

# Metastatik Mide Kanserinde Sisplatin, Epirubisin ve Urasil-Tegafur Kemoterapisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi

## Cisplatin, Epirubicin and Uracil-Tegafur Combination in Metastatic Gastric Cancer: Retrospective Evaluation

### İsmail Hakkı Akbudak

M.D.  
Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine, Erciyes University  
ihakbudak@erciyes.edu.tr

### Halit Karaca

Specialist, M.D.  
Department of Medical Oncology  
Faculty of Medicine, Erciyes University  
halitaraca@hotmail.com

### Mustafa Dikilitaş

Specialist, M.D.  
Department of Medical Oncology  
Faculty of Medicine, Erciyes University  
dikilitasmd@yahoo.com

### Metin Özkan

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Medical Oncology  
Faculty of Medicine, Erciyes University  
metino@erciyes.edu.tr

### Özlem Er

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Medical Oncology  
Faculty of Medicine, Erciyes University  
er@erciyes.edu.tr

Submitted : February 22, 2008  
Revised : September 08, 2009  
Accepted : December 02, 2009

#### Corresponding Author:

Dr. İsmail Hakkı Akbudak,  
Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Erciyes University  
Kayseri - Turkey

Telephone : +90- 352 4374937/27035  
E- mail : ihakbudak@erciyes.edu.tr

#### Özet

**Amaç:** Mide kanserleri tüm dünyada halen en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Tedavisinde; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadır. Çalışmamızda metastatik mide kanserinde sisplatin, epirubisin ve urasil-tegafur (UFT) kemoterapisinin etkinliğinin retrospektif değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Histopatolojik olarak kanıtlanmış mide kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile ölçülebilir metastaz odakları olan 20 olgu çalışmaya alındı. Tedavi olarak epirubisin 50 mg/m<sup>2</sup> 1.gün ve sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> 1.gün, UFT 300 mg/m<sup>2</sup> 1-14 gün, 3 hafta arayla uygulandı. Cevap oranı, yaşam süresi ve yan etkiler değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirmeye alınan 15'i (%75) erkek, 5'i (%25) kadının ortanca yaşı 55 yıl (sınırlar 34-65) idi. En sık metastaz bölgesi karaciğer idi (%55). Uygulanan toplam kemoterapi sayısı 94, ortanca kemoterapi sayısı beş idi. Toplam yanıt oranı %25, tedaviden klinik yararlanım oranı %65 olarak saptandı. Ortanca genel yaşam süresi 8 ay, progresyonsuz yaşam süresi 5 ay saptandı. En sık görülen yan etkiler bulantı-kusma (%65), halsizlik (%60) ve anemi idi (%60).

**Sonuç:** Metastatik mide kanserinde epirubisin, sisplatin ve UFT kombinasyonu orta derece etkili bir tedavi rejimidir. Kombinasyon tedavisi olgular tarafından iyi tolere edildi, yan etkiler kabul edilebilir sınırlarda bulundu.

Anahtar kelimeler: **Kanser Metastazi; Mide Kanserleri; Sisplatin; Epirubisin; Tegafur; Urasil.**

#### Abstract

**Purpose:** Gastric cancers are one of the most common malignancies worldwide. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are used in treatment alone or as combination. The aim of this study was to evaluate retrospectively the effectiveness of cisplatin, epirubicin, uracil-tegafur combination in gastric cancer.

**Material and Methods:** A total of 20 patients were included who have histopathologically proven gastric cancer with measurable metastasis by screening methods. Chemotherapy regimen consists of epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> 1. day, cisplatin 60g/m<sup>2</sup> 1.day, uracil-tegafur 300mg/m<sup>2</sup> 2 weeks on, 1 weeks off in 3 weeks interval. Response rate, overall survival and toxicities were evaluated.

**Results:** Twenty patients were included in the analysis ( 15 men, 5 women ,median age 55 years). Most common metastatic side was liver (%55). Totally 94 cycles chemotherapy were given which median cycles of five. Overall response rate was %25 and clinical benefit rate was %65. Overall survival and progression free survival was 8 months and 5 months respectively. Most common side effect were nausea and vomiting (%65), fatigue (%60) and anemia (%60).

**Conclusion:** Epirubicin, cisplatin, uracil-tegafur combination has moderate effect in gastric cancer. Combination chemotherapy was well tolerated with acceptable side effect.

Key words: **Neoplasm Metastasis; Stomach Neoplasms; Cisplatin; Epirubicin; Tegafur; Urasil.**

## Giriş

Mide kanseri sık görülen ve kanser ilişkili ölümlerin ikinci en yaygın sebebidir (1). Mide kanserli olguların büyük çoğunluğu tanı anında uzak metastaz gösterir ve çoğu olguda inoperabil olarak ya da metastatik hastalıkla tanı konmaktadır. İleri mide kanserli olgularda sistemik kemoterapi tek başına yapılan en iyi destek tedavisiyle kıyaslandığında yaşam kalitesini ve sağ kalımı artırır (2–3). Metastatik mide kanserinde FAMTX (5-FU, doksorubisin, mitomisin-C) (2,4) ve FAM (5-FU, doksorubisin, mitomisin C) (2,5) kombinasyonlarına göre CFU (sisplatin, 5-FU) (2,6) tedavisi göreceli olarak yüksek cevap oranına sahip olmasına rağmen ortanca sağ kalım 10 aydır.

5-FU ve sisplatinin sinerjistik sitotoksik etkisi doksorubisine kıyasla kardiyotoksitesi daha düşük olan diğer bir antrasiklin olan epirubisin ile artırılmıştır (5–7). ECF (epirubisin, sisplatin, 5-FU) rejimi yüksek cevap oranına ulaşmış kemoterapi kombinasyonudur (unrezektabl ya da metastatik kanserler için %61–71) (8–9). İleri özofagus ve mide kanser olgularında ECF'yi 5-FU, doksorubisin ve metotreksat (FAMTX) ile kıyaslayan randomize prospektif bir çalışmada ECF rejiminin hastalısız yaşamda ve genel sağ kalımda daha iyi oranlara sahip olduğu ortaya konulmuştur (10). 5-FU'nun sürekli infüzyonunun bolus intravenöz (iv) infüzyonu ile karşılaştırıldığında kemik iliği üzerinde daha az yan etki yaptığı ve cevap oranının da benzer ya da daha iyi olduğu gösterilmiştir (11). Bolus 5-FU alan olgularda miyelosüpresyonun daha sık olduğu ve şiddetli ishal, stomatit ve kusma yan etki oranının yüksek olduğu bulunmuştur (11).

UFT; tegafur ve urasilin 1:4 molar oranında birleşimi olan, ince bağırsakta iyi emilen oral antikanser kemoterapötiktir. Urasil hepatik dihidroprimidin dehidrojenaz aracılığıyla 5-FU yıkımını inhibe ederek Tegafur'un anti-tümör aktivitesini artırır (12). Oral UFT, iv 5-FU injeksiyonu ile ulaşılan tegafur miktarına eşit dozla kıyaslandığında daha yüksek 5-FU plazma seviyesi ürettiği tespit edilmiştir (13). 5-FU'nun etkin ve iyi tolere edilen oral uygulanışı sürekli 5-FU'nun iv infüzyonuyla yer değiştirilebilir. Bu oral 5-FU'nun bir faydası da infüzyon pompası kullanma zahmetini azaltması ve sonuç olarak yaşam kalitesini artırmak olabilir. Oral UFT tek başına 28 günlük zamanda 5-FU'nun düşük doz infüzyonuyla kıyaslanabilir kan düzeyi ve yaklaşık %20 cevap oranına neden olduğu gösterilmiştir (13).

Çalışmamızda metastatik mide kanserinde sisplatin, epirubisin ve UFT (ECU) kemoterapisinin etkinliğinin retrospektif değerlendirilmesi planlandı.

## Hastalar ve Yöntem

Bu çalışma 20 metastatik mide kanseri tanısı alan olguda yapıldı. Tüm olgulara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve onayları alındı. Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni ile gerçekleştirildi (Etik Kurul Karar No: 01-428, tarihi:04/09/2007).

**Kabul Kriterleri.** Histopatolojik olarak kanıtlanmış mide karsinomu, metastatik hastalığı olan, 18-75 yaş arasında bulunan, performans statusu ECOG'a (Eastern Cooperative Oncology Group) göre 0-2 olan, kardiyak ağır sorunu olmayan (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi gibi), böbrek (serum kreatinin  $\leq$  1,5 mg/dl, kreatinin klirensi  $\geq$  60 ml/dk), karaciğer (serum bilirubin  $\leq$  1,6 mg/dl) ve kemik iliği fonksiyonları normal olan (lökosit  $\geq$  4 000/ $\mu$ L, trombosit  $\geq$  100 000/ $\mu$ L), en az bir ölçülebilen lezyonu olan ve daha önce sisplatin içeren kemoterapi rejimi kullanmamış olan olgular çalışmaya alındı.

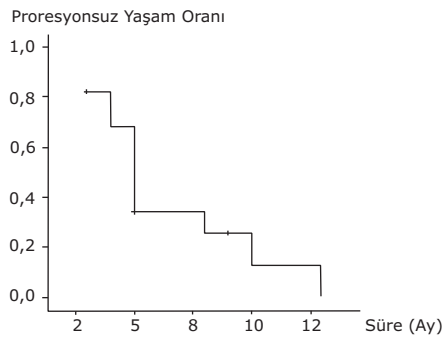
**Dışlama kriterleri.** Hamile veya emziren anneler, daha önce mide kanseri için sisplatin içeren kemoterapi rejimi kullanmış olanlar, ölçülebilen lezyonu olmayanlar, ikinci bir malignitesi bulunanlar, ciddi sistemik hastalığı olanlar, kemoterapi alamayacak derecede karaciğer veya renal fonksiyon bozukluğu olanlar, ağır kardiyak sorunu olanlar, ilgili ilaçlara karşı alerjik reaksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı.

**Tedavi Planı.** İlaç dozları vücut yüzey alanına göre hesaplandı. On dört olguya Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> 1. gün, iki saatlik infüzyon, Epirubisin 50mg/m<sup>2</sup> 1. gün bir saatlik infüzyon, UFT 300 mg/m<sup>2</sup> 14 gün oral olarak üç hafta ara ile altı küre tamamlanacak şekilde verildi. UFT'yi tolere edemeyen 6 olguya ise UFT yerine kombinasyonda 5-FU 500mg/ m<sup>2</sup> iv puse 1. ve 8. gün verildi. Doz modifikasyonu olarak; grade 4 nötropeni ve grade 3–4 diyare görülen olgularda ilaç dozları %25 azaltıldı ya da tedavi kesildi. Olguların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi.

**Tedavinin Değerlendirilmesi.** Tedavi cevabı WHO kriterlerine, yan etkiler NCI/NIH ortak toksisite kriterlerine göre belirlendi. Yaşam süreleri Kaplan-Meier sağ kalım analiz testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Ocak 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran 20 metastatik mide kanserli olgunun 15'i (%75) erkek, 5'i (%25) kadın ve ortalama yaşı 55 yıl (sınırlar 34–65 yıl) idi. En sık metastaz bölgesi karaciğer (%55) idi. Uygulanan toplam kemoterapi sayısı 94, ortalama kemoterapi sayısı 5 idi. Toplam yanıt oranı %25, tedaviden klinik yararlanım oranı ise %65 olarak saptandı. En sık görülen yan etkiler bulantı-kusma (%65), halsizlik (%60) ve anemi (%60) idi. Tam cevap gözlenmezken 5 (%25)



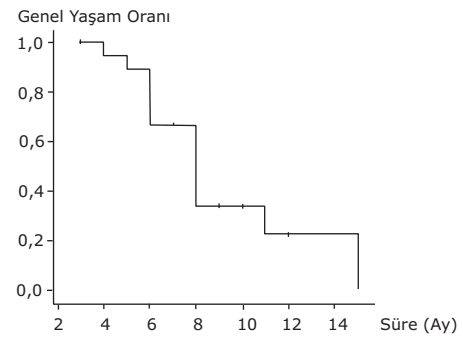
**Şekil 1.** Epirubisin, sisplatin, Uft alan olgular için progresyonsuz sağ kalım eğrisi.

## Tartışma

Mide kanseri tüm dünyadaki kanser ölümlerinin büyük bir sebebidir ve ileri mide kanserli olguların prognozu son derece kötüdür. Nüks ve ileri mide kanserinde kemoterapi en iyi destek tedavisinden daha faydalı olmakla birlikte standart bir kemoterapi rejimi ortaya konulamamıştır. 5-FU mide kanseri için major kemoterapötik ajan olarak geniş bir şekilde kullanılmaktadır. 5-FU'nun oral formu, iv infüzyon formuna alternatif olarak kullanılmaktadır. Oral 5-FU infüzyon pompası zahmetinden olguları kurtararak hayat kalitesini artırır.

Faz I-II çalışması olarak, oral UFT, epirubisin ve sisplatin kemoterapi kombinasyonunun etkilerini değerlendirmek amacıyla UFT'nin 150-325mg/m<sup>2</sup>/gün dozları arasında artırılarak uygulandığı ileri evre üst gastrointestinal sistem kanserli 30 olguda (22 özefagus-mide, 5 biliyer ve 3 pankreas) bir çalışma yapılmıştır (14). Bu çalışmada UFT nin 200 mg /m<sup>2</sup>/gün dozunda kullanılması gerektiği ve bu dozun üzerine çıkıldığında olguların 2/3'ünde dozun azaltılması gereksinimi ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte faz II klinik çalışmalarda UFT 300 ve 600mg /m<sup>2</sup>/gün arasında değişen dozlarda kullanılmıştır. Oral UFT (480mg /m<sup>2</sup>/gün) ve leucovorinin (25mg /m<sup>2</sup>/gün, 45 haftada bir 21 gün boyunca) ileri mide kanserli 16 olguda yapılan bir faz II klinik çalışmada

olguda kısmi cevap gözlemlendi. Tedaviden klinik yararlanım gösteren olgu sayısı (tam cevap + parsiyel cevap + stabil hastalık) ise % 65 (13/20) idi. Stabil hastalık 8 (%40) olguda görülürken, 7 olguda (%35) progresyon gelişti. ECU alan olgular için ortalama progresyonsuz sağ kalım 5±0,3 ay (%95 Güven Düzeyinde (GD) 4,2–5,7) idi. Altı aylık progresyonsuz sağ kalım oranı %68, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %34 idi (Şekil 1). ECU alan olgular için ortalama genel sağ kalım 8±0,7 ay (%95 GD 6,5–9,4) idi (Şekil 2). Altı aylık sağ kalım oranı %66, bir yıllık sağ kalım oranı %33 olarak tespit edildi.



**Şekil 2.** Epirubisin, sisplatin, Uft alan olgular için genel sağ kalım eğrisi.

1 tam cevap, 3 parsiyel cevap tespit edilmiştir. Tolere edilebilir toksisite ile cevap oranı %28.5 olarak belirtilmiştir (15). Çeşitli çalışmalar 5-FU'nun sitotoksitesinin leucovorin yada diğer sitotoksik ilaçlarla (doksorubisin, sisplatin, etoposid ve mitomisin C) regule edilebileceğini öne sürmektedir (16–20). Bununla birlikte leucovorin 5-FU ile kombine edildiğinde leucovorinin uygun dozu ve takvimi henüz belirlenmemiştir (14). Jeen ve arkadaşları epirubisin (50mg/m<sup>2</sup>/gün 1.günde), sisplatin (60mg /m<sup>2</sup>/gün 1.günde), UFT ve leucovorin (360 ve 45 mg /m<sup>2</sup>/gün, 21 gün boyunca) kullandıkları ileri evre mide kanserli 47 olguda ki faz II çalışmada genel cevap oranını %57.5 olarak bildirmiştir (21). Özofagus-mide kanseri için 5-FU infüzyonu, epirubisin ve sisplatin kullanılarak yapılan çalışmada metastatik olguların tam cevap oranı %57 ve ortalama yaşam süresi 7. 8 ay olarak rapor edilmişti (9). Çalışmamızda ise genel cevap oranı %25 ve ortalama genel sağ kalım 8 ay idi. Ayrıca olgu uyumu iyi ve UFT uygulanan olgularca iyi tolere edildi. Bizim cevap oranımız ECF'nin altındaydı, fakat ortalama sağ kalım aynı idi. Tedaviden klinik yararlanım %65'e ulaştı.

Sonuç olarak, bulgularımız epirubisin, sisplatin ve UFT kemoterapi kombinasyonunun metastatik mide adenokarsinomlu olgularda orta derece etkin ve tolere edilebilir bir palyatif rejim olduğunu düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Woo IS, Moon DH, Shim BY, Lee MA, Byun JH, Kim. A phase II study of epirubicin, cisplatin and uracil-tegafur for advanced gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:13-17.
2. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 397-406.
3. 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;163-168.
4. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:541-548.
5. Kim NK, Park YS, Heo DS et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71: 3813-3818.
6. Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S et al. Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Eur J Cancer* 1994; 30: 2091-2093.
7. Brambilla C, Rossi A, Bonfante V et al. Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:261-266.
8. 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.
9. Bamias A, Hill ME, Cunningham D et al. Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 1996; 77: 1978-1985.
10. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267.
11. Anderson N, Lokich J. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer* 1992;70:998-1002.
12. Cho H, Konishi K, Tsuburaya A. Longterm control of advanced and recurrent gastric cancer (ARGC) by S-1. *Gastric Cancer* 2003;6 Suppl 1:24-27.
13. Takiuchi H, Ajani JA. Uracil-tegafur in gastric carcinoma: a comprehensive review. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2877-2885.
14. Seymour MT, Dent JT, Papamichael D, Wilson G, Cresswell H, Slevin ML. Epirubicin, cisplatin and oral UFT with leucovorin ('ECU'): a phase I-II study in patients with advanced upper gastrointestinal tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 1329-1333.
15. Kim YH, Cheong SK, Lee JD, Park JS, Shin SW, Kim JS. Phase II trial of oral UFT and leucovorin in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 212-216.
16. Sato A, Hasegawa K, Kurihara M, Takahashi M et al. Combination chemotherapy with tegafur-uracil (UFT) and cisplatin (CDDP) for advanced gastric cancer. UFT Study Group] [Article in Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995 Sep;22(10):1355-62.
17. Sawa T, Kinoshita K, Takekawa S et al. Effect of PMUE therapy (CDDP, MMC, UFT, etoposide) in terminal gastric cancer (Japanese). *Gan To Kagaku Ryoho* 1990;17:2381-2386.
18. Hayakawa M, Morise K, Sakai T, et al. Combination chemotherapy with UFT, etoposide, CDDP, adriamycin (FEPA) in advanced gastric cancer (Japanese). *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16: 3393-3398.
19. Feliu J, Gonzalez Baron M, Garcia-Giron C, et al. Treatment of patients with advanced gastric carcinoma with the combination of etoposide plus oral tegafur modulated by uracil and leucovorin. A phase II study of the ONCOPAZ Cooperative Group. *Cancer* 1996; 78: 211-216.
20. Ravaud A, Borner M, Schellens JH, et al. UFT and leucovorin in first-line chemotherapy for patients with metastatic gastric cancer. An Early Clinical Studies Group (ECSG) / European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC) phase II trial. *Eur J Cancer* 2001; 37:1642-1647.
21. Jeen YT, Yoon SY, Shin SW, et al. Phase II trial of epirubicin, cisplatin, oral uracil and tegafur, and leucovorin in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2288-2293.