

# Neoadjuvan Kemoterapi

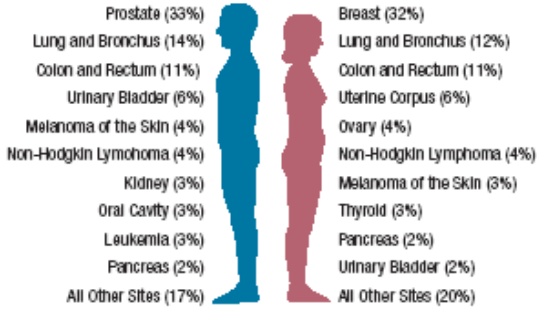
**Dr Gökhan Demir**  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Medikal Onkoloji Bilim Dalı



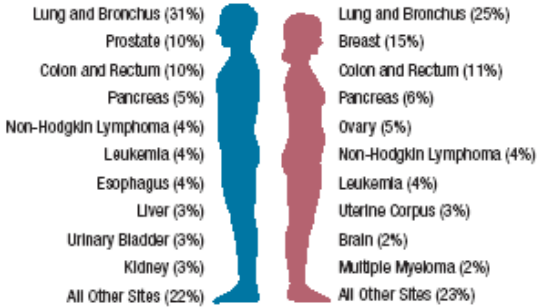
# Mide Kanseri Sıklığı

Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths, by Sex, US, 2003\*

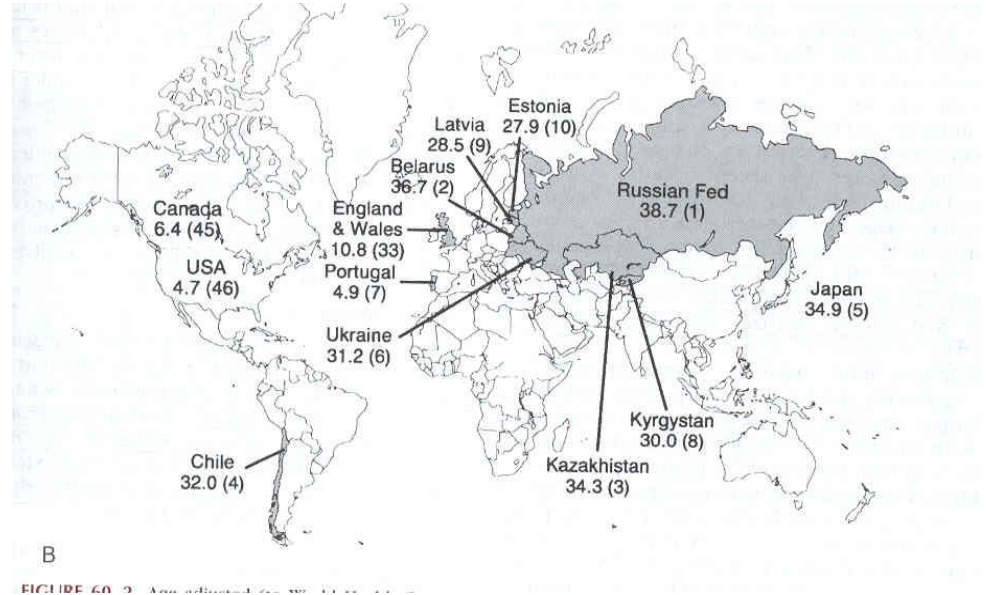
## Estimated New Cases



## Estimated Deaths



Ahmedin Jemal, PhD, DVM; Taylor Murray; Alicia Samuels, MPH; Asma Ghafoor, MPH; Elizabeth Ward, PhD; Michael J. Thun, MD, MS, CA Cancer J Clin 2003;53:5-26



- ABD'de ilk on içinde değil
- Tüm dünyada görülen en sık ikinci kanser
- Yılda yaklaşık 1 milyon yeni vaka
- Ülkemizde ?

# CTF Deneyimi

- 1987-1999 Medikal Onkoloji Polikliniğine başvuran 683 hasta

## Operabilite

Distal Gastrektomi: %36

Total Gastrektomi: %26

Total: %61

Kardiya  
Korpus  
Antrum  
Difuz

1987-1993

% 7

% 19

% 43

% 31

1995-1999

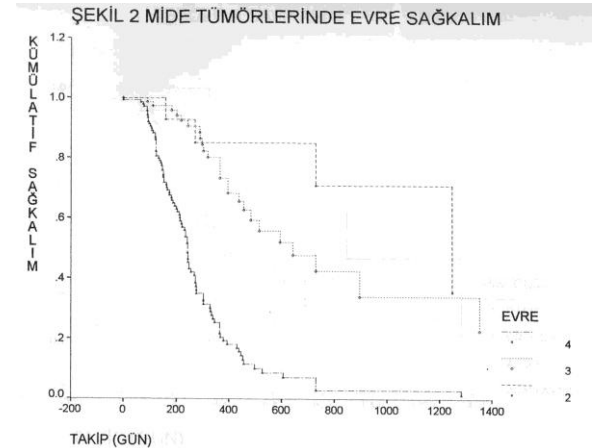
% 19

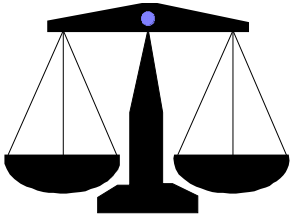
% 33

% 39

% 9

|          | 1987-1993 | 1995-1999 |
|----------|-----------|-----------|
| Evre I   | 0         | % 6       |
| Evre II  | % 8       | %10       |
| Evre III | % 32      | % 27      |
| Evre IV  | % 60      | % 57      |





# Neoadjuvan Tedavi

## Avantajlar

- Mikrometastatik hastalığı temizlemek  
*“Primer Tümörün çıkartılması metastatik odaklarda proliferasyonu uyararak dirençli mutant şansını artırıyor”*
- Tümör yatağının damarlanması op ile bozulmadan etki
- Tümör kitlesini küçültüp rezektabiliteyi arttırmak
- Tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi

## Dezavantajlar

- Toksisite ve Yan etkiler
- Definitif tedavide gecikme
- Tedavi altında progresyon
- Cerrahi morbiditede ve cerrahi mortalitede potansiyel artış ?

# Neoadjuvan Kemoterapi

- İlk faz II yayın laparotomi ile inoperabl olduğu gösterilmiş 34 hastada EAP rejimi uygulanmış.
- %21 CR, %64 OR bildirilmiş,
- %59 reopere edilmiş. %44 tümör rezeke edilebilmiş
- 5 Hastada (%15) patolojik tam yanıt sağlanmış
- Medyan sağkalım 18 ay
- Opere edilen 21 hastadan 14'nüks (11 lokal nüks)

Wilke ve ark, JCO, 1989

# “Klinik Deneyim ?”

1. Cerrahisi mümkün olmayan lokal ileri hastalıkta
2. Rezektabilite sınırındaki hastalarda
3. Adjuvan tedaviye alternatif olarak

# Rezektabl Hastalıkta

| Yazar    | Hasta    | Rejim                      | Yanıt | Eksplore     | Rezeke     | pCR | Medyan Sağkalım    |
|----------|----------|----------------------------|-------|--------------|------------|-----|--------------------|
| Ajani    | 25       | EFP<br>pre/post            | %24   | %100         | %72        | %0  | 15 ay              |
| Ajani    | 48       | EAP                        | %31   | %85          | %77        | %0  | 15.5 ay            |
| Stephens | 17       | FAMB<br>intra-<br>arteryel | %65   | %100         | ?          | %12 | 47.5 ay            |
| Kelsen   | 56       | FAMTX<br>Post<br>IP+CI     | %51   | %89          | %61        | %0  | 15.3 ay            |
| Songun   | 27<br>29 | FAMTX<br>Kontrol           | %30   | %100<br>%100 | %56<br>%62 | %7  | 13,1 ay<br>12.8 ay |

# Sınırdaki Rezektabi

| Yazar     | Hasta    | Rejim          | Yanıt | Explore     | Rezeke     | pCR      | Medyan Sağkalım             |
|-----------|----------|----------------|-------|-------------|------------|----------|-----------------------------|
| Rougier   | 30       | FU/platin      | %50   | %93         | %77        | %0       | 16 ay                       |
| Fink      | 30       | EAP            | %57   | %90         | %80        | %0       | 17 ay                       |
| Alexander | 22       | FU/LV/<br>IFN  | %36   | %91         | %59        | ?        | 18 ay                       |
| Kang      | 53<br>54 | EAP<br>Kontrol | ?     | %89<br>%100 | %79<br>%61 | %7<br>%0 | 43 ay<br>30 ay<br>(p 0.114) |

# Lokal İlerlemiş

Preoperatif görüntüleme yöntemleri ve ya eksplorasyonda cerrahın negatif patolojik sınırlarla çıkaramayacağına karar verdiği tümörler

# Lokal İleri Hastalık

| Yazar   | Hasta | Rejim  | Yanıt | Eksplore | Rezeke | pCR | Medyan Sağkalım |
|---------|-------|--------|-------|----------|--------|-----|-----------------|
| Wilke   | 34    | EAP    | %68   | %59      | %44    | %15 | 18 ay           |
| Plukker | 20    | FU/MTX | %30   | %70      | %40    | %0  | 9 ay            |
| Rosen   | 19    | EEP    | %42   | %53      | %37    | %0  | ?               |
| Faccini | 22    | FAMTX  | %50   | %95      | %73    | ?   | ?               |
| Lerner  | 13    | EAP    | ?     | %38      | %8     | %8  | ?               |

↑ Moon

Airport



Pittsburgh →



**W Allum, D Cunningham, S Weeden ve Ark**

**ASCO proc. Vol 22, abst 998, 2003**

Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer:  
A Randomized controlled trial (The MAGIC)

- Rezeksiyonu mümkün mide, özofagogastrik bileşke ve alt özofagus tümörleri
- 1994-2002 arasında 503 hasta randomize ediliyor
  - A Kolu (KTC) : 250 hasta, C 60mg/mg + E 50/m<sup>2</sup> + 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> ki preop 3 kez, postop 3 kez
  - B Kolu (C): Cerrahi
- %88 preop KT'yi, %55 postop KT'yi, %40 tüm 6 siklusu tamamlıyor
- Küratif rezeksiyon KTC %79, C %69 (p 0.02)
- Mide ve kardiya tümörlerinde T1/2 "down staging" KTC de %54, C de %69 (p 0.01)
- Postoperatif komplikasyon oranları aynı KTC %46, C %46

**S Cascinu, M Scartozzi, R Labianca ve Ark.**

**British Journal of Cancer, 90, 1521-1525, 2004**

**“High Curative Resection Rate with Weekly Cisplatin, Epi-doxorubicin, 5-FU Leucovorin, Glutathione and Filgrastim in Patients with Locally Advanced Unresectable Gastric Cancer: a Report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract (GISCAD)”**

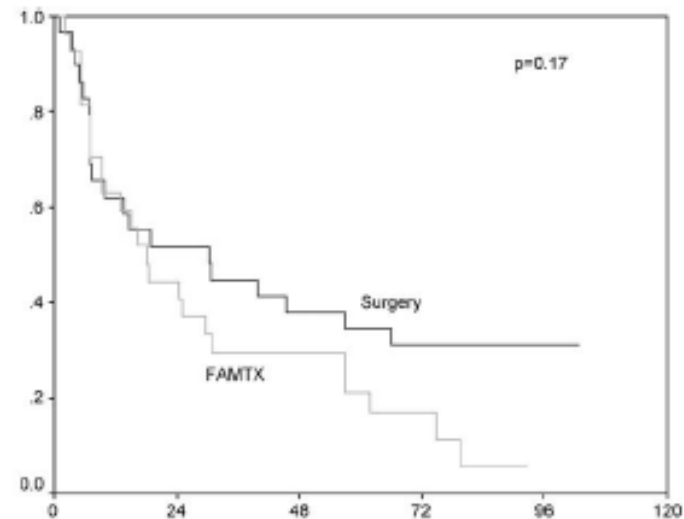
- 82 lokal ileri hasta (%63 laparotomi, %27 BT ile saptanmış)
- PELF rejimi haftalık uygulanıyor
- Yanıt %49 (%7 tam, %41 parsiyel)
- Patolojik tam yanıt %5
- %45 Küratif “R0 cerrahi” uygulanabiliyor
- 48 ay sonra opere olanların %68’i hayatta ve %65’i hastalıksız

**HH Hartgrink, CJH Van de Velde, H Putter**

**EJSO, 30, 643-49, 2004**

Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term result of Dutch randomised FAMTX trial

- Rezeke edilmesi mümkün  
75 yaş altı 59 hasta  
randomize edilmiş
- 29 Hasta preop 4 siklus  
FAMTX almış
- 30 Hasta sadece cerrahi
- FAMTX grubunda yanıt  
oranı % 32
- Medyan sağkalım FAMTX  
kolunda 18.2 ay, cerrahi  
kolunda 30.3 ay ( **p 0.17**)



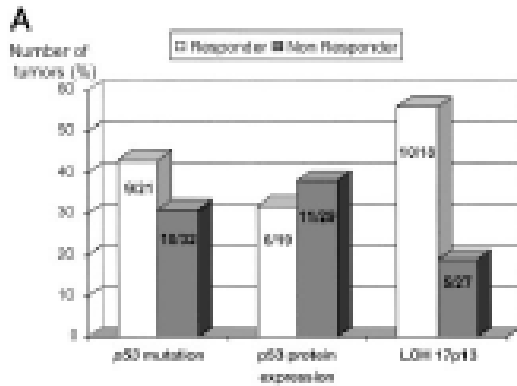
**Yanıt Tahmin Edilebilirmi ?**

**Ott K, Fink U, Becker K, ve Ark. J Clin Oncol 21 (24), 2003**

Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial

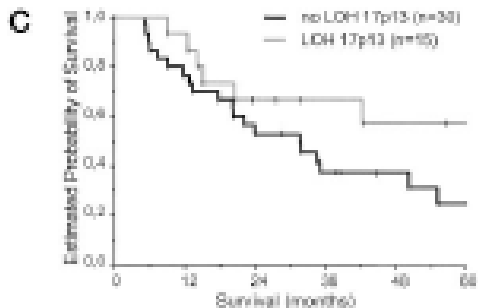
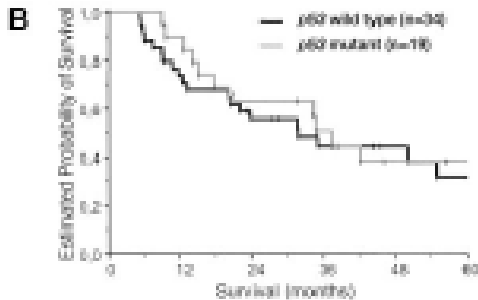
- Lokal ileri mide kanseri olan 44 hastanın inisyal FDG-PET görüntüleri değerlendirilmiş
- Cisplatin bazlı tedavi başlamasından 14 gün sonra FDG-PET tekrarlanmış
- FDG “uptake”in %35’ten fazla düşmesi metabolik yanıt olarak değerlendirilmiş
- İnisyel değerlendirmede tümörlerin %80’i pozitif görüntü vermiş
- PET pozitif olanlarda metabolik yanıt üçüncü ayda ki değerlendirme ile korelasyon göstermiş pozitif yanıt %77, negatif yanıt %88

# Neoadjuvan Tedaviye Yanıtı Belirleyen Moleküler Faktörler



**K Ott, H Vogelsang, J Mueller**  
**Clin. Cancer Res. 2003**

P53 mutasyonu yanıtla korele değil  
17p13'te LOH tedaviye yanıtı belirliyor (***p 0.02***)  
FAL ("Fractional Allelic Loss") tedaviye yanıtı belirliyor (***p 0.003***)



**T Grundei, H Vogelsang, K Ott ve Ark**  
**Clin Cancer Res, 2000**

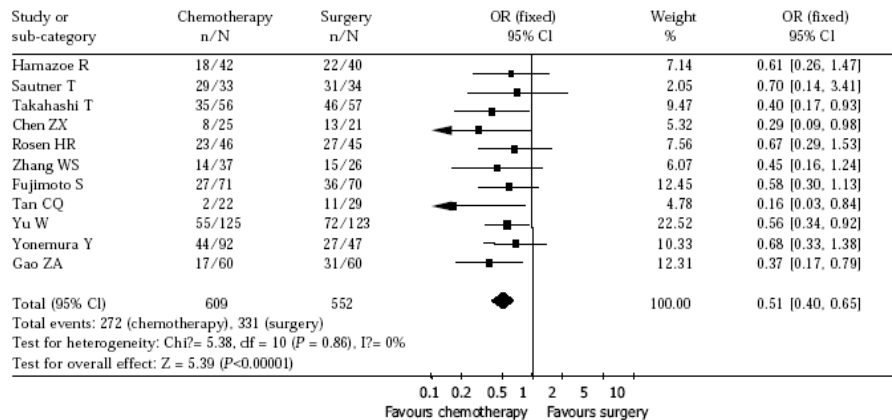
Loss of Heterozygosity and Microsatellite Instability  
As Predictive Markers for Neoadjuvant Treatment in  
Gastric Carcinoma

# Intraperitoneal Kemoterapi Meta-Analiz 2004

Table 1 Data from 11 randomized controlled trials

| Author      | Country | Publication time | Chemotherapy regimens | IPT (number of death/total) | Surgery (number of death/total) | Follow-up (mo) | Quality score |
|-------------|---------|------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------|---------------|
| Rosen HR    | Austria | 1998             | MMC+Carbon            | 23/46                       | 27/45                           | 36             | 4             |
| Sautner T   | Austria | 1994             | Cisplatin             | 29/33                       | 31/34                           | 60             | 3             |
| Takahashi T | Japan   | 1995             | MMC+Carbon            | 35/56                       | 46/57                           | 36             | 3             |
| Yu W        | Korea   | 2001             | MMC+5-Fu              | 55/125                      | 72/123                          | 60             | 2             |
| Yonemura Y  | Japan   | 2001             | MMC+CDDP              | 44/92                       | 27/47                           | 60             | 1             |
| Hamazoe R   | Japan   | 1993             | MMC                   | 18/42                       | 22/40                           | 60             | 1             |
| Chen ZX     | China   | 1996             | DDP                   | 8/25                        | 13/21                           | 18             | 1             |
| Zhang WS    | China   | 1998             | 5-Fu                  | 14/37                       | 15/26                           | 36             | 1             |
| Fujimoto S  | Japan   | 1998             | MMC                   | 27/71                       | 36/70                           | 96             | 1             |
| Tan CQ      | China   | 2000             | MMC                   | 2/22                        | 11/29                           | 36             | 1             |
| Gao ZA      | China   | 2002             | MMC+DDP+HCPT          | 17/60                       | 31/60                           | 36             | 2             |

Review: Intraperitoneal chemotherapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials  
Comparison: 01 chemotherapy vs surgery  
Outcome: 01 OR



Pubmed 1980-2003

Embase 1980-2003

Cancerlit 1980-2003

Chinese Bioscience Database  
1990-2003

11 Çalışma ve 1161 hasta

Değerlendirilmiş

Diğer tüm adjuvan tedaviler ekarte edilmiş

Cerrahi vs Cerrahi + intraperitoneal  
KT değerlendirilmiş

Lokal ileri hastalıkta intraperitoneal  
KT yararlı ??

# Preoperatif Kemoradyoterapi

## “Randomize Çalışmalar”

|               |            |                                   |                                     |                                                         |
|---------------|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Mayo Klinik   | 48 hasta   | EBRT+FU<br>EBRT                   | 35-40Gy<br>9-12 Gy/hafta<br>FU D1-3 | Medyan sağkalım<br>13 vs 5.9 ay                         |
| GITSG<br>8274 | 90 hasta   | EBRT + FU<br>+MeCCn +<br>KT idame | 50 Gy                               | Uzun sağkalım<br>kombinasyon lehine<br>%18 vs %7 p 0.05 |
| Japon         | 110<br>101 | C<br>IORT+C                       | KT yok                              | 5 yıllık sağkalım IORT<br>grubunda artıyor              |

# Sonuç

- Neoadjuvan tedavi mide kanserinde adjuvan tedaviye seçenek değildir rezeksiyon şansı olan vakalarda uygulanmamalıdır
- Lokal ileri (M0) hastalarda preoperatif kemoterapi (kemoradyoterapi) uygulanabilir
- Preoperatif uygulanan kemoterapi operasyon morbidite ve mortalitesini arttırmaz
- Preoperatif uygulanacak tedavi rejimi FAMTX olmamalı, cisplatin içeren rejimlerden seçilmelidir

