

Mide Kanseri ve Kemoterapisinde Yenilikler

Uz.Dr.Handan KARAOĞUZ*

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Mide kanseri tüm dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) ve gelişmiş batılı ülkelerde giderek bir azalma eğilimi göstermekle birlikte, kanser ölümlerinin ilk sekizi içinde yer almaktadır (1). A.B.D.'nde 1990 yılı istatistiklerine göre erkeklerde görülme oranı %2.67, kadınlarda ise %1.79'dur (2). Görülme insidansı 23:100.000'den 9:100.000'e inmiştir. Bazı batılı ülkelerde de benzer azalma eğilimi göstermektedir. Buna karşılık Japonya, Şili, bazı Kuzey Avrupa ülkeleri, İtalya ve eski Sovyetler Birliği gibi ülkelerde insidans halen oldukça yüksek olup Japonya'da 78:100.000 ve Şili'de 70:100.000 gibi oranlara çıkmaktadır (1,3).

Mide kanseri ülkemiz için de önemli bir sağlık problemini oluşturmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığına ulaşan ihbarların değerlendirilmesinde 1990 yılında erkeklerdeki kanserlerin %7.59'unu, kadınlardaki kanserlerin de %6.78'ini mide kanseri oluşturmaktadır (4). Ülkemizde mide kanseri İç Anadolu, Akdeniz, Karadeniz, Doğu ve Güney-Doğu Anadolu bölgelerinde görülme sıklığı açısından %22'nin üzerine çıkmakta ve ilk iki sırada yer almaktadır (Yayınlanmamış veri).

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada çevresel faktörler, ırk, coğrafik özellikler, heredite, pernisiyöz anemi gibi çeşitli etyolojik faktörler üzerinde durulmuştur (1,2,5). Bugün için en çok çevresel faktörler ve özellikle diyet tarzı üzerinde durulmaktadır (6). Tütsülenmiş ve salamura gıdaların fazla tüketilmesinin, gıdaların nitrit içeriği ve aflatoksin ile kontamine olmasının, taze sebze ve meyvelerin ve dolayısıyla C vitamininin az tüketilmesinin mide kanseri insidansındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmektedir (3,6,7). Bunun dışında, intestinal metaplazi ve bazı polip türleri gibi premalign lezyonlar, kronik atrofik gastrit, kronik mide ülseri ve benign mide ülseri nedeniyle mide rezeksiyonu yapılması da mide kanseri gelişmesinde risk faktörü olabilmektedir (1).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Biyolojik Davranış

Mide kanseri midenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmekle birlikte %51'i pilor ve antrumda, %18'i küçük kurvaturda, %21'i korpusta, %7'si kardiada ve %3'ü büyük kurvaturda yer alır (5).

Mide Kanserinin Yayılım Yolları;

1. Direkt yayılım,
2. Lenfatik yolla yayılım,
3. Tümör hücrelerinin serozal yüzeyden karın içine ve peritona dökülme ve implantasyon yoluyla yayılması (Krukenberg tümörü, Blumer'in rektal şelfi ve peritonitis karsinomatosa),
4. Kan yoluyla yayılım şeklindedir (1,5).

Patoloji

Midedeki malign tümörlerin %95'ini adenokarsinomlar oluşturur. Bu nedenle mide kanseri tanımı mide adenokanserleri için kullanılır. Bunun dışında, leiomyosarkomlar, yassı hücreli kanserler ve karsinoid tümörler de sayılabilir. Mide ayrıca gastrointestinal sistem lenfomalarında en sık tutulan organdır (1).

Evrelendirme

Mide kanserlerinde en çok kullanılan evreleme sistemi "American Joint Committee on Cancer" ve "International Union Against Cancer" grupları tarafından 1988 yılında geliştirilen Uluslararası TNM sınıflandırmasıdır. Bu evreleme sistemi primer lezyonun mide duvarındaki penetrasyon derecesi, rejyonal lenf bezleri tutulumu ve uzak organ metastazı gibi prognostik faktörler gözönüne alınarak hazırlanmıştır (5). TNM sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Prognoz ve Prognostik Faktörler

A.B.D.'nde mide kanserinde tüm hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranları ortalama %8 civarında olup yapılan birçok çalışmada %4-17 oranında bulunmuştur

Tablo 1. Mide kanserinde uluslararası TNM evreleme sistemi (1988)**Primer Tümör (T)**

Tx	Primer tümörün varlığı değerlendirilemiyor
To	Primer tümör mevcut değil
T1s	Karsinoma in situ: lamina propriayı invaze etmeyen intraepitelial tümör
T1	Tümör lamina propria ya da submukozayı invaze ediyor
T2	Tümör muscularis propria ya da subserozayı invaze ediyor
T3	Tümör serozaya (visseral periton) penetrasyon yapıyor ancak çevre yapıları* invaze etmiyor
T4	Tümör çevre yapıları invaze ediyor

Nx	Rejyonal lenf bezlerinin varlığı değerlendirilemiyor.
No	Rejyonal lenf bezi metastazı yoktur
N1	Primer tümöre 3 cm'den yakın perigastrik lenf bezlerine metastaz
N2	Primer tümöre 3 cm'den uzak perigastrik lenf bezlerine ya da büyük kurvatur, common hepatic, splenik ya da çöliak arter boyunca uzanan lenf bezlerine metastaz

Uzak Metastaz (M)

Mx	Uzak organ metastazlarının varlığı değerlendirilemiyor
Mo	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var**

Evrelendirme

Evre 0	T1s No Mo
Evre Ia	T1 No Mo
Evre Ib	T1 N1 Mo - T2 No Mo
Evre II	T1 N2 Mo - T2 N1 Mo - T3 No Mo
Evre IIIa	T1, N1, Mo - T1, N1, MO - T1, No Mo
Evre IIIb	T3 N2 Mo - T4 N1 Mo
Evre IV	T4 N2 Mo - Therhangı Nherhangı M1

* Midenin çevresinde bulunan yapılar dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, karın duvarı, surrenal, böbrek ince barsak ve retroperitondur.

** Daha önce N3 olarak tanımlanan paraortik, hepatoduodenal retropankreatik ve mezenterik lenf bezleri bu sınıflamada uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir.

(1,3,5). Japonya'da ise erken tanı konulması yönündeki çabalar sonucu bu oran %40'lara çıkmaktadır (3). Mide kanserinde prognostik önemi olan faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir (1,3).

Mide Kanserinde Tedavi

Mide kanseri tedavisinde, üç tedavi modalitesi olan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden biri ya da birkaçı kombine kullanılabilir. Tedavi yaklaşımında hastalık evresi gözönünde tutulmalıdır. Çok erken evrelerde (Evre I) tek başına cerrahi tedavi küratif olabilir birlikte Evre II ve III'de sadece cerrahi tedavi yeterli olmamaktadır (1). Bu hastalarda cerrahiden bir süre sonra lokorejyonal nüksler ya da uzak organ metastazları ortaya çıkmakta ve kısa süre sonra hastalar kaybedilmektedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında cerrahiye ilave olarak kemoterapi ve belki radyoterapi mutlaka devreye girmelidir (8).

Tablo 2. Mide kanserinde prognostik faktörler

1. Tümörün evresi (TNM sınıflamasına göre)
 - a. Tümörün mide duvarındaki penetrasyonu: Derin penetrasyon gösterenlerde metastaz olasılığı yüksektir. Seroza! invazyon 3 cm'den azsa 5 yıllık sağkalım %59.5 iken, 3 cm'den fazla invazyonlarda %11.5 bulunmuştur.
 - b. Lenf bezi tutulumu: Tutulan lenf bezi sayısı 1-4 ise prognoz iyi, 5 ve daha fazla ise prognoz kötüdür.
 - c. Uzak organ metastazı kötü prognoza sahiptir.
2. Histopatolojik Grade: Az diferansiye ve anaplastik olanlarda (Lauren'in diffüz tipi) prognoz kötüdür.
3. Cerrahi sınırlarda tümör bulunması: Nüksler açısından önemlidir
4. Cerrahi girişim şekli: Radikal cerrahi tedavilerde prognoz iyidir.
5. Primer tümör lokalizyonu: Proksimal kısımda yer alan mide kanserlerinde prognoz kötüdür.
6. Hastanın performans statüsü
7. Operasyon öncesi hastanın kilo kaybının olup olmaması.
8. Yaş: Gençlerde prognoz kötüdür.
9. Kemoterapiye alınan yanıt.

Lokorejyonal irrezektabl tümörlerde ve uzak organ metastazı bulunan olgularda ise öncelikli tedavi seçeneği kemoterapidir. Buna radyoterapi ve gerekirse palyatif cerrahi girişimler ilave edilebilir (1,5,9).

Mide kanseri, tek ajan kemoterapisinin uygulandığı dönemlerde kemoterapiye pek duyarlı olmayan tümörler grubuna sokulurken, 1970'li yıllarda özellikle kombine kemoterapilerin devreye girmesi sonucu gastro-intestinal sistem kanserleri içinde kemoterapiye en duyarlı tümörlerden biri olarak kabul edilmektedir (1,9-11).

Mide kanserinde kemoterapi iki ana gruba ayrılabilir.

1. İleri evre mide kanserlerinde

- a. Palyatif amaçla uygulanan kemoterapi
- b. Lokorejyonal ilerlemiş mide kanserli olgularda tümörü küçülterek hastayı operabl hale getirmeyi ve sağkalım süresini arttırmayı amaçlayan "Neoadjuvant Kemoterapi"

2. Nispeten erken evrede olup, kötü prognostik kriterleri taşıyan olgularda sağkalım ve nüksüz yaşam sürelerini arttırmayı amaçlayan "Adjuvant Kemoterapi".

Kemoterapötiklerin etkinlikleri ile ilgili çalışmalar öncelikle ilerlemiş evre mide kanserli hastalarda uygulanmıştır. Bu olgularda etkinlikleri belirlendikten sonra ise kötü prognoz taşıyan hastalarda cerrahiye adjuvant olarak da uygulanması ile ilgili çalışmalar başlatılmıştır (1,10).

Yapılan çalışmalarla çok sayıda kemoterapötik ajanın tek başına mide kanserinde gösterdiği etkinlik belirlenmiştir (Tablo 3). Bunlar arasında özellikle etkinliği gösterilebilenler 5-Fluorourasil (5-FU), Mitomycin-C, Adriamycin, Cisplatin, Epirubicin, Etoposide, BCNU ve

Tablo 3. ilerlemiş mide kanserinde tek ajan kemoterapisinin etkinliği

ilaç	Yanıt alınan/ Total hasta sayısı	% Yanıt (TR+PR)	Ortalama Yanıt Süresi (ay)
5-FU	84/392	21	4
Mitomycin-C	63/211	30	—
Adriamycin	17/68	25	4-6
BCNU	6/33	18	4
Cisplatin	8/36	22	3-6
Etoposide	3/14	21	5
Epirubicin	4/26	16	—
	8/22	36	—
	0/6	0	—
Hydroxyurea	6/31	19	—
Chlorambucil	3/18	17	—
Mechlorethane	3/23	13	—
Methyl-CCNU	3/37	8	—
Triazinate	4/26	15	—
MTX	3/28	11	—
Razoxane	0/19	0	—
Carboplatin	0/22	0	—
Bisantrene	1/26	4	—
m-AMSA	0/125	0	—
Ftorafur	5/19	27	—
Vinblastine	1/47	2	—

son yıllarda kullanılmaya başlanan Ftorafur'dur. Bu ilaçlarda tek başına etkinlik %15'in üzerindedir ve çoğunlukla parsiyel remisyon şeklindedir. Yanıt süreleri de ortalama 4 ay civarındadır (1,5,9,10,12). Adriamycin ve Cisplatin diğerlerine göre daha fazla tam remisyon (TR) sağlamaktadır (%8 ve %14). Bu ilaçlar daha önce kemoterapi alan olgularda tek başına kullanıldıklarında yine en fazla etkinliğe sahiptir (Adriamycin'de %17 ve Cisplatin'de %20) (12).

Kombine Kemoterapiler

Ajanların tek tek etkinlikleri belirlendikten sonra Avrupa ve Amerika'da ikili kombinasyonların mide kanserlerinden etkinlikleri değerlendirildi. Kombine kemoterapilerde amaçlar;

1. Daha yüksek yanıt oranları sağlamak,
2. Tam remisyon sağlamak,
3. Sağkalım süresini uzatmaktır.

İkili kombinasyonlarla elde edilen sonuçlar ve sağkalım süreleri Tablo 4'de gösterilmiştir (1,5,10-16). Özellikle 5-FU, kombinasyonların çoğunda yerini almıştır. 5-FU + Adriamycin kombinasyonu ile ortalama %13 yanıt alınırken, 5-FU + Mitomycin-C kombinasyonu ile

Tablo 4. Mide kanserinde uygulanan ikili kombinasyonlar

Kombinasyonlar	Hasta sayısı	%yanıt	Ort. Sağkalım (ay)
<u>Adriamycin+Mitomycin-C</u>			
ECOG 1984	13/46	29	3.5
Moertel ve ark. 1976	12/30	40 (%20 TR, %20 PR)	5.0
ECOG 1984	6/44	14	3.0
Buroker ve ark. 1979	5/54	9	4.5
SWOG 1976	6/29	21	4.5
Moertel ve ark. 1979	12/49	24	4.5
GITSG1982	1/18	6	5.5
Toplam	42/224	19	
<u>S-FU+Mitomycin-C</u>			
Buroker ve ark. 1979	6/43	14	6.0
Moertel ve ark. 1979	17/53	32	4.0
Toplam	23/96	24	
<u>5-FU+Adriamycin</u>			
Cullinan ve ark. 1985	3/11	27	7.0
GITSG 1984	1/19	5	6.0
Toplam	4/30	13	
<u>5-FU+BÇNU</u>			
Kovach ve ark. 1974	14/34	41	7.7
Jamieson ve ark. 1981	5/28	18	3.0
Schnitzler ve ark. 1986	2/18	11	4.0
Toplam	21/80	26	
<u>Triazinate+Mitomycin-C</u>			
O'Connell ve ark. 1986	8/28	29	5.5
<u>5-FU+Yüksek doz folinik asit</u>			
Machover ve ark. 1986	13/27	48 (%4 TR, %44 PR)	11
<u>Cisplatin+Etoposide</u>			
Kelsen ve ark. 1987	1/33	3	—
Creagan ve ark. 1988	3/3	100	—
Elliot ve ark. 1989	13/46	28	4.5
Toplam	17/80	21	

Tablo 5. FAM tedavisi sonuçları

	Yanıt/ Total n	Yanıt oranı (TR+PR)	Ortalama Sağkalım Süresi (ay)
Bitran ve ark. 1979	6/11	55	16.5
Macdonald ve ark. 1980	26/62	42	12.5
Beretta ve ark. 1982	20/45	44	11.5
SWOG 1983	6/27	22	5.5
Cummingham ve ark. 1984	28/81	35	17.0
Haim ve ark. 1982	7/33	21	5.5
Haim ve ark. 1984	4/22	18	6.2
Penetiere ve ark. 1984	25/83	30	5.8
GITSG 1982	3/12	25	6.8
GITSG 1984	3/18	17	6.2
ECOG 1984	18/46	39	6.4
Cullinan ve ark. 1985 (NCCTG)	5/13	38	7.2
Biran ve ark. 1989	3/43	7	4.5
Cocconi ve ark. 1992	8/31	26	5.5
AÜTF T. Onkoloji 92	6/43	13.9	5.0

ortalama %24 oranında yanıt alınmıştır (1,10,11). Cisplatin ve Etoposide'in sinerjistik etkilerinin olması nedeniyle mide kanserinde kombine edilerek uygulanması-

la ortalama %21 oranında etkinlik gösterilmiştir. Ancak tüm yanıtlar parsiyel remisyon şeklinde olup, ortalama sağkalım süreleri de 5 ay civarındadır (14-16).

İkili kombinasyonlardan sonra üçlü kombinasyonlara geçilmiş ve bunların mide kanserindeki etkinlikleri araştırılmıştır. İlk olarak Georgetown-Lombardi grubundan Macdonald ve arkadaşları tarafından 1979 yılında ortaya konulan ve daha sonra mide kanseri tedavisinde standart tedavi haline dönüşen FAM (5-FU + Adriamycin + Mitomycin-C) tedavisi ile elde edilen ortalama yanıt oranları %28 olup %7-55 arasında değişmektedir (Tablo 5). Bu tedavi ile elde edilen yanıtlar çoğunlukla parsiyel remisyon şeklinde olup, ortalama sağkalım süresi de 7 ay civarındadır (1,7,9,17-19). Kliniğimizde FAM tedavisi uygulanan 43 hastada %2.3'ü TR olmak üzere toplam %13.9'luk bir yanıt elde edilmiştir ve sağkalım süresi ortalama 5 aydır.

Klasik FAM tedavisindeki ilaçlardan birisini değiştirerek ya da dördüncü bir ajanı ekleyerek yaratılan yeni kombinasyonlarda yanıt oranları biraz daha yüksek olup, tam remisyon sonuçları da bildirilmektedir (Tablo 6). Ancak sağkalım oranlarında ve sürelerinde FAM tedavisine ve hatta Fluorourasil + Adriamycin kombinasyonuna göre belirgin bir farklılık gösterilememiştir (20-32).

Tablo 6. Mide kanserinde kullanılan modifiye FAM kemoterapileri

Kombinasyon	Hasta sayısı	%yanıt	Ort. Sağkalım (ay)
5-FU+Adriamycin+m-CCNU (FAM»)			
GITSG 1979	7/15	47	6.0
GITSG 1982	3/10	30	8.5
GITSG 1984	4/16	25	7.1
ECOG 1984	11/39	29	5.5
EORTC 1987 FAM, FA	5/28 3/29	18 10	6.5 5.0
5-FU±Adriamycin+BCNU+Epirobuçin			
Levi ve ark. 1979	18/35	51	12
Jamieson ve ark. 1981	4/17	24	5.5
Levi ve ark. 1986	40/94	43	8.2
Lopez ve ark. 1986	24/50	48 (%6 TR, %42 PR)	7
Lopez ve ark. 1990	19/45	42 (%11 TR, %31 PR)	9.2
F-FU+Adriamycin+MTX(FAM TX>			
EORTC 1986	22/67	33(%13TR, %20PR)	6.0
Klein ve ark. 1986	59/100	59(%12TR, %47 PR)	9
Klein ve ark. 1989	67/116	58(%12TR, %46 PR)	9
Muro ve ark. 1986 -	3/31	9 (3 TR, %6 PR)	5
Ajani ve ark. 1989	8/36	22 (%3 TR, %19 PR)	6
Henne-Bruns ve ark. 1990	17/50	34 (%8 TR, %26 PR)	-
FAM+Leukovorin (L-FAM)			
Zaniboni ve ark. 1991	14/30	46 (%13TR; %33 PR)	13
Arbuck ve ark. 1990 FEM	10/26	38 (%4 TR, %34 PR)	6.5
Roth ve ark. 1990 FAM+Triazinate CFAM-T)	13/39	33 (PR)	9
Ahlgren ve ark. 1987 FAM+Cisplatin İFAMR	4/31	13(%3TR, %10PR)	5.5
Raschko ve ark. 1991	5/11	45 (%18TR, %27 PR)	7

Çok umut verici olmayan bu sonuçlara karşılık, 1986 yılında Preusser ve ark. yaptıkları bir pilot çalışma ile mide kanserinde etkinliği bilinen Cisplatin, Adriamycin ve Etoposide'i kombine ederek (EAP protokolü) ortaya koydukları total %62.5'lük objektif tümör yanıtı ile ileri evre mide kanseri tedavisinde yeni bir umut doğmasını sağladılar. Bu çalışmadaki önemli bir nokta 16 kişilik hasta grubunda TR sağlanan olgulardan birisinde patolojik tam remisyona gösterilmesidir (33). Aynı araştırmacılar EAP protokolü ile 1989 yılında 68 kişilik hasta grubunda %21'i tam remisyona olmak üzere %64 oranında objektif yanıt bildirmişlerdir (34). Lokal ilerlemiş rezektabl olgularda yapılan değerlendirmede, bu tedavi ile objektif tümör gerilemesi sağlanan hastalarda operabilitenin mümkün olabildiği ve hatta patolojik tam remisyona (TR sağlanan hastaların %57'sinde) sağlanabildiği gösterilmiştir. Tüm hastalarda ortalama sağkalım süresi 9 ay iken, objektif yanıt alınan olgularda bu süre TR için 17 ay, PR için 9.5 ay olarak bildirilmiştir (Tablo 7) (34-36).

Bu sonuçlardan yola çıkılarak ve orijinal protokolü aynı şekilde uygulayarak yapılan diğer çalışmalar ve sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir (37-42).

Orijinal protokolü biraz değiştirerek daha kolay uygulanmasını amaçladığımız kendi EAP protokolümüzle kliniğimizde sağladığımız objektif etkinlik %40.5 olup, bunun %8.5'u TR şeklindedir, objektif olarak %50'ün az gerileme sağlanan, ancak subjektif olarak çok belirgin düzelme gözlediğimiz hasta grubunda elde ettiğimiz %25.5 oranındaki etkinlik objektif yanıtla birlikte değerlendirildiğinde EAP tedavisi ile etkinliğimizin %66'ya kadar çıktığını ve sonuçlarımızın Preusser ve arkadaşlarının sonuçlarına ulaştığını belirtebiliriz. Neoadjuvant EAP alan hastalardan birisinde patolojik TR gösterildi. Diğer iki olgu operasyonla TR'a girdi. Kontrol grubu olarak ele aldığımız ve daha önce izlediğimiz FAM tedavisi alan hasta grubundaki yanıtlarımızı, EAP tedavisindeki sonuçlarımızla karşılaştırdığımızda bu iki tedavi arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık olduğunu saptadık ($p<0.01$).

Mide Kanserinde Adjuvant Kemoterapi

Mide kanserini çok erken evrelerde yakalamak oldukça güç olduğundan operabl olguların büyük çoğunluğu nüks şansı taşımaktadır. Bu durum da sağkalım oranlarını ve sürelerini büyük oranda etkilemektedir. Avrupa'da rezektabl olguların 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %23'dür (43). Bu nedenle Adjuvant kemoterapinin sağkalım ve nüksüz yaşam süreleri üzerine olan katkısı oldukça ilgi çekici bir konu olup bununla ilgili birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Üzerinde durulması gereken sorun, adjuvant kemoterapinin kimlere yapılması ve ne zaman tedaviye başlanması gerektiğidir.

Kötü prognostik kriterler taşıyan ve operabl mide kanserlerinde adjuvant kemoterapinin rolü henüz netlik kazanmamıştır. Bu konuda özellikle Japonya'dan yapılan çalışmalar adjuvant tedavinin önemini vurgularken, Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda adjuvant tedavilerin sağkalım oranları ve süreleri üzerine önemli bir katkısının olmadığı belirtilmektedir (1,8,43-51).

Mide kanserinin en sık görüldüğü ülkelerden birisi olan Japonya'da gerek cerrahi girişim tekniği açısından gerekse adjuvant kemoterapi açısından oldukça radikal bir yaklaşım yapılmaktadır. Operabl mide kanserli olgularda geniş lenf bezi disseksiyonu ile birlikte çevre organlara invazyon olsun olmasın geniş bir anblok rezeksiyon yapılması önerilmektedir (44). Adjuvant kemoterapiye cerrahi girişimle aynı gün ya da en geç iki gün içinde başlanmasının sağkalım açısından çok olumlu katkıları olduğu bildirilmektedir (8).

Korenago ve ark. geniş anblok rezeksiyon yapılan mide kanserli hastaları 3 gruba ayırarak, ikisinde uzun ve kısa süreli adjuvant kemoterapi uygulamışlar ve son grubu tedavisiz izlemişlerdir. 5 yıllık sağkalım oranlarını sırası ile %50, %32 ve %17 olarak bildirmişlerdir (45).

Tablo 7. İleri evre mide kanserli olgularda EAP tedavisi ile elde edilen sonuçlar

Araştırmacı (Kaynak)	Hasta Sayısı	% Total yanıt (%TR ve %PR)	Ortalama Sağkalım Süresi (ay)
Preusser ve ark. 1986 (51)	16	62.5 (%12.5TR, %50 PR)	
Preusser ve ark. 1989 (37)	67	64.0 (21 TR, %43 PR)	9
Preusser ve ark. 1990 (4)	145	57.0 (%15 TR, %42 PR)	10
Katzveark. 1989 (52)	29	72.0 (%12TR, %60PR)	6
Toguchi ve ark. 1989 (52)	31	45.0 (%0 TR, %45 PR)	—
Sparano ve ark. 1990 (52)	10	13.0 (0TR, %13PR)	6
Rathveark. 1990 (53)	45	18.0 (%0TR, %18 PR)	9
Taal ve ark. 1990 (54)	26	15.0 (%3.8 TR, %15.3 PR)	—
DiBartolomeo ve ark. 1992 (55)	55	42.0 (%11 TR, %31 PR)	6
Clark ve ark. 1992 (56)	31	22.5 (%0 TR, %22.5 PR)	8
AJaniveark. 1992 (57)	48	31.0 (%13TR, %18PR)	
AÜTF T.Onkoloji Kliniği 1992	47	40.5 (%8.5 TR, %32 PR)	5

Tablo 8. Mide kanserinde cerrahiye adjuvant kemoterapi uygulamalarında sonuçlar

	Tedavi	Hasta sayısı	Sağkalım avantajı
VASOG	Thiotepa Kontrol	73	Yok (%25.5'e karşılık %33.7)
	FudR kontrol	276	Yok (%23.9'a karşılık %23.3)
	5-FU+m-CCNU Kontrol	134	Yok (%37.8'e karşılık %38.9)
GITSG	5-FU+m-CCNU Kontrol	142	Var (%59'a karşılık %44)
ECOG	5-FU+m-CCNU Kontrol	160	Yok(%44'e karşılık %47)
Clarck ve ark.	5-FU+m-CCNU Kontrol	51	Var (ort. sağkalım süresi 54.5 ay'a karşılık 26 ay)
SWOG	FAM Kontrol	180	Henüz fark yok
MAOP	FAM Kontrol	300	Henüz fark yok
EORTC	FAM Kontrol	291	Belirgin fark yok
NCCTG	5-FU+Adriamycin Kontrol	120	Yok (%52'ye karşılık %51)
Tokyo Kanser Enstitüsü	Mit-C+Ara-C+5-FU	73	%68.5 5 yıllık sağkalım
	Mit-C+Ftorafur+Ara-C Kontrol	76	%63.5 5 yıllık sağkalım
			%51 5 yıllık sağkalım
Maehara ve ark.	Mit-C+Tegafur+PSK Kontrol	255	Var (%56.9'a karşılık %45.7)
ICCG	FAM Kontrol	281	Yok
Bonfanti ve ark.	5-FU+m-CCNU+Levamisole	235	Gruplar arasında fark yok
	5-FU+m-CCNU Kontrol		
Allum ve ark.	5-FU+Mitomycin-C Kontrol	411	Yok
Estape ve ark.	Mit-C Kontrol	30	Var (p<0.01)
Cirera ve ark.	Mitomycin-C+Tegafur Kontrol	74	Yok
AÜTFT.Onkoloji	EAP	36	Çalışma sürüyor
	FAM	32	

Adjuvant kemoterapinin kötü risk grubunda bulunan seroza tutulumu, lenf bezi tutulumu, çevre organlara invazyon gölteren ve tümörün proksimalde yer aldığı olgularda mutlaka uygulanması gerektiği bildirilmektedir (46,47,52).

Japonya'da sağlanan yüksek sağkalım oranlarının adjuvant kemoterapiye başlama süresi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Batılı ülkelerde anastomoz iyileşmesi için 3-6 hafta kadar beklenmesinin prognozu kötü etkilediği bildirilmektedir. Mide kanserinin ortalama doubling-time'ı 40-80 gün arasında olduğu için adjuvant kemoterapi başlandığında tümörün büyümüş ve hatta uzak organ metastazlarını yapmış olabileceği ileri sürülmektedir (8,43).

Adjuvant kemoterapilerle ilgili sonuçlar Tablo 8'de gösterilmektedir (1,8,43-51).

Bizim kliniğimizde adjuvant EAP uygulan hastalar ile adjuvant FAM tedavisi alan hastalar karşılaştırıldıklarında nüks "e ölüm oranları açısından EAP tedavisinin FAM tedavisine göre anlamlı bir üstünlük gösterdiğini saptadık (16,7'ye karşılık %46.9). Ancak EAP grubunda takip süresinin daha kısa olması bu farklılığı sağlayabilir. Uzun süreli takiplerinde bu konu daha netlik kazanacaktır.

Bildirilen çelişkili sonuçlara rağmen mide kanserinde adjuvant kemoterapi üzerinde" durulması gereken bir tedavi yaklaşımıdır.

KAYNAKLAR

1. Macdonald JS, Steele G Jr, Gunderson LL. Cancer of the stomach. In: be Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1989: 765-99.
2. Cancer Facts and Figures -1990, American Cancer Society.
3. Rosai J Stomach. In Ackerman's surgical pathology. Missouri, CV Mosby Co 1989; 487-521.
4. Kanser ihbarlarının değerlendirilmesi. 1990. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Bşk. Yayın No: 538,1991.
5. Haskell CM, Selch MT, Ramming KP. Stomach. In: Haskell CM, ed. Cancer treatment. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990; 217-29.
6. Demirel T, İçli F, Uzunalımoğlu Ö, Küçük Ö. Diet and stomach cancer incidence. Cancer 1990; 65:2344-48.
7. Macdonald JS, Gohmann JJ. Chemotherapy of advanced gastric cancer: present status, future prospects. Sem Oncol 1988; 15:(Suppl4):42-9.
8. Maehara Y, Moriguchi S, Sakaguchi Y, et al. Adjuvant chemotherapy enhances long-term survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. J Surg Oncol 1990; 45:169-72.
9. Gohmann JJ, Macdonald JS. Chemotherapy of gastric cancer. Cancer Invest 1989; 7:39-52.
10. Schein PS. Chemotherapy of gastric carcinoma. Eur J Surg Oncol 1987; 13:3-10.

11. Cunningham D. Gastric cancer-the recognition of a chemosensitive tumour. *Br J Cancer* 1988; 58:695-99.
12. Preusser P, Achterrath W, Wilke H et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15:257-77.
13. Wils J, Bleiberg H. Current status of chemotherapy for gastric cancer. *Eur J Clin Oncol* 1989; 25:3-8.
14. Kelsen DP, Buckner J, Einzig A, Magill G, et al. Phase II trial of cisplatin and etoposide in adenocarcinomas of upper gastrointestinal tract. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:329-30.
15. Creagan ET, Richardson RL, Kovach JS, Pilot study of continuous five-day intravenous infusion of etoposide concomitant with cisplatin in selected patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1197-1201.
16. Elliott TE, Moertel CG, Wieland HS, Hahn RG, et al. A phase II study of the combination of etoposide and cisplatin in the therapy of advanced gastric cancer. *Cancer* 1990; 65:1491-94.
17. Treat J, Falchuck SC, Woolley PV, Ahlgren JD, et al. Therapy of advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:162-8.
18. Biran H, Sulkes A, Biran S. 5-Fluorouracil, Doxorubicin (Adriamycin) and Mitomycin-C (FAM) in advanced gastric cancer. *Oncology* 1989; 46:83-7.
19. Cocconi G, Bella M, Zironi S, Algeri R, et al. A prospective randomized trial comparing FAM combination with PELF combination in advanced gastric carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:163. (Astr).
20. Lacave A, Wils J, Bleiberg H, Diaz-Rubio E, et al. An EORTC Gastrointestinal Group phase III evaluation of combinations of methyl-CCNU, 5-Fluorouracil, and Adriamycin in advanced gastric cancer 1987; 5:1387-93.
21. Lopez M, Di Laura L, Papaldo P, Conti EMS. Treatment of advanced measurable gastric carcinoma with 5-Fluorouracil, Adriamycin and, BCNU. 1986; 43:288-91.
22. Lopez M, Natili M, Di Lauro L, Tonin G, et al. 5-Fluorouracil, Epirubicin and BCNU (FEB) in advanced measurable gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:204-7.
23. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, Blijham G, et al. An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1799-1803.
24. Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-Fluorouracil, Adriamycin, Methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Research* 1989; 9:1025-26.
25. Muro H, Acuna LR, Castagnari A, Blajman C, et al. Sequential Methotrexate, 5-Fluorouracil (High-dose) and doxorubicin for advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1333-34.
26. Ajani JA, Goudeau P, Levin B, Faintuch JS, et al. Phase II study of adriamycin with sequential methotrexate and 5-Fluorouracil (AMF) in gastric carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:41-4.
27. Henne-Bruns D, Kremer B, Weh HJ. Erste Ergebnisse eines kombinierten chirurgisch-onkologischen therapiekonzeptes beim metastasierenden magenkarzinom. *Helv Chir Acta* 1990; 57:73-6.
28. Zanioboni A, Simoncini E, Marpicati P, Meriggi F, et al. Mitomycin-C, Adriamycin, 5-Fluorouracil and Leucovorin (L-FAM2) in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumori* 1991; 77:160-3.
29. Arbuck SG, Silk Y, Douglass HO, Nava H, et al. A phase II trial of 5-Fluorouracil, doxorubicin, Mitomycin-C and Leucovorin in advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 65:2442-45.
30. Roth A, Zupanc D, Luetic J, Kolaric K. Open phase II with 5-Fluorouracil, 4-Epidoxorubicin and Mitomycin-C (FEM) in advanced gastric cancer. *Tumori* 1990; 76:51-3.
31. Ahlgren JD, Smith FP, Cazap E, Estevez RA, et al. FAM plus triazinate (FAM-T) in gastric carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:419-20.
32. Raschko JW, Johnson EA, Ueno W, Woolley PV, Treat J. Continuous infusion 5-Fluorouracil with bolus Adriamycin and Mitomycin-C and low-dose cisplatin (FAMP) in the treatment of metastatic gastric carcinoma. *Cancer Invest* 1991; 9:49-51.
33. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Neuhaus B, et al. Advanced Inoperable Stomach Cancer: A pilot study with the combination Etoposide, Adriamycin and Cisplatin. *Anticancer Research* 1986; 6:1195-96.
34. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Fink U, et al. Phase II study with the combination Etoposide, Doxorubicin and Cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1310-17.
35. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990; 17 (Suppl 2): 61-70.
36. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: A phase II study with Etoposide, doxorubicin, and Cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7:1318-26.
37. Sparano JA, Wiernik PH. Toxicity of Etoposide, Doxorubicin, and Cisplatin in gastric cancer. *N Engl J Med (letter)* 1990; 938-9.
38. Rath U, Flechtner H, Selbach J, Harjung H, et al. Etoposide, Adriamycin and Cisplatin (EAP) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologie* 1990; 13:194-7 (Abstr).
39. Taal BG, Bokkel Huinink WW, Franklin H, Rodenhuis S. EAP in advanced gastric cancer. *N Engl J Med (letter)* 1990; 939-40.
40. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Braud F, Biganzoli L, et al. Treatment with doxorubicin, Etoposide and cisplatin (EAP) for advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:176 (Abstr).

41. Clark JL, Küçük O, Benson A, Taylor S, et al. Phase II trial of Etoposide, Adriamycin and Cisplatin in advanced measurable gastric adenocarcinoma: An ECOG study. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11:168 (Abstr).
42. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, et al. Preoperative and post-operative chemotherapy for patients with potentially resectable gastric carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11:165 (Abstr).
43. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CED, Wils J, et al. A randomized trial comparing adjuvant Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin-C with no treatment in operable gastric cancer. J Clin Oncol 1990; 8:1362-69.
44. Nakajima T, Nishi M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. Hepatogastroenterol 1989; 36:79-85.
45. Korenaga D, Baba H, Watanabe A, Horaguchi M, et al. Adjuvant Mitomycin-C prolongs survival time of patients undergoing extensive enbloc resection of carcinoma of the stomach invading the adjacent organs. Pharmacology 1990; 41:107-12.
46. Allum WH, Hallisey MT, Kelly KA, Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. Lancet 1989; 571-4.
47. Lise M, Nitti D, Buyse M, Marchet A, et al. Adjuvant **FAM2** in resectable gastric cancer. Anticancer Research 1989; 9:1017-22.
48. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. Br J Surg 1988; 75:1100-4.
49. Estape J, Grau JJ, Lcobendas F, Curto J, et al. Mitomycin C as an adjuvant treatment to resected gastric cancer. Ann Surg, March 1991; 219-21.
50. Clark JL, Bercewicz P, Nava HR, Goodwin PS, Douglass HO Jr. Adjuvant 5-FU and MeCCNU improves survival following curative gastrectomy for adenocarcinoma. Am Surg 1990; 56:423-7.
51. Cirera L, Cardona T, Batiste E, Arcusa A, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy vs control in stage III gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11:160 (Abstr).
52. Abe S, Shiraishi M, Nagaoko S, et al. Serosal invasion as the single prognostic indicator in stage IIIA (**T3N1M0**) gastric cancer. Surgery 1991; 109:582-8.