



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ İÇİN YENİ PERİADJUVAN TEDAVİ STRATEJİLERİ

T959/4-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Nazım Serdar TURHAL

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabılır"

"Bu çalışma Sandoz İlaç Şirketince kısmen desteklenmiştir"

Antalya, 1996

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Howard Bruckner'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr.Nazım Serdar TURHAL

Bu çalışmadaki hastalar Mt.Sinai Hastanesi'nden derlenmiştir.

İçindekiler

Sayfa No :

Giriş	1 - 2
Metodlar	3 - 9
Sonuçlar	10 - 12
Tartışma	13 - 18
Özet	19
Kaynaklar	20 - 23

GİRİŞ

Komşu yapıların invazyonu olmadan visseral peritona penetre olmuş ve komşu yapılara invaze olarak ilerlemiş T₃ ve T₄ mide adenokarsinomlarının tedavisi, konvansiyonel yöntemlerle hayal kırıcı bir uğraştır. Bu hastaların % 45-66'sında unrezektable tümör vardır (1). T₄ tümörlü hastaların uzun dönem surveyleri çok düşüktür ve bu hastalarda genellikle yaygın lenf nodülü metastazı vardır (2,3,4). Preoperatif tedavinin faz II çalışmaları, eski cerrahi sonuçlar ile karşılaştırıldığında, patolojik olarak gösterilen tam yanıtlarda % 10-20, rezektabilitede % 60-80'lere varan bir artış, 2-3 yılı aşan hastaliksız surveylerde % 20-30 düzelme bulunmuştur (2,10). Preoperatif tedaviyi standart tedavi ile karşılaştıran randomize çalışma yoktur.

Postoperatif adjuvan tedavi tartışmalıdır (11,12). 5-Fluorouacil, Doxorubicin ve Mitomycin C'den oluşan standart tedavi başarısızdır. 5-Fluorouacil, Mitomycin C ve immunterapiyi birleştiren bazı çalışmalarda orta düzeyde bir fayda sağlandığı bildirilmiştir (5,11,13).

Tek başına kemoterapi ile fayda sağlandığı nadiren bildirilmiştir ; bu fayda yalnızca kötü prognozu olan ilerlemiş invaziv tümörlü hastalarda bulunmuştur. Bu hastalar aynı zamanda preoperatif tedavi almaya aday olan hastalardır.

Burada yapılan preliminar çalışmada kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları irdelenmiştir. Çalışmanın dayanağı bu tümörlerin lokalizasyonları ve boyutları nedeniyle, yalnızca cerrahi ile tedavi edilemez olmalarıdır.

Benzer fakat daha az yayılmış tümörlerde yapılan çalışmalarda cerrahi tekniğin başarılı olduğu durumlarda bile % 90'lara varan relaps görülmektedir (7,8,10,14). Primer tümörün büyüklüğü, komşu yapıların invazyonu, proksimal tümör lokalizasyonu, kötü derece ve tümöre bağlı

semptomların varlığı, yalnızca konvansiyonel cerrahi ile çok kötü prognoz elde edilebileceğine işaret eder. Son zamanlarda endoskopik sonografinin (15 A-D) ve spiral CT'nin kullanıma girmesiyle doğru preoperatif evrelendirme mümkün olmuştur. Bu sayede prognostik işaretler güçlenmekte, preoperatif tedavi artan bir şekilde pratik ve uygulanan bir kavram haline gelmektedir.

METODLAR

- Hasta seçimi ;

Çalışmaya alınan hastalarda T₃₋₄, NX veya I ve MO tümör vardı. Bu tümörün biopsi ile mide veya Z çizgisini geçen gastroözofajial (GE) bileşke adenokarsinom olduğunun gösterilmiş olması şartı arandı. Değerlendirmede, biopside invaziv kanser varken, CT veya MRI ile metastatik hastalık olmaması da dikkate alındı. Tümör cerrahi olarak güçlükle çıkartılabilmekte veya uzun dönem (2 - 3 yıl) survey için % 25'den daha az cerrahi prognoz taşımaktaydı. Tüm hastalar preoperatif tedavi için bilgilendirilerek yazılı izinleri alındı. İhtiyaç duyulduğunda, endoskopik sonografi invazyonun genişliği, tümörün boyutları ve operabilitesinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Hastaların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

- Evrelendirme ;

Hastalar başlangıçta ve 2-3 kürlük tedaviden sonra tekrar evrelendirildiler. Evrelendirme için CT, MRI, endoskopi ve endoskopik sonografi yöntemleri kullanıldı. Cerrahi ve patolojik değerlendirme, kemoterapi veya kombine tedavi yönteminin tamamlanmasından sonra gerçekleştirildi.

-Tedavi seçenekleri ;

Kombinasyonda tek tek ilaçların bulunduğu kemoterapi :

Fluorourasil infüzyonu	300 mg/m ² x 21 gün
Cisplatin	100 mg/m ² x 1-5., 17-21. günler
Leucoverin	200 mg/m ² haftada bir
Vinblastine	5 mg/m ² 1-5., 17-21 günler
veya	
Hydroxyurea	500 mg PO qıd 1-4,18-21. günler

Tablo 1. Hastaların Özellikleri (n = 12).

Yaş (yıl)	63 (40-82)
Cins (erkek/kadın)	8 / 4
Performans durumu	
1	4
2	6
3	2
Tümörün lokalizasyonu	
Proksimal	4
Fundus	3
Korpus	2
Distal	3
Histolojik derece	
İyi diferansiye	-
Orta diferansiye	5
Az diferansiye	7
Klinik primer evre	
T3	3
T4	9
Opere edilen hasta sayısı	10

MLF rejimi :

Methotrexate	1000 mg/m ² / 4 saat
Leucovorin	200 mg/m ² 18.saatte 25 mg/m ² 24.saatten sonra 96sx6
5-Fluorouracil	500 mg/m ² bolus 19.saatte 1000 mg/m ² /24.saat, 4-58.saatlerde.

MLPF rejimi (22) :

Methotrexate	100 mg/m ²	0. saatte
Leucovorin	200 mg/m ²	18. saatte
	25 mg/m ²	24. saatte, sonra 98s x 10
Cisplatin	100 mg/m ²	20. saatte
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	bolus 19. saatte
	1000 mg/m ² /24 saat,	18. saatte 3-4
	gün boyunca tolere edilebildikçe	
	(mukozit nedeniyle sonlanır).	

- Radyasyon tedavisi :

Eşzamanlı, bölünmüş veya devamlı radyasyon tedavisine "1." gün başlandı ve 2 hafta boyunca devam edildi. Bölünmüş tedavi rejiminde 2 haftalık bir aradan sonra, total doz 3500-4500 cGy bulacak şekilde 20-25 fraksiyonda verilerek döngü tekrarlandı.

Tedavi dört alanlı veya ant-posterior teknik ile, 6 veya 15 mV foton kullanan cerrebond bloklar ile yapıldı. Normal dokuların irradyasyonu minimize etmek amacıyla kompüterize, düz optimize plan uygulandı.

- Tedavinin seçimi :

Tedavi hastaya özgü olarak aşağıda anlatıldığı gibi seçildi ;

Yaşlı, kötü performanslı durum, en kötü evredeki (T₄) hastalara yalnızca kemoterapi uygulandı. Performans durumu iyi olanlara MLPF, orta olanlara PLF, her türlü kötü risk taşıyan hastalara MLF verildi. Eğer kemoterapi tümörü geriletememiş ise radyoterapi tedaviye eklendi.

Kombine tedavi yöntemi ise iyi performans durumunda, T₃-T₄ tümör sınırlarının aşık bir şekilde belirlenmesi nedeniyle radyoterapi uygulanımının rahatça belirlenebildiği hastalarda tedavi başlangıcından itibaren uygulandı.

-Tedavinin değerlendirilmesi :

Patolojik tam remisyon, cerrahi olarak çıkartılan örnekte, mikroskopik olarak kanser hücrelerinin olmaması olarak tanımlandı. Cerrahi eksplorasyon sırasında lezyonlu doku görüldüğünde doku çıkartıldı, 0.5 cm'den kk lezyon bulunan hastaların durumu ise minimal rezidüel hastalık olarak tanımlandı. Endoskopik biyopsi ve sitoloji örneklerinde kanser hücreleri olmaması ve tümöre ait tüm radyografik görüntülerin düzelmesi, klinik tam yanıt olarak değerlendirildi. Kısmi yanıt ise radyografi, endoskopi veya CT ile tümör kitlesinde belirgin bir azalma olarak tarif edildi. Baryum radyografilerde dramatik olmayan, ancak objektif bir klme ise minör yanıt olarak tanımlandı.

Minör klinik yanıt veren hastaları belirlememizdeki amaç, hangi hastaların postoperatif kemoterapi alacağıının ortaya konması idi. Survey araştırmaya alındıktan lme kadar geçen süre olarak lld. Hastalar tedavinin tanımlanmasından sonra ilk yıl her üç ayda bir, daha sonraki 4 yıl boyunca ise 6 ayda bir değerlendirildiler.

- İstatistiksel metodlar :

Survey mutlak değerlerle tanımlandı. sonuç analizlerinin gerçek dışında görülmesini engellemek amacıyla aktuer yansıtımlar kullanılmadı.

- Toksisite :

Toksisite değerlendirilmesi için "Cancer and Leukemia Group B (CALGB)" kriterleri, performans durumunun değerlendirilmesi için Zubrad performans cetveli kullanıldı.

1. Olgu : P.C., 40 yaşında, erkek hasta. Aralık 1989'da mide korusunda orta diferansiye adenokarsinom ile başvurdu. Hasta T₃N₁M₀, evre IIIA idi. Hastaya başlangıçta 2 kr metinotrexate, 5-fluorouracil, leukovorin ve cisplatin oluşan kemoterapi verildi. Temmuz 1990'da yapılan operasyonda primer tümör yokken, kalın barsakta 2 nodül tespit edildi. Primer tümör alanı

rezeksiyonu uygulanmadı, ancak daha sonra bu alanda lokal rekürrens ortaya çıktı.

- 2.Olgu : W.K., 48 yaşında, erkek hasta. Nisan 1990'da T₄N₂M₀, evre IV, proksimal mide kanseri ile başvurdu. Hastaya birer kür MLPF ve MLF uygulandıktan sonra, radyoterapi ile beraber PFV verildi. Kemoterapi tamamlandığı zaman hasta klinik tam remisyundaydı. Operasyonda orijinal tümör belgesinde veya lenf nodlarında kanserli alan görülmedi.
- 3.Olgu : S.P., 43 yaşında, kadın hasta. Hasta gastroözofagial bileşkenin hemen altından yayılım gösteren, T₄N₁M₀, evre III az diferansiye mide kanseri ile başvurdu. Hastaya uzamış infüzyonla PLF ve radyasyon tedavisi verildi. Endoskopi ve biyopsi ile kısmi remisyon ve yalnızca bir rezidüel malign polip tespit edildi. Daha sonra gerçekleştirilen cerrahi eksplorasyonda özofago-gastrektomi uygulandı, çıkartılan kısımda veya lenf düğümlerinde tümör dokusu yoktu.
- 4.Olgu : M.F., 74 yaşında, kadın hasta. Şubat 1992'da inoperable olan büyük bir T₄N_xM₀, evre III-IV, taşlı yüzük hücreli az diferansiye mide kanseri ile prezente oldu. 17 ay boyunca MLF kemoterapi verildi. Kasım 1993'de yapılan endoskopide, görülen bir kitle kalmamış, nodülerite ve kırılگانlıkta belirgin azalma meydana gelmişti. Ancak gastrik mukozada az diferansiye infiltre kanser devam etmekteydi. Metastaz bulgusu yoktu.
- 5.Olgu : B.E., 69 yaşında, erkek hasta. T₄N₁M₀, evre III proksimal mide kanseri ile başvurdu. Başlangıçta MLPF, takiben uzamış PLF infüzyonuyla beraber radyasyon tedavisi verildi. Ancak 1993'de yapılan operasyonda, her 3 düzeyden alınan lenf düğümleri kansersiz, kitlede ise nadir kanser odakları bulunan inflamasyon dokusu vardı.
- 6.Olgu : M.E., 73 yaşında, kadın hasta. Aralık 1993'de T₄N₁M₀, evre IIIB orta diferansiye mide adenokarsinomu ile prezente oldu. 4 ay boyunca PLF verildi. Bu süre boyunca tümör hastanın mide çıkışını kapamış olduğu için Total Parentel Nutrisyon

(TPN) ile hasta beslendi. Daha sonra gerçekleştirilen subtotal gastrektomide T₂ tümör ortaya konarken, her üç düzeyden alınan 35 lenf düğümünde tümör hücrelerine rastlanılmadı.

- 7.Olgu : I.M., 73 yaşında, erkek hasta. Ocak 1993'de T₄N_XM₀, az diferansiye fundus adenokarsinomasına bağlı olan üst gastrointestinal semptomlar ile başvurdu. Hastaya 2 kür MLPF uygulandıktan sonra rezeksiyon yapıldı. Mide ve lenf düğümlerinde tümör hücresi yok iken peritonda iki milimetrik odak tespit edildi. Hastaya operasyondan birkaç ay sonra peritondaki lezyonlar nedeniyle kemoterapi tekrar başlandı, teşhisten itibaren 29 ay geçmiş olmasına rağmen ikinci bir rezeksiyona ihtiyaç duyulmadı, tümör yavaşca büyümekte idi.
- 8.Olgu : M.R., 66 yaşında, erkek hasta. Mart 1994'de T₄N₁M₀, evre IIIB distal mide kanseri ile prezente oldu. 4 ay boyunca uzamış infüzyon PLF verildikten sonra, bu rejimle beraber radyasyon tedavisine başlandı. Endoskopik sonografik yöntemle yapılan evrelendirmede tümör IIIA'ya gerilemişti, başlangıç yanıt yetersizdi. 4 hasta sonra cerrahide inflamatuvar tümör dokusunun içinde nadir kanser odaklarının olduğu görüldü. Birinci düzeydeki 23 lenf düğümünün 1'inde kanser hücreleri vardı.
- 9.Olgu : L.D., 69 yaşında, erkek hasta. Ekim 1993'de üst gastrointestinal semptomlar ile başvuran hastada Nisan 1994'de T₄N_XM₀, evre III distal mide kanseri teşhis edildi. Ameliyathaneye alınan hastada unrezektable bir kanser vardı. Hastaya 2 kür PLF verildikten sonra radyasyon tedavisi başlandı. Radyasyon tedavisi sonrası çekilen CT'de tümörün ortadan kalktığına gözlenmesi üzerine Ocak 1994'de hasta tekrar operasyona alındı. Cerrahi örnekte ve lenf düğümlerinin hiçbirisinde tümör dokusuna rastlanılmadı.
- 10.Olgu : L.D., 70 yaşında, erkek hasta. Ekim 1993'de antrumdan kaynaklanan unrezektable T₄N₁M₀, evre IV az diferansiye mide kanseri ile prezente oldu. Hastaya PLF ve radyasyon tedavisi verildikten sonra, tümöre tam rezeksiyon uygulandı. Cerrahi materyalde kronik inflamasyon mevcut iken, tümör

(PCR) rastlanılmadı. İki bölgesel lenf düğümünde de metastaz yoktu.

11.Olgu : M.L., 40 yaşında, kadın hasta. Nisan 1994'de T₃N₁M₀, evre IIIA az diferansiye taşlı yüzük hücreli proksimal mide kanseri ile başvurdu. Hastaya PLF ve radyasyon verildi. Nisan 1995'de "Memorial Sloan Kettering Cancer" merkezinde küratif rezeksiyon uygulandı. Cerrahi materyalde tümör görülmezken lenf düğümlerinde de tümör yoktu.

12.Olgu : P.H., 60 yaşında, erkek hasta. Ekim 1994'de T₃N₂M₀, evre IIIB az diferansiye distal mide kanserli hasta perforasyonla prezente oldu. Hastaya 3 kür MLPF verildikten sonra PLF ve radyasyon tedavisi ile devam edildi. Endoskopik ultrason ve biyopsiler ile hastalık tespit edilemezken, eksplorasyonda metastatik tümör olduğu gösterilen omental tutulum tespit edildi. rezeksiyon uygulanmadan operasyon sonlandırıldı.

SONUÇLAR

12 hastanın karakteristik özellikleri, rezidüel hastalık alanları ve tedaviye yanıt seviyeleri tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2.

Olgu	Yaş	Tümör	Lokasyon	Hist.Grade	Tedavi/Radyasyon dozu (Gy)	Survey	Sonuç
P.C	40	T3	Korpus	Orta	MLPF PFVelbane/45	11	M
W.K	48	T4	Prox	Orta	MLPF PFVelbane/45	2x	pCR
S.P	82	T4	Fundus	Kötü	PLF/35	18	pCR
M.F	74	T4	Fundus	Kötü	MLF	50	m
B.E	69	T4	Prox.	Orta	MLPF PLF/40	44+	m,0/8 LN
M.E	73	T4	Korpus	Orta	PLF	42+	m,0/35 LN
I.M	73	T4	Fundus	Kötü	MLPF	29	m, 0/5 LN
M.R	66	T4	Distal	Orta	PLF/40	26+	m, 1/23 LN
L.D	69	T4	Distal	Kötü	PLF/40	9+	pCR
L.D	70	T4	Prox.	Kötü	PLF/40	27+	pCR
M.L	40	T3	Prox.	Kötü	PLF/45	25+	pCR
P.H	60	T3	Distal	Kötü	MLPF PLF/40	25+	M

m : Lokal hastalık,
M : Metastatik hastalık,

pCR : Patolojik tam remisyon,
LN : Lenf düğümü.

5 kişide patolojik tam remisyon, 2 hastada gizli metastatik hastalık vardı. 12 hastanın 10'unda tümör rezektable oldu, lenf düğümü metastazlarının dikkatle aranmasına rağmen, yalnızca 1 hastada metastaz tespit edildi. 5 hastadaki rezidüel lokal hastalık rezektable idi. major yanıtı olan hastaların hepsinde primer tümör alanı olan midede minimal rezidüel hastalık kaldı. Primer tümör alanında toplam olarak % 66 patolojik tam remisyon tespit edildi. Mutlak medyan survey 25+ aya ulaşmadı, % 81 olgu (9/11) 18 aydan daha uzun süreye sahipti.

Patolojik tam remisyona midenin tüm alanlarında ulaşıldığı tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Hastaların Özellikleri (n = 12).

Lokasyon	#	Tümör	Lenf düğümleri	Metastazlar	Radyasyon tedavisi
Proksimal	4	1 m	0/8	-	3 pCR/4
Fundus	3	2 m	0/5	-	1 pCR/1
Korpus	2	1 m	0/35	1 M	0 pCR/1
Distal	3	1 m	1/23	1 M	1 pCR/3

m : Lokal hastalık,
M : Metastatik hastalık,

pCR : Patolojik tam remisyon,

Fundus ve korpusu da içeren distal mide hastalığının tedavisi ile uğraşı daha zordu. 3/4 CRs'ye karşı 2/8 patolojik tam remisyon arasında anlamlı bir fark yoktu. Fundus ve distal mide de uygulanan radyasyon patolojik tam remisyonla sonlandı. Böylece proksimal mide tümörlerinde etkin olduğu da, bir kez daha doğrulandı (16,17,18).

- Toksikite ;

Kemoterapiye bağlı yan etkiler tablo 4'de gösterilmiştir. Yan etkiler şu şekilde idi ; 12 hastanın 8'inde 3-4 derece hematolojik toksisite görüldü. Enfeksiyon komplikasyonları nedeniyle 5 hastanın hastaneye yatışı

gerekti. 9 hastada (% 75) 3-4 derece mukozit ortaya çıktı ve nutrisyon desteğine ihtiyaç duyuldu. Kalp ve dolaşım sistemi ile ilgili komplikasyon gözlenmedi. Özellikle cisplatin veya vinblastine alan grupta olmak üzere 5 hastada (% 41) 1-2.derece nörolojik toksisite gözlemlendi.

Tablo 4. Kemoterapi toksisitesi (CALGB cetveli kullanılarak tüm çalışma boyunca hastalarda görülen maksimum toksisite).

Grade	0	1	2	3	4
Leukopeni	0	2 (16)	6 (50)	4 (33)	0
Neutropeni	0	0	4 (33)	4 (33)	4 (33)
Trombositopeni	1 (8)	2 (16)	5 (41)	3 (25)	1 (8)
Anemi	1 (8)	4 (33)	6 (50)	1 (8)	0
Emezis	0	2 (16)	3 (25)	6 (50)	1 (8)
Stomatit	0	1 (8)	2 (16)	7 (58)	2 (16)
İshal	1 (8)	2 (16)	7 (58)	0	2 (16)
Ateş	1 (8)	1 (8)	5 (41)	5 (41)	0
Enfeksiyon	0	3 (25)	4 (33)	5 (41)	0
Nörolojik toksisite	7 (58)	3 (25)	2 (16)	0	0

TARTIŞMA

Periadjuvan tedavi tümör kitlesininin azalmasına ve yüksek rezektabilite sağlanmasına yol açabilir. Kombine tedavi veya yalnızca intensif çok ilaçlı kemoterapisi etkili tedavi yöntemleridir. Agani ve arkadaşları (18) operable mide kanseri olan 48 hastada tek yönlü faz 2 çalıştırması gerçekleştirmişler, etoposide, doxorubicin, cisplatium (EAP) kemoterapisinin operasyondan önce 3 kez, operasyondan sonra 2 kez vermişlerdir. Hastaların % 85'ine operasyon uygulanmış, % 77'sine küratif rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Nötropeni sık karşılaşılan ancak başedilebilen bir sorun olmuştur. kemoterapiye bağlı bir ölüm gerçekleşmiştir. Medyan survey 15.5 ay olmuştur.

Arjani ve arkadaşları (7) yaptıkları benzer bir çalışmada ise preoperatif 2, postoperatif 3 kür olarak cisplatin, 5-FU ve efoposide (EFP)'den oluşan bir rejim uygulamışlardır. 25 hasta çalışmaya alınmış, postoperatif dönemde 1 hasta ölmüştür. Opere edilen hastaların % 72'sine küratif rezeksiyon uygulanmıştır. Medyan survey 15 ay olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmalarında, peritonun en sık rekürrens alanı olduğunu ifade etmişlerdir.

Leichman ve arkadaşları (14) rezektable mide kanserli 38 hastaya operasyon öncesi 2 kür kemoterapi, sonrası ise intraperitoneal kemoterapi vererek bir çalışma yapmışlardır. Kemoterapi rejimlerinde 3 hafta boyunca 5-FU 200 mg/m², haftalık 20 mg/m² leucovorin ve ayda bir kez de 100 mg/m² cisplatin uygulamışlar, postoperatif dönemde IV sodyum thiosulfat ile toplam 300 mg FUDR intraperitoneal olarak

uygulamışlardır. Hastaların % 92'sine laparotomi yapılmış; % 87'sinde rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Postoperatif IP tedavi çalışma hastaların % 68'ine verilebilmiştir. tedaviye bağlı 1 ölüm gerçekleşmiştir. Median survey 17+ aya henüz ulaşılamamıştır.

Wilke ve arkadaşları (14), laparotomi ile unrezektable olduğu gösterilen ilerlemiş hastalığı bulunan 34 hastaya etoposide, doxorubicin ve cisplatin (EAP) tedavisi vermişlerdir. 33 hastanın 23'ü (% 77) major yanıt verirlerken, % 21 hastada klinik tam yanıt elde edilmiştir. Yanıt veren 23 hastadan 19'una daha sonra gastrik rezeksiyon uygulanmıştır. Klinik tam yanıt gösteren 5 hasta patolojik olarak da hastaliksız bulunmuş, parsiyel klinik yanıt tespit edilmemiştir. 20 aylık bir takip boyunca, rezeksiyon sonrası hastaliksız görülen olguların % 60'ında relaps gelişmiştir. tüm grup için survey 18 ay iken, hastaliksız grup için bu 24 ay olmuştur.

Diğer çalışmalarda 48 hasta operasyon öncesi 3, sonrası 2 kür EAP tedavisi ile takip edilmiştir (19). 48 hastanın 6'sında klinik tam yanıt varken, 9'unda parsiyel yanıt elde edilmiştir. Rezeksiyon zamanında tam patolojik yanıt gösteren hasta tespit edilmemiştir. Hastaların % 77'sine küratif rezeksiyon uygulanmıştır. Medyan survey 15.5 ay olarak bulunmuştur.

Her 4 haftada bir tekrarlanan devamlı fluorouracil (1000 mg/m^2 , 5 gün boyunca) infüzyonu ve cisplatin (100 mg/m^2 , 2 gün) birleştirilerek uygulayan faz II preoperatif kemoterapi yöntemi uygulanmıştır (20). Lokal olarak ilerlemiş mide kanseri olan 30 hasta çalışmaya alınmış, bir hastada tam yanıt ve 14 hastada parsiyel yanıt gözlenmiştir. Objektif yanıt gözlendikten sonra D-O rezeksiyonu hastaların % 60'ında uygun olmuştur. Bu çalışmada patolojik tam yanıt gözlenmemiştir. Tablo 5'de bu çalışmalarda kullanılan terapötik ajanlar, yanıtlar, rezektabilite, tedavi mortalitesi, patolojik tam remisyon ve surveyler karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Geç dönem mide kanserinde değişik neoadjuvan kemoterapi çalışmalarının karşılaştırılması.

Araştırmacı	Tedavi grupları	Hasta sayısı	Yanıt veren hasta %	Rezektabilite %	Tedavi mortalitesi %	Medyan survey %	pCR
Ajani et al	EAP	48	85	77	2	15.5	0
Leichman et al	PLF/ IP FUDR	38	92	87	3	17+	8
Ajani et al	EFP	25	100	72	4	15	0
Wilke et al	EAP	33	77	80	?	18	15
Roth et al	EAP	26	88	65	?	15.5	0
Rougier et al	PLF	30	50	60	3	16	0
Preusser et al	EAEP	67	64	-	0	9	12
Turhal et al	MLPF/ MYF XRT	12	75	83	0	25+	40

Bizim çalışmamızda kombine tedavi rejiminin yanıtı arttırmak için son derece esnek bir akış içinde kullanılabileceği görülmektedir. Gerçek mide kanserli (gastroözofagial bileşke değil) hastalarda uygulanan daha önceki periadjuvan uğraşılardan patolojik tam remisyon son derece nadir elde edilmiştir (4,8,14,19-21).

Bizim tecrübelerimize göre tedaviyi kişiselleştirmek ve yanıt verilecek tedaviyi aramak rezektabiliteyi ve patolojik tam yanıtı arttırmaktadır. Bu analiz yeni bir bilgidir ; Başlangıç girişimleri olumsuz olsa bile patolojik tam yanıtta ulaşımda mümkündür. Henüz en iyi yöntemi belirlemek için çok erkendir, ancak; tecrübemize göre özellikle radyasyon tedavisi ile eşzamanlı özel çok ilaçlı kemoterapilere özel önem vermek gerekir (15a,25,26).

Hem çokilaçlı rejimler, hem de RT mide kanseri araştırmalarında yeni hedefler olabilir.

Bu gözlemlerden bazı önemli statejiler ve sunular ortaya çıkmaktadır. Yeni kemoterapi formlarını test etmek için methotrexate'in direkt aktivitesi ve biokimyasal modülasyonunu da test etmek gereklidir. Cisplatine de benzer direkt aktivitesi ve biokimyasal nodülasyon oluşturma özelliği vardır. Fluorouracil ve lecovarin ile birleştiğinde etkiler muhtemelen daha da potansiyelize olmaktadır.

Bazen yaşlı hastalarda minimal tedavi ile uzun süren remisyonlar ve iyi lokal kontrol sağlanmaktadır (3., 4., 6. ve 7. olgular). bu durum bizim daha önce bildirdiğimiz 5-Fluorouracil infüzyonu ile primer tümör başarılı tedavisini ifade eden bilgimizi kapsamakta ve genişletmektedir (22). Yeni araştırmalar planlanırken yaşlı hastaları çalışma dışında tutmamak gerekir.

T₄ tümörlü hastalarda yapılan konvansiyonel cerrahilerde, özellikle tümör az diferansiye veya obstrüktif ise lenf düğümlerinde yayılım sıklıkla bulunmaktadır. Tezimizde sunulan periadjuvan serisi de kötü prognostik özelliklere sahip hastaların azlığı dikkat çekicidir. Lenf düğümü tutulumundaki bu azlık periadjuvan tedavisinin lenf nodlarını sterilize ettiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla periadjuvan tartışmalı ve zor R₂ rezeksiyonuna bir alternatif sunmaktadır (23,24). Bu gözlem kanser metastazı olmadığı düşünülen lenf düğümlerinin, "fluoresant in situ hybridization (FISH)" gibi daha sensitif yöntemler ile değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Lenf düğümlerinin temizlenme derecesi tedaviler arasında seçim yapma ve en etkili lokal tedavinin seçiminde erken bir gösterge olabilir.

Cerrahi sırasında rezeksiyon yapılmayan iki hasta haricinde hiçbir hastada lokal relaps ortaya çıkmadı. Bu nokta iyileşme hedef alındığı zaman, cerrahinin tedavideki öneminin devam ettiğini göstermektedir. Rezeksiyon yalnızca kanama veya tıkanıklık durumlarında kullanılmalıdır. Periadjuvan tedavilerinin araştırılmasında sınırlı rezeksiyonun kriterlerinin tekrar değerlendirilmesi önemli bir yer alacaktır. Başlangıçta çok büyük olan tümörlerde az bir alanda canlı tümör dokusuna rastlanılmaktadır. Daha küçük ve daha iyi tolere edilebilen rezeksiyonları gerçekleştirmek mümkündür. Hayat kalitesini arttıran, etkili bir şekilde amaca ulaşan, daha az genişlikte rezeksiyon yapabilme olanağının, periadjuvan tedavisinin, standart primer cerrahi ile karşılaştırılmasında kullanılması gereklidir.

Tecrübemiz preoperatif tedavi öncesi endoskopinin tam anlamıyla güvenilir bir yöntem olmadığını belirten çalışmalarını teyid etmiştir (15 A-D).

Endoskopik ultrasound ve radyolojik yöntemlerle remisyonlar olduğundan çok daha az olarak değerlendirilmektedir. Bu tümörler yavaşca gerilerken, inflamatuvar bir kitle aylarca sebat etmektedir. Bu sınırlamadan -yavaş yanıt ve pseudo tümör- dolayı cerrahinin zamanlaması ve tedavinin düzenlenmesi ileri çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

Lokal kontrol yeterli yapıldığı zaman en çok etkilenen alan olarak periton öne çıkmaktadır (3, 4). Bu seride de aynı durum gözlemlendi. Perioperatif tedaviyi entegre edecek ileri çalışmalarda iyi lokal kontrolle beraber intraperitoneal tedavide dikkate alınacaktır.

Bu yöntemi diğer tedavilerden ayırmak veya küratif olduğunu düşünmek için henüz çok erkendir. Burada anlatılan metodlarda hasta ve cerrah tatmini sağlanmış olması iyi bir özelliktir. yapılan ölçümler palyatifdir. Bölgesel sitoredüksiyonun kalitesinin düzelmesi, rezeksiyona olanak sağlamakta, böylece primer tümörün ilerlemesi ve obstrüksiyona yol açması engellenmektedir. Tedavide kullanılan ikinci yöntemlere olan yanıt bazı distal tümörlerde radyasyon kullanımında başarı gibi yeni bir gözlem sağlar (25,26).

Prognostik değerlendirme özellikle EGF (27)'nin ölçümü ve abdominal sıvı sitolojisi (5) yakında objektif testler de yapılacaktır. Thymidilate synthase ölçümü veya tümör sensitivitesi ölçen diğer in vitro testler adjuvan tedaviden fayda görecektir tümörlerin belirlenmesinde kullanılabilir (28-30).

Periadjuvan tedavi ile kısa dönem surveyde iyileşme sağlamak mümkündür. Hayat kalitesinin düzelmesi, cerrahi alanın azalması, lenf düğümlerinin sterilizasyonu preoperatif tedavinin analizinde fayda sağlandığının erken göstergeleri olabilir.

Sonuç olarak ; hem kombinasyon kemoterapisi, hem de kombine tedavi rejimleri proksimal ve distal mide kanserlerinde patolojik tam remisyon sağlayabilir. Periadjuvan tedavi seçenekleri hastanın kişisel ihtiyaçlarına ve yanıtına göre ayarlanabilir.

Periadjuvan tedavi cerrahiye alternatif değildir, aksine daha iyi bir cerrahi için seçenekler sağlanmasına yardım eder. Lokal olarak ilerlemiş T₃₋₄ mide kanserinde periadjuvan tedavi ile kısa dönemde morbidite ve mortalite de azalma sağlanmakta olduğu görülmektedir.

ÖZET

Ameliyat öncesi ve sonrası birlikte uygulanan kemoterapi ve radyoterapi (kombine periadjuvan tedavi) T₃₋₄ derecesinde mide kanseri olan 12 hastanın 9'unda gerileme sağlamıştır. Bu hastaların 5'inde tam remisyona ulaşıldığı patolojik olarak da gösterilmiştir. Tedavi ile 12 hastadan 9'unun lenf nodları kanserden arınmış, oysaki endoskopik USG ve CT ile tedaviye yanıt olduğundan daha az olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası eksprolatif cerrahi de yalnızca 2 hastada gizli metastatik hastalık bulunmuştur. Bazen yanıtlar tedaviye başladıktan sadece 2-3 ay sonra alınmıştır. 12 hastanın 3'ünde ise başlangıçta yanıtlar orta düzeyde gerçekleşmiş, radyoterapi ve/veya kemoterapi değişikliği ile bu yanıt tam remisyona dönüştürülmüştür. Yeterli yeni kemoterapi formları ve kombine tedavi yöntemlerinin varlığı hastanın kişisel yanıtına göre "çokadımlı" periadjuvan tedavinin esnek ve gerektiği şekilde uygulanmasını sağlamaktadır.

Kombine tedavi yöntemleri ile cerrahide (gastrektomi) meydana gelen gecikmenin hastaya herhangi bir zararlı etkisi olmuyor gibi gözükmektedir. Medyan survey 2 yıldan fazladır. Periadjuvan tedavinin erken değerlendirilmesindeki kriterlere, lenf düğümünün tümörden temizlenmesi, tedaviye bağlı olarak gastrektomi alanının küçülmesi ve hasta yaşam kalitesinin yükselmesi eklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Kelsen D. Adjuvant therapy of gastrointestinal cancers. Seminars in Oncology. Vol 22, No: 6, Dec.1995 ; 582-99.
2. Kiyabu M. Effects of preoperative chemotherapy on gastric adenocarcinoma. Cancer Rov 1992, Vol.70, No.9; 2239-45.
3. Preusser P. Phase II study with the combination etoposide, dextrorubicin and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. J Clin Oncol, Vol.7, No.9, Sep.1989; 1310-7.
4. Lechman L. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer. A University of Southern California pilot program. J Clin Oncol, No.12, Dec.1992; 1933-42.
5. Bruckner H., Kondo T. Neoplasms of stomach; Holland J, Frei III E. Cancer Medicine : Lea Febiger 1993; 1395-430.
6. Forastiere A, Orringer M, Perez-Tamayo C. Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local regional carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol , 1990: 8; 119-27.
7. Ajani J, Oto D, Hohn D. Resectable gastric carcinoma. Cancer Oct 1991, Vol.64, No.7; 1501-6.
8. Ajani J, Mayer R, Stablein D. Preoperatif and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J of NCI, Vol.85, No.22, Nov 1993; 1839-44.

9. Stephens FO, Adams BG, Crea P. Intraarterial chemotherapy given preoperatively in the management of carcinoma of the stomach. *Surgery Gynecol Obstetric*, April 1986, Vol.162; 370-4.
10. Leichman L, Silberman H, Donovan A. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer : A University of Southern California pilot program. *Journal of Clin Oncology*, Vol.10, No.12, 1992; 1933-42.
11. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer : Meta analysis of randomized trials. *J of Clin Oncol*, Vol.11, No.8 (August), 1993; 1441-7.
12. Reġgine WF, Mohiuddin M. Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992 : 24(4); 921.
13. Nakajima T, Nakazato H, Iwanaga T. Adjuvant chemotherapy with MFC related regimens in gastric cancer after curative surgery. *ASCO Proceedings*, Vol.13, March 1994; 203.
14. Wilke H, Preusser P, Schmoll HJ. Preoperative chemotherapy in locally advanced and non-resectable gastric cancer : A phase II study with etoposide, doxorubicin, cisplatin. *J of Clin Oncol*, Vol.7, No.9, 1989; 1318-26.
- 15A. Smith JW, Brennan MF, Lightdale CJ. Preoperative endoscopic ultrasound can predict the risk of recurrence after operation for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1993, 11; 2380-5.
- 15B. Lightdale CJ, Botet JF, Coit DG. Endoscopic ultrasonography compared to CT for preoperative staging of gastric cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol.35, No.2, 1989; 24.
- 15C. Tio TL, Coene P, Tytgat G. Endosonography in the clinical staging of esophago gastric carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol.36, No.2, 1990; 2-10.

- 15D. Snady H, Bruckner H, Kiefer L. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol.40, No.3, 1994; 326-33.
16. Budach VG. The role of radiation therapy in the management of gastric cancer. *Ann Oncol* 1994 5: 3; 37-48.
17. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1990 Dec 66 (11); 2324-30.
18. Tsukiyama I, Akine Y- Kitagawa T. Radiation therapy for advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988 Jul 15(1); 123-7.
19. Roth JA, Ajani JA, Ryan B. Intensive preoperative chemotherapy with colony stimulating factor for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J of Clin Oncol* Vol.11, No.1 1993; 22-8.
20. Rougier M, Mahjoubi M, Lasser PH. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma - a phase II trial with combined continuous intravenous 5FU and bolus platinum. *Eur J of Cancer* Vol.30A No.9; 1269-75.
21. Hallisley MT, Ward LC, Allum WH. The second British stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer : Five year follow-up. *The Lancet* 1994, 343; 1309-12.
22. Brunckner H. Effective treatment for adenocarcinoma of the stomach when surgery is contraindicated. *Am J of Gastro*, 1988 Vol.83; 699-700.
23. Smith JW, Shiu MH, Brennan MF. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg* Vol.126, december 1991; 1469-73.

24. Macintyre I, Akoh JA. Improving survival in gastric cancer : Review of operative mortality in english language publications from 1970. Br J Surg 1991, Vol.78, July; 773-8.
25. Budach V. The role of radiation therapy in the management of gastric cancer. Annals of Oncology 5(S3); 37-48.
26. Vokes E. Interactions of chemotherapy and radiation. Seminars in Oncology, Vol20 No.1, 1993; 70-9.
27. Lemoine NR, Jain S, Filipe M. Amplifications and over expression of the EGF receptor on C-erb B-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. Br J Cancer 1991, 64; 79-83.
28. Johnston PG, Allegra CJ, Danenberg PV. Thymidilate synthase protein and gene expression predics for response to 5-Fluorouracil, leucovorin chemotherapy in patients with colorectal and gastric cancer. ASCO Proceedings Vol.13 March 1994; 196.
29. Johnston PG, Glenn JL, Allegra CJ. Thymidilate synthase protein levels correlate with response to neoadjuvant 5-Fluorouracil, leucovorin interferon alfa 2A in patients with locally advanced gastric cancer. ASCO Proceedings Vol.13 March 1994; 216.
30. Robey-Cafferty S, ajani J, Bruner J. Histologic observations and P-glycoprotein expression in gastric and esophageal adenocarcinomas treated with preoperative chemotherapy. Archives of Path Lab Med, Vol.115, August 1991; 807-12.