

BÖLÜM 3

NEOADJUVAN TEDAVİ PRENSİPLERİ

Muhammet CENGİZ¹

GİRİŞ

Neoadjuvan tedavi kavramı son yıllarda giderek öne çıkmaktadır. “Neo”, Yunan neosundan türemiştir. “Adjuvan”, Latince adjuvare’den gelmektedir. Bu nedenle “Neoadjuvant”, iki ayrı dildeki kelimelerin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Tıp dilinde lokal tedaviden önce verilen sistemik tedaviyi ifade etmektedir. Tarihsel olarak, cerrahi öncesi tedavi, cerrahi edilemeyen tümörü cerrahi olarak tedavi edilebilir duruma dönüştürmek için kullanılmıştır. Bu durumlarda, hekimin aslında önceden cerrahi veya sistemik tedavi arasında bir seçeneği yoktur, bu nedenle cerrahisiz yöntemlerin kullanılması tek olası seçenektir. Tedavi iyi sonuç verirse, tümörün çıkarılması dikkate alınması gereken bir konu haline gelir. Neoadjuvan tedavi konsepti, sonraki cerrahi müdahaleyi kolaylaştırma, artan lokal kontrol ve uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi hatta cerrahiden önce verilen neoadjuvan radyasyon tedavisini de içerecek şekilde genişletilmiştir. Neoadjuvan tedavi tümör yükünü azaltabilir, bu da lokal tümör kontrolünde daha başarılı olunmasını sağlar. Cerrahi öncesi, postoperatif duruma göre vasküler yapılarla kemoterapinin hücrelere erişimi daha etkin olur. Lokal ileri hastalık başlangıçta cerrahiye uygun değildir. Neoadjuvan tedavi verilerek, daha güvenli cerrahi müdahaleye izin verilebilir, tümör tamamen cerrahi olarak çıkartılabilir duruma gelebilir. Bununla birlikte, tümör yayılımı genişse ve/veya hastanın genel durumu kötüyse, perioperatif mortalite riski tüm potansiyel faydalardan daha ağır basabilir. Ayrıca, ameliyat sonrası komplikasyonlar genellikle adjuvan tedavinin gecikmesine neden olur ve bu da tedavi sonuçlarını olumsuz etkiler. Neoadjuvan tedavi, kanserli hücrelerin sayısını azaltarak cerrahi öncesi dirençli klonlar gelişimini azaltabilir. Neoadjuvan tedavi ile tümör cevabına bakarak adjuvant tedavi rejimi ayarlanması yapılır. İlaç

¹ Uzm. Dr. Erciyes Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü, mhmtcengiz@hotmail.com

Kesin histerektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi, primer kemoradyoterapiye göre genel bir sağkalım (OS) avantajı sunmaz ve düşük hastalıksız sağkalım (DFS) ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle kemoradyoterapinin ulaşılabilir olduğu durumlarda lokal ileri serviks kanseri için neoadjuvan kemoterapi yerine kemoradyoterapi uygulaması tercih edilir. Bununla birlikte, radyoterapinin ulaşılabilir olmadığı, lokal ileri hastalığı olan kadınlar için cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygun bir seçenektir (22).

Mide Kanseri

Mide kanserinde neoadjuvan kemoterapi Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) çalışmasının yayınlanmasından bu yana, lokal rezektabl mide kanserleri için önerilmiştir. Bu klinik çalışma, epirubisin, sisplatin ve 5-FU (ECF) kullanımını, ardından evre II veya daha yüksek mide kanserinin tedavisi için cerrahi önerir ve progresyonsuz sağkalımın yararında önemli bir iyileşme ile sonuçlanır. Neoadjuvan kemoterapinin yararı, R0 rezeksiyon oranını artırabilen tümörün evresinin küçültülmesidir. Ayrıca, preoperatif kemoterapi potansiyel mikrometastazları ortadan kaldırabilir. İyi hasta uyumu da postoperatif kemoterapiden üstündür. Faz II/III FLOT4 denemesinin sonucu da MAGIC denemesi ile uyumludur. Araştırmacılar, standart ECF rejimlerine kıyasla rezektabl mide kanserli hastalarda preoperatif kemoterapiyi fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin ve docetaxel (FLOT) ile karşılaştırdı. Bu deneyin faz III sonuçları, FLOT'un ECF'den önemli ölçüde daha yüksek OS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu klinik çalışmaların yayınlanmasından sonra neoadjuvan sistemik tedavinin kullanımının arttığını gösterse de, lokal ileri mide kanseri için en yaygın tedavi hala tek başına cerrahidir (23).

KAYNAKLAR

1. Imyanitov, Evgeny N., and Grigoriy A. Yanus. "Neoadjuvant therapy: theoretical, biological and medical consideration." *Chinese Clinical Oncology* 7.6 (2018): 55-55.
2. Trimble, E. L., et al. "Neoadjuvant therapy in cancer treatment." *Cancer* 72.S11 (1993): 3515-3524.
3. Lordick, Florian, and Ines Gockel. "Chances, risks and limitations of neoadjuvant therapy in surgical oncology." *Innovative surgical sciences* 1.1 (2016): 3-11.
4. Ma B, Gao P, Wang H, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer* 2017; 141:1052.
5. Semiz HS, Öztop İ. Rektum kanserinde neoadjuvan tedavi. Bilkay Görken İ, editör. *Rektum Kanserinin Multidisipliner Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.52- 9.
6. Demiröz, C., & Özşahin, E. M. (2011). Skuamöz Hücreli Baş Boyun Kanserinde Kemoradyoterapi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 37(1), 61-65.

7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on Oct 20, 2022).
8. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCO 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620.
9. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15:1667.
10. Acem I, van Houdt WJ, Grünhagen DJ, et al. The role of perioperative chemotherapy in primary high-grade extremity soft tissue sarcoma: a risk-stratified analysis using PERSARC. *Eur J Cancer* 2022; 165:71.
11. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1927.
12. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; 62:523.
13. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol* 2021; 79:214.
14. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Non-metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:2013.
15. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.
16. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39:1485.
17. Wilke LG, Nguyen TT, Yang Q, et al. Analysis of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Multidisciplinary Management of Breast Cancer: Review from the American Society of Breast Surgeons COVID-19 and Mastery Registries. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:5535.
18. Tonneson JE, Hoskin TL, Day CN, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management. *Ann Surg Oncol* 2022; 29:2231.
19. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:64.
20. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008285.
21. Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:195.
22. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:1548.
23. Hu, Jianwen, et al. "Survival benefits from neoadjuvant treatment in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis." *Systematic reviews* 11.1 (2022): 1-10.