

LOKAL İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE PALYATİF KEMOTERAPİ Palliative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer

H Şenol COŞKUN¹, Özlem ER¹, Fatih TANRIVERDİ², Mustafa ALTINBAŞ³,
Bülent ESER¹, Ali ÜNAL⁴, Mustafa ÇETİN¹

Özet

Amaç: Mide kanseri genellikle ileri evrede tanınmaktadır. İleri evre mide kanserinde kemoterapi sınırlı etkinliğe sahiptir.

Hastalar ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Hastanesinde palyatif kemoterapi uygulanan 96 ileri evre mide kanseri olgusu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastalardan 43'ü (%31.5) palyatif amaçlı cerrahi girişim geçirmişti (34 total gastrektomi, 9 subtotal gastrektomi). Hastaların 56'si adenokarsinom, 37'si taşlı yüzük hücreli karsinom ve 3'ü müsinöz adenokarsinomdu. Yirmi beş hasta (%26.0) 4 haftada bir 6 kür 5 fluorouracil (5-FU) 425 mg/m² 1-5 gün ve folinik asid 20 mg/m² 1-5 gün, (FUFU), 19 hasta (%19.8) altı ay süyle her hafta 5 FU 400 mg/m² (Haf FU), 41 hasta (%42.7) 6 haftada bir 6 kür 5 FU 600 mg/m² 1,8,29,36. gün, doksorubisin 30 mg/m² 1,29. gün ve mitomisin 10 mg/m² 1. gün (FAM) ve 11 hasta (%11.5) diğer kemoterapi rejimleri ile tedavi edildiler. Tüm hastalarda hesaplanan median progresyonsuz sağkalım 9.00±1.64ay (%95 GA 5.79-12.21) ve toplam yaşam süresi 12.00±3.13ay (%95 GA 5.87±18.13) olarak bulundu. İki yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %12.4 ve toplam yaşam oranı %20.8 olarak bulundu. Kemoterapi kolları arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktu. Palyatif cerrahi girişim geçiren hastalarda ilk yılda daha iyi progresyonsuz ve toplam sağkalım gözlenirken bu farkın sonradan kaybolduğu görüldü.

Sonuç: Metastatik mide kanserinde kemoterapi sınırlı etkinliğe sahiptir. Çalışmalar yeni ve daha etkili kemoterapi rejimleri bulma yönünde olmalıdır.

Abstract

Purpose: Gastric cancer is usually diagnosed in advanced stage. Chemotherapy has limited efficacy in advanced gastric cancer.

Patients and Method: Ninety-six advanced gastric cancer patients who had been given a palliative chemotherapy in Erciyes University Medical Faculty were evaluated retrospectively.

Results: Forty-three patients (44.8%) had palliative surgery (34 total gastrectomy, 9 subtotal gastrectomy), 56 had adenocarcinoma, 37 had signet ring cell carcinoma and 3 had mucinous adenocarcinoma. Twenty-five patients (26.0%) were treated with 5 fluorouracil (5-FU) 425 mg/m² for 5 days and folinic acid 20 mg/m² for 5 days every 4 week for 6 cycles (FUFU); 19 patients (19.8%) were given 5 FU 400 mg/m² every week during 6 months (Weekly FU); 41 patients (42.7%) were treated with 5 FU 600 mg/m² days 1,8,29,36, doxorubicin 30 mg/m² days 1,29 and mitomycin 10 mg/m² day 1 every 8 week for 6 cycles (FAM) and 11 patients (11.5%) had one of other chemotherapy protocols. Median progression free survival (PFS) in all patients was calculated as 9.0±1.64 months (95% CI 5.79-12.21) and overall survival (OS) was 12.0±3.13 months (95% CI 5.87-18.13). The two year PFS rate was 12.4% and OS rate was 20.8%. There was no statistically significant difference in terms of survival between chemotherapy regimens. PFS and OS seemed better in the first year in patients who had palliative surgery but this difference disappeared in the following years.

Conclusion: Chemotherapy regimens have limited activity in advanced gastric cancer. More effective chemotherapy regimens are therefore needed in the light of further investigations.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Mide kanseri, Sağkalım

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.¹, Dr.², Doç.Dr.³, Prof.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 7 Eylül 2002

Mide kanserinin küratif tedavisi erken evrede cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen hastaların üçte birinden daha azı cerrahiye uygun evrede tanınırlar. Lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta

kür sağlamak mümkün değildir. Bu evrede hastalar palyatif cerrahi rezeksiyon radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilirler. Lokal kontrole yönelik olan cerrahi tedavi metodları ve radyoterapi; tıkanıklık ve kanama gibi lokal komplikasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Mide kanserinde kemoterapi tek ve kombine tedaviler şeklinde sık olarak kullanılmıştır (1-3). Küçük gruplarda kombine tedavilerin iyi destek tedavisine göre sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Fakat geniş hasta gruplarında değerlendirme yetersizdir (4-6). İleri evre mide kanserinde seçilmiş hastalarda palyatif kemoterapi sağkalıma katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada sistemik kemoterapi alan hastalar retrospektif olarak analiz edildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Hastanesinde tedavi edilen 96 ileri evre mide kanseri hastası çalışmaya alınarak retrospektif olarak incelendi. Hastaların hiçbirinde uzak organ metastazı yoktu. Hastalardan 25'i fluorourasil (FU) ve folinik asit (FA) kombinasyonu (FUFA) ile, 19'u tek ajan FU haftalık olarak (Haf FU) ve 41'i FU, adriamisin ve mitomisin (FAM) kombinasyonu ve 11'i diğer kemoterapi rejimleri ile tedavi edildiler. En sık kullanılan 3 kemoterapi rejimi tablo I'de gösterilmiştir. Hastalara tüm kemoterapiler ortalama 3 kür (2-6) olarak uygulandı. Haftalık uygulama ortalama 12 hafta (4-28) uygulandı. Tedaviler tüm hastalara ilk basamak tedavi olarak

uygulandı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier testi ile yapıldı ve log rank testi ile karşılaştırıldı. P değeri 0.05 den küçük ise anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 96 hasta alındı. Yetmiş altı hasta erkek 20 hasta kadındı. Erkek kadın oranı 3.8'di. Hasta yaşları 28 ile 83 yıl arasında ve ortalama yaş 60 yıldı. Hastalardan 43'ü palyatif cerrahi rezeksiyon geçirmişti. Histolojik tip olarak 42 hasta adenokarsinom, ikisi müsinöz adenokarsinom ve 28'i taşlı yuzük hücreli karsinomdu. Doksan altı hastanın 23'ünde peritoneal tutulum vardı. Hasta özellikleri tablo II'de özetlenmiştir.

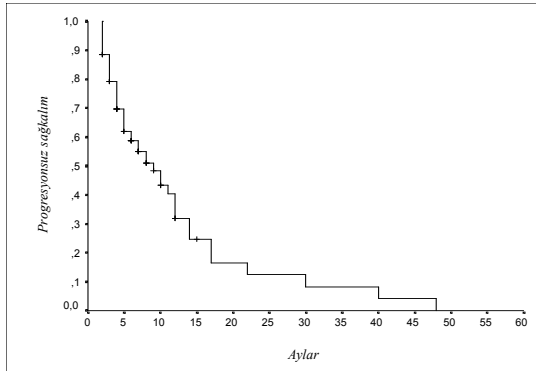
Tüm hastaların hesaplanan progresyonsuz sağkalım süresi ortalama 9.0 ± 1.64 ay (%95 GA 5.79-12.21), toplam yaşam süresi 12.0 ± 3.13 (%95 GA 5.87-18.13) olarak bulundu. İki yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %12.4, iki yıllık toplam sağkalım oranı %20.8 olarak hesaplandı (Şekil 1, 2). Tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 3, 4). Palyatif rezeksiyon geçiren hastalarda ilk yıl içindeki progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım oranları rezeksiyon yapılmayan hastalara göre daha yüksek iken daha sonra bu fark tersine dönmekte ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır (Şekil 5, 6). Rezeksiyon yapılan ve yapılmayan gruplarda da kemoterapi kolları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark ortaya konulamamıştır.

Tablo I. Tedavide kullanılan kemoterapi protokolleri ve hasta sayıları

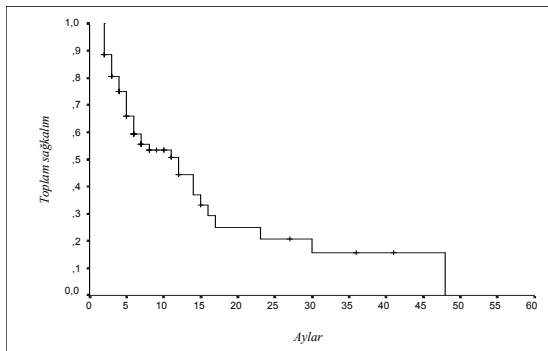
Kemoterpi rejimi	İlaçlar ve dozlar	n	%
FUFA	Fluorourasil 425 mg/m ² 1-5 gün Folinik asit 20 mg/m ² 1-5 gün 4 haftada bir	25	26.0
Haf FU	Fluorourasil 400 mg/m ² haftada bir 6 ay süreyle	19	19.8
FAM	Fluorourasil 600 mg/m ² 1, 8, 29, 36. gün Adriamisin 30 mg/m ² 1., 29. gün Mitomisin C 10 mg/m ² 8 haftada bir	41	42.7
Diğer	-	11	11.5

Tablo II. Hasta özellikleri

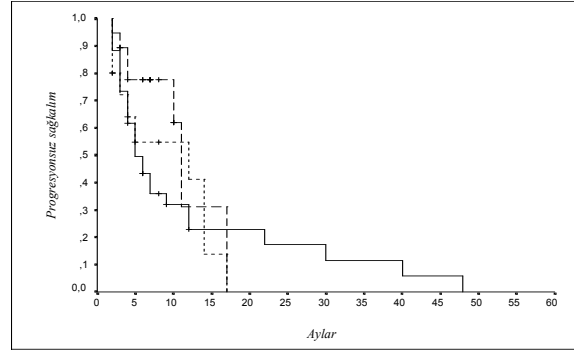
Özellikler	n
Hasta sayısı	96
Cinsiyet	
Erkek	76
Kadın	20
Yaş (median ve sınırlar)	60 (28-83)
Histopatoloji	
Adenokarsinom	42
Mucinöz adenokarsinom	2
Taşlı yüzük hücreli karsinom	28
Palyatif rezeksiyon	43
Subtotal	9
Total	34



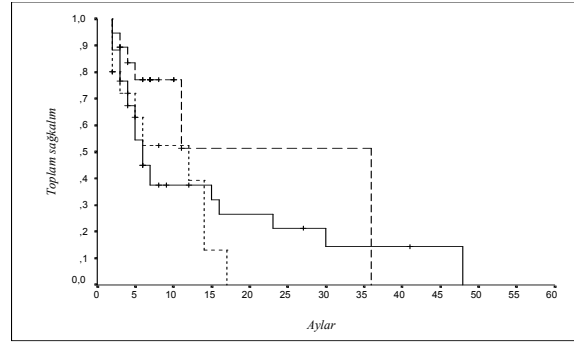
Şekil 1. Tüm hastaların Kaplan Meier eğrisinde progressyonsuz sağkalım eğrisi



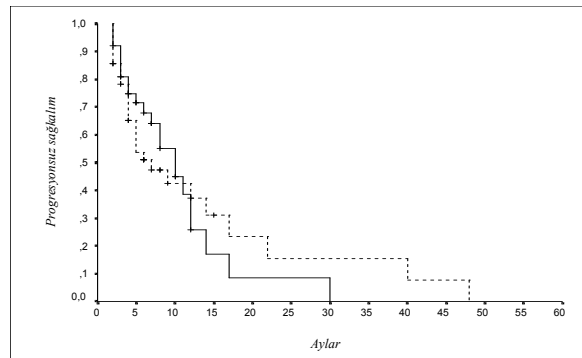
Şekil 2. Tüm hastaların Kaplan Meier eğrisinde toplam sağkalım eğrisi



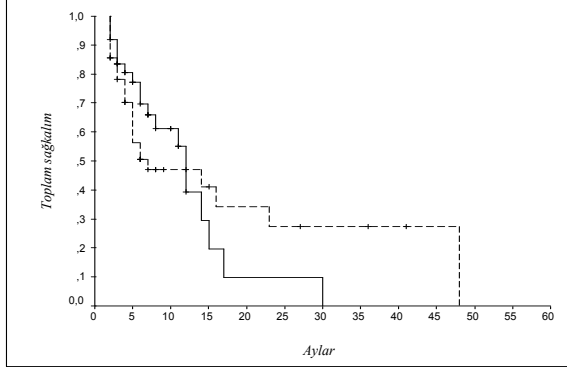
Şekil 3. Kemoterapi kollarına göre hastaların progressyonsuz sağkalım eğrileri. (--- FUFA, Haf FU, - FAM)



Şekil 4. Kemoterapi kollarına göre hastaların toplam sağkalım eğrileri. (--- FUFA, Haf FU, - FAM)



Şekil 5. Hastaların palyatif cerrahi durumuna göre progressyonsuz sağkalım eğrileri (..... Palyatif cerrahi yok, - Palyatif cerrahi var)



Şekil 6. Hastaların palyatif cerrahi durumuna göre toplam sağkalım eğrileri.

(..... Palyatif cerrahi yok, - Palyatif cerrahi var)

TARTIŞMA

İleri evre mide kanserinde kemoterapi, palyatif amaçlı olarak sık kullanılmaktadır. Bu evrede yine palyatif amaçlı olarak cerrahi rezeksiyonlar uygulamak ve radyoterapi yapmak mümkündür. Tüm tedavi yaklaşımlarının sağkalıma katkıları sınırlı olup ileri evre mide kanserinde kür elde etmek mümkün değildir (1-5).

İlk yıllarda sık denenen tek ajan tedavilerde yaygın olarak fluorourasil, mitomisin C, adriamisin ve diğer antrasiklin antibiyotikler, sisplatin kullanılmıştır. Tek ajan ile elde edilen cevap oranları %20 civarındadır. Tek ajanlı tedavilerin sağkalıma katkısı ile ilgili veri yoktur (3, 7).

Kombine tedaviler tek ajanlı tedavilerden daha iyi sonuçlar vermektedir. Kombine tedavilerde içerisinde tam cevap bildirilen yüksek cevap oranları yayınlanmıştır. Bu sonuçların her zaman doğrulanması mümkün olmamıştır. FU, mitomisin C ve Adriamisinden oluşan FAM kombinasyonu ilk kez 1980'li yıllarda kullanılmıştır. İlk raporda bildirilen cevap oranı %42'dir ve ortalama yaşam süresi 12 aydır. FAM ve benzeri kombine kemoterapilerin genel cevap oranları %30 civarındadır (8-10).

Daha sonraki yıllarda geliştirilen EAP (Etoposide,

adriamisin, sisplatin), ELF (Etoposide, leucovorin, FU), FAMTX (FU, adriamisin, metotreksat) gibi kombinasyonlar sık olarak kullanılmıştır (11-17). Bu kombinasyonlarda %50'yi geçen cevap oranları bildirilmiştir. Yeni kemoterapi rejimlerinin bir kısmı yüksek cevap sağlamasına karşın oldukça şiddetli yan etki oluşturmaktadır. Bu nedenle bu kombinasyonlar yaygın olarak kullanılamamıştır. Yeni ilaçlar kullanılarak yapılan çalışmalarda (paklitaxel, irinotekan, dositaksel vs) tek ajan cevap oranları %20 civarında bildirilmektedir.

Son yıllarda özellikle yeni kombinasyonlarla yüksek cevap oranları bildirilmesine rağmen kemoterapinin sağkalıma katkısı hala sınırlıdır. İleri evre mide kanserindeki sınırlı sayıda hasta içeren çalışmalarda özellikle seçilmiş hasta gruplarında kemoterapi alan hastaların iyi destek tedavisi alanlara göre daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (4,5).

Bizim çalışmamızda tüm hastalardaki 2 yıllık sağkalım oranları ve hesaplanan ortalama yaşam süreleri literatür ile uyumludur. Cullinan ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmada tek ajan FU, FU ve adriamisin kombinasyonu ve FAM kombinasyonu karşılaştırılmıştır (9). Elde edilen sonuçlar tüm ajanlar için farklı bulunmamıştır. İleri evre mide kanseri için standart bir kemoterapi rejimi yoktur. Yeni ajanlar ve yeni kombinasyonlarla daha uygun tedavi arayışları devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp 1092-1126.
2. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23:397-406.
3. Preusser P, Achterrath W, Wilke H, et al. Chemotherapy of gastric cancer. Cancer Treat Rev 1988; 15:257-277.
4. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M.

- Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587-591.
5. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:163-168.
 6. Park JO, Chung HC, Cho JY, et al. Retrospective comparison of infusional 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (modified FAM) combination chemotherapy versus palliative therapy in treatment of advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:484-489.
 7. Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1263-1266.
 8. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:533-536.
 9. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253:2061-2067.
 10. Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1989; 9:1025-1026.
 11. Tsavaris NB, Tentas K, Kosmidis P, et al. 5-Fluorouracil, epirubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil, epirubicin, mitomycin C, and leucovorin in advanced gastric carcinoma. A randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1996;19: 517-521.
 12. Lin YC, Liu HE, Wang CH, et al. Clinical benefit and response in patients with gastric cancer to weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV). *Anticancer Res* 1999; 19:5615-5620.
 13. Sasaki T, Maeda Y, Kobayashi T. Leucovorin and 5-FU for advanced gastrointestinal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26:440-446.
 14. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1310-1317.
 15. 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; 5:609-616.
 16. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer--a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. *Invest New Drugs* 1990; 8:65-70.
 17. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:827-831.