

Mide Kanserinde Kemoterapi

Orhan Seyfi ŞARDAŞ*
Erdem DİKER *

Mide kanseri bugün ABD'de kolon ve pankreas kanserinden sonra en sık görülen sindirim kanalı malignitesidir (1). 20-30 yıl önce mide kanseri en sık görülen gastrointestinal sistem tümörü idi. Ancak son yıllarda tüm dünyada bilinmeyen nedenlerle mide kanseri ve buna bağlı ölümler azalmaktadır (1).

Mide kanseri görülme sıklığı dünyanın çeşitli ülke ve bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Japonya, İzlanda, Finlandiya, Sovyetler Birliği gibi ülkelerde mide kanseri görülme sıklığı yüksektir. Mide kanseri oluşumunda çevresel faktörler olarak, beslenme alışkanlıkları ve sulardeki nitrat içeriği üzerinde durulmaktadır. Diğer taraftan mide kanserinin heredite ile tam anlaşılammış bir ilişkisi vardır. Çalışmalar sonunda A grubu bireylerde mide kanserinin daha sık olduğu saptanmıştır. Midedeki bir takım lezyonlar ise, daha sonra bu zeminde mide kanseri gelişmesi daha fazla olduğundan, midenin premalign lezyonları olarak adlandırılırlar. Bunlar, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, subtotal gastrektomi sonrası kalıntı (burada mide kanseri gelişme riski %3 civarındadır, bu nedenle 15 yıl veya daha önce peptik ülser nedeniyle rezeksiyon yapılanlarda mide kanseri yönünden periyodik kontroller gereklidir), gastrik poliplerdir (1).

Mide malignitelerinin %95'ini adenokarsinoma, %4'ünü Hodgkin Dışı Lenfomalar, %1'ini leiomyosarkoma oluşturur. Mide adenokanserleri genellikle esas ve parietal hücrelerden değil, mukus hücrelerinden köken alır (2).

Mide kanserlerinin topografik dağılımı ise şöyledir. %10'u fundusta, %20'si korpusta, %50'si antrumda yerleşir. Geri kalanını linitis plastica ve multi-sentrik tümörler oluşturur (2).

Mide kanserleri TNM esasına görede 4 evreye ayrılıp değerlendirilirler. Tablo 1'de bu evrelendirme gösterilmiştir (2).

Adashek ve arkadaşlarının 1956-1975 yılları arasında 501 hasta üzerinde yaptığı çalışmada mide kan-

serinde yakınma ve bulguların görülme oranları şöyle bulunmuştur. Ağrı%38, kilo kaybı %24, kusma %24, halsizlik %17, kanama %16, dispepsi %16, disfaji %13, anoreksi %4 olguda pozitif bulunur. Bulguların görülme sıklığı ise şöyledir. Kilo kaybı %29, abdominal kitle %29, servikal lenf nodülü %7 rektal şelf %2 olguda bulunur. Bu sonuçlardanda anlaşılacağı gibi mide kanserinde en önemli yakınmalar ağrı ve kilo kaybıdır. Fizik muayenede ise kilo kaybı ve abdominal kitle olguların üçte birinde vardır (3).

MİDE KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

Mide kanserlerinin tedavisi üç grup altında toplanır ve incelenir.

1. Cerrahi tedavi: Genellikle rezektabl (Stage 1 ve 2) olgularda uygulanan tedavi yöntemidir.

2. Radyoterapi: Günümüzde genellikle rezeke edilemeyen veya rezeksiyon sonrası nüks etmiş mide kanserlerinde uygulanan tedavi yöntemidir.

3. Kemoterapi: Rezeke edilemeyen ve metastatik mide kanserlerinin (Stage 4) primer tedavi seçeneğidir.

CERRAHİ TEDAVİ

Mide kanserinin erken döneminde tedavi seçeneği mide rezeksiyonlarıdır. 1960'lı yıllarda radikal ve geniş radikal gastrektomiler standart mide operasyonu idi. Ancak sonraları bu operasyonların yaşam süresini uzatmadığı, aksine erken dönemde mortalityi arttırdığı ortaya çıktı. Ve bu yöntemin kullanılabilirliği azaldı. Bu gün, mide kanserinin tedavisinde uygulanabilecek standard bir operasyon yoktur, ancak bazı operasyonlar tercih edilir.

Buna göre:

1. Tümör midenin distalinde (antrumda) ve uzak metataz yok ise distal subtotal gastrektomi yapılır. Burada midenin distali ile beraber omentum, hepatogastrik ligament, duodenum 2-3 cm'lik kısmı çıkarılır.

2. Korpustaki tümörler için radikal subtotal gastrektomi tercih edilir. Burada midenin %80-85'i çıkarılır. Beraberinde omentum, duodenum birinci bölümü, hepatoduodenal ligamentdeki nodüller, gastrohepatik omentum, gastrokolik omentum ve tutulum varsa dalakta çıkarılır.

3. Tümör midenin proksimalini tutmuş ise proksimal gastrektomi veya tercihan total gastrektomi yapılır.

4. Multisentrik tümörlerde ve linitis plastikada total gastrektomi tercih edilir (2).

Bütün bunlara rağmen, mide kanserinde en iyi operasyonun hangisi olduğunu gösteren geniş istatistiksel veriler, (prospektif kontrollü çalışmalar yeterli olmadığından) yoktur.

Erken dönem mide kanserlerinde uygulanan cerrahi tedavi yaşam süresini anlamlı olarak uzatmaktadır. Mide kanserli olgularda çeşitli serilerde 5 yıllık yaşam oranı (tüm stajeler için) % 10-16 arasında bulunmuştur (3,4). Küratif amaçlı rezeksiyon yapılanlarda ise bu oran %20-40 arasındadır (3,5). Burada bir noktayı belirtmek gerekir. Küratif amaçlı rezeksiyon 1.-2., ve bazı 3. evredeki olgulara uygulanmaktadır. Fakat, mide kanseri genellikle geç dönemde teşhis edildiğinden, rezeksiyon yapılan grup 5 yıllık yaşam oranını düşük olduğu ileri dönemdeki olguları kapsar. Sonuçta, mide kanserinde, küratif amaçlı rezeksiyon yaşam şansını arttırmaktadır.

RADYOTERAPİ

Mide adenokanserleri oldukça radyorezistan tümörlerdir. Eradikasyon için yüksek doz radyasyon gerekir. Bu durumun nedeninin tümör merkezindeki hipoksik fakat canlı hücreler olduğu düşünülmektedir. Mide kanserlerini radyasyon ile tedavi etmek için, çevre dokuların toleransından daha yüksek dozlar kullanılır. Buda tedaviyi önemli ölçüde sınırlar (1). Üst abdomende doz sınırlayıcı organlar özellikle, karaciğer, böbrekler ve spinal kord'dur. Bu yapıları korumak için multipl alan tekniği kullanılır. Çeşitli araştırmacılara göre radyasyon nefriti oluşturmadan 5 haftada uygulanabilecek maksimum radyasyon, 1700-2300 rad dolayındadır (6,7).

Mide kanserlerinde radyoterapide genellikle 4000-5000 rad, 4-5 haftada verilir. Günlük doz 170-180 rad'ı geçmemelidir. Bu tip uygulama ile çeşitli serilerde komplikasyon oranı %0 ila %8,3 arasındadır (8,9).

Günümüzde radyoterapi daha önce rezeke edilip nükseden veya rezeke edilemeyen mide kanseri olgularında uygulanıp, çalışmalar bu konuda yürütülmektedir. Bu gün daha çok kombine radyoterapi ve kemoterapi konusunda çalışmalar yapılmakta ve sadece radyoterapi uygulanan gruplara göre daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Moertel ve arkadaşları (10), Childs ve

arkadaşları (11), GITSG (12) kombine tedavi ile sadece kemoterapi ve radyoterapinin beraber uygulanmasının daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Burada kemoterapide, genellikle tek ajan olarak 5-Fluorouracil kullanılmıştır. Dent ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir çalışmada ise kombine tedavinin radyoterapiye üstün olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, günümüzde radyoterapi en önemli rolü lokal olarak rezeke edilemeyen, kısmen rezeke edilen veya rezeksiyon sonrası nükseden mide kanseri olgularında oynamaktadır. Ancak, bütün bunlara karşın, mide kanseri olgularında dramatik etki gösteren ve araştırmacıların üzerinde fikir birliğine vardıkları bir radyoterapi programı veya kombine radyoterapi-kemoterapi şeması yoktur.

Tablo - 1

- Stage 1: Mukoz ve submukoza tutulmuştur.
 Stage 2: Serozada tutulum vardır, ancak çevre dokulara invazyon yoktur.
 Stage 3: Regional lenf nodüllerinde tutulum vardır.
 Stage 4: Çevre dokulara invazyon ve uzak metastaz vardır.

Tablo — 2

Mide Kanserinde Sitostatiğe Cevap Kriterleri

1. Lezyonun en uzun iki diyameterinde, başka bir yerde malign bir büyüme olmaksızın, %50 ve daha fazla küçülme olması.
2. Hepatomegali varsa, kot kenarından itibaren en az %30 ve daha fazla küçülme olması, bu arada karaciğer fonksiyonlarının stabil kalması veya düzelmesi.
3. Semptomlarda, kiloda, performansta bozulma olmaması.

KEMOTERAPİ

Rezeke edilemeyen ve metastatik mide kanserlerinde en önemli tedavi şekli kemoterapidir. Bu amaçla çeşitli sitostatikler tek veya kombine olarak kullanılmakta ve etkinlikleri değerlendirilmektedir. Mide kanserinde kullanılan sitostatiğe cevap kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Eğer mide kanserli bir olguda, sitostatik verildikten sonra Tablo 2'deki cevaplar alınıyorsa, olgu parsiyel remisyonunda veya başka bir ifadeyle sitostatiğe objektif cevap vermiş kabul edilir. Buna göre, mide kanserinde tek ajan olarak kullanılan bazı sitostatiklerin kullanma şekilleri ve cevap oranları Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Bu ilaçlar arasında en çok üzerinde durulan ve değerlendirilmesi yapılan 5-Fluorouracil'dir. Tabloda verilen uygulama şekli ile çeşitli serilerde cevap oranı %20 civarında bulunmuştur. Cevabın ortalama devam süresi 3-6 aydır.

Tablo - 3**Mide Kanserinde Tek Ajan Olarak Kullanılan Bazı Sitostatiklerin Kullanılma Şekilleri**

İlaç	Veriliş Yolu	Doz	Süre
5-Fluorouracil	İV ardından	12 mg/kg/gün 6mg/kg/gün	4 gün 6.,8.,10.,12. günler (14).
Doxorubicin	IV	60 mg/m ²	3-4 hafta arayla (15,16).
Cisplatin	IV	100 mg/m ²	3 hafta arayla (17)

Tablo - 4**Mide Kanserli Olgularda Tek Ajan Olarak Kullanılan Bazı Sitostatiklere Cevap Oranları.**

İlaç	Cevap Oranı
Doxorubicin	%36 (18) %22 (16)
Cisplatin	%26 (19)
5-FU	%20 (20)
Mitomycin-c	%30 (20)
BCNU	%18 (21)
Methyl CCNU	%8 (22)

Tablo - 5

İlaç	Veriliş Yolu	Doz	Süre
5-Fluorouracil	İV	300 mg/m ²	5 gün
Methyl CCNU	PO	175 mg/m ²	1.gün

Tablo - 6

İlaç	Veriliş Yolu	Doz	Süre
5-Fluorouracil	İV	10 mg/kg	5 gün
BCNU	İV	40 mg/m ²	5 gün

Tablo - 7

İlaç	Veriliş Yolu	Doz	Süre
5-Fluorouracil	İV	325 mg/m ²	5gün (5hf arayla)
Doxorubicin	İV	40 mg/m ²	1.gün(10hf arayla)
Methyl CCNU	PO	110 mg/m ²	1.gün(10hf arayla)

GITSG, Cancer, 1984, 53,13

İnsan solid tümörlerinde geniş bir antitumor aktivitesi olan antrasiklin antibiyotik doxorubicin'de mide kanserlerinde etkinliği değerlendirilmiş bir sitostatiktir. Doxorubicin ile alman cevap oranı %22-24 civarındadır.

Mitomycin C ise ilk defa Japonya'da bulunmuştur. Japon araştırmacılar, MMC ile yüksek cevap oranı elde etmişlerse de, diğer araştırmacıların sonuçları bu durumu desteklememektedir. Çeşitli serilerde MMC'ye cevap oranı %15-30 arasında değişmektedir.

Son yıllarda kullanım sahası genişleyen bir diğer sitostatik cisplatin de, mide kanserinde tek ajan olarak değerlendirilmiştir. Bir çalışmada cevap oranı %25 bulunmuştur, ancak başka çalışmalar bunu desteklememiştir.

Mide kanseri tedavisinde bazı sitostatiklerin tek ajan olarak değeri ispat edildikten sonra bunların kombine kullanımından daha iyi sonuçlar alınmıştır. Biz burada, mide kanserinde kullanılan kemoterapi programlarını dört grup altında toplayıp inceleyeceğiz.

1. 5-FU+methyl CCNU veya 5-FU+BCNU kombinasyonları.

2. 5-FU+doxorubicin f methyl CCNU kombinasyonu

3. 5-FU+doxorubicin+cisplatin kombinasyonu

4. 5-FU+doxorubicin+mitomycin C kombinasyonu

Burada üzerinde önemle durulması gereken nokta, kombinasyonların hepsine gastrointestinal tümörlerde etkinliği kanıtlanmış 5-FU'in, çoğuna doxorubicin'in girmiş olmasıdır.

5-FU + methyl CCNU ve 5-FU + BCNU kombinasyonları

Değerlendirmesi en fazla yapılan kombinasyonlardandır. Tablo 5 ve 6'da bu kombinasyonların uygulama şemaları gösterilmiştir (22,21,23).

5-FU+BCNU kombinasyonuna bir seride %41 cevap alınmıştır (21). 5-FU + methyl CCNU kombinasyonuna ise çeşitli serilerde alman cevap oranı %17-40 arasında değişmektedir (22,24).

5-FU+ doxorubicin, methyl CCNU kombinasyonu

Bu kombinasyonunda uygulama şeması Tablo 7'de gösterilmiştir (25).

GITSG, Cancer, 1984, 53,13

Bu kombinasyona çeşitli serilerde %26-47 arasında değişen cevap elde edilmiştir (26,24).

5-FU + doxorubicin + cisplatin kombinasyonu

FAP (5-FU+doxorubicin+cisplatin) şemasında ileri mide kanserli olgularda kullanılmış ve değerlendirilmesi yapılmıştır. Tablo 8'de FAP şeması gösterilmiştir (27).

FAP kombinasyonuna çeşitli araştırma gruplarının aldığı cevap oranları %29-53 arasında değişmektedir (28,29). Bu şemaya sadece bir grup tarafından yüksek cevap alınmıştır. Diğer çalışmalar bu sonucu

Tablo - 8

İlaç	Veriliş Yolu	Doz	Süre
5-Fluorouracil	İV	600 mg/m ²	1. ve 8gün
Doxorubicin	İV	40 mg/m ²	1.gün
Cisplatin	İV	75 mg/m ²	1.gün

(4 haftada bir tekrar)
Cazap, E1.,. Cancer Treat Rep, 1986,70,78

Tablo - 9

İlaç	Hafta								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5-Fluorouracil (600 mg/m ² -İV)	x	x			x	x			X
Doxorubicin (30 mg/m ² -İV)	x				x				X
Mitomycin C	x								X

Mac Donald, S.J.Cancer, 1979,44,42-7

Tablo - 10

Doz	Lökosit	Trombosit
100%	3500'ün üzeri	100000'in üzeri
50%	2500-3500 arası	75 000-100 000 arası
0%	2500'ün altı	75 000'in altı

Mac Donald, S.J.Cancer, 1979, 44,42-7

Tablo - 11

Şema	Cevap Oranı
F A M	%55 (33)
	%44 (34)
	%40 (24)

desteklememiştir. Bu günkü görüş, FAP kombinasyonunun FAM'a bir üstünlüğü olmadığı şeklindedir. Ancak, mide kanseri tedavisinde kullanılan kombinasyonlarda cisplatin'in etkinliğini gösterecek çalışmalar tamamlanmış değildir.

Dikkat edileceği gibi, buraya kadar anlatılan kemoterapi şemalarında çeşitli grupların aldığı cevap oranları arasında farklılıklar vardır. Bunun nedenleri, hasta seçimi, uygulanan şemalarda ilaç ve doz aralıkları yönünden farklar olmasıdır. Bu nedenle buraya kadar anlatılan kombine kemoterapi programları arasında, üzerinde fikir birliğine varılan, standart şeması belirlenmiş bir program yoktur.

5-FU+doxorubicin+mitomycin C kombinasyonu
Günümüzde mide kanseri kemoterapisinde üzerinde en çok durulan kombinasyon, 5-FU, doxorubi-

cin (adriamisin) ve mitomycin C'den oluşan FAM kombinasyonudur. 1979 yılında Geogtown Üniversitesinden Mac Donald ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda bu tedavinin standart şeması belirlenmiştir. Aynı zamanda cevap oranları ve yaşam süresi üzerine etkileride güvenilir bir biçimde ortaya konulmuştur (30). Uygulanan şema Tablo 9'da gösterilmiştir.

Bu şema 8 haftada bir tekrarlanır.

İlaç dozlarının hematolojik tabloya göre ayarlanması ise Tablo 10'da gösterilmiştir.

Kan sayımları birinci siklusta her hafta yapılır. Daha sonra her tedavinin öncesinde yapılır. Mitomisin C'ye bağlı hematolojik toksite 4.-5. haftada ortaya çıkar (30).

FAM şeması genellikle iyi tolere edilir. Bütün hastalarda tedavinin birinci günü bulantı, az bir kısmında ise kusma olur. Douglass ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda FAM tedavisinin neden olduğu ölüm gösterilmemiştir (31). Doll ve arkadaşları yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalanlarda Mitomycin'e bağlı pulmoner toksite saptamışlardır (32). Mitomycin'e bağlı yeni bildirilen bir komplikasyon ise mikroanjiopatik hemolitik anemidir.

FAM şemasına olguların %42'sinde cevap alınır. Cevabın ortalama devam süresi 9,5 aydır (Sınırları 2-19,5 ay). Cevap veren olgularda ortalama yaşam süresi 13,5 aydır (30).

Çeşitli çalışmalarda FAM şemasına alınan cevap oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Bu tabloda görüldüğü gibi FAM şeması ile bir çok araştırıcının desteklediği yüksek remisyona oranı elde edilir. Bu nedenle günümüzde rezeke edilemeyen ve metastatik mide kanserli olgularda tercih edilen kombine kemoterapi programı FAM'dır.

KAYNAKLAR

1. Kutz, RC: Carcinoma of the stomach, Gastroenterology, Bockus, Fourth Edition, 1985.
2. Hendricks, JS.: Malignant tumors of the stomach. Surgical Clinics of North America, 1986,66,683.
3. Adashek, K.: Cancer of stomach, Ann Surg, 1979, 189,6
4. GITSG Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. Cancer, 1982, 49, 1116.
5. Diehl, JT.: Gastric carcinoma. Ann Surg, 1983, 1,9.
6. Luxton, RW.: Radiation nephritis. Acta Radiol, 1964, 2, 169.
7. Goffinck, DR.: Abdominal irradiation in non-Hotlgkin's lymphoma. Cancer, 1976, 37,2797.
8. Goldstein, HM.: Radiological manifestations of radiation induced injury to the normal upper gastrointestinal tract. Radiology, 1975, 117, 135.

9. Nordman, E.: The value of megavolt therapy in carcinoma of the stomach. *Strahlentherapie*, 1972, 144,635.
10. Moertel, CG.: Combined 5-FU and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 1969, 865, 7.
11. Childs, DS.: Treatment of unresectable adenocarcinomas of the stomach with combination of 5-FU and radiation. *Am J Roentgenol*, 1968, 102, 541.
12. GITSG A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 1982, 49, 1771.
13. Dent, DM.: Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma, cancer, 1979, 44,385.
14. Fluorouracil product information Physicians' Desk Reference, 1983, 37, 1661.
15. GITSG Phase 11-111 chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep*, 1976,5,777
16. Moertel, CG.: Phase 11-111 chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63, 186.
17. Leichman, L.: Cisplatin-An active drug in the treatment of disseminated gastric cancer. *Cancer* 1984, 53,18.
18. Moertel, CG.: Chemotherapy of gastrointestinal cancer, *Clin Gastroenterol*, 1976, 5, 777.
19. Schein, PS.: Current management of advanced and locally unresectable gastric carcinoma. *Cancer*, 1982, 50, 2590.
20. Comis, RL.: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. *Cancer Treat Rep*, 1974, 1,221.
21. Kovach, JS.: A controlled study of combined 1,3-bis-2-chloroethyl-1-nitrosurea and 5-FU therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer*, 1974, 33,563.
22. Moertel, CG.: Sequential and combination chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer*, 1976, 38, 678.
23. Schnitzler, G.: Phase 111 study of 5-FU and carmustine versus 5-FU, carmustine, and doxorubicin in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep*, 1986, 70,477.
24. Douglass h. Phase 1-11 evaluation of combinations of methyl CCXU, mitomycin-C, adriamisin, and 5-FU in advanced measurable gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1983,2,12.
25. GITSG Randomized study of combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. *Cancer*, 1984, 53,13.
26. GITSG Phase 11-111 chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep*, 1979,63,187.
27. Czap EI,,: Phase 11 trials of 5-FU, doxorubicin, and cisplatin in advanced, measurable adenocarcinoma of the lung and stomach. *Cancer Treat Rep*, 1986, 70,781.
28. VVooley, PV.: A phase 11 trial of 5-FU, adriamisin, and cisplatin advanced, gastric carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1981, 22,455.
29. Moertel, CG.: A phase 11 trial combined intensive course 5-FU, adriamisin and cisplatin in advanced gastric and pancreatic cancer. *Proc AM Soc Clin Oncol*, 1984,3,137.
30. Mac Donald.: 5-FU, adriamycin, and mitomycin C(FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*, 1979,44,42.
31. Douglass, III) An ECDG evaluation of combined of methyl CCNU, mitomycin C, adriamycin and 5-FU in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol*, 1984,81,1372.
32. Doll, DC Mitomycin: Ten years after approved for marketing. *J Clin Oncol*, 1985, 3, 276.
33. Uitron, JI) Treatment of metastatic pancreatic and gastric adenocarcinomas with FA,\1. *Cancer Treat Rep*, 1979,63,2049.
34. Ilicnu, G.: The value of FAM Poicychemotherapy in advanced gastric cancer. *Proc Soc Clin Oncol* 1982, 1, • 103.