

Mide Kanserinde Hangi Tedavi Ne Zaman:

Adjuvant Kemoterapi

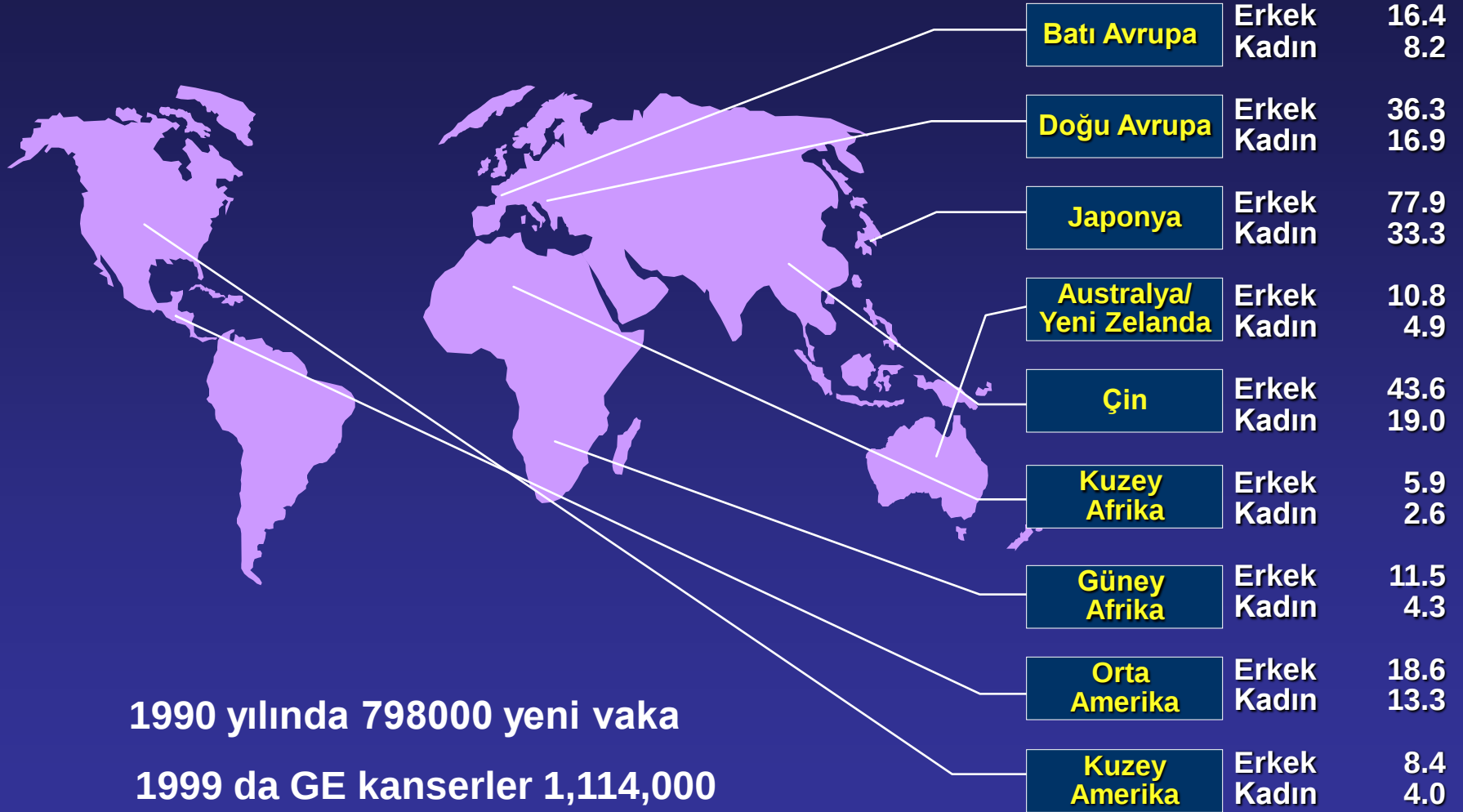
Prof. Dr. Şuayib Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Antalya, Ulusal Kanser Kongresi – 2007

MİDE KANSERİ

Değişik Ülkelerdeki Sıklığı*



*Incidence per 100,000 population.

Parkin DM, et al. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:33-64.

MİDE KANSERİ- Sağkalım

<u>Evre</u>	<u>1-yıl</u>	<u>2-yıl</u>	<u>5-yıl</u>
IA	78%	74%	71%
IB	81%	72%	56%
II	72%	55%	37%
IIIA	54%	33%	18%
IIIB	49%	28%	11%
IV	23%	9%	5%

MİDE KANSERİ- Sağkalım

- Küratif cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım
 - Distal : %20-25
 - Proksimal : %10
 - Diffüz : %5
- Proksimal tümörler daha agresif seyir izler
- 5 yıllık sağkalım %20'nin altında
- Ortanca sağkalım 12-18 aydır

KÜRATİF CERRAHİ SONRASI NÜKS

(Mass. Gen. Kliniği hasta serisi)

	%
Loko-rejyonel	56
Diffüz peritoneal	34
Uzak metastaz	60

Semin. in Rad. Oncol. 2002, 12:153

- Mide kanserinde cerrahi tek küratif yöntemdir:

ANCAK.....

LOKO-REJYONEL NÜKS

	%
Mide loju	55
Anastomoz	27
Lenf ganglionları	43

Semin. in Rad. Oncol. 2002, 12:153

MİDE KANSERİ

Nüks Paterni

Lokorejyonel (Toplam)	%87
Uzak (Sadece)	%25
Lokal/Rejyonel (Sadece)	%53

Adjuvant Tedavi Seçenekleri

- Postoperatif kemoterapi
- Postoperatif kemoradyoterapi
- Preoperatif (indüksiyon) kemoterapisi
- Preoperatif kemoradyoterapi
- Perioperatif kemoterapi

Mide Ca – Post operatif KT

Metaanalizler

1993 - 2001

Hermans J et al: J Clin Oncol 11: 1441-1447, 1993

Hermans J et al: J Clin Oncol 12: 879-880, 1994

Earle C, Maroun J: Eur J Cancer 35(7):1059-64,
1999

Mari E et al: Ann Oncol 11(7):837-43, 2000

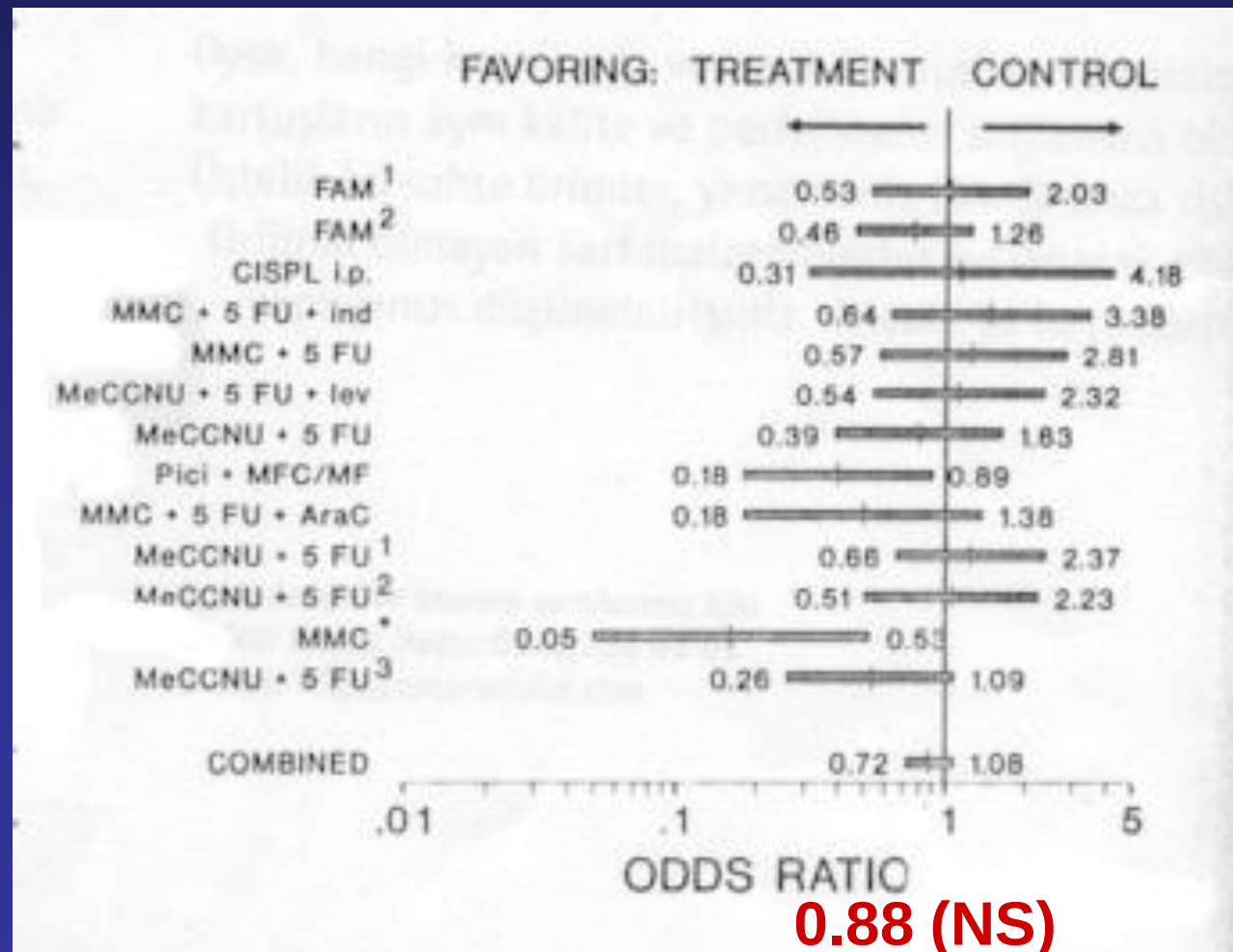
Gianni L et al: Ann Oncol 12(8):1179-80, 2001

Adjuvant Therapy After Curative Resection for Gastric Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials

By J. Hermans, J.J. Bonenkamp, M.C. Boon, A.M.G. Bunt, S. Ohyama, M. Sasako, and C.J.H. Van de Velde

J Clin Oncol 11: 1441-1447, 1993

- 1980-1993
- 11 randomize çalışma
- 2096 vaka
- OR: 0.88 (NS)
- 1994'de;
- + 318 vaka
- + 2 rand.çalışma
- OR: 0.82 (S)



Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials

A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente)

E. Mari,¹ I. Floriani,² A. Tinazzi,² A. Buda,² M. Belfiglio,¹ M. Valentini,¹ S. Cascinu,³
S. Barni,⁴ R. Labianca⁵ & V. Torri²

¹Consorzio Mario Negri Sud, Centro di Ricerche Farmacologiche e Biomediche, Dipartimento di Farmacologia ed Epidemiologia Clinica, S. Maria Imbaro; ²Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Dipartimento di Oncologia, Milano; ³Azienda Ospedaliera di Parma, Divisione di Oncologia Medica, Parma; ⁴Ospedale Civile, Unità Operativa di Oncologia, Treviglio; ⁵Ospedali Riuniti, Divisione di Oncologia Medica, Bergamo, Italy

- 1983-1999
- 21 (20 !) randomize çalışma
- 3658 vaka
- HR: 0.82 (S)

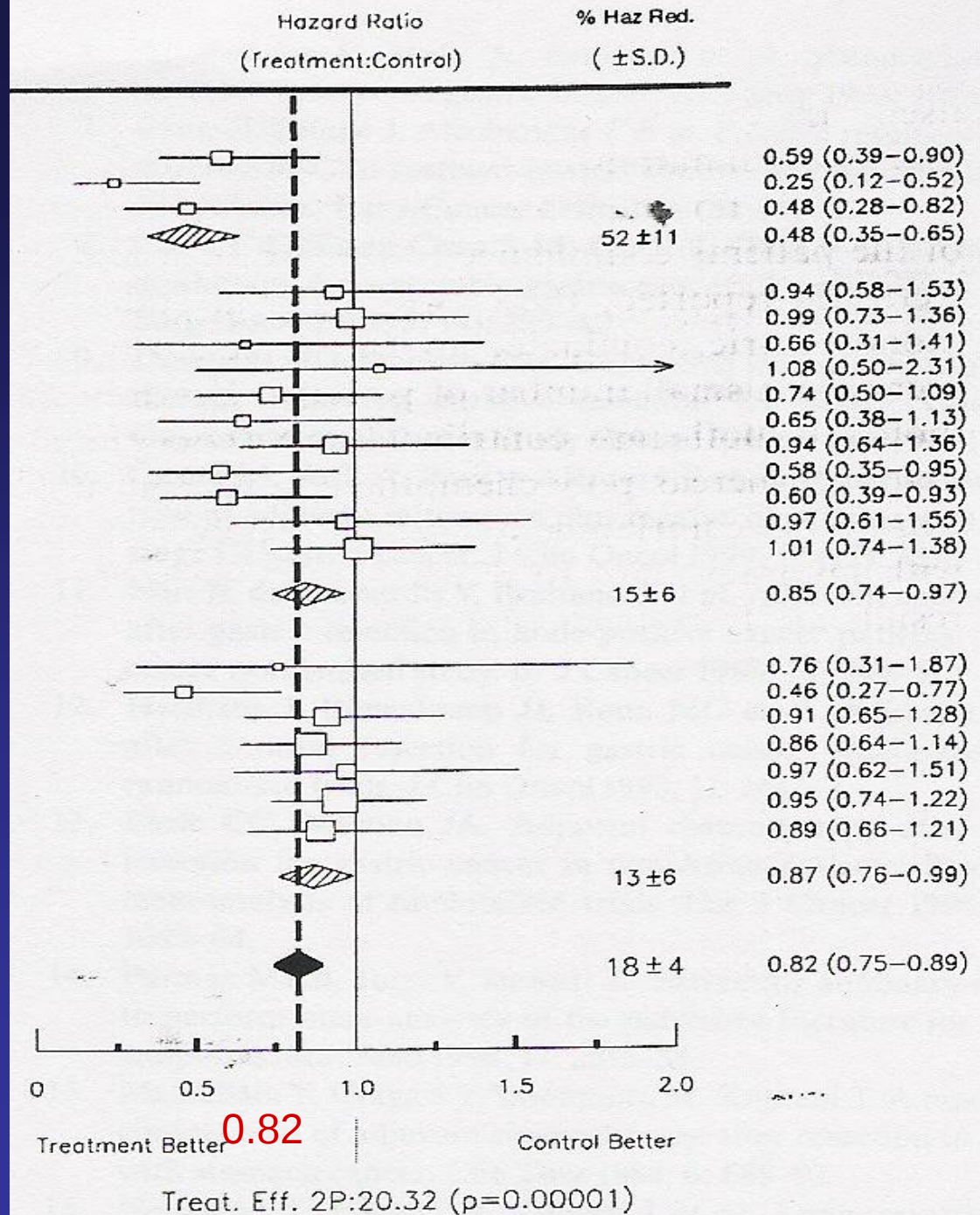
Ann Oncol 11(7):837-43, 2000

Mono KT (3 çalışma)
5-FU, MMC

5-FU
MMC
CTX
VCR
MTX
Me-CCNU
Ara-C
Tegafur
BCNU
UFT

Poli KT (- A)
11 çalışma

Poli KT (+ A)
7 çalışma



Adjuvant Chemotherapy after Curative Resection for Gastric Cancer in Non-Asian Patients: Revisiting a Meta-analysis of Randomised Trials

C.C. Earle¹ and J.A. Maroun²

¹Center for Outcomes and Policy Research, Dana Farber Cancer Institute, 44 Binney St, Boston, Massachusetts 02115, U.S.A; and ²Ottawa Regional Cancer Centre, Ottawa, Ontario, Canada

The aim of this study was to assess whether adjuvant chemotherapy after curative resection of gastric cancer increases survival rates. Data sources: *MEDLINE* (1966–1999), *CancerLit* (1983–1999), bibliographies, personal reprint files, and review articles were searched for relevant articles. Studies had to be randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy versus observation following curative resection of stomach cancer that took place in non-Asian countries. Two reviewers independently evaluated the trials for eligibility, quality assessment and data abstraction. 13 trials met the eligibility criteria. The odds ratio for death in the treated group was 0.80 (95% confidence interval (CI) 0.66–0.97), corresponding to a relative risk of 0.94 (95% CI 0.89–1.00). Subgroup analyses showed a trend towards a larger magnitude of the effect when analysis was restricted to trials in which at least 2/3 of patients had node-positive disease. Our results suggest that adjuvant chemotherapy may produce a small survival benefit of borderline statistical significance in patients with curatively resected gastric carcinoma. Continued trials to find and confirm an effective adjuvant strategy are warranted. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Eur J Cancer 35:7:1059-64, 1999

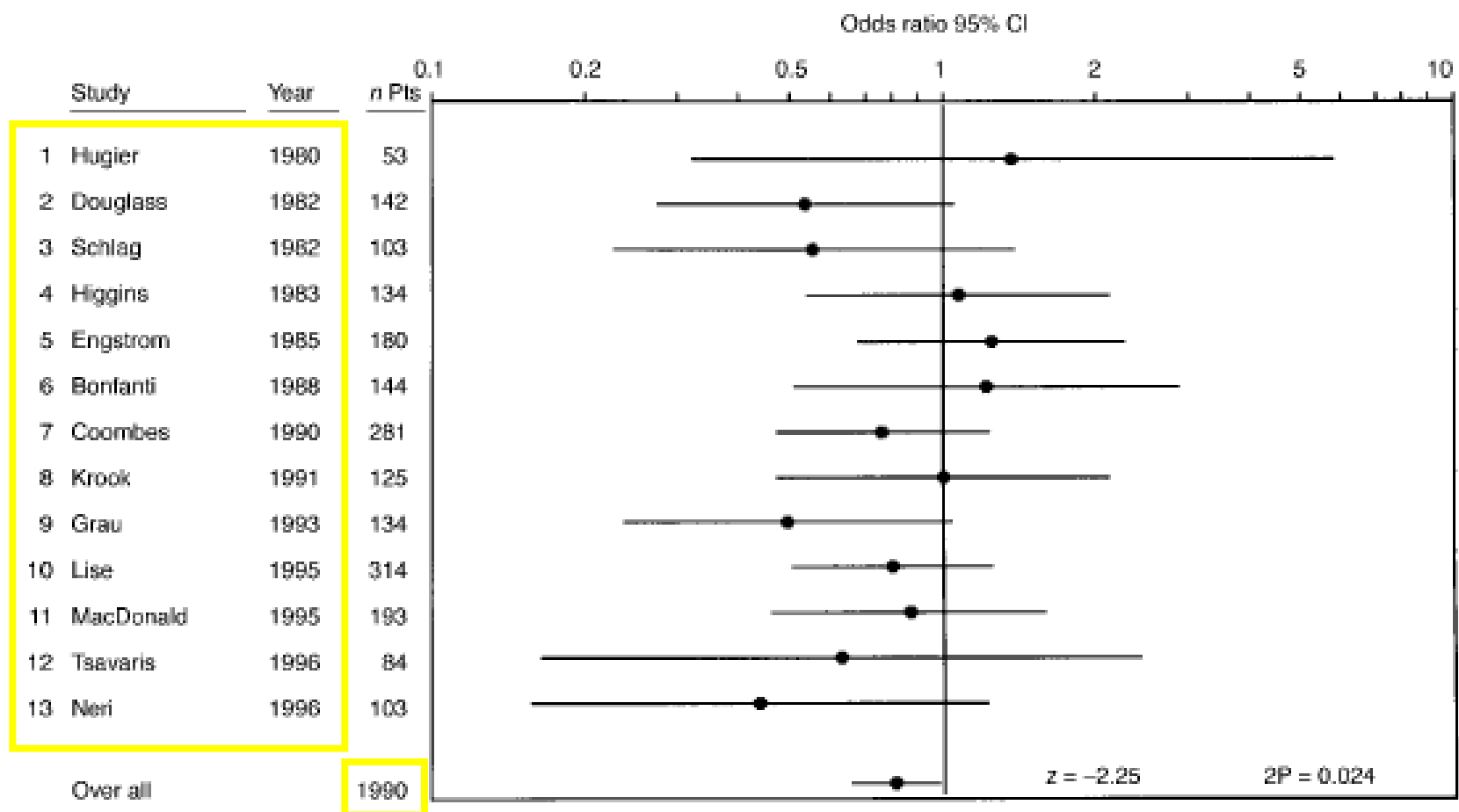


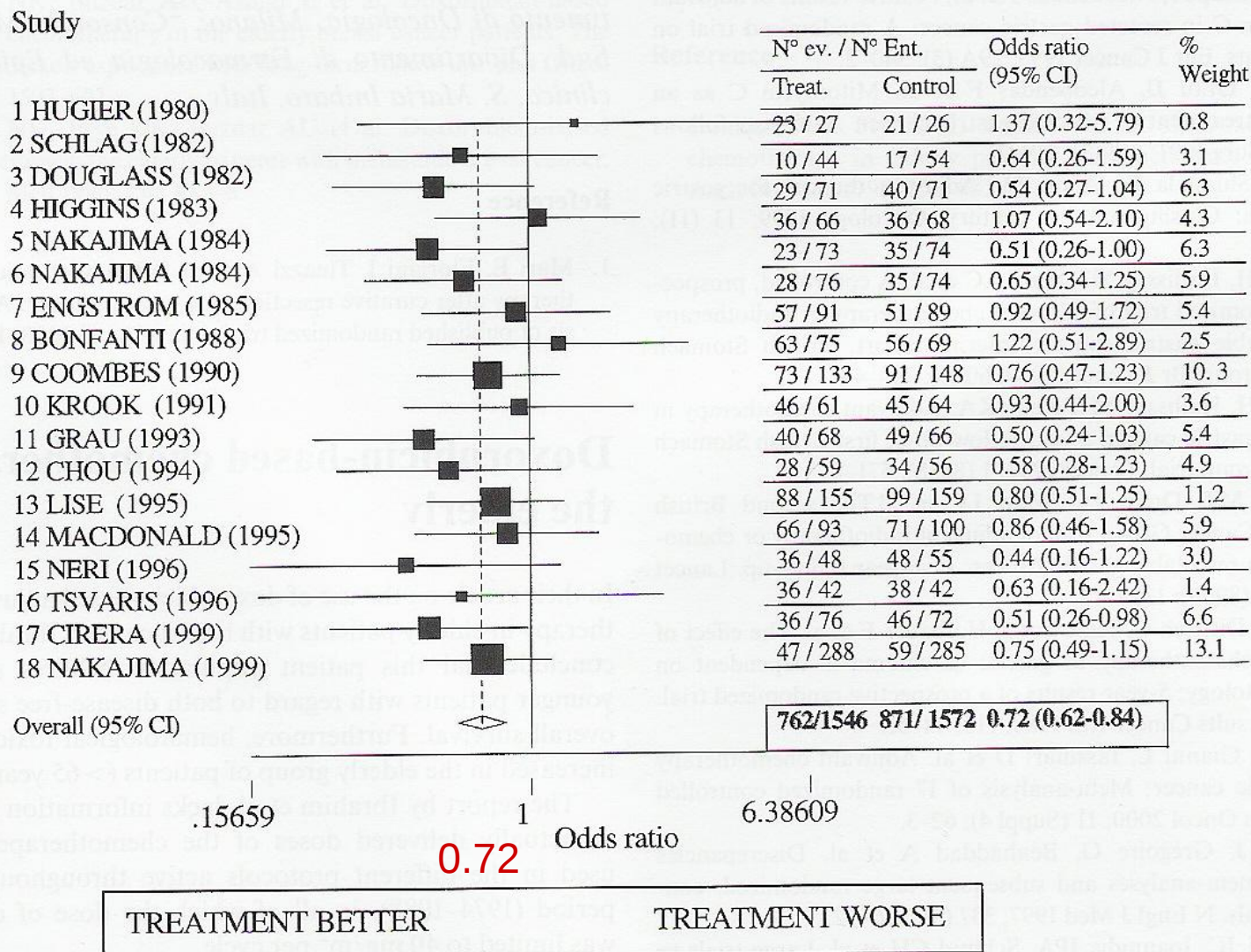
Figure 1. Forrest plot of meta-analysis of randomised trials comparing adjuvant chemotherapy with observation after curative resection of gastric cancer. The overall crude odds ratio of death was 0.80 (0.66–0.97) in favour of the chemotherapy-treated group. CI, confidence interval.

0.80 (S)



Meta-analyses of randomized trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer

Gianni L et al. Ann Oncol 12(8):1179-80, 2001



Mide Ca - Adjuvant KT

Metaanalizler

- Hermans C : %18
- Mari E : %18
- Earle C, Maroun J : %20
- Gianni L : %28

Çalışma	Yıl	Kemoterapi	Hasta sayısı	5 Yıllık sağkalım (%)	p
İmanaga	1977	MMC Cerrahi	242 283	68 54	0.05
Nakajima	1978	MMC Cerrahi	207 223	52 44	NS
Nakajima	1980	MMC MMC/FU/AraC Cerrahi	42 40 38	64.3 66.9 56	NS 0.05
Ochiai	1983	MMC/FU/AraC+Tegafur MMC/FU/AraC+Tegafur+BCG Cerrahi	49 49 40	36 18 31	0.05
Nakajima	1984	MMC/FU/AraC+Tegafur MMC/FU/AraC+Tegafur+BCG Cerrahi	81 83 79	68.4 62.5 51.4	NS
Maehara	1990	MMC/FU/PSK Cerrahi	137 118	56.9 45.7	0.03
Coombes	1990	FAM Cerrahi	133 148	45 35	NS
Fuji	1994	MMC/FU 6 ay MMC/FU 12 ay Cerrahi	70 72 34	51.5 72.2 56.1	NS
Lise	1995	FAM Cerrahi	155 159	43 40	NS
MacDonald	1995	FAM Cerrahi	93 100	37 32	NS
Nakajima	1999	MMC/FU+UFT Cerrahi	285 288	82.9 85.8	NS
Bajetta	2002	EAP Cerrahi	137 137	52 42	NS
Nashimoto	2003	MMC/FU/AraC+Tegafur Cerrahi	127 123	91.2 86.1	NS

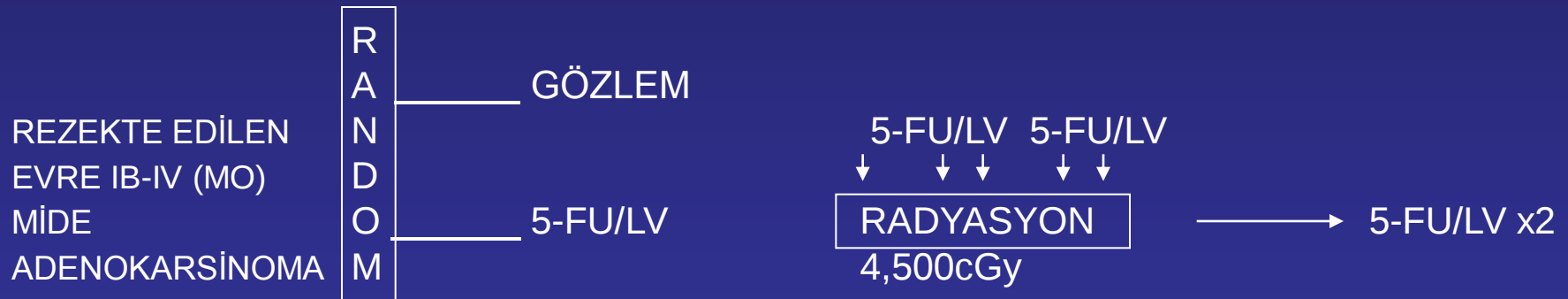
Kısaltmalar: MMC, mitomycin C; NS, not significant; FU, fluorouracil; Ara C, cytarabine; PSK, protein-bound polysaccharide (immunomodulator);

MİDE KANSERİ

SWOG 9008/INT 0116

Rezekte edilmiş mide kanseri

ŞEMA

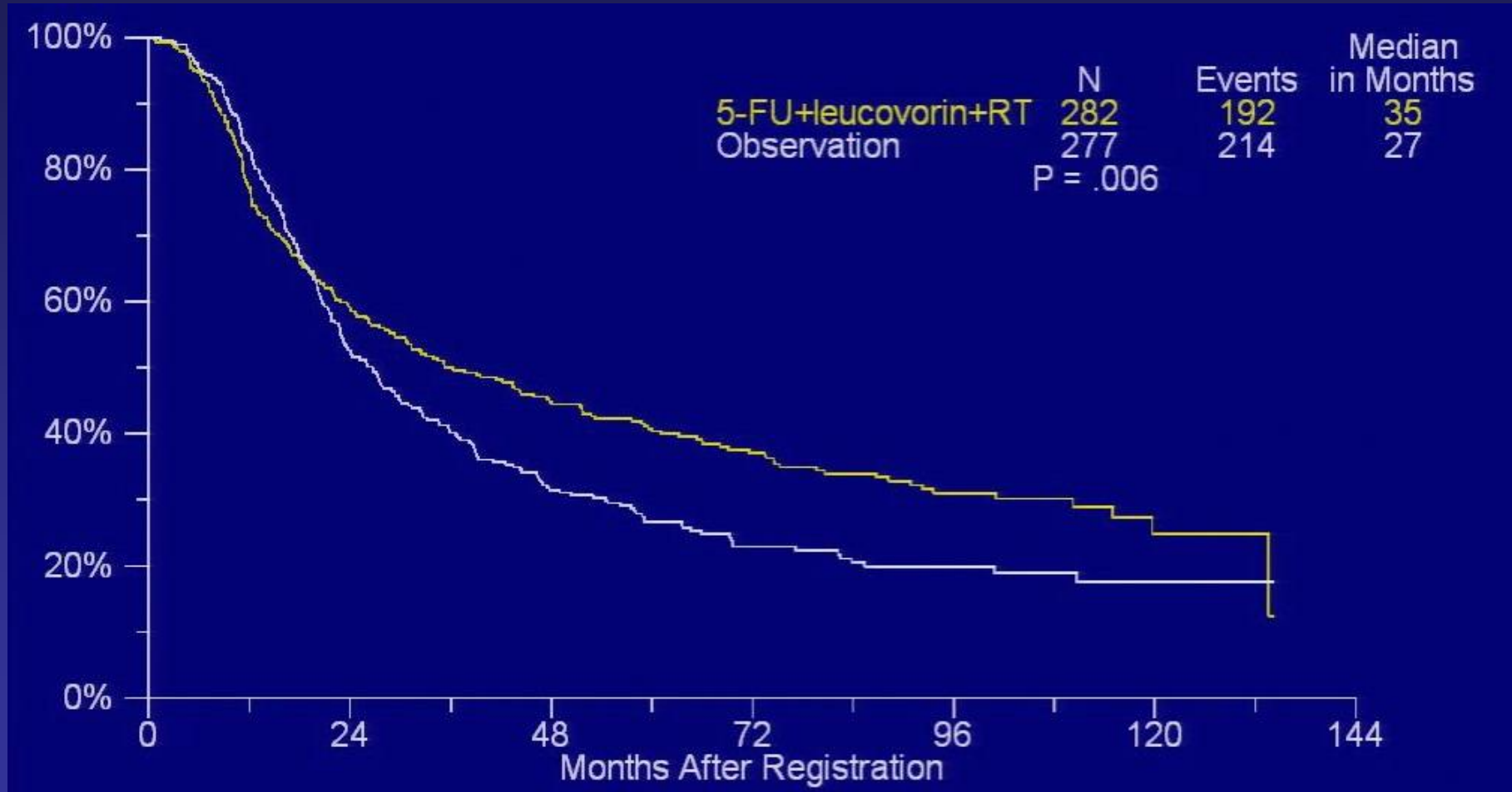


MacDonald et al NEJM, 2001

INT0116- SONUÇLAR

	Cerrahi	Radyokemoterapi	P değeri
Median hastalıksız sağkalım	19 ay	30 ay	< 0.001
Median sağkalım	27 ay	36 ay	0.005
3 yıl hastalıksız sağkalım	%31	%48	< 0.001
3 yıl sağkalım	%41	%50	0.005

Tedavi sonucunda genel sağkalım oranları



SWOG 9008 / INT 0116

GS	Hazard oranı	%95 CI	p-değeri	Medyan sağkalım	Medyan RX
NEJM	1.32	(1.06-1.64)	.005	27 mos	36 mos
Güncel	1.31	(1.08-1.61)	.006	26 mos	35 mos
HSK					
NEJM	1.52	(1.23-1.86)	<.001	19 mos	30 mos
Güncel	1.52	(1.25-1.85)	<.001	19 mos	30 mos

SWOG 9008 / INT 0116

Subgrup Analizleri:

T evresi

N evresi

Lokalizasyon

İntestinal histoloji

Reseksiyonun D seviyesi

SWOG 9008 / INT 0116

GENEL SAĞKALIM DURUMU

Prognostik Tedavi Değişkenleri

<u>Değişken</u>	<u>Etkileşim Sonucu</u>	<u>Sonuç</u>
T evresi	0.55	<.001
N evresi	0.97	<.001
Lokalizasyon	0.45	.08
Diffüz vs. intestinal	0.04	0.27
D seviyesi	0.39	0.17

SWOG 9008 / INT 0116

- Lenfatik diseksiyon:

- D0: %54

- D1: %36

- D2: %10

» *Mc Donald et al, NEJM 2001*

Mide Reseksiyon türü: Randomize Çalışmalar

Sayı	Çalışma	Ülke		Sonuç
44	Br J Surg 1998; 110-2	Güney Afrika	R1/R2	R1
55	Ann Surg 1994; 176-82	Hong Kong	R1/R3	R1
400	Lancet 1996; 995-9	UK-MRC	D1/D2	D1
996	Lancet 1995; 745-8 NEJM 1999; 908-14 / JCO 2004; 22; 2069-77	Hollanda	D1/D2	D1
221	Lancet Oncol 2006; 309-15	Tayvan	D1/D3	D3
520	Tamamlandı: ilk sonuçlar 2008Japonya		D2,3/D4 ?	

D1'e karşı D2 sonuçları

	D1	D2	p değeri
Hastalık (%)	25	43	<u>≤0.001</u>
Ölüm (%)	4	10	<u>0.004</u>
5 yıllık sağkalım (%)	45	47	NS
11 yıllık sağkalım (%)	31	35	NS

Bonenkamp JJ et al. Lancet 1995; 345; 745-8

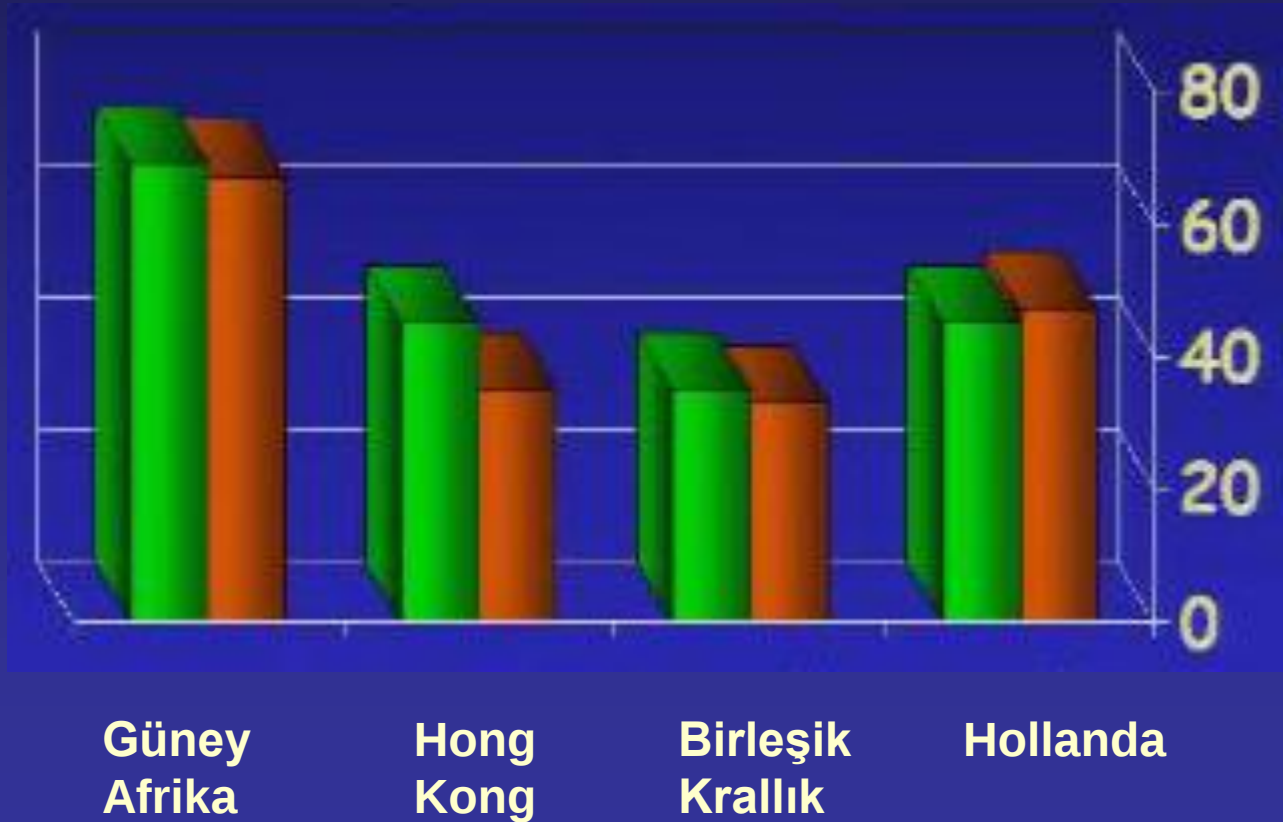
Bonenkamp JJ et al. N Eng. J Med. 1999, 340; 908-14

Hartgrink HH et al. J Clin. Oncol. 2004; June 2004; 22; 2069-77

5 Yıllık Sağkalım (%)

■ D1 Oranı

■ D2 Oranı



CERRAHİ SONRASI RADYOTERAPİ SEER VERİ TABANI: 1973 - 2003

Castaldo et al, ASCO GI, 2007

Evre	Sadece cerrahi		Adjuvant RT		P değeri
	Sayı	Ortanca Sağkalım (Ay)	Sayı	Ortanca Sağkalım (Ay)	
1A	1,320	119	19	HU	0.99
1B	1,008	67	126	106	0.02
2	2,058	37	451	51	<0.01
3A	2,717	18	980	26	<0.01
3B	1,119	12	507	18	<0.01
4*	1,543	10	497	18	<0.01

HU=ulaşılamayan

Patient Demographics (n = 12,345)

Variable		No XRT	Adjuvant XRT	p value
N		9,765	2,580	
Age	≤ 60	22%	45%	<0.01
	> 60	78%	55%	
Gender	Male	61%	66%	<0.01
	Female	39%	34%	
Race	White	67%	68%	0.08
	Black	11%	12%	
	Other	22%	20%	
LN Dissection	< 15 nodes	69%	60%	<0.01
	≥ 15 nodes	31%	40%	

Mean follow-up of the cohort = 30 months

Mide Kanseri

D2 Diseksiyon sonrası postoperatif kemoradyoterapi

Vaka sayısı	990	KRT (+):544	CRT (-): 446
Nodlar (+)	%93		
>15 nod rezekte	%98		

Sonuçlar

<u>5 yıllık OS</u>		<u>5 yıllık RFS</u>	
KRT (+)	KRT(-)	KRT (+)	KRT(-)
%57.1	%51.0	%54.5	%47.9
p=0.019		p=0.016	

<u>Başarısızlık</u>	<u>KRT (+)</u>	<u>KRT (-)</u>	<u>P değeri</u>
Bölgesel	81/544 (14.9)	97/446 (21.7)	0.0050
Sistemik	205/544 (37.7)	168/446 (37.7)	0.9962

MİDE KANSERİ

HASTAYA GÖRE KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER

	INT 0116	Hollanda
Vaka sayısı	554	503
T3 / T4	%68	%64 (sadece cerrahi)
Nodlar (-)	%15	%28
Nodlar (+)	%85	%72
Nodlar ≥ 4	%43	%27

NEOADJUVANT TEDAVİ

- AVANTAJLAR

- Mikrometastatik hastalık
- Down-staging
- Semptomatik iyileşme
- Daha iyi tolerans

- DEZAVANTAJLAR

- Tedavi sırasında progresyon
- Tedaviye bağlı toksisite
- Perioperatif morbidite
- Hangi rejim?

Preoperatif kemoterapi rejimleri

- 5-FU, sisplatin (CF)
- Etoposit, 5-FU, Sisplatin(EFP)
- Etoposit, adriamisin, sisplatin (EAP)
- Sisplatin, mitomisin, etoposit, uft (PMUE)
- 5FU, Adriamisin, metotreksat (FAMTX)
- Epirubisin, sisplatin, 5FU (ECF)
- İrinotekan, oksaliplatin, dosetaksel??

	Neoadjuvan	Cerrahi
Postop mortalite	% 6	% 6
Postop komplikasyon	% 46	% 46
Yatış süresi	13 gün	13 gün
60 günlük mortalite	% 7.3	% 7.5

Cerrahi sonrası patolojik evrelendirme

	Preop tedavi kolu	Cerrahi kolu	P değeri
Tümör çapı	3 cm	5 cm	0.001
T1/T2	% 52	% 38	0.009
T3/T4	% 48	% 62	
NO/N1	% 84	% 76	0.01
N2/N3	% 16	% 24	

NÜKS PATERNİ

	NEOADJUVAN	CERRAHİ
LOKOREJYONEL	% 11	% 18
UZAK METASTAZ	% 13	% 19
BİRLİKTE	% 18	% 26
TOPLAM	% 42	% 63

ECF kombinasyonu

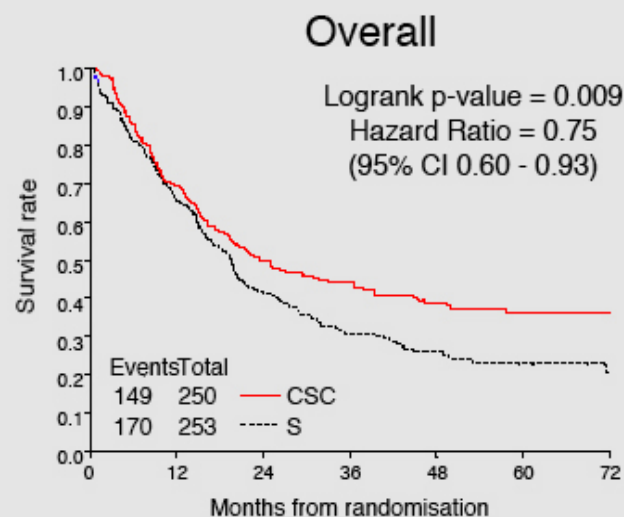
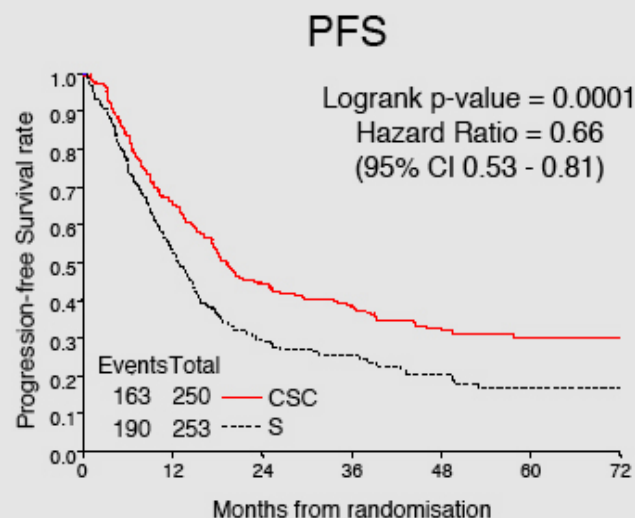
- Epirubisin : 50 mg/m² D1
- Sisplatin : 60 mg/m² D1
- 5-FU /d.inf : 200 mg/m² (21 gün)

Perioperatif kemoterapi: MAGIC ve Fransız Çalışmaları



- MAGIC Çalışması: ECF x 3 => Cerrahi => ECF x 3 (503 hasta)
- Fransız çalışması: CF x 2 => Cerrahi => CF x 4 (224 hasta)

MAGIC Çalışması

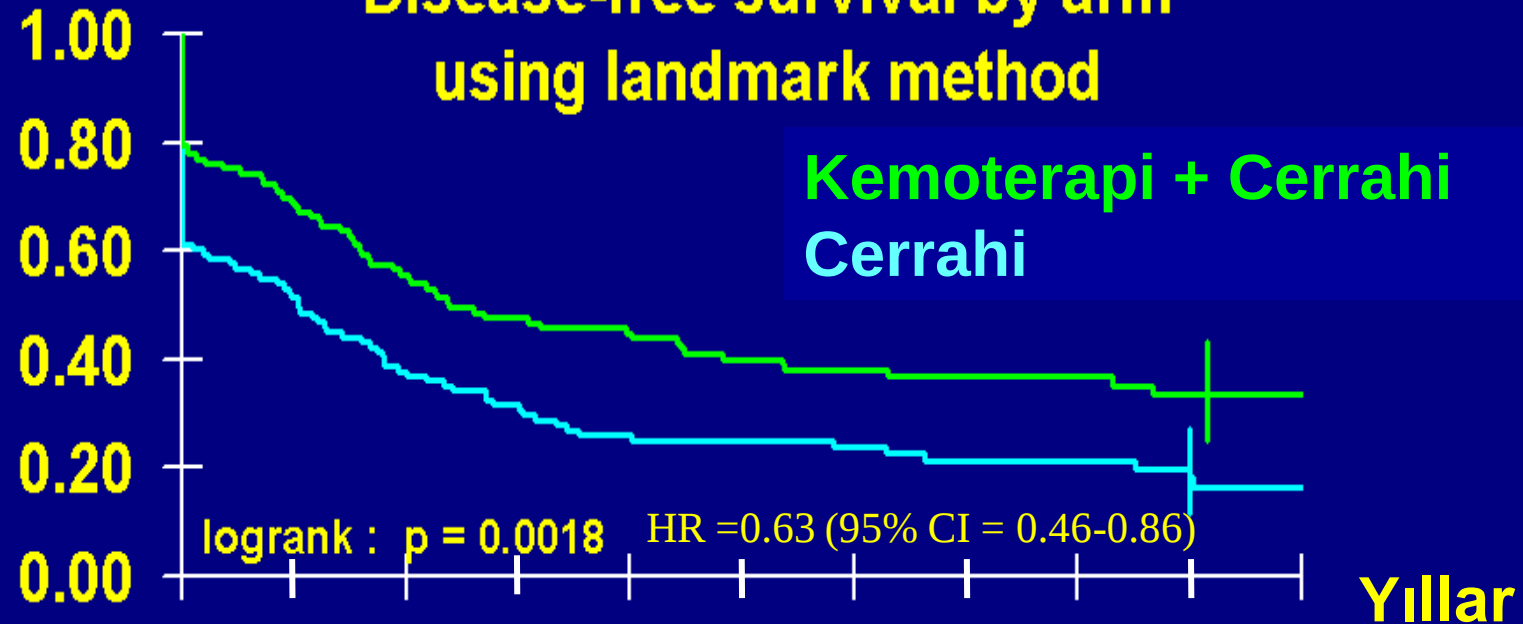


	CSC	S	Benefit to CSC arm
2 year survival	50%	41%	9%
5 year survival	36%	23%	13%
Medial survival	24 mo	20 mo	4 mo

- On multivariate analysis, treatment effect unchanged after adjustment for age, performance status, site of primary and gender
- Hazard ratio for death
 - Adjusted: 0.74 (95%CI: 0.59-0.93)
 - Unadjusted: 0.75

FNCLCC 94012 - FFCD 9703 ÇALIŞMASI (ASCO 2006)

Disease-free survival by arm using landmark method



	0-0.5	1	2	3	4	5
At risk	113	79	53	40	28	21
	111	58	36	26	17	12

3-years HSK : 25 % (18-34%) vs 40 % (31-49%)

5-years HSK : 17 % (10-26%) vs 34 % (25-43%)

Perioperatif kemoterapi: MAGIC ve Fransız çalışmaları

- Kemoterapi kolundaki hastaların %50'si planlanan post-operatif kemoterapiyi alamamıştır
 - => Mide cerrahisi sonrası adjuvant kemoterapi uygulaması zordur
 - => Bu çalışmalar perioperatifden çok preoperatif olarak değerlendirilmelidir
 - => Her iki çalışma da hastaların %50'si sadece 2 veya 3 siklus tedavi almasına rağmen pozitifdir

- INT-0116 Çalışması

NEJM 2001

- MAGIC Çalışması

NEJM 2006

- Japon Çalışmaları

- JCOG8801, JCOG9206-1, JCOG9206-2

POST-OP KT'nin yararını gösterememiştir.

Lancet 1999, J Clin Oncol 2003, ASCO GI 2005

- NSAS-GC: Post-op KT (yüksek doz UFT)

genel sağkalımı uzatır. *ASCO 2005*

- D2 diseksiyon yapılan hastalarda adjuvant kemoterapinin yeri gösterilememiştir

MIDE KANSERİNDE ADJUVANT S1

ASCO GI, 2007

**Randomized phase III trial comparing
S-1 monotherapy versus surgery alone
for stage II/III gastric cancer patients (pts)
after curative D2 gastrectomy
(ACTS-GC study)**

**M. Sasako, T. Yamaguchi, T. Kinoshita, M. Fujii,
A. Nashimoto, H. Furukawa, T. Nakajima,
Y. Ohashi, S. Sakuramoto, H. Imamura,
for the ACTS-GC group**

S-1 (TS-1)

- Tegafur + Gimerasil (CHDP) + Oterasil (Oxo)



- İleri evre mide kanserinde yanıt oranı % 40

Eur J Cancer 1998, Oncology 2000

Hasta alım kriterleri

- Histolojik olarak gösterilmiş mide kanseri
- $D \geq 2$ lenf nodu diseksiyonu
- Evre II/III hastalık (Japon sınıflandırması)
- R0 rezeksiyon
- Negatif periton sitolojisi
- Yaş 20-80
- Yeterli organ fonksiyonu

GENEL SAĞKALIM



ALT GRUP ANALİZLERİ

(Eligible)

S-1 Surgery alone
(No. deaths / No. entered)

Sex

Male	70/358	101/362
Female	27/157	36/157

test for interaction p=0.601

Age

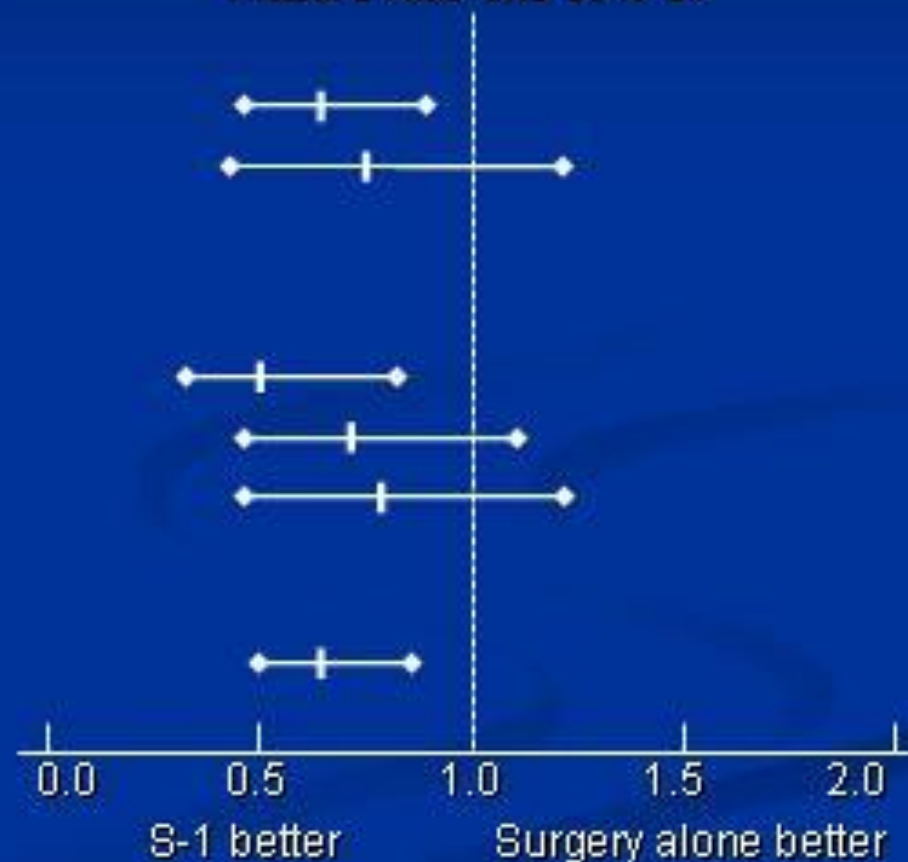
< 60	27/192	46/191
60-69	36/193	54/211
70-80	34/130	37/117

test for interaction p=0.423

Total

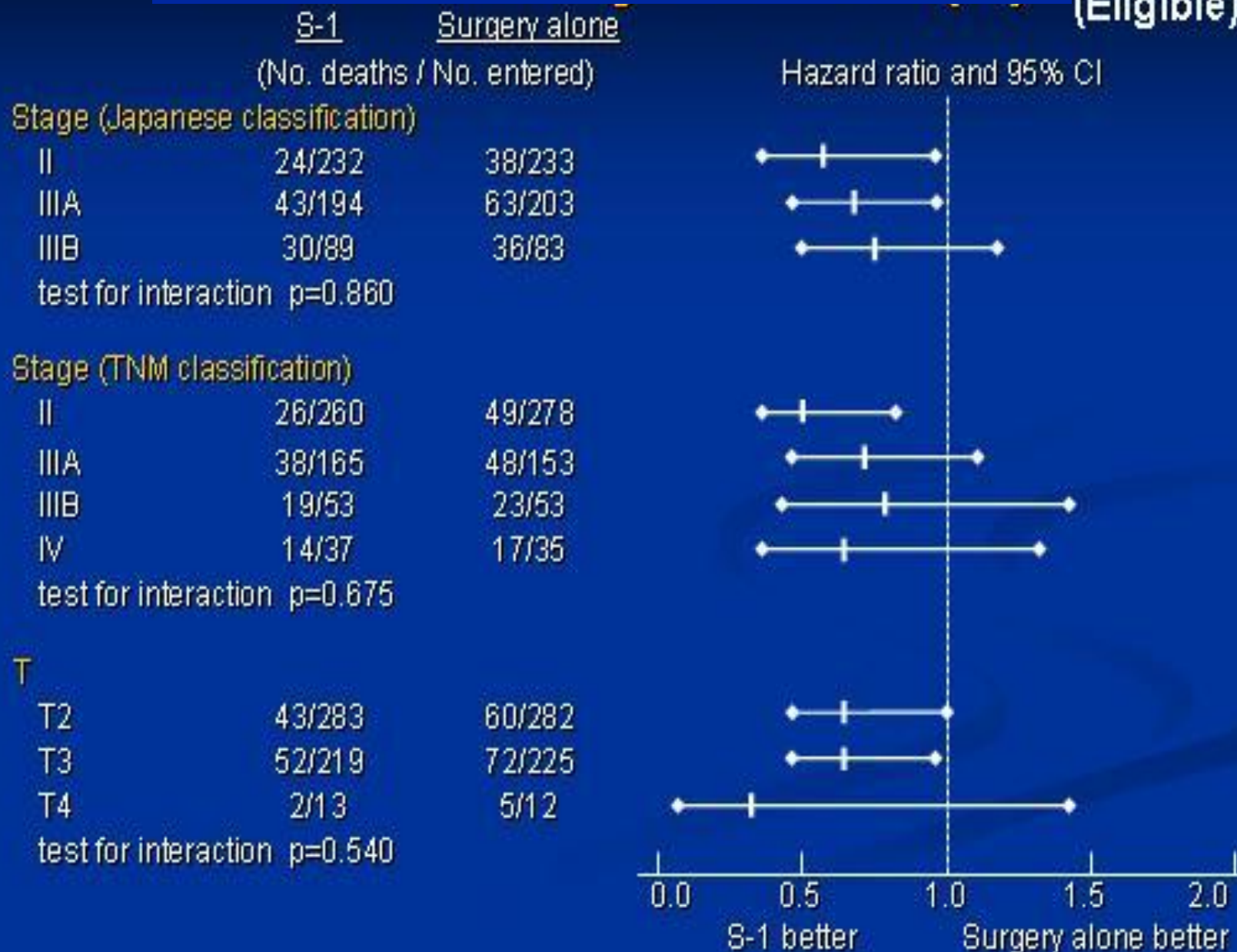
97/515	137/519
--------	---------

Hazard ratio and 95% CI



ALT GRUP ANALİZLERİ

(Eligible)



ALT GRUP ANALİZLERİ

(Eligible)

S-1 Surgery alone
(No. deaths / No. entered)

Hazard ratio and 95% CI

N (Japanese classification)

N0	3/49	11/63
N1	44/290	62/273
N2	50/176	64/183

test for interaction p=0.332

N (TNM classification)

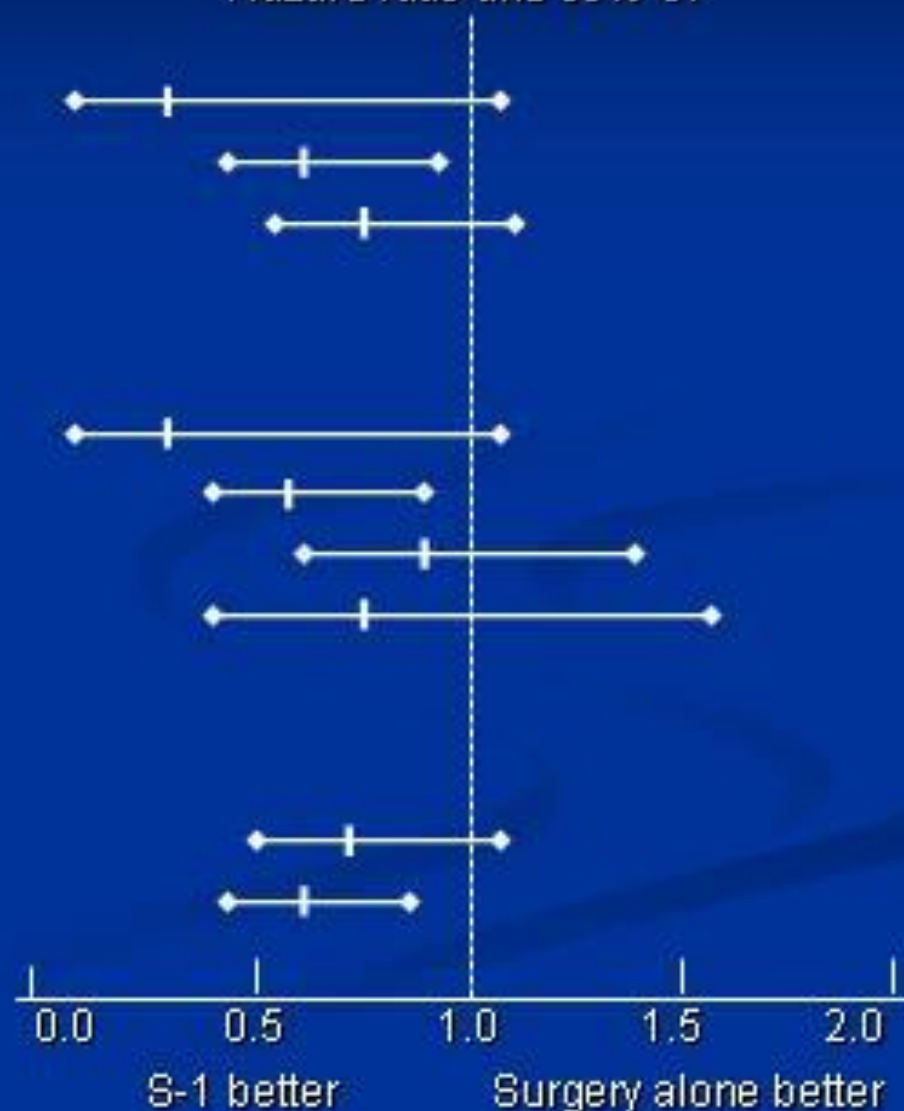
N0	3/49	11/63
N1	44/323	70/319
N2	38/115	42/109
N3	12/28	14/28

test for interaction p=0.223

Histological type

Differentiated	44/214	55/209
Undifferentiated	53/301	80/307

test for interaction p=0.515



SONUÇ

- Post operatif dönemde kemoradyoterapi
- Preoperatif dönemde ECF/CF
 - TCF (Dosetaksel, sisplatin, 5FU)
 - Türk Onkoloji Grubu Çalışması
- Postoperatif S1?
- Yeni rejimler:
 - FU/FA vs ECF
 - Dosetaksel, oksaliplatin, irinotekan, kapesitabin
 - Biyolojik ajanlar (Bevasizumab, Setuksimab)

TEŞEKKÜRLER

