

# MİDE KANSERİ NEOADJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİ

## 29. BÖLÜM

Celal ALANDAĞ<sup>1</sup>

### ÖZET

Mide kanserinin insidansı azalmasına rağmen mortalitesi yüksek seyretmektedir. Evre arttıkça beş yıllık sağ kalım oranları önemli ölçüde düşmektedir. Lokal evre hastalıkta geçmişte sadece cerrahi tedavi uygulanırken önce adjuvan kemoradyoterapinin daha sonra adjuvan kemoterapi ve perioperatif tedavilerin cerrahi tedaviye eklenmesi ile genel sağ kalım, hastaliksız sağ kalım ve R0 rezeksiyon oranları artmıştır. En ideal neoadjuvan/adjuvan tedavinin hangisi olduğu henüz net değildir, klinik çalışmalar bu konuda yoğunlaşmıştır.

### GİRİŞ

Mide kanseri insidansı giderek azalmaktadır. Azalmanın en önemli nedenleri buz dolabı kullanımı, temiz besine ulaşmadaki artış ve mide kanserine neden olan çevresel faktörlerin ortaya konmasıyla doğru beslenme konusundaki bilinçlenmedir. İnsidans azalmasına rağmen mide kanseri dünyada en ölümcül kanserler arasında beşinci sıradadır. Agresif seyrlidir, evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %75 iken evre 2B'de %35'e düşmektedir. Lokal evre mide kanseri ana tedavisi cerrahi olmakla birlikte kemoterapi ve radyoterapinin cerrahiye eklenmesi ile hastaliksız ve genel sağ kalım faydası elde edilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapinin neoadjuvan veya adjuvan olarak verildiği çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Mide kanseri tedavisinde en uygun tedavi planı multidisipliner katılımla

onkoloji konseylerinde yapılmaktadır. Tanısal laparoskopi ve endoskopik ultrason tedavi planı yaparken neoadjuvan veya adjuvan tedavi düşünülen hastalarda doğru planlamada kritik öneme sahiptir çünkü klinik olarak T3-4 ve nod pozitif mide kanserinde %15 oranında peritoneal metastaz saptanabilmektedir (1). Doğru evreleme yapıldıktan sonra tedaviye başlanılmalıdır. En ideal tedavi kombinasyonuna karar vermek için çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Son dönemlerde yapılan klinik çalışmalarda özofagogastrik bileşke (eosophagogastric junction; EGJ) tümörleri, gastrik kardial ve non-kardial tümörleri ayrı değerlendirilmiştir. Çünkü bu bölgelerin kanserleri farklı prognozlara sahiptirlerdir, kemoterapi ve radyoterapiye cevapları farklıdır. Özofagogastrik bileşke ile mide arasındaki sınırı belirlemek için Siewert sınıflaması kullanılmaktadır. Anatomik ÖGJ'nin 1 cm üstü

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Celal ALANDAĞ, Sivas Numune Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü dralandag@hotmail.com

## Operabl Olmayan Nonmetastatik Mide Kanserinde Yaklaşım

Metastatik olmayan ama lokal ileri olup inoperabl mide kanserinde genel yaklaşım neoadjuvan KT veya KRT ile operabl hale getirmeye çalışmaktır (21). Çalışmaların erken sonuçlarına göre hastaların %70'i operabl hale gelmektedir, %5-10 civarında pCR bildirilmektedir (22).

## NEOAJUVAN VE ADJUVAN TEDAVİDE DEVAM EDEN ÇALIŞMALAR

En ideal kemoterapi rejimini tespit, erken evre mide kanserinde radyoterapinin rolü, kemoterapinin zamanlaması, biyolojik ajanların ve immünoterapinin rolü en çok araştırılan konulardır. TOPGEAR çalışması Avrupa'da yapılmaktadır, operabl mide ve EGJ kanserinde neoadjuvan ECF rejimi ile ECF sonrasında KRT kolları karşılaştırılmış ve erken sonuçlarında RT'nin ilave katkısı gösterilmiştir (23). CRITICS-2 çalışmasında bir kolda neoadjuvan dosetaksel/oksaliplatin/kapesitabin rejimine KRT eklenmiş diğer kolda neoadjuvan sadece KRT verilmiş. ESOPEC çalışmasında perioperatif FLOT ile neoadjuvan KRT karşılaştırılmaktadır. PETRARCA çalışmasında Her-2 pozitif mide kanserinde perioperatif FLOT tedavisine trastuzumab ve pertuzumab eklenmesinin faydası araştırılmış. Erken sonuçlarında hem patolojik tam yanıt hem nod negatif rezeksiyon açısından trastuzumab/pertuzumab eklenen kol üstün bulunmuştur (24).

## KAYNAKLAR

1. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Heller L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. Vol. 15, *Gastric Cancer*. Springer Tokyo; 2012.
2. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 6];32(6):272–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800782/>
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van De Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11–20.
4. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2020 Oct 6];393(10184):1948–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618325571>
5. Fuse N, Bando H, Chin K, Ito S, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study. *Gastric Cancer*. 2017 Mar 1;20(2):332–40.
6. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2020 Oct 12];29(13):1715–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444866/>
7. Saunders JH, Bowman CR, Reece-Smith AM, Pang V, Dorrington MS, Mumtaz E, et al. The role of adjuvant platinum-based chemotherapy in esophagogastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery. *J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Oct 8];115(7):821–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257148/>
8. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Oct 8];19(5):616–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650363/>
9. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug 1;81:183–90.
10. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 9];27(suppl 5):v38–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664260/>
11. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Gastric Cancer. 2020.
12. Ahmed S, Iqbal N, Yadav S, Zaidi A, Ahmed O, Alvi R, et al. Time to adjuvant therapy and other variables in localized gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer (IJGC-D-13-00162). *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2020 Oct 10];45(3):284–

90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24493115/>
13. Kang SY, Ahn MS, Song GW, Choi YW, Lee HW, Jeong SH, et al. Does the timing of adjuvant chemotherapy for gastric cancer influence patient outcome? [Internet]. Vol. 54, *Acta Oncologica*. Taylor and Francis Ltd; 2015 [cited 2020 Oct 10]. p. 1231–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25608823/>
  14. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725–30.
  15. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Nov 20 [cited 2020 Oct 10];29(33):4387–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22010012/>
  16. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: Interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2020 Oct 10];37(15):1296–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925125/>
  17. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Oct 10];15(12):1389–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439693/>
  18. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Oct 10];33(28):3130–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559811/>
  19. Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15\_suppl):4001–4001.
  20. Fuchs CS, Enzinger PC, Meyerhardt J, Mayer RJ, Mamoun HJ, Swanson RS, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with fluorouracil and leucovorin after curative resection of gastric cancer: Results from CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Nov 10 [cited 2020 Oct 10];35(32):3671–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976791/>
  21. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Oct 10];96(9):1015–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644974/>
  22. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PWT, Ajani JA, et al. A Pilot Study of Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2020 Oct 10];8(6):519–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456051/>
  23. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Oct 11];24(8):2252–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337660/>
  24. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, Borchert K, Kretzschmar A, Teschendorf C, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRAR-CA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15\_suppl):4502–4502.