yeni immünoterapi çağına girmiş olsa da, ilerlemiş mide kanseri hastalarında PD1/PD-L1 inhibitörlerinin etkinlik ve güvenliğinin, yine de derinlemesine klinik düzeyde araştırılması gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
2. Qing Y, Li Q, Ren T, *et al.* Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 901–909.
3. Kim JW, Nam KH, Ahn SH, *et al.* Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19:42–52.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–209.
5. Kang YK, Satoh T, Ryu MH, *et al.* Nivolumab(ONO-4538/Bms-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): a double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2.
6. 79. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, *et al.* Checkmate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (Gc). *J Clin Oncol* 2016; 34: 4010.
7. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180013.
8. Muro K, Chung HC, Shankaran V, *et al.* Pembrolizumab for patients with Pd-L1-positive advanced gastric cancer (Keynote-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 717–726.
9. Shitara K, Özgüroglu M, Bang YJ, *et al.* Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 123–133.
10. Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to Pd-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–413.
11. Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L, *et al.* Safety, Pd-L1 expression, and clinical activity of avelumab (Msb0010718c), an anti-Pd-L1 antibody, in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 167.
12. Moehler MH, Ryu MH, Lee KW, *et al.* Javelin gastric 100: phase 3 trial of avelumab (Anti-Pd-L1) maintenance therapy versus continuation of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (Gc/Gejc). *J Clin Oncol* 2018; 36: TPS195.
13. Bilgin B, Sendur MA, Bulent Akinci M, *et al.* Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 749–759.
14. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, *et al.* Immotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (Mrcc). *J Clin Oncol* 2018; 36: 578.
15. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to Pd-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124–128.

Bölüm 39

METASTATİK MİDE KANSERLERİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

İsmail AYDIN¹
Mert GÜNGÖR²

GİRİŞ

Mide kanseri gastrointestinal sistem tümörleri içerisinde agresif seyir gösteren tümörlerdendir. İnsidans oranındaki azalmaya rağmen, gastrik kanser dünya genelinde yılda yaklaşık 1 milyon yeni vaka ile en sık görülen onkolojik hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir (1). Gastrik kanser, Avrupa'da en sık görülen altıncı kanser ve dördüncü kanser kaynaklı ölüm nedenidir (2). Tanı anında %40 hastalarda metastaz tespit edilir (3). Türkiye'de mide kanserinin yıllık insidansı erkeklerde 9.6 / 100.000 ve kadınlarda 5.7 / 100.000 olarak tespit edilmiştir (4). Mide kanserlerinde erken evrede tedavi sonucu 5 yıllık sağkalım %90 iken ileri evrelerde oran %15-20'dir (5). Prognoz metastatik hastalıklarda kötüdür; peritoneal metastaz aşamasında, ortalama sağkalım 6 aydan azdır (6). Küretaif cerrahi sonrası %10-46 oranında da peritoneal rekürrens görülmektedir.

Mide kanseri prognozu üzerine Etkili faktörler için çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda faktörler; yaş, cinsiyet kan grubu ve kan transfüzyon, tümör yerleşim yeri, vücut kitle indeksi, büyüklüğü, histolojik derecesi, tümörün makroskopik tipi, evresi, metastatik lenf düğüm sayısı, tümör belirteçleri (CEA, Ca19-9), operasyon öncesi albumin ve hemoglobin değerleri, cerrahi işlem yöntemi lenf nodu diseksiyonu (D1, D2, D3) ve kemo / radyoterapidir.

Yapılan birçok çalışmaya göre benzer faktörler üzerine çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

¹ Dr. Öğr. Ü., GİRESUN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI, drisoaydin78@gmail.com

² Araş. Gör. Dr. GİRESUN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI, mertgungor1991@hotmail.com

Fujimoto ve ark'nın yaptığı randomize çalışmasında, HIPEC'in cerrahi işlemin bir parçası olarak kullanımını araştırdı. Çalışma 141 hastayı kapsıyordu ve çalışmada multimodalite grubunda 2, 4 ve 8 yıl sonra genel sağkalımda belirgin bir iyileşme tespit etti (sırasıyla% 88 ve% 77;% 76 ve% 58; Periton rekürrensine bağlı ölüm belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (72).

Dong-Wook Kim, ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama periton kanseri kanseri indeksi(PCI) 15 idi (dağılım 0-39). 21 hastada (% 55.2) tam sitoredüksiyon elde edilirken, 16'sında (% 42.1) komplikasyon görüldü ve 2 (% 5.7) hasta öldü. Genel ortalama hastanın sağkalım süresi 19 aydı. Tam sitoredüksiyon uygulanan hastalarda, tam sitoredüksiyon uygulanmayan hastalara göre, ortanca sağkalım süresinden anlamlı olarak daha uzun olan, 26 ay ortanca sağkalım süresi tespit edildi.

Çalışma sonucunda seçilmiş hastalarda tedavinin başarılı olabileceği fakat mortalite ve morbidite yüksekliği nedeniyle klinik olarak tecrübeli merkezlere hastaların yönlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (73).

Çinde yapılan bir çalışmada Toplam 110 peritoneal karsinomatozisi bulunan CRY + HIPEC uygulanan gastrik kanser hastasının ortalama sağkalımı (OS) 13.1 ay ve sırasıyla 1-, 2-, 3-, ve 5 yıllık sağkalım oranları% 56.4,% 24.9,% 11.2, % 7.8. olarak tespit edildi. Perioperatif mortalite% 0.9, ciddi advers olayların morbiditesi % 8.2 idi. Tek değişkenli analiz cinsiyet, cerrahi öncesi tümör markeri, PC tipi, cerrahi uzunluğu, postoperatif adjuvan kemoterapi, periton kanseri indeksi (PCI), sitoredüksiyonun tamlığı, HIPEC sıcaklığı ve asitlerin OS üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu gösterdi. Çok değişkenli Cox-analizi, sitoredüksiyonun, asitlerin ve postoperatif adjuvan kemoterapinin tamlığının OS'nin bağımsız faktörleri olduğunu gösterdi. Sonuç olarak CRS + HIPEC, normal preoperatif tümör belirteçleri, düşük PCI, asit ve senkronize PK olmayan normal hastalarında sağkalımı artırır. Sıkı hasta seçimi ve tam CRS, daha iyi survey için iki anahtar faktördür (74).

Sonuç olarak peritoneal metastazı mevcut olan seçilmiş hasta gruplarında sitoredüktif cerrahi ve HIPEC ortalama yaşam süresini uzatmış olmakla beraber mortalite ve morbiditesi göz önüne alınarak uygulanması gereken bir yöntem olarak görülmektedir.

Referanslar

1. Torre, LA, Bray, F, Siegel, RL, Ferlay, J, Lortet-Tieulent, J, Jemal, A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2): 87- 108.
2. Ferlay, J, Steliarova-Foucher, E, Lortet-Tieulent, J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1374- 1403.
3. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014;134(3):622-8.

4. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54:209-41
5. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology.* Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2006 p.205-240.
6. J.D. Spiliotis, E.A. Halkia, E. EfstathiouPeritoneal carcinomatosis 2011; it's about time for chemosurgery *J. B.U.ON,* 16 (3) (2011), pp. 400-408
7. Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North. Am Gastroenterology.* 2002;31:499-516.
8. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS: Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000, 87: 236-242. 10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x.
9. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737-43.View ArticleGoogle Scholar
10. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2426-32.View ArticleGoogle Scholar
11. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(3):230-40.
12. To What Extent Peritonitis Carcinomatosa Can Foreseeable in Digestive System Tumors? Sindirim Sistemi Tümörlerinde Peritonitis Karsinomatosa Ne Kadar Öngörülebilir? Bülent Aksell , Niyazi Karaman1 , Ergün Yüksell , Yavuz Selim Kahraman1 , Lütfi Doğan1 , Mehmet Ali Gülçelik1 Doi: 10.5505/aot.2017.64326
13. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D, Association Française de Chirurgie: Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010, 17: 2370-2377. 10.1245/s10434-010-1039-7.View ArticlePubMedGoogle Scholar
14. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 178-186.
15. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 943-945.
16. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Longterm survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 65-71.
17. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 878-886.
18. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg* 2008; 248: 829-835.
19. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284-3292.
20. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63-68.

21. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1330-1336.
22. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 148-154.
23. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608-5618.
24. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-367.
25. Jayne D, Fook S, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545-1550.
26. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective randomized trial of intravenous vs intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Semin Oncol* 1985; 12: 101-111.
27. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1: 142-148.
28. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 131-139.
29. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2546-2554.
30. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. Sugarbaker PH¹. *Semin Surg Oncol*. 1998 Apr-May;14(3):254-61
31. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(4):233-48. Sugarbaker PH¹, Yu W, Yonemura Y.
32. Charoensak A, Nantavithya P, Apisarnthanarak P. Abdominal CT findings to distinguish between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(11):1449-56
33. Chang-Yun L, Yonemura Y, Ishibashi H, Sako S, Tsukiyama G, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in peritoneal carcinomatosis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(12):2060-4
34. Dühr CD, Kenn W, Kickuth R, Kersch AG, Germer CT, et al. Optimizing of preoperative computed tomography for diagnosis in patients with peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2011;9:171
35. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565-70
36. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4011-9
37. Klumpp B, Aschoff P, Schwenzer N, Koenigsrainer I, Beckert S, et al. Correlation of preoperative magnetic resonance imaging of peritoneal carcinomatosis and clinical outcome after peritonectomy and HIPEC after 3 years of follow-up: preliminary results. *Cancer Imaging*. 2013;13(4):540-7
38. Klumpp BD, Aschoff P, Schwenzer N, Fenchel M, Koenigsrainer I, et al. Peritoneal carcinomatosis: comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):834-42

39. Martin DR, Danrad R, Herrmann K, Semelka RC, Hussain SM. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract. *Top Magn Reson Imaging*. 2005;16:77-98
40. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013;38(8):623-9
41. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: Role of 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2003;44:1407-1412
42. Klumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18FFDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging*. 2013;38(1):64-71
43. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol*. 2012;22(7):1479-87
44. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(117):1408- 11
45. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from gastric cancer. Yonemura Y, Bando E, Kawamura T, Ito H, Endo Y, Miura M, Kiyosaki K, Sasaki T. *Cancer Treat Res*. 2007;134:357-73. Review. No abstract available. PMID:17633066
46. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2383-90. PMID:15856477
47. Staging laparoscopy for gastric cancer. Conlon KC. *Ann Ital Chir*. 2001 Jan-Feb;72(1):33-7. PMID:11464493
48. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer. Nishiyama M, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N, Iwamori S, Tamura Y. *World J Surg*. 1995 Jan-Feb;19(1):133-7; discussion 137. PMID:7740800
49. Wu, H.T ve diğerleri (2016), 'Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center', *ESJO*, 42: 1024-1034
50. Rodier, S., ve diğerleri, (2017), 'Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers?', *Surgical Oncology*, 26: 242-251.
51. Sugarbaker, J.P., ve diğerleri, (1996), 'Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis', *Cancer Treat Res*, 82: 359- 374.
52. Li, Y., ve diğerleri, (2016), 'Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and 31 hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies', *World Journal of Gastroenterology*, 22(30): 6906-6916.
53. Kyriazanos, I ve diğerleri, (2016), 'Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)', *Surgical Oncology*, 25: 308-314.
54. Dube, P., ve diğerleri, (2015), 'Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms', *Curr Oncol*, 22:100- 112.
55. Wu, H.T ve diğerleri (2016), 'Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center', *ESJO*, 42: 1024-1034
56. Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States', *Ann Surg Oncol*, 21:1501-1505. (Turaga ve diğerleri, 2014).
57. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmany A, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-72. View Article Google Scholar

58. Urano M. Invited review: for the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperth.* 1999;15(2):79-107. View Article Google Scholar
59. Piche N, Leblond FA, Sideris L, Pichette V, Drolet P, Fortier LP, Mitchell A, Dube P. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg.* 2011;254(1):138-44.
60. **Effect of Sodium Thiosulfate on the Pharmacokinetics and Toxicity of Cisplatin**, Rakesh Goel Stephen M. Cleary Carol Horton Saeeda Kirmani Ian Abramson Colleen Kelly Stephen B. Howell *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 81, Issue 20, 18 October 1989, Pages 1552-1560, <https://doi.org/10.1093/jnci/81.20.1552>
61. **Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group.** Van Cutsem E¹, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA; V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4991-7.
62. **Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-in-fusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer.** Ross P¹, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):1996-2004.
63. **S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial.** Koizumi W¹, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):215-21. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4. Epub 2008 Feb 20.
64. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? Thomas Hotopp Medizinisches Versorgungszentrum des Deutschen Roten Kreuzes, An der Wipperf 2, 06567, Bad Frankenhausen, Germany
65. van der Kaaij RT, Braam HJ, Boot H, Los M, Cats A, Grootcholten C, Schellens JH, Aalbers AG, Huitema AD, Knibbe CA, et al. Treatment of peritoneal dissemination in stomach cancer patients with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): rationale and design of the PERISCOPE study. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(7):e136. doi: 10.2196/resprot.7790. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, Koemans WJ, Sikorska K, Boot H, Grootcholten C, Schellens JH, Los M, Hartemink KJ, Veenhof AAFA, et al. Abstract: treatment of peritoneal dissemination in stomach cancer patients with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): first results of the PERISCOPE I study. In: Pleura and peritoneum, vol. 3: PSOGI congress; 2018.
67. **Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II)** W. J. Koemans,¹ R. T. van der Kaaij,¹ H. Boot,² T. Buffart,² A. A. F. A. Veenhof,¹ K. J. Hartemink,¹ C. Grootcholten,² P. Snaebjornsson,³ V. P. Retel,⁴ H. van Tinteren,⁵ S. Vanhoutvin,⁵ V. van der Noort,⁵ A. Houwink,⁶ C. Hahn,⁶ A. D. R. Huitema,⁷ M. Lahaye,⁸ M. Los,⁹ P. van den Barselaar,¹⁰ O. Imhof,¹⁰ A. Aalbers,¹ G. M. van Dam,¹¹ B. van Etten,¹¹ B. P. L. Wijnhoven,¹² M. D. P. Luyer,¹³ D. Boerma,¹⁴ and J. W. van Sandick¹
68. **Cytoreductive Surgery (CRS) With/Without HIPEC in Gastric Cancer With Peritoneal Carcinomatosis (GASTRIPEC)** Charite University, Berlin, Germany, German Cancer Aid , Prof. Dr. med. Beate Rau MBA, Charite University, Berlin, Germany-<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02158988>
69. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, Piaton E, Garofalo A. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in local-

- ly advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:183. doi: 10.1186/1471-2407-14-183.
70. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). *Ann Surg Oncol*. 2019 May 21. doi: 10.1245/s10434-019-07450-4. [Epub ahead of print]
71. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study Roman Yarema Jerzy Mielko Taras Fetsych Myron Ohorchak Magdalena Skorzevska Karol Rawicz-Pruszyński Artem Mashukov Viatcheslav Maksimovsky Tomasz Jastrzębski : 29 April 2019 <https://doi.org/10.1002/cam4.2204> *Cancer Med*. 2019 Apr 29. doi: 10.1002/cam4.2204. [Epub ahead of print]
72. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T: Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 1999, 85: 529-534. 10.1002/(SICI)1097-0142(19990201)85:3<529::AID-CNCR3>3.0.CO;2-9.
73. **Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy as Treatment Options for Peritoneal Metastasis of Advanced Gastric Cancer** Dong-Wook Kim, Dong-Guk Park, Sanghyun Song, and Ye Seob Jee Author information Article notes Copyright and License information Disclaimer *J Gastric Cancer*. 2018 Sep; 18(3): 296–304. PMID: 30276006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160528/>
74. [Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a clinical study of 110 patients]. [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher] Ji ZH¹, Li XB, Liu G, Yu Y, Lin YL, Zhang YB, Li Y, Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018 Oct 16;98(38):3079-3083. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.38.007.

Bölüm 40

METASTATİK HASTALIKTA PALYATİF CERRAHİ TEDAVİ

Yunus DÖNDER

GİRİŞ

Mide tümörleri agresif seyirli tümörler olup lenfatik, hematojen, komşuluk ve ekilme yolu ile metastaz gösterebilir. Lenfatik yollarla çevresel lenf nodlarına, hematojen olarak karaciğer başta olmak üzere tüm uzak organlara, komşuluk yoluyla ise dalak, pankreas, karaciğer, transvers kolon ve diyafragma, ekilme ile peritona yayılabilir. Peritona dökülen tümör depozitleri pelviste veya douglasta birikerek rektal tuşede ele gelir ve bu fizik muayene bulgusu “blummer shelf” olarak adlandırılmaktadır. Metastatik mide kanseri TNM sınıflamasına göre evre 4 olarak tanımlanmaktadır. Mide kanseri dünya genelinde kanser ilişkili mortalitede 3. Sırada yer almaktadır ^(1,2). Palyatif gastrektomi rezektabilite kriteri genelde obstruksiyon, perforasyon ve kanama gibi hayatı tehdit edici problemlere uygulanmaktadır ^(3,4).

Evre 4 mide kanseri olan hastalar disfaji, karın ağrısı, kilo kaybı, kaşeksi, gastrointestinal sistemde kanama, perforasyon ve obstruksiyon gibi çeşitli klinik semptomlarla başvurabilir. “Japanese Gastric Cancer Association” (JGCA) tarafından yayınlanan son rehberine göre evre 4 mide kanserleri için klinik pratikte uygulanacak tedavi modaliteleri: cerrahi (radikal veya palyatif), kemoterapi, radyoterapi ve palyatif bakımdır ⁽⁵⁾. Tümörle ilgili komplikasyonlarda örneğin gastrointestinal obstruksiyon kanama ve perforasyonda cerrahi kaçınılmazdır.

Evre 4 mide kanseri hastalarının tedavisi hala tartışmalıdır. Şekil – 1 de mide kanseri tedavisinde metastatik olanlar ve olmayanların tedavi seçenekleri sunulmuştur. Cerrahinin ileri evre tümörlerde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir ⁽⁶⁾. 2000-2010 arasında 333 hastada yapılan bir çalışmada palyatif gastrektomi (PG) uygulanan ve rezeksiyon prosedürleri uygulanmayan (NR) iki hasta grubu incelenmiş, PG den sonra kemoterapi alan hastalarda sadece palyatif gastrektomi yapılan veya sadece kemoterapi alan hastalara göre anlamlı bir şekilde sağkalımın

Kaynaklar

1. Jung, K. W. *ve ark.* (2018) Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2015. *Cancer Res Treat* **50**, 303–316.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration: Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study.(2017) *JAMA Oncol* **3**, 524–548.
3. Fujitani, K. *ve ark.* (2016) Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **17**, 309–318.
4. Mohri, Y. *ve ark.* (2014) Identification of prognostic factors and surgical indications for metastatic gastric cancer. *BMC Cancer* **14**, 409.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) *Gastric Cancer* (2017) **20**:1–19 .
6. Pergolini, I., *ve ark.* (2018) Surgical treatment of stage IV gastric cancer: is it worthwhile? *J Cancer Metastasis Treat*; **4**:33. DOI: 10.20517/2394-4722.2017.84
7. Hsu J. *ve ark.* (2017) Palliative gastrectomy is beneficial in selected cases of metastatic gastric cancer. *BMC Palliative Care* **16** : 19 DOI: 10.1186/s12904-017-0192-1.
8. Matsubara T. *ve ark.* (2017) Survival analysis of patients with stage IV gastric cancer following palliative surgery based on inflammation-based prognostic score. *Gastroenterol Hepatol Endosc*, Volume 2(1): 1-5. DOI: 10.15761/GHE.1000132.
9. Koo DH, *ve ark.* (2017) A prognostic model in patients who receive chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer: validation and comparison with previous models. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;**68**:913–21. Hsu et al. *BMC Palliative Care* **16**:19 Page 8 of 9
10. Lee J, *ve ark.* (2007) Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol.* **18**:886–91.
11. Sun J, *ve ark.* (2013) Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* **13**:577.
12. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O. (2003) Nutritional Risk Screening NRS 2002: a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin. Nutr.* **22**: 321–36
13. Cheon SH, *ve ark.* (2008) Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol.***19**:1146–53
14. Grimes N, *ve ark.* (2014) The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review. *Surg Oncol.***23**:177–85.
15. Qiu JL, *ve ark.* (2013) Hepatic resection for synchronous hepatic metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.***39**:694–700.
16. Choi Y.W. *ve ark.* (2019) The role of surgical resection before palliative chemotherapy in advanced gastric cancer. *Scientific Reports* **9**:4136. DOI10.1038/s41598-019-39432-7.
17. Kodera Y, Sano T. (2017) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* **20**:1-19. DOI: 10.1007%2Fs10120-016-0622-4.
18. Kodera Y, *ve ark.* (2014) Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* **17**:206-12. DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x

Bölüm 41

HEPATOSELLÜLER KANSER EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOPATOGENEZ

Mukaddes TOZLU¹

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HCC), karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Tüm dünyada, erkeklerde 5, kadınlarda 9. en sık görülen kanserdir[1]. Kanser ilişkili ölümlerde 4.sıradadır [2]. 2012 yılında yılda 782,000 yeni tanı alan vaka sayısı ve 745,000 ölüm ile, insidans ve yıllık ölüm oranının benzer olduğu yüksek derecede fatal bir kanserdir [1].

HCC gelişimi, siroz gelişimi ile yüksek oranda ilişkili olup, en yaygın risk faktörleri; viral hepatitler (hepatit B, hepatit C gibi), alkol, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'dir.

Tüm dünyada yaygın prevalansına bağlı olarak, özellikle HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde önemli bir ekonomik yük nedenidir. Yüksek riskli kişilerde tarama programları tedaviden daha maliyet etkindir.

EPİDEMİYOLOJİ

HCC; erkek: kadın oranı 2,4 ile erkeklerde daha sık görülmektedir[3]. Cinsiyet dağılımındaki farklılık tam anlaşılmasına rağmen; hepatit taşıyıcılık durumu, çevresel toksinlere maruziyet, androjenlerin tropik etkisi, östrojenin interleukin-6'yı baskılaması aracılığıyla muhtemel koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir[4].

En çok 30-50 yaşları arasında görülmektedir. Siyahlarda beyazlardan daha sık görülmektedir[5]. HCC insidans ve ölüm oranları dünyanın birçok bölgesinde giderek artmaktadır[2, 6]. İnsidansi, ABD'de 1976-1980 arasında 1.4/100.000 iken, 2010 de 6/100.000 olarak rapor edilmiştir[5, 7]. HCC nedeniyle ölüm oranında yıllık % 2,1 artış saptanmıştır[8].

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD, mukaddestozlu@icloud.com

tarafından uyarılır ve VEGF gibi diğer anjiyogenik faktörlerle, özellikle apoptozu önleme ve hücre çoğalmasını arttırmada sinerjistik rol oynar. Buna ek olarak; hipoksi otofajiyi indükler, bu, hücre elementlerin katabolik parçalanması yoluyla tümör hücreleri ve çevresi için enerji üretir[67]. Diğer anjiyogenik moleküller, anjiyopietin (ANGPT) 1, ANGPT2 ve basic fibroblast growth faktör (bFGF)'dür[69]. Bu faktörlerin yanı sıra, transforming growth factor (TGF) α , TGF β , hepatosit growth faktör (HGF), endotelial growth faktör (EGF), interleukin 4 (IL 4), IL 6 ve IL 8, HCC hastalarında artmıştır.

Sonuç

Sirozda, kalıcı sitokin ve kemokin üretiminin aracılık ettiği kronik inflamasyon, displastik nodüllerin ve HCC'nin gelişmesinde ana etkidir. Özetle, HCC epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patogenezi karmaşıktır. HCC ve etiyolojisinin daha fazla anlaşılması gereklidir, çünkü bu, hepatokarsinogenez ile ilişkili risk faktörlerine ve yollarına dayanarak bu ölümcül kanserin tedavisinde yeni stratejiler sağlayabilir.

Tablo 1: Hepatosellüler Kanser Risk Faktörleri

Hepatit B	Siroz
Hepatit C	Sigara
Hepatit D	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Alkol	Glikojen Depo Hastalığı Tip 1a
Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Nonalkolik Steatohepatit	Tirozinemi
Obezite ve Diabetes Mellitus	
Aflatoksin	
Hereditör Hemokromatozis	

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, epidemiyoloji, etyopatogenez

KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359-386.
2. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017; 3: 1683-1691.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
4. Naugler WE, Sakurai T, Kim S et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. Science 2007; 317: 121-124.

5. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
6. Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016; 122: 1312-1337.
7. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014; 60: 1767-1775.
8. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018; 362: k2817.
9. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 Suppl: S2-6.
10. Okuda K. (1992) Epidemiology of primary liver cancer. In: Tobe T. et al. (eds), *Primary Liver Cancer in Japan* (pp. 3-15). Tokyo:Springer.
11. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-1028.
12. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000; 32: 200-204.
13. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
14. Huang YT, Jen CL, Yang HI et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3643-3650.
15. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593-601.
16. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009; 83: 10538-10547.
17. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1976-1980.
18. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-1956.
19. Chen CF, Lee WC, Yang HI et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 1240-1248, 1248 e1241-1242.
20. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS et al. Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 73: 1498-1502.
21. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747-1754.
22. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51: 1531-1537.
23. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH et al. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int* 2007; 27: 1356-1363.
24. Chen CJ, Liang KY, Chang AS et al. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 13: 398-406.
25. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50.
26. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576.
27. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature* 2005; 436: 946-952.

28. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138-148.
29. Lewis S, Roayaie S, Ward SC et al. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W610-616.
30. Soriano V, Vispo E, Labarga P et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res* 2010; 85: 303-315.
31. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017; 66: 485-493.
32. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017; 67: 1204-1212.
33. Donato F, Tagger A, Gelatti U et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331.
34. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674-687.
35. Chen CJ, Wang LY, Lu SN et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; 24: 38-42.
36. Bressan B, Kew M, Wands J, et al. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429-431.
37. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85: 498-502.
38. Lai SW, Chen PC, Liao KF et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 46-52.
39. Wang P, Kang D, Cao W et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 109-122.
40. Wang C, Wang X, Gong G et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639-1648.
41. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-471.
42. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112.
43. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 124-131 e121.
44. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-433; quiz e450.
45. Ohki T, Tateishi R, Sato T et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 459-464.
46. Seyda Seydel G, Kucukoglu O, Altinbas A, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol* 2016; 15: 662-672.
47. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375: 794-798.
48. Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 769-775.
49. Jhunjhunwala S, Jiang Z, Stawiski EW et al. Diverse modes of genomic alteration in hepatocellular carcinoma. *Genome Biol* 2014; 15: 436.

50. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; 31: 339-346.
51. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2017; 21/3: 183-202.
52. Rabe B, Delaleau M, Bischof A et al. Nuclear entry of hepatitis B virus capsids involves disintegration to protein dimers followed by nuclear reassociation to capsids. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000563.
53. Bock CT, Schwinn S, Locarnini S et al. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *J Mol Biol* 2001; 307: 183-196.
54. Lewin S, Walters T, Locarnini S. Hepatitis B treatment: rational combination chemotherapy based on viral kinetic and animal model studies. *Antiviral Res* 2002; 55: 381-396.
55. Toh ST, Jin Y, Liu L et al. Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. *Carcinogenesis* 2013; 34: 787-798.
56. Su JJ, Wang LH, Hsieh WC et al. The emerging role of hepatitis B virus pre-S2 deletion mutant proteins in HBV tumorigenesis. *J Biomed Sci* 2014; 21: 98.
57. Chung TW, Lee YC, Kim CH. Hepatitis B viral HBx induces matrix metalloproteinase-9 gene expression through activation of ERK and PI-3K/AKT pathways: involvement of invasive potential. *FASEB J* 2004; 18: 1123-1125.
58. Terradillos O, Billet O, Renard CA et al. The hepatitis B virus X gene potentiates c-myc-induced liver oncogenesis in transgenic mice. *Oncogene* 1997; 14: 395-404.
59. Rehmann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-229.
60. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* 2017; 16: 1.
61. Kamegaya Y, Hiasa Y, Zukerberg L et al. Hepatitis C virus acts as a tumor accelerator by blocking apoptosis in a mouse model of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2005; 41: 660-667.
62. Furutani T, Hino K, Okuda M et al. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2006; 130: 2087-2098.
63. Majumder M, Ghosh AK, Steele R et al. Hepatitis C virus NS5A physically associates with p53 and regulates p21/waf1 gene expression in a p53-dependent manner. *J Virol* 2001; 75: 1401-1407.
64. Hino O, Kajino K, Umeda T, et al. Understanding the hypercarcinogenic state in chronic hepatitis: a clue to the prevention of human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002; 37: 883-887.
65. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612.
66. Riley J, Mandel HG, Sinha S et al. In vitro activation of the human Harvey-ras proto-oncogene by aflatoxin B1. *Carcinogenesis* 1997; 18: 905-910.
67. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527.
68. Wu SD, Ma YS, Fang Y et al. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 218-225.
69. Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, et al. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 292-301.

Bölüm 42

HEPATOSELÜLER KARSİNOM EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Demet IŞIK BAYRAKTAR¹

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HCC) sıklıkla kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişen agresif bir tümördür. Sıklıkla geç tanı alır ve tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 6-20 ay civarındadır (1). Tümörün evresi ve altta yatan karaciğer hastalığının durumu mevcut tedavi seçeneklerini etkilemektedir.

HCC nin prognozunu belirlemek amacı ile önerilmiş birtakım skorlama sistemi mevcut olup (tablo1) (2), bunlardan hiçbirisi tek başına uluslararası olarak kabul görmemiştir (3-9). Hangi evreleme sisteminin surveyi daha iyi belirleyeceği konusunda bir konsensüs yoktur (10-12). Genellikle TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) gibi patolojik evreleme sistemi prognozu belirlemede klinik sistemlerden daha iyidir. Sadece American Joint Committee of Cancer (AJCC) evreleme sistemi hepatik rezeksiyon veya transplanstasyon yapılmış hastalarda bağımsız kohort çalışmalarla doğrulanmıştır. Okuda, Barcelona ve Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) ileri evre HCC ve cerrahi dışı tedavilerle takip edilecek düşük karaciğer fonksiyonu olan hastalarda sonuçları belirlemede oldukça faydalıdır (13).

2010 da güncellenmiş Amerika Hepato-Pankreato-Bilier Birliği'nin konsensusuna göre farklı hastalarda farklı sistemlerin kullanılmasına ihtiyaç olduğu ortaya atılmıştır. Buna göre TNM sistemi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu yapılacak hastalarda sonuçları belirlemede ve Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi ise ileri evre HCC olan cerrahi için uygun olmayan hastalarda kullanılmalıdır.

¹ Uzman Dr., Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, demetdoruk82@gmail.com

siyondan fayda görür ve uzun dönem survi, multinodüler HCC'nin rezeksiyonu ardından sağlanabilir.

Çok yüksek AFP, majör vasküler invazyon, multinodüler tümör, siroz gibi kötü prognostik faktörler varsa algoritmalarından hastalar dışlanmamalı, multidisipliner yaklaşımlarla tedavi tasarlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hepatoselüler karsinom, evreleme, prognostik faktörler

KAYNAKÇA

1. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.
2. Karademir S. Staging of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res* 2018;4:58. doi: 10.20517/2394-5079.2018.40
3. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918.
4. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840.
5. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266.
6. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31:133.
7. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329.
8. Yang JD, Kim WR, Park KW, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56:614.
9. Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146:1691.
10. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707.
11. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: complex and confusing. *Gastroenterology* 2014; 146:1599.
12. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* 2016; 64:601.
13. Cho YK, Chung JW, Kim JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112:352.
14. Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1223.
15. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527.
16. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696.
17. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:65.
18. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, et al. Long-term results after resection of hepatocellular

- carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:328.
19. Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:528.
 20. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1016.
 21. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1094.
 22. Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50:881.
 23. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 2001; 34:529.
 24. Villa E, Colantoni A, Cammà C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003; 21:441.
 25. Huo TI, Huang YH, Lin HC, et al. Proposal of a modified Cancer of the Liver Italian Program staging system based on the model for end-stage liver disease for patients with hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:975.
 26. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707.
 27. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44:723.
 28. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38:207.
 29. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12:654.
 30. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33:550.
 31. Lee SK, Song MJ, Kim SH, et al. Comparing various scoring system for predicting overall survival according to treatment modalities in hepatocellular carcinoma focused on Platelet-albumin-bilirubin (PALBI) and albumin-bilirubin (ALBI) grade: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019 2;14(5):e0216173.
 32. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017; 3:493.
 33. Lai CL, Lam KC, Wong KP, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47:2746.
 34. Lee YT. Primary carcinoma of the liver: diagnosis, prognosis, and management. *J Surg Oncol* 1983; 22:17.
 35. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77:2217.
 36. Okuda K, Musha H, Nakajima Y, et al. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma: a study of 26 cases. *Cancer* 1977; 40:1240.
 37. Tangkijvanich P, Anukulakarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:302.qa

38. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90:289.
39. Villa E, Camellini L, Dugani A, et al. Variant estrogen receptor messenger RNA species detected in human primary hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1995; 55:498.
40. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, et al. Role of hepatitis B virus infection in the prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a Western dual-center experience. *Arch Surg* 2009; 144:906.
41. Chen JH, Chau GY, Lui WY, et al. Surgical results in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and positive hepatitis B early antigen. *World J Surg* 2000; 24:383.
42. Sun HC, Zhang W, Qin LX, et al. Positive serum hepatitis B e antigen is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival in patients after curative resection of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 47:684.
43. Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int* 2008; 28:393.
44. Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 51:890.
45. Wang YG, Wang P, Wang B, et al. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e95485.
46. Kaseb AO, Hassan MM, Lin E, et al. V-CLIP: Integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials. *Cancer* 2011; 117:2478.
47. Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:3892.
48. Sun H, Teng M, Liu J, et al. FOXM1 expression predicts the prognosis in hepatocellular carcinoma patients after orthotopic liver transplantation combined with the Milan criteria. *Cancer Lett* 2011; 306:214.
49. Schmitz KJ, Sotiropoulos GC, Baba HA, et al. AKR1B10 expression is associated with less aggressive hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 168 cases. *Liver Int* 2011; 31:810.

Bölüm 43

POTANSİYEL REZEKTABLE TÜMÖRLERDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Mustafa SARAÇOĞLU¹

GİRİŞ

Tüm kanser çeşitleri içinde primer karaciğer tümörleri 6. en sık görülen kanser türüdür ⁽¹⁾. Hepatosellüler karsinom (HCC) primer karaciğer tümörleri içinde en sık tiptir. HCC risk faktörleri arasında hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) gibi viral enfeksiyonlar, alkolle ilişkili siroz, hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 tripsin eksikliği, herediter tirozinemi vb. gibi metabolik hastalıklar ve non-alkolik steatohepatit (NASH) sayılabilir. Viral hepatitlerin endemik olduğu yerlerde hastalığın görülme sıklığı daha fazladır. HCC tedavisindeki gelişmeler son yıllarda hastaların sağ kalımlarını önemli oranda arttırmıştır. Kullanılan tedavi yöntemleri genel olarak etanol injeksiyonu, radyofrekans ablasyon (RFA) ve microwave ablasyon (MWA) gibi perkütan ablasyon tedavileri, cerrahi rezeksiyon, ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT), transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) ve transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) gibi intra-arteriyel tedaviler, sorafenib gibi moleküler kemoterapötik ajanlar ve en iyi destek tedavileridir. Çok çeşitli bu yöntemlerin endikasyonları ve sonuçları hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmak ve multidisipliner yaklaşımla karar vermek şarttır. Ancak uygun merkezlere yönlendirilmediği için hastaların yarıya yakın kısmı doğru tedavi alamamaktadır. HCC tedavisindeki diğer bir zorluk da genelde sirotik karaciğer zemininde geliştiği için radikal onkolojik yaklaşımlar ile parankim koruyucu konservatif stratejiler arasında denge sağlamak gerekir. Cerrahi rezeksiyon kararı verirken genel olarak bu değişkenleri dikkate almak gerekmektedir.

¹ Gastroenteroloji Cerrahisi Uzmanı, SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, saracoglumustafa@yahoo.com

sırasında kanamayı azaltmaya yönelik olan Pringle Manevrasının bu ameliyatlarda güvenilirliği gösterilmiştir⁽³¹⁾. Ameliyat sırasında kullanılan enerji cihazlarının birbirlerine veya klasik crush-clamp tekniğine üstünlüğü yoktur. HCC çapı büyük olduğu zaman kanama riskini azaltmak için bazen Anterior yaklaşım ile asma manevrası (hanging maneuver) rezeksiyon teknikleri kullanılabilir^(32,33). Bu tekniklerde karaciğer mobilize edilmeden önce parankim bölünmektedir.

Sonuç

İdeal onkolojik cerrahide temel prensipler performansı iyi olan hastalarda R0 rezeksiyondur. HCC tedavisinde bunlara ek olarak karaciğer fonksiyonlarının da dikkate alınması gerekir. Genelde hasarlı bir karaciğer dokusunda HCC geliştiği için tedavi sonrası karaciğer yetmezliği riski vardır. Bu risk tedavi şeklini değiştirebilmekte ve daha komplike hale getirebilmektedir. HCC'nin standart tedavisi rezeksiyon ve OLT dir. Diğer tedavi yöntemleri olan ablasyon tedavileri, intraarteriyel tedaviler ve kemoterapötik ajanlar da rezeksiyon ve OLT ile kombine edilerek veya tek başlarına kullanılmaktadır. Tedavi sonuçlarını etkileyen birçok faktör bulunduğu için hastalara en uygun tedavinin hangisi olması gerektiği ile ilgili yoğun tartışmalar devam etmektedir. Tedaviyi yönlendirmek için en yaygın kullanılan evreleme sistemi BCLC dir. Yapılan çalışmalarda HCC için uygulanan tedavi yöntemlerinin kısa ve uzun sonuçları arasında ciddi farklar çıkmaktadır. BCLC evreleme sisteminin tedaviyi yönlendirmede yetersiz kaldığı ile ilgili görüşler de artmaya başlamıştır. Bu farkların bir nedeni olarak da tümörün biyolojik davranışı gösterilmektedir. Biyolojik davranışı tahmin etmek için yaklaşık 50 yıldan beri AFP den başka klinik uygulamaya giren yeni marker yoktur. Tümör biyolojisinin de dikkate alındığı yeni evreleme sistemlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. WHO International Agency for Research on Cancer (2018). *Cancer Fact Sheets, Liver Cancer 2018.* (30.06.2019 tarihinde <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-Facts-Sheet.pdf>. adresinden ulaşılmıştır).
2. Liccioni A, Reig ME, Bruix J (2017). Hepatocellular Carcinoma. William R. Jarnagin (Ed). *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* (6th ed., pp. 1333-1338). Philadelphia: Elsevier.
3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
4. Eastern Cooperative Oncology Group (2015). *ECOG performance status*. (30.06.2019 tarihinde <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> adresinden ulaşılmıştır).
5. Orcutt ST, Anaya DA. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer. *Cancer Control*. 2018;5(1) 1-15.
6. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
7. Di Sandro S, Benuzzi L, Lauterio A. Single Hepatocellular Carcinoma approached by curative-intent treatment: A propensity score analysis comparing radiofrequency ablation and liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Apr 29. pii: S0748-7983(19)30415-9. (Baskıda)

8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-699.
9. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6): 1394-1403.
10. Shen JY, Li C, Wen TF et al. Liver Transplantation versus Surgical Resection for HCC meeting the Milan Criteria. A propensity score analysis. *Medicine* 2016;95(52):e5756
11. Xu XS, Liu C, Qu K, Song YZ, Zhang P, Zhang YL. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(3):234-241.
12. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):3096-3107.
13. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, et al. Comparison between observed survival after resection of transplantable hepatocellular carcinoma and predicted survival after listing through a Markov model simulation. *Transpl Int.* 2011;24(8):787-796.
14. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Ann Surg.* 2011;254(3):527-537.
15. Zhu Y, Dong J, Wang WL, Li MX, Lu Y. Short- and long-term outcomes after salvage liver transplantation versus primary liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Transplant Proc.* 2013;45(9):3329-3342.
16. Lee SY, Konstantinidis IT, Eaton AA, et al. Predicting recurrence patterns after resection of hepatocellular cancer. *HPB (Oxford).* 2014;16(10):943-953.
17. Golfieri R, Bargellini I, Spreafico C et al. Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stages B and C Hepatocellular Carcinoma: Time for a subclassification. *Liver Cancer* 2019;8:78-91.
18. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg.* 2013;257(5):929-37
19. Pandey D, Lee KH, Wai CT, Waghlikar G, Tan KC. Long term outcome and prognostic factors for large hepatocellular carcinoma (10 cm or more) after surgical resection. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2817-2823.
20. Jiang JF, Lao YC, Yuan BH, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: advances and challenges. *Oncotarget.* 2017;8(20):33911-33921.
21. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology.* 2017;66(2):510-517.
22. Labgaa I, Tabrizian P, Titano J et al. Feasibility and safety of liver transplantation or resection after transarterial radioembolization with Yttrium-90 for unresectable hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2019 Apr 17. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.360. [Baskıda]
23. Reig M, Darnell A, Forner A et al. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC- Refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34:444-455.
24. Snyder RA, Vauthey JA (2019). Hepatobiliary Cancers. Barry W. Feig (Ed). *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook* (6th ed., pp 357-397). Philadelphia: Wolters Kluwer.
25. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008;247(1):49-57.
26. Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T et al. Expanded Makuuchi's criteria using estimated indocyanine green clearance rate of future liver remnant as a safety limit for maximum extent of liver resection. *HPB (Oxford)* 2019 Jan 30 (Baskıda) <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.12.001>
27. Poon RT, Fan ST, Ng IO et al. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg.* 2000;231(4):544-51

28. Lee JW, Lee YJ, Park KM et al. Anatomical Resection But Not Surgical Margin Width Influence Survival Following Resection for HCC, A Propensity Score Analysis. *World J Surg* 2016;40:1429–1439.
29. Lee JC, Cheng CH, Wang YC et al. Clinical relevance of alpha-fetoprotein in determining resection margin for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14827.
30. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):927-938.
31. Kokudo N, Hasegawa K. Liver Resection in Cirrhosis. William R. Jarnagin (Ed). *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* (6th ed., pp. 1578-1586). Philadelphia: Elsevier.
32. Lai EC, Fan ST, Lo CM et al: Anterior approach for difficult major right hepatectomy, *World J Surg* 1996;20:314–317.
33. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection, *J Am Coll Surg* 2000;191(1):38–46.

Bölüm 44

HEPATOSELÜLER KANSER TEDAVİSİNDE TRANSPLANTASYON

Ali AVANAZ¹

Hepatoselüler karsinom (HSK) kanser nedenli ölümler içinde 4. sırada yer almakta ve her yıl yaklaşık 600.000 kişinin ölümüne neden olmaktadır [1]. Karaciğer nakli erken evre HSK'nın tedavisinde standart tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Karaciğer nakli hem tümörün rezeksiyonunu hem de altta yatan karaciğer hastalığının ortadan kaldırılması sağlamaktadır [2,3].

KARACİĞER NAKLİ

Karaciğer nakli insanda ilk olarak 1963 yılında Tom Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir [4]. Canlıdan canlıya başarıyla sonuçlanan karaciğer nakli ilk kez 1989 yılında yapılmıştır [5]. Karaciğer nakli çok iyi bir tedavi yöntemidir ancak uygun donör sayısı karaciğer nakli bekleyen hasta sayısına yetecek kadar çok değildir. Donör havuzunu arttırmak için çeşitli cerrahi teknikler geliştirilmiş olup bunlar canlı donörden karaciğer nakli, sirkulatuar ölüm sonrası bağış ile karaciğer nakli, kadavra donörden split karaciğer nakli ve marjinal donörden karaciğer naklidir.

CANLI DONÖRDEN KARACİĞER NAKLİ

Asya ülkelerinde kadavra bağış oranının düşük olması sebebiyle karaciğer naklinde en çok uygulanan cerrahi yöntemdir. Canlı donörden karaciğer naklinin avantajları; sınırsız kaynak oluşturması ve her an uygulanabilir olmasıdır. Canlı donörden karaciğer nakli deneyimli merkezler tarafından uygulanmalıdır. Donör güvenliği düşünülmesi gereken en önemli etkidir [6]. Sağ donör hepatektomilerde donör mortalitesinin %0.1-0.3 arasında olduğu tahmin edilmektedir [7,8]. Hayati tehlike riski oluşturan komplikasyon oranları %2-10 arasındadır [9-11].

¹ Op. Dr. Ali Avanz, Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, aliavanz@hotmail.com

AFP >1000 ng/mL olması karaciğer nakli sonrası HSK'nın rekürrensi ve kötü sağ kalım ile ilişkilidir. Görüntüleme yöntemlerinde Milan kriterini karşılayan hastaların alındığı bir çalışmada, AFP değeri >1000 ng/mL olanlarda 5 yıllık rekürrenssiz sağ kalımın %52 diğerlerin de ise %80 olduğu gösterilmiştir. Milan kriterini karşılasa bile AFP değeri >1000 ng/mL olan hastaların nakil listesinden çıkarılması ile nakil sonrası HSK nüksünde %20 azalma sağlanabileceği öngörülmüştür[46].

Yakın zamanda, Milan kriterini karşılayan hastalarda, geliştirilen RETREAT skorlama sisteminde 3 değişkene (mikrovasküler invazyon, nakil öncesi AFP değeri, viabl tümörlerin çapının toplamı) bakılmaktadır. Ancak bu skorlama sisteminde patolojik spesimen incelemesi kullanılmaktadır; bu nedenle nakil sonrası takiplerde önem arz etmektedir. 5 yıllık HSK rekürrens riski RETREAT skoru 0 olanlarda %3'ün altında iken, 5 ve üzeri olanlarda %75'ten fazladır. Bu çalışmanın sonucunda HSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda RETREAT skoru 0 ise rekürrens riski %3'ün altında olması nedeniyle 5 yıl boyunca gözleme gerek olmadığı, RETREAT skoru 1-3 ise 2 yıl boyunca, RETREAT skoru 4 ise 5 yıl boyunca 6 ayda bir gözlem yapılması önerilmektedir. RETREAT skoru 5 ve üzerinde ise 2 yıl boyunca her 3-4 ayda bir ve sonrasında 5 yıla kadar 6 ayda bir gözlem yapılması önerilmektedir. Hastalar takibinde, yukarıda belirtilen aralıklarla, multifazik abdominal bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemine, toraks bilgisayarlı tomografisine ve AFP düzeyine bakılması önerilmektedir [47].

Referanslar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al, (2018 Sep 12) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Willatt JM, Francis IR, Novelli PM, et al. Interventional therapies for hepatocellular carcinoma. *Cancer Imaging.* 2012 Apr 5;12:79-88. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0011.
3. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives *Gut.* 2014 May;63(5):844-55. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306627.
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392-415.
5. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, et al. Living Donor Liver Transplantation Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.* 1990 May 24;322(21):1505-7.
6. Rössler F, Sapisochin G, Song G, et al. benchmarks for major liver surgery: a multicenter analysis of 5202 living liver donors. *Ann Surg.* 2016 Sep;264(3):492-500. doi: 10.1097/SLA.0000000000001849.
7. Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, et al. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl.* 2013 May;19(5):499-506. doi: 10.1002/lt.23575.
8. Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation.* 2006 May 27;81(10):1373-85.

9. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy — a comprehensive report. *Am J Transplant*. 2012 May;12(5):1208-17. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03972.x.
10. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. Right lobe living-donor hepatectomy — the Toronto approach, tips and tricks. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Apr;5(2):118-26. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.07.03.
11. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):468-76. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.018.
12. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, et al. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008 Feb;8(2):419-25. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02086.x.
13. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):474-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.004.
14. Croome KP, Wall W, Chandok N, et al. Inferior survival in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma receiving donation after cardiac death liver allografts. *Liver Transpl*. 2013 Nov;19(11):1214-23. doi: 10.1002/lt.23715.
15. Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *Am J Transplant*. 2010 Nov;10(11):2512-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03293.x.
16. Hogen R, Lo M, DiNorcia J, et al. More Than Just Wait Time? Regional Differences in Liver Transplant Outcomes for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation*. 2019 Apr;103(4):747-754. doi: 10.1097/TP.0000000000002248.
17. Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX, et al. Is It Time to Reconsider the Milan Criteria for Selecting Patients With Hepatocellular Carcinoma for Deceased-Donor Liver Transplantation? *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1324-1336. doi: 10.1002/hep.30278.
18. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol*. 2016 Jun;25(2):74-85. doi: 10.1016/j.suronc.2016.03.002.
19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
21. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394-403.
22. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
23. Kaido T, Ogawa K, Mori A, et al. Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2013 Nov;154(5):1053-60. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.056.
24. Sugawara Y, Tamura S, Akamatsu N, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo experience. *Am J Transpl* 2005;5:S11
25. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective validation study. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):2077-2088. doi: 10.1002/hep.28643.
26. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):158-65. doi: 10.1002/hep.27787.
27. Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008 Jun 27;85(12):1726-32. doi: 10.1097/TP.0b013e31816b67e4.
28. Malincho M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71.

29. Kamath P, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.
30. Kalra A, Wedd JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Apr;21(2):120-6. doi: 10.1097/MOT.0000000000000281.
31. Washburn K, Edwards E, Harper A, et al. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant*. 2010 Jul;10(7):1643-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03127.x.
32. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
33. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2003 Feb 15;75(3 Suppl):S37-40.
34. Gondolesi GE, Roayaie S, Muñoz L, et al. Adult living donor transplantation for patients with hepatocellular carcinoma extending UNOS priority criteria. *Ann Surg*. 2004 Feb;239(2):142-9.
35. Hwang S, Lee SG, Joh JW, et al. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl*. 2005 Oct;11(10):1265-72.
36. Di Sandro S, Slim AO, Giacomoni A, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results compared with deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 May;41(4):1283-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.022.
37. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2007 Jan;94(1):78-86.
38. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1601-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01802.x
39. Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Increased recurrence but improved survival. *Liver Transpl*. 2009 Dec;15(12):1861-6. doi: 10.1002/lt.21940.
40. Sandhu L, Sandroussi C, Guba M, et al. Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparable survival and recurrence. *Liver Transpl*. 2012 Mar;18(3):315-22. doi: 10.1002/lt.22477.
41. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1570-9. doi: 10.1002/hep.24231.
42. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):493-500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
43. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant*. 2009 Oct;9(10):2362-71. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02783.x.
44. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003 Aug 15;76(3):597-602.
45. Nissen NN, Menon V, Bresee C, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB (Oxford)*. 2011 Sep;13(9):626-32. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00342.x
46. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl*. 2014 Aug;20(8):945-51. doi: 10.1002/lt.23904.
47. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Validation of the prognostic power of the RETREAT score for hepatocellular carcinoma recurrence using the UNOS database. *Am J Transplant*. 2018 May;18(5):1206-1213. doi: 10.1111/ajt.14549.

Bölüm 45

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA LOKAL ABLATİF TEDAVİLER

Hazal Selvi ÇUBUK

Hepatoselüler karsinom (HCC) dünyada en sık görülen primer karaciğer kanseridir ve dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır. Karaciğer transplantasyonu, tedavinin altın standardıdır. Karaciğer transplantasyonu, erken evre HCC ve son evre karaciğer hastalığı olan hastalar için en uygun tedavi seçeneğidir. Kanser oluşumuna neden olan sirozu ve tümörü ortadan kaldırmak için önemli bir avantaja sahiptir. Milan kriterleri (5 cm'ye kadar tek nodül, <3 cm kadar 3 nodül, ekstrahepatik yayılma veya makrovasküler invazyon olmaması) karaciğer transplantasyonu için geleneksel kriterlerdir. Milan kriterlerine göre HCC olan ve karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalar düşük rekürrens ve uzun süreli sağkalım oranına sahiptir. Mevcut karaciğer yetmezliği ve /veya tanı anında hastalığın geç evresi nakil oranının azalmasına neden olmaktadır. (1) Ayrıca, kriterleri karşılayan ve nakil için listelenen hastaların %25'i tümörün ilerlemesi de dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden dolayı nakil listesini bırakmaktadır. Cerrahi rezeksiyon küratif olarak kabul edilir. Cerrahi açıdan gelişmiş tekniklere rağmen, altta yatan karaciğer hastalığı ve buna bağlı komorbiditeler nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditede riski mevcut olup, bu risklere rağmen nüks oranlarının 2 yılda %50'ye varan oranda olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda, doğru tarama programları ve daha ayrıntılı tanısal görüntüleme, vakaların % 30-60'ında erken HCC tanısını mümkün kılmıştır (2). Tümörlerin büyüklüğü, yerleşimi, sayısı, vasküler ve ekstrahepatik tutulum, siroz nedeniyle fonksiyonel hepatik rezerv ile ilgili zorluklar nedeniyle yaklaşık %20'den az oranda rezeksiyon ve transplantasyona uygun hasta mevcuttur. Kalan% 80 için nihai tedavi seçeneği girişimsel tedavilerdir. Erken veya orta evre hastalığı olan hastalarda girişimsel tedaviler, kesin tedaviye kadar hastalığın ilerlemesini kontrol edebilir veya hastanın tedaviye uygunluğunu artırabilir. İleri hastalıkta tedavinin asıl amacı semptomları kontrol altına almak, sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. HCC'de

RFA VE MWA

Her ne kadar radyofrekans ablasyonu (RFA) ve mikrodalga ablasyonu (MWA) teknik özellikleri benzer olsada, farklılıklar, ısı üretmek için kullanılan fiziksel olaydan kaynaklanmaktadır. RFA etkinliği, tekrarlanabilirliği, düşük komplikasyon oranları ve bulunabilirliği nedeniyle yerleşik bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. MWA'nın, hepatik tümörleri tedavi etmek için RFA'dan daha cazip hale getirebilecek RFA'ya göre çeşitli avantajları vardır. MWA'nın yararları gelişmiş bir konveksiyon profili, daha yüksek sabit intratumoral sıcaklıklar, daha hızlı ablasyon süreleri ve aynı anda birden fazla lezyonu tedavi etmek için çok sayıda prob kullanma yeteneğidir. MWA, tümörün çapı 3 cm olduğunda ya da büyüklüğünden bağımsız olarak büyük damarlara yakın olması durumunda tercih edilen teknik olarak düşünülmelidir (8).

KAYNAKLAR

1. Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegnù L, Vivarelli M, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Bolondi L, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:413–422.
2. Raza A, Sood G. Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. *Worl J. Gastroenterology.* 2014 Apr 21; 20(15): 4115–4127.
3. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, Wang K, Pan H. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:193–200.
4. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 Nov 6; 7(4): 477–489.
5. Paulou E, Botsa E, et al. Percutaneous microwave ablation *vs* radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015 May 18; 7(8): 1054–1063.
6. Feng K, Sheng Ma K, Value of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014 May 28; 20(20): 5987–5998.
7. Young S, Taylor A, Shangvi T. Post Locoregional Therapy Treatment Imaging in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Literature-based Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Jun 28; 6(2): 189–197.
8. Izzo F, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *The Oncologist* June 2019 theoncologist. 2018-0337

Bölüm 46

HEPATOSELLÜLER KANSER TEDAVİSİNDE NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

Göksel Alçın¹

GİRİŞ

Primer karaciğer malignitelerinden en sık görülen Hepatosellüler karsinom (HCC) kansere bağlı ölümlerin dünya çapında üçüncü önde gelen nedeni olmakla birlikte insidansının yakın gelecekte artması tahmin edilmektedir (1). Aşırı alkol tüketimi, viral karaciğer enfeksiyonları gibi nedenler sonucu oluşan kronik karaciğer hastalığı ile sıklıkla ilişkili olup ayrıca non-alkolik steatohepatit (NASH) gibi alkol dışı sebeplerle gelişen yağlı karaciğer hastalığı da HCC gelişiminde etkenler arasında kabul edilmektedir (2).

HCC'de en iyi tedavi seçeneğini doğru bir biçimde tanımlamak için; yaş, tümör boyutu, lezyon sayısı, majör vasküler invazyon varlığı, ekstrahepatik yayılım ve yerleşim yeri, hastanın performans skoru ve karaciğer fonksiyonları gibi birçok prognostik faktörün dikkate alınması gerekmektedir. Hastaların sınıflandırılması ve doğru tedavi seçeneğini uygulayabilmek için çeşitli prognostik sınıflamalar önerilmiştir. Özellikle, anrezektabl vakalar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan vakalar olmak üzere her hastalık evresi için ideal tedavi yaklaşımı hala tartışmalı olup her vakanın tedavi kararı için hepatobiliyer cerrahi, medikal onkoloji, gastroenteroloji, girişimsel radyoloji ve nükleer tıptan oluşan multidisipliner tümör konseyi kararları dikkate alınmalıdır.

Cerrahi rezeksiyon ya da karaciğer nakli hepatosellüler karsinomlu hastalar için küratif tedavi seçeneği olmakla birlikte çoğu hasta lokal ilerlemiş hastalık ve/veya operasyon açısından riskli karaciğer fonksiyonu nedeniyle rezeksiyon/nakil şansı bulamazlar. Bu hastalar için, çeşitli lokal tedavi yöntemleri mevcuttur.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, gokselalcin@hotmail.com.tr

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom (HCC), Onkoloji, Radyoembolizasyon, Transarterial radyoembolizasyon (TARE), Yitrium-90 (Y-90)

KAYNAKÇA

1. International Association of Cancer Registries (IARC). Fact sheets by population - Globocan - IARC. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed on September 13, 2018.
2. Wong R.J., Cheung R., Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188-2195.
3. Liver EAFTSOT, Cancer EOFRATO. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
4. Reig M., Darnell A., Forner A., et al. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: The issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34:444-455.
5. Braat A.J.A.T., Smits M.L.J., Braat M.N.G.J., et al. 90Y hepatic radioembolization: An update on current practice and recent developments. *J Nucl Med* 2015;56:1079-1087.
6. Kennedy A. Radioembolization of hepatic tumors. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:178-189.
7. Riaz A., Gates V.L., Atassi B., et al. Radiation segmentectomy: A novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:163-171.
8. Braat A.J.A.T., Huijbregts J.E., Molenaar I.Q., et al. Hepatic radioembolization as a bridge to liver surgery. *Front Oncol* 2014;4:1-13.
9. Vouche M., Lewandowski R.J., Atassi R., et al. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013;59:1029-1036.
10. van den Hoven A.F., Prince J.F., de Keizer B., et al. Use of C-Arm Cone beam CT during hepatic radioembolization: Protocol optimization for extrahepatic shunting and parenchymal enhancement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:64-73.
11. D'Arienzo M. Emission of β^+ particles via internal pair production in the $0^+ - 0^+$ transition of ^{90}Zr : Historical background and current applications in nuclear medicine imaging. *Atoms* 2013;1:2-12.
12. Jernigan S.R., Osborne J.A., Mirek C.J., et al. Selective internal radiation therapy: Quantifying distal penetration and distribution of resin and glass microspheres in a surrogate arterial model. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:897-904.
13. Prince J.F., Smits M.L.J., Krijger G.C., et al. Radiation emission from patients treated with holmium-166 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1956-1963.
14. Smits M.L.J., Elschoot M., van den Bosch M.A.A.J., et al. In vivo dosimetry based on SPECT and MR imaging of ^{166}Ho microspheres for treatment of liver malignancies. *J Nucl Med* 2013;54:2093-2100.
15. Na S.J., Oh J.K., Hyun S.H., et al. ^{18}F -FDG PET/CT Can Predict Survival of Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Nucl Med* 2017;58:730-736.
16. Yu N., Srinivas S.M., Difilippo F.P., et al. Lung dose calculation with SPECT/CT for ^{90}Y radioembolization of liver cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:834-839.
17. Elschoot M., Nijssen J.F.W., Lam M.G.E.H., et al. (^{99m}Tc) -MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: A quantitative evaluation in patients treated with ^{166}Ho -microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1965-1975.
18. Wondergem M., Smits M.L.J., Elschoot M., et al. ^{99m}Tc -macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90}Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med* 2013;54:1294-1301.
19. Van de Wiele C., Maes A., Brugman E., et al. SIRT of liver metastases: Physiological and pathophysiological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1646-1655.

20. Garin E. Radioembolization with 90Y-loaded microspheres: High clinical impact of treatment simulation with MAA-based dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1189–1191.
21. Gates V.L., Marshall K.G., Salzig K., et al. Outpatient single-session yttrium-90 glass microsphere radioembolization. *J Vasc Intervent Radiol.* 2014;25:266–70.
22. Padia S.A., Alessio A., Kwan S.W., et al. Comparison of positron emission tomography and bremsstrahlung imaging to detect particle distribution in patients undergoing yttrium-90 radioembolization for large hepatocellular carcinomas or associated portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1147–1153.
23. Kolligs F.T., Bilbao J.I., Jakobs T., et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015;35:1715–1721.
24. Salem R., Gordon A.C., Mouli S., et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;151:1155–1163.
25. Pitton M.B., Kloeckner R., Ruckes C., et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:352–360.
26. Salem R., Gilbertsen M., Butt Z., et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1358–1365.
27. Llado L., Virgili J., Figueras J., et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization. *Cancer* 2000;88:50–57.
28. Raoul J.L., Sangro B., Forner A., et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–220.
29. Tawada A., Chiba T., Ooka Y., et al. Efficacy of transarterial chemoembolization targeting portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2014;34:4213–4238
30. Liu L., Zhang C., Zhao Y., et al. Transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: prognostic factors in a single-center study of 188 patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:194278.
31. Takayasu K. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: recent progression and perspective. *Oncology* 2011;81:105–110.
32. Mazzaferro V., Sposito C., Bhoori S., et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826–1837.
33. Kim D.Y., Han K.H. Transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma: optimization of selecting treatment modality. *Hepatol Int.* 2016;10:883–892.
34. Shindoh J., Tzeng C.W., Aloia T.A. et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2493–2500.
35. Garlipp B., de Baere T., Damm R. et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014;59:1864–1873.
36. Kollmann D., Selzner N., Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402:863-871.

Bölüm 47

HEPATOSELÜLER KARSİNOM TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİNİN YERİ

Taylan BÜKÜLMEZ¹

GİRİŞ*

Hepatobiliyer maligniteler; hepatoselüler karsinom, safra kesesi kanseri, intrahepatik kolanjiyokarsinom, ekstrahepatik kolanjiyokarsinom ve nadir görülen sarkom ve hepatoblastomu içermektedir.⁽¹⁾ 2008'de karaciğer kanserinden kaynaklanan tahmini 696.000 ölüm yaşandı.⁽²⁾ Karaciğer kanseri 2008'de dünya genelinde toplam ölümün % 1,2'sine neden oldu. Erkek kadın cinsiyet oranı yaklaşık 2.2 ile 1 idi.⁽³⁾ Doğu Asya, orta Afrika ve batı Afrika'da yaşayan insanlar, gelişmiş ülkelerde yaşayanlardan daha fazla karaciğer kanseri insidansına sahiptir.⁽⁴⁾

Karaciğer kanseri hastaları, kronik karaciğer hastalığına bağlı semptomlar dışında genellikle asemptomatiktir. Klinik semptomlar ilerlemiş hastalıklarla ilişkilidir; prognoz kötüdür 5 yıllık sağkalım %0 ile %10 arasındadır. Beş hastanın sadece birinde küratif rezeksiyon şansı vardır.^(5,6) A-fetoprotein(AFP) ve ultrasonografi ile tarama programlarının uygulanması, cerrahi tekniğin iyileştirilmesi ve karaciğer nakli ile, rezeksiyon oranı% 30 ile% 50'ye yükseltilebilir.^(7,8) Hepatobiliyer malignitelerin primer tedavisi cerrahi rezeksiyon olarak kalmaya devam etse de çoğu hastada tanı sırasında inoperabl veya rezeke edilemeyen bir hastalık vardır. Rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalarda, transplantasyon, kemoembolizasyon, lokal ablasyon, sistemik kemoterapi ve moleküler hedef tedavisi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.

ANATOMİ*

Karaciğer insandaki en büyük solid organdır. Falsiform ligament ile ayrılan sol ve sağ loblara bölünür. Cerrahın, rezeke edilebilirliği belirlemek için preoperatif olarak bir tümörün hepatik vasküler sistemle olan ilişkisini anlaması gerekir.

¹ Uzman Doktor, SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, tylnbklmz@gmail.com

ron-alfadan oluşan intravenöz kemoterapi ile tedavi edilen 50 hastayı rapor etmişlerdir. Kısmi yanıt% 26 (13/50) idi ve dört hasta patolojik tam remisyona sağlandı. Louafi ve ark.⁽¹¹⁰⁾, gemsitabin ve oksaliplatin ile tedavi edilmiş 34 ileri HCC hastası bildirmiştir. Hastalık kontrol oranı% 76 idi. Ortanca progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri sırasıyla 6.3 ay ve 11.5 aydı.

MOLEKÜLER HEDEF TEDAVİ

Moleküler biyolojideki son gelişmeler, biyolojik tedavilerin antitümör etkisinin mekanizmaları ile güçlü bir ilişki içerdiği düşünülen birçok sitokinlerin yapılarını ve işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Daha önce ciddi fetal malformasyonlarla ilişkili bir yatıştırıcı olan talidomidin, HCC tedavisinde sınırlı bir değeri vardır.^(111, 112) Epidermal büyüme faktörü reseptörüne ve vasküler endotel büyüme faktörüne moleküler hedefli tedavi, HCC'nin tümör büyümesini inhibe etme potansiyelini göstermiştir.⁽¹¹³⁾ Sorafenib'in randomize çalışması medyan genel sağkalımda (10.7 ve 7.9 ay) ve radyolojik progresyona kadar geçen medyan sürenin (5.5 ile 2.8 ay) istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir.⁽¹¹⁴⁾

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI VE ÖLÜM SEBEPLERİ*

Tedavi sonrası HCC'nin hayatta kalması klinik evreye ve karaciğer fonksiyonuna bağlıdır. Parsiyel hepatektomi sonrası rezeke edilebilen HCC'de beş yıllık sağkalım, evre I hastalarda% 50 ile % 73, evre II hastalarda% 30 ile % 56, evre III hastalarda% 10 ile % 29 ve evre IV hastalarda% 10'dur.^(115, 116) Rezeke edilebilen HCC'li hastalar için 5 yıllık sağkalım genellikle <% 10'dur.⁽¹¹⁷⁾ Rezeksiyon sonrası başarısızlığın ana nedeni karaciğerde tümör nüksü; Bu gözlem hala yalnız TACE uygulanan hastalar için geçerlidir. İleri evre HCC'de ekstrahepatik metastazlar, intrahepatik hastalığın lokal tedavisinde iyileşmelere bağlı olarak son yıllarda daha yaygın hale gelmiştir.^(118, 119)

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, radyoterapi

KAYNAKÇA

1. Cance WG, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: improved survival of surgically resected patients, 1985–1996. *Cancer*2000;88:912–920.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*2010;127:2893.
3. The WHO disease and injury country estimates for 2008. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html.
4. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : S5–S16.
5. Lin TY, Lee CS, Chen KM, et al. Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver: a 31-year experience. *Br J Surg* 1987;74:839–842.

6. Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1990;107:511–520.
7. Sasaki Y, Imaoka S, Nakano H, et al. Indications for hepatectomy for hepatocellular carcinoma: what stage of the disease is the best indication for surgery? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:14–17.
8. Sotiropoulos GC, Lang H, Frilling A, et al. Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2006;53:322–329.
9. Takayasu K, Okuda K. *Imaging in liver disease*. New York: Oxford University Press, 1997.
10. Hori M, Murakami T, Kim T, et al. Sensitivity of double-phase helical CT during arterial portography for detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:861–867.
11. Kim T, Murakami T, Takahashi S, et al. Optimal phases of dynamic CT for detecting hepatocellular carcinoma: evaluation of unenhanced and triple-phase images. *Abdom Imaging* 1999;24:473–480.
12. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007 ;132:2557.
13. Parkin DM, Pisani D, Ferlay J. Global cancer statics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33.
14. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*2006;15:1198–1203.
15. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;318:1129.
16. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168–174.
17. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997;26:521–526.
18. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S294–S308.
19. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, et al. Trends in primary liver cancer. *Lancet*1998;351:214–215.
20. Haverkos HW. Viruses, chemicals and co-carcinogenesis. *Oncogene* 2004;23:6492–6499.
21. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S87–S96.
22. Jackson PE, Groopman JD. Aflatoxin and liver cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:545–555.
23. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:674–682.
24. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647–651.
25. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*1997;336:1855–1859.
26. Benvegna L, Alberti A. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996;41:49S–55S.
27. Camma C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593–602.
28. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
29. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1005.

30. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251.
31. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020.
32. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
33. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330–335.
34. Lee CS, Sung JL, Hwang LY, et al. Surgical treatment of 109 patients with symptomatic and asymptomatic hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1986;99:481–490.
35. Vallis KA, Benjamin IS, Munro AJ, et al. External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: role and tolerability. *Radiother Oncol* 1996;41:61–66.
36. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159–1164.
37. Buti M, Sanchez F, Cotrina M, et al. Quantitative hepatitis B virus DNA testing for the early prediction of the maintenance of response during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2001;183:1277–1280.
38. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025–1033.
39. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:15–20.
40. Takamori R, Wong LL, Dang C, et al. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl* 2000;6:67–72.
41. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001;35:254–258.
42. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma—a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996;25:334–338.
43. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, et al. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging* 2000;25:246–250.
44. Dusenbery D, Ferris JV, Thaete FL, et al. Percutaneous ultrasound-guided needle biopsy of hepatic mass lesions using a cytohistologic approach. Comparison of two needle types. *Am J Clin Pathol* 1995;104:583–587.
45. Maturen KE, Nghiem HV, Marrero JA, et al. Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1184–1187.
46. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdom Imaging* 1999;24:47–55.
47. Ishiguchi T, Shimamoto K, Fukatsu H, et al. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1996;12:164–169.
48. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000 ; 216:698–703.
49. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York: Springer, 2009.
50. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–928.
51. Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG, et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997;26:877–883.
52. Carceller A, Blanchard H, Champagne J, et al. Surgical resection and chemotherapy improve survival rate for patients with hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2001;36:755–759.
53. Jung SE, Kim KH, Kim MY, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with hepatoblastoma. *World J Surg* 2001;25:126–130.
54. Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgical outcome in cirrhotic patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000 ; 47 : 204–210.

55. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:419–426.
56. Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*2000;89:500–507.
57. Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Virologic and biochemical changes and prognosis after liver resection for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2001;18:26–33.
58. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996 ;111:1018–1022.
59. Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer*1999;86:1151–1158.
60. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
61. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1274–1280.
62. Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145–151.
63. Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 1998;2:21–27.
64. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol*1999;10(Suppl 4):308–311.
65. Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez Gonzalez D, et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*2003;27:173–179.
66. Ferrari FS, Stella A, Gambacorta D, et al. Treatment of large hepatocellular carcinoma: comparison between techniques and long term results. *Radiol Med (Torino)* 2004;108:356–371.
67. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
68. Meloni F, Lazzaroni S, Livraghi T. Percutaneous ethanol injection: single session treatment. *Eur J Ultrasound*2001;13:107–115.
69. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
70. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
71. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound*2001;13:159–166.
72. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
73. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med* 1995;332:1256–1261.
74. Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990 ; 11 : 181–184.
75. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
76. Chuang VP, Wallace S. Chemoembolization: transcatheter management of neoplasms. *JAMA* 1981 ; 245 : 1151–1152.
77. Dhir V, Swaroop VS, Mohandas KM, et al. Combination chemotherapy and radiation for palliation of hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992;15:304–307.

78. Friedman MA, Volberding PA, Cassidy MJ, et al. Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial adriamycin and 5-fluorouracil combined with whole-liver irradiation: a Northern California Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep*1979;63:1885–1888.
79. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML, et al. Conformal irradiation for hepatobiliary malignancies. *Ann Oncol* 10(Suppl 4):221–225.
80. Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, et al. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:10–18.
81. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006;106:1653–1663.
82. Lin CS, Jen YM, Chiu SY, et al. Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*2006;36:212–217.
83. Yamada K, Soejima T, Sugimoto K, et al. Pilot study of local radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:147–152.
84. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol*2000;18:2210–2218.
85. Order SE, Stillwagon GB, Klein JL, et al. Iodine 131 antiferritin, a new treatment modality in hepatoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol*1985;3:1573–1582.
86. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, et al. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: a Radiation Therapy Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1223–1229.
87. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1331–1335.
88. McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, et al. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998;16:2246–2252.
89. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:156–162.
90. Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:426–434.
91. Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*1995;19:31–34.
92. Guo WJ, Yu EX. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and irradiation for large hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2000;73:1091–1097.
93. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML, et al. Conformal irradiation for hepatobiliary malignancies. *Ann Oncol* 10(Suppl 4):221
94. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML, et al. Conformal irradiation for hepatobiliary malignancies. *Ann Oncol* 10(Suppl 4):225.
95. Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:2184–2189.
96. Son SH, Choi BO, Ryu MR, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose–volume parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1073–1080.
97. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:735–742.
98. Aruga T, Itami J, Aruga M, et al. Target volume definition for upper abdominal irradiation using CT scans obtained during inhale and exhale phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:465–469.

99. Ohara K, Okumura T, Akisada M, et al. Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1989;17:853–857.
100. Balter JM, Lam KL, McGinn CJ, et al. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:939–943.
101. Shimizu S, Shirato H, Xo B, et al. Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol*1999;50:367–370.
102. Fuss M, Salter BJ, Herman TS, et al. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potential of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology*2004;127:S206–S217.
103. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2003;27:30–35.
104. Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, et al. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer* 1993;72:3593–5598.
105. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases. *Cancer* 1994;73:2259–2267.
106. Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:660.
107. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997 ; 27:321–324.
108. Yang TS, Lin YC, Chen JS, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*2000;89:750–756.
109. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*1999;5:1676–1681
110. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer* 2007;109:1384.
111. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide. *Am J Clin Oncol*2000;23:319–321.
112. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer* 2005;103:749–755.
113. Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma . *Cancer*2008;112:250.
114. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378.
115. Dohmen K, Shirahama M, Onohara S, et al. Differences in survival based on the type of follow-up for the detection of hepatocellular carcinoma: an analysis of 547 patients. *Hepatol Res* 2000;18:110–121.
116. Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J Clin Oncol*2001;19:3037–3044.
117. Nakamura H, Mitani T, Murakami T, et al. Five-year survival after transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*1994;33(Suppl):S89–S92.
118. Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:435–442.
119. Seong J, Keum KC, Han KH, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:393–397.

Bölüm 48

İLERİ EVRE HEPATOSELLÜLER KANSERDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ

Şahin LAÇİN

GİRİŞ

Hepatosellüler kanser dünyada en sık görülen kanser çeşitleri arasında altıncı sırada bulunmaktadır ve yıllık 854 bin vaka görülmektedir. Kötü seyirli hastalığa bağlı ölüm oranları yüksek olmakta olup ölüm sıklığı açısından dördüncü sırada bulunmaktadır, dünyada yıllık tahmini ölüm oranı 810 bin civarındadır.¹ Hepatosellüler kanser erkeklerde daha sık görülmekte olup, hastaların tanı yaş ortalaması bölgesel farklılık göstermektedir.² Coğrafik bölge olarak bakıldığında hepatosellüler kanserin en sık görüldüğü ve buna bağlı ölümlerin en fazla yaşandığı bölge Doğu Asya'dır.³ Bölgesel görülme sıklığında ayrışmanın ana nedeni hastalığın oluşumuna neden olan risk faktörlerinde görülen farklılıklardır. Hepatosellüler kanser risk faktörleri arasında ilk sırada viral enfeksiyonlar gelir, bunlar sırasıyla hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarıdır. Diğer risk faktörleri toksinler (alkol, aflatoksin ve tütün), insülin direnci, diyabet, şişmanlık, NAFLD (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı), NASH (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer iltihabı), depo hastalıkları (Glikojen depo hastalığı, tirozinemi), Porfiri kutanea tarda, otoimmün hepatit, aşırı demir yükü (Hemokromatozis) ve Alfa-1 Anti-tripsin eksikliği gibi. Hepatosellüler kanser tedavisinin tedavi seçenekleri hastalığın evresi, rezeksiyon olanağı ve karaciğer fonksiyon durumuna göre farklılık arz etmektedir. Karaciğer kanseri için birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır, bunlar karaciğer nakli, ablasyon tedavileri (Radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon, perkütan etanol veya asetik asit ablasyon), embolizasyonlar (TAKE, TARE), kemoterapi ajanları, tirzoin kinaz inhibitörleri (Sorafenib, regorafenib, cabozantinib, lenvatinib), anti-VEGF, anti-VEGFR, ve radyoterapi gibi seçeneklerdir.

Hepatosellüler kanserde tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde hastalık evresi en önemli faktördür ve evrelemede diğer kanser çeşitlerinde olduğu gibi AJCC

tedavisinde elde ettiği avantajlar kullanımını desteklese de genel sağkalım avantajı sağlayamadığından ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hepatosellüler kanser tedavisinde bir diğer seçenek oksaliplatin ile kapasitabin kombinasyon tedavisidir. Bu kombinasyon 50 hastalık seri ile bir faz 2 çalışmada değerlendirildi. Bu çalışmada kombinasyonla hastaların çoğunda stabil hastalık elde edildi, sadece 3 hastada kısmi yanıt saptandı (%6).³⁷ Objektif yanıt oranı düşük olsa da genel popülasyonda elde edilen hastalık kontrol oranının yüksek olması nedeniyle daha geniş vaka serilerinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Kemoterapinin hepatosellüler kanser tedavisinde etkinliği ılımlı olarak kabul edilir, fayda süresi ise sınırlıdır. Bugüne kadar yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda kemoterapi ajanları arasında diğerlerine üstünlük sağlamış bir ajan bulunamadı. Son dönemlerin standart tedavisi hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapi ajanları hepatosellüler kanser tedavisinde etkin ajanlar olarak yerini aldı. Bu yeni ajanların sağlamış oldukları sağkalım avantajı kemoterapilerin daha sonraki basamaklara kaymasına neden olmuştur. Ancak yeni nesil tedavi seçeneklerinin maliyetinin yüksek olması ve ulaşım zorlukları nedeniyle, kemoterapiler dönemsel olarak ön plana çıkabiliyor.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler kanser, kemoterapi, AFP, doksorubisin, sorafenib,

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
2. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA oncology* 2017; **3**(12): 1683-91.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; **61**(2): 69-90.
4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 2010; **17**(6): 1471-4.
5. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*; 1999: © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1999. p. 329-38.
6. Olweny CL, Toya T, Katongole-Mbidde E, Mugerwa J, Kyalwazi SK, Cohen H. Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer* 1975; **36**(4): 1250-7.
7. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; **304**(19): 2154-60.
8. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). American Society of Clinical Oncology; 2016.

9. Dunk AA, Scott SC, Johnson PJ, et al. Mitozantrone as single agent therapy in hepatocellular carcinoma. A phase II study. *J Hepatol* 1985; **1**(4): 395-404.
10. Friedman MA. Primary hepatocellular cancer--present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; **9**(12): 1841-50.
11. Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 1988; **15**(1): 1-31.
12. Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995; **52**(6): 487-91.
13. Tetef M, Doroshov J, Akman S, et al. 5-Fluorouracil and high-dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer Invest* 1995; **13**(5): 460-3.
14. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochemical pharmacology* 1998; **55**(7): 1091-7.
15. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; **34**(8): 1274-81.
16. Twelves C, Glynn-Jones R, Cassidy J, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999; **5**(7): 1696-702.
17. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; **101**(3): 578-86.
18. Brandi G, de Rosa F, Agostini V, et al. Metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Oncologist* 2013; **18**(12): 1256-7.
19. Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; **30**(3): 655.
20. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; **89**(4): 750-6.
21. Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; **94**(12): 3186-91.
22. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, Lorenz M, Manns M. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatology* 2001; **48**(39): 783-9.
23. O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; **91**(1): 101-5.
24. Boige V, Taieb J, Hebbar M, et al. Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level. *Eur J Cancer* 2006; **42**(4): 456-9.
25. Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; **54**(5): 385-90.
26. Boucher E, Corbinais S, Brissot P, Boudjema K, Raoul JL. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; **50**(4): 305-8.
27. Park SH, Lee Y, Han SH, et al. Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2006; **6**: 3.
28. Shim JH, Park JW, Nam BH, Lee WJ, Kim CM. Efficacy of combination chemotherapy with capecitabine plus cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; **63**(3): 459-67.
29. Lee JO, Lee KW, Oh DY, et al. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; **20**(8): 1402-7.
30. Parikh PM, Fuloria J, Babu G, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 2005; **26**(3): 115-8.

31. Chia WK, Ong S, Toh HC, et al. Phase II trial of gemcitabine in combination with cisplatin in inoperable or advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 2008; **37**(7): 554-8.
32. Lombardi G, Zustovich F, Farinati F, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011; **117**(1): 125-33.
33. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 2007; **109**(7): 1384-90.
34. Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, et al. Gemcitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma pre-treated with sorafenib. *Med Oncol* 2012; **29**(4): 2793-9.
35. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGE0 study. *J Hepatol* 2013; **58**(1): 81-8.
36. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013; **31**(28): 3501-8.
37. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer* 2007; **97**(7): 862-7.

Bölüm 49

İLERİ EVRE HEPATOSELÜLER KANSERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Büşra NİĞDELİOĞLU

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HCC) agresif bir tümör ve dünya çapında altıncı en yaygın kanser türüdür. Cerrahi, lokal hastalık için altın standart tedavidir ve sıklıkla radyofrekans ablasyon veya transarterial kemoembolizasyonla tamamlanır. İlerlemiş hastalıkta, tedavi seçenekleri sınırlıdır ve nüks ve metastaz yaygındır. Dokso-rubisin ve sisplatin gibi sitotoksik ilaçlarla yapılan sistemik terapi, düşük objektif yanıt oranlarına (tipik olarak $< 10\%$) ve hatta uygulandığında bir buluş olarak kabul edilen oral kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib bile, bir yıldan daha uzun bir süre boyunca medyan sağkalımını uzatır. Sorafenib trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotel büyüme faktörü, c-KIT ve hızla hızlandırılmış fibrosarkom sinyalleri ve yeni bir hedeflenmiş ilaç sınıfına aittir. Son yıllarda ileri evre HCC için standart tedavi olmuştur. Bugüne kadar, başka hiçbir ajanın klinik ortamda sorafenib'den daha etkili olduğu gösterilmemiştir, bu da bu önemli klinik zorluğu gidermek için devam eden araştırmalara olan ihtiyacı vurgulamaktadır. HCC'de Mortalite oranının yüksek olmasının ana nedenleri, gelişmiş HCC hastaları için teşhis yöntemleri ve sınırlı tedavi seçenekleridir. Çalışmalar, HCC için moleküler hedefli tedavide son gelişmelere odaklanmaktadır. HCC hastaları için tedavi seçeneklerinden bazıları cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu (LTx), radyofrekans ablasyonu (RFA), transarterial kemoembolizasyon (TACE) ve sorafenib'i içerir. Cerrahinin 5 yıllık sağkalım oranı% 70'tir, ancak ne yazık ki tanı anında hastaların sadece% 10-30'u bu seçenek için uygundur. Ameliyat sonrası en büyük risk nükstür. Erken HCC'li hastalarda 5 yıllık nüks oranı cerrahi sonrası yaklaşık% 68'dir (1)

nedenle, küçük molekülü TKI erlotinib ve anti-EGFR monoklonal antikör setoksımab gibi EGFR'yi inhibe eden ajanların araştırılmasına yol açmıştır.

ERLOTİNİB

EGFR / HER1'e özgüllüğü olan küçük bir molekülü TKI olan erlotinib (Tarceva) üzerinde yapılan faz 2 çalışmaların birinde, yarısı daha önce sitotoksik kemoterapi almış, rezektabl veya metastatik HCC'li 38 hastanın bir çalışmasında, EGFR ekspresyonu yüzde 88 olarak bulundu [81]. On iki hasta (yüzde 32) altı ayda progresyonsuzken, üçünde sırasıyla 2, 10 ve 11 ay süren radyografik parsiyel bir cevap vardı. Kohortun ortanca sağkalımı 13 aydı. İkinci bir çalışma, daha önce tedavi edilmeyen ve tekrar tedavi edilemeyen HCC'si olan ve günde 150 mg monoterapi alan erlotinib alan 40 hastayı içermektedir [82]. Objektif bir yanıt yoktu, fakat 17'si 16 haftalık sürekli tedavi ile stabil bir hastalığa ulaştı. Ortanca genel sağkalım 11 aydı. Diğer reseptör TKI'lerle ek çalışmalar devam etmektedir.

SETUKSİMAB

Setuksımab (Erbix), hem tümörün hem de normal hücrelerin EGFR'sine bağlanan, ligand bağlanmasını yarışmalı şekilde engelleyen ve reseptör dimerizasyonunu ve içselleşmesini indükleyen bir monoklonal antikördür. Erken sonuçlar, setuksımab için GEMOX ile kombinasyon halinde aktivite göstermektedir [83]. Kısmi yanıt ve toplam hastalık kontrol oranı (kısmi cevap artı stabil hastalık) yüzde 65'tir. Tedavi sadece bir derece 4 toksisite (trombositopeni) ve hiçbir derece 5 toksisite olmadan iyi tolere edildi. Derece 2 ve 3 nörotoksisite sırasıyla hastaların yüzde 16 ve 5'inde meydana geldi.

SONUÇ

İlerlemiş HCC hastalarında HCC tedavisi için yeni terapötik seçeneklere ihtiyaç vardır. . En uygun tedavi kombinasyonunu belirlemek için adjuvan, neoadjuvan veya metastatik ortamlarda hedefe yönelik tedavinin rolünü değerlendirmek için de birçok çalışma devam etmektedir.

REFERANSLAR

1. Gish RG, Finn RS, Marrero JA. Extending survival with the use of targeted therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013;9:1-24
2. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27:321.
3. Mukozu T, Nagai H, Matsui D, Kanekawa T, Sumino Y. Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*. 2013;33:1013-1021
4. Li XM, Tang ZY, Zhou G, Lui YK, Ye SL. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*: CR. 1998;17:13-17

5. [11] Zhou J, Tang ZY, Fan J, Wu ZQ, Li XM, Liu YK, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2000;126:57-61
6. [12] Guo JH, Zhu X, Li XT, Yang RJ. Impact of serum vascular endothelial growth factor on prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Chinese Journal of Cancer Research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2012;24:36-43. DOI: 10.1007/s11670-012-0036-8
7. [13] Wei T, Zhang LN, Lv Y, Ma XY, Zhi L, Liu C, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2014;5:10307-10317. DOI: 10.18632/oncotarget.2537
8. Zheng N, Wei W, Wang Z. Emerging roles of FGF signaling in hepatocellular carcinoma. *Translational Cancer Research*. 2016;5:1-6
9. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:965.
10. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4293.
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378.
12. Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010; 15:85.
13. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:25.
14. Raoul J, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: a subanalysis from the SHARP trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:234s.
15. Huynh H, Chow KH, Soo KC, Toh HC, Choo SP, Foo KF, et al. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13:1371-1380. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00364.x
16. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16:1344-1354. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00198-9
17. Sanoff HK, Chang Y, Lund JL, et al. Sorafenib Effectiveness in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist* 2016; 21:1113.
18. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57:821.
19. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al. Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:622.
20. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67:999.
21. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3517.
22. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4067.
23. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:172.

24. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014; 61:318.
25. Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:319.
26. Bettinger D, Schultheiss M, Knüppel E, et al. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56:789.
27. Pinter M, Sieghart W, Hucke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:949.
28. Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18:2290.
29. Personeni N, Rimassa L, Pressiani T, et al. Molecular determinants of outcome in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139:1179.
30. Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, et al. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57:1407.
31. Scartozzi M, Faloppi L, Svegliati Baroni G, et al. VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: the ALICE-1 study. *Int J Cancer* 2014; 135:1247.
32. Reiss KA, Yu S, Mamtani R, et al. Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:3575.
33. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012; 82:119.
34. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217.
35. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4:40.
36. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009; 14:70.
37. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012; 66:675.
38. Raoul JL, Bruix J, Greden TF, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol* 2012; 56:1080.
39. Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S, et al. Efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol* 2014; 49:932.
40. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JE, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18:45.
41. Staufer K, Fischer L, Seegers B, et al. High toxicity of sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int* 2012; 25:1158.
42. Kim R, El-Gazzaz G, Tan A, et al. Safety and feasibility of using sorafenib in recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Oncology* 2010; 79:62.
43. Zavaglia C, Airolidi A, Mancuso A, et al. Adverse events affect sorafenib efficacy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: experience at a single center and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:180.
44. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S, et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res* 2012; 42:879.
45. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304:2154.
46. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance) (abstract). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 192). <http://meetinglibrary.asco.org/content/159480-173> (Accessed on February 05, 2016).

47. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52:512.
48. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1163.
49. Sun W, Sohal D, Haller DG, Mykulowycz K, Rosen M, Soulen MC, et al. Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2011;117:3187-3192. DOI: 10.1002/cncr.25889
50. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, Gurtler J, Sun W, Schwartz JD, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19:6614-6623. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-1442
51. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2017;81:17-25. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.001
52. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31:4067-4075. DOI: 10.1200/jco.2012.45.8372
53. Toh HC, Chen PJ, Carr BI, Knox JJ, Gill S, Ansell P, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2013;119:380-387. DOI: 10.1002/cncr.27758
54. Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33:172-179. DOI: 10.1200/jco.2013.54.3298
55. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2013;49:3412-3419. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.028
56. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389:56-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32453-9
57. Tai WM, Yong WP, Lim C, Low LS, Tham CK, Koh TS, et al. A phase Ib study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in combination with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;27:2210-2215. DOI: 10.1093/annonc/mdx060
58. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1972-1983. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.008
59. Huynh H, Chow KH, Soo KC, Toh HC, Choo SP, Foo KF, et al. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13:1371-1380. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00364.x
60. Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2011;117:5094- 5102. DOI: 10.1002/cncr.26165
61. Kelley RK, Nimeiri HS, Munster PN, Vergo MT, Huang Y, Li CM, et al. Temsirolimus combined with sorafenib in hepatocellular carcinoma: A phase I dose-finding trial with pharmacokinetic

- and biomarker correlates. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24:1900-1907. DOI: 10.1093/annonc/mdt109
62. Knox JJ, Qin R, Strosberg JR, Tan B, Kaubisch A, El-Khoueiry AB, et al. A phase II trial of bevacizumab plus temsirolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Investigational New Drugs*. 2015;33:241-246. DOI: 10.1007/s10637-014-0169-3
 63. Suzuki K, Hayashi N, Yamada Y, Yoshihara H, Miyamoto Y, Ito Y, et al. Expression of the c-met protooncogene in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;20:1231-1236
 64. Yau TCC, Lencioni R, Sukeepaisarnjaroen W, Chao Y, Yen CJ, Lausontornsiri W, et al. A phase I/II multicenter study of single-agent foretinib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23:2405-2413. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1789
 65. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14:55-63. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70490-4
 66. Pievsky D, Pysopoulos N. Profile of tivantinib and its potential in the treatment of hepatocellular carcinoma: The evidence to date. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016;3:69-76. DOI: 10.2147/jhc.s106072
 67. Zhang B, Finn RS. Personalized clinical trials in hepatocellular carcinoma based on biomarker selection. *Liver Cancer*. 2016;5:221-232. DOI: 10.1159/000367763
 68. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:54.
 69. Abou-Alfa GK, Mollon P, Meyer T, et al: Quality-adjusted life years accrued with cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the CELESTIAL trial. 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 207. Presented January 18, 2019.
 70. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [ARTICLES] VOLUME 19, ISSUE 7, P940-952, JULY 01, 2018
 71. *J Hepatol*. 2019 Sep;71(3):543-552. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.014. Epub 2019 Jun 7. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis
 72. Huether A, Höpfner M, Sutter AP, et al. Erlotinib induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular cancer cells and enhances chemosensitivity towards cytostatics. *J Hepatol* 2005; 43:661.
 73. Hung WC, Chuang LY, Tsai JH, Chang CC. Effects of epidermal growth factor on growth control and signal transduction pathways in different human hepatoma cell lines. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 30:319.
 74. Yamaguchi K, Carr BI, Nalesnik MA. Concomitant and isolated expression of TGF-alpha and EGF-R in human hepatoma cells supports the hypothesis of autocrine, paracrine, and endocrine growth of human hepatoma. *J Surg Oncol* 1995; 58:240.
 75. Miyaki M, Sato C, Sakai K, et al. Malignant transformation and EGFR activation of immortalized mouse liver epithelial cells caused by HBV enhancer-X from a human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85:518.
 76. Schiffer E, Housset C, Cacheux W, et al. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41:307.
 77. Höpfner M, Sutter AP, Huether A, et al. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41:1008.
 78. Wu BW, Wu Y, Wang JL, et al. Study on the mechanism of epidermal growth factor-induced proliferation of hepatoma cells. *World J Gastroenterol* 2003; 9:271.
 79. Ito Y, Takeda T, Sakon M, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001; 84:1377.
 80. Thomas MB, Abbruzzese JL. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:8093.

81. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6657.
82. Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110:1059.
83. Louafi S, et al. Gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) and cetuximab for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC): results of the phase II study ERGO (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:221s.

Bölüm 50

HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA İMMÜNÖTERAPİ' NİN YERİ

Tülay Kuş¹

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HCC), Dünya' da kanser ilişkili ölümden üçüncü sırada yer alır ve en mortal kanserlerden biridir (1,2). Etiyolojisi çeşitlilik göstermekle birlikte, başta Hepatit B ve Hepatit C olmak üzere kronik enfeksiyonlar %80 oranında sorumlu tutulmaktadır (3). Kronik hepatit nedeni ile takip ve tarama programında olan hastalar dışındaki popülasyonda, sıklıkla küratif olmayan lokal-ileri ve metastatik evrelerde karşımıza çıkmaktadır. Konvansiyonel kemoterapilerin etkisiz olduğu HCC' da oral multi-tirozin kinaz inhibitörlerinden, ilk onay alan ajan olan sorafenib' in etkinliğinin değerlendirildiği iki faz III çalışma olan SHARP ve Asia-Pacific çalışmalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında, ortalama 3 aylık bir ortalama sağkalım avantajı elde edilebilmiştir (4,5). Bu durum yeni arayışları beraberinde getirmekle birlikte, birinci sırada diğer bir tirozin kinaz inhibitörü olan lenvatinib ile ortalama sağkalım 13.6 aya çıkmış ve 3 aylık ek bir sağkalım avantajı elde edilebilmiştir (6). İkinci sırada ise, diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden regorafenib, cabozantinib ve anti-vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ajan olan ramucirumab ile plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama 2 aylık bir sağkalım avantajı elde edilebilmiştir (8.5-10.6 ortalama sağkalım) (7,8). Bu bağlamda, zaten zemininde sıklıkla kronik enfeksiyon ve inflamasyon olan, doğal terotejenik yapısı olduğu bilinen ve spontan regresyonların izlenebildiği ve bu bağlamda immünojenik yapısı olan HCC' da, daha uzun sağkalım avantajı beklentisi ile immünoterapilerin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır (9). Bu yazı ile programlı hücre ölümü-ligand 1 (PD-L1), programlı hücre ölümü 1 (PD-1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) gibi immün kontrol noktalarını hedef alan immünoterapi tedavilerinden yada immünoterapi ile kombinasyon tedavilerinden bahsedilecektir.

¹ Doç.Dr. Tülay Kuş, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, drtulaykus83@hotmail.com

CheckMate 040 çalışması, bir kolda nivolumab ile bir tirozin kinaz inhibitörü olan cabozantinib ve diğer kolda nivoluman+ipilimumab ile cabozantinib kombinasyonunun değerlendirildiği kollar eklenerek genişletilmiştir ve sonuçları beklenmektedir.

Atezolizumab+bevacizumab

Bir anti-PD-L1 ajan olan atezolizuman ile bir anti-VEGF antikoru olan bevacizumab' ın faz Ib çalışması Avrupa onkoloji konferansında 2018' de sunuldu (ESMO). Buna göre en çok hipertansiyon olmak üzere yönetilebilir bir toksisite ve %32 oranında diğer kombinasyonlara göre daha yüksek genel yanıt oranları, %66, 16 haftalık hastalık kontrol oranları izlendi ve faz III çalışması başladı (27).

Pembrolizumab+lenvatinib

Lenvatinib, VEGF-1,2, ve 3' ü hedefleyen aynı zamanda fibroblast büyüme faktör reseptörünü (FGFR)1-4, ve platelet kaynaklı büyüme faktör reseptör alfa, c-Kit ve RET protoonkogenini inhibe eden multi-kinaz bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve HCC' nin birinci sıra tedavisinde sorafenib ile birlikte onay almıştır. Bu bağlamda immünoterapi kombinasyon rejiminde tercih edilmiş ve pemprolizumab ile kombinasyonu faz 1 çalışmada değerlendirilmiştir. 4 haftalık yanıt oranları %42.4 ancak grad 3-4 toksisite oranlarının %60 gibi oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

Sonuçlar

1. İmmünoterapi monoterapi ya da kombinasyon rejimleri, HCC' un standart tedavileri olan tirozin kinaz inhibitörlerine üstünlük sağlayarak umut vaat edici sonuçlar göstermiştir. Ancak faz III çalışmalarının beklenmesine ihtiyaç vardır. En ideal kombinasyon tedavisi ön sonuçlarına göre atezolizumab bevacizumab kombinasyonu olarak görülmektedir.
2. Sorafenib sonrası progresyon gelişen hastalar için nivolumab monoterapisi FDA tarafından onaylanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, hepatosüler karsinom, sağkalım, kombinasyon rejimleri

KAYNAKÇA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.
2. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J Clin Oncol 2009;27:1485–1491.
3. El-Serag H. Epidemiology of viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2012;142:1264–1273.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:4.

5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34 Epub 2008 Dec 16.
6. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391:1163-1173.
7. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389:56-66.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379:54-63.
9. Huz JI, Melis M, Sarpel U. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumour hypoxia or a systemic inflammatory response. *HPB (Oxford)* 2012;14:500–505.
10. Immunotherapeutic Approaches to Hepatocellular Carcinoma Treatment Alexander G. Miamen a,b Haidong Dong b,c Lewis R.
11. Herkel J, Jagemann B, Wiegand C, et al. MHC Class II-Expressing Hepatocytes Function as Antigen-Presenting Cells and Activate Specific CD4 T Lymphocytes. *Hepatology* 2003;27:1079–1085.
12. Crispe IN, Giannandrea M, Klein I, et al. Wuensch: Cellular and molecular mechanisms of liver tolerance. 2006. *Immunologic Reviews*. Vol. 213:101–118.
13. Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 971–79.
14. Shi F, Shi M, Zeng Z, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011; 128: 887–96.
15. Zheng C, Zheng L, Yoo JK, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell* 2017; 169: 1342–56
16. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label,non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492–502.
17. Sangro B, Park J-W, Cruz CMD. A randomized, multicenter, phase 3 study of nivolumab vs sorafenib as first-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate-459. *J Clin Oncol* 2016;34.
18. Zhu AX, Finn RS, Cattan S. KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl 4S):abstr 209.
19. Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4071.
20. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013 Jul;59:81-8.
21. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19:1480-1492.
22. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378:1277-1290.
23. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36:773-779.
24. Kim R, Keam B, Hahn S, et al. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemot-

- herapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. 2019 May 11. pii: S1525-730430113-5.
25. Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4073.
 26. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4012).
 27. Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo B-Y, et al. LBA26 Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2018;29 (suppl_8).
 28. Ikeda M, Sung MW, Kudo M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4076.