

Derleme

Lokalize mide kanserli hastalarda tedavi seçenekleri

Treatment options in patients with localized gastric cancer

Hayriye ŞAHİNLİ* , Mustafa ALTINBAŞ , Özlem DOĞAN 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi onkoloji kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Öz

Mide kanseri tüm dünyada hala en ölümcül kanserlerden biridir. Opere mide kanserinde nüks oranının yüksek olması perioperatif ve postoperatif tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda perioperatif tedavi seçenekleri ile sağ kalımlarda belirgin artış gözlenmiştir. Bu derleme, lokalize mide kanserli hastalarda tedavi seçeneklerini değerlendirmek ve en iyi tedavi seçeneğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri; postoperatif-perioperatif kemoterapi; adjuvan radyoterapi

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the cancers with the highest mortality rate. The high rate of recurrence in operated gastric cancer indicates that perioperative and postoperative treatments are required. Thanks to perioperative treatment options, a significant increase in survival has been observed in recent years. This review aims to evaluate the treatment options for patients with localized gastric cancer and to determine the best treatment option.

Key words: Gastric cancer; postoperative-perioperative chemotherapy; adjuvant radiation therapy

Giriş

Mide kanseri tüm dünyada görülen kanser sıralamasında 5. sırada yer alırken, en sık ölüme neden olan 3. kanser türüdür [1]. Görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre geniş bir varyasyon göstermektedir. Radikal gastrektomi, lokalize mide kanserli hastalarda hala standart tedavidir. Radikal cerrahiye rağmen nüks en önemli sorundur. Beş yıllık sağ kalım cerrahi yapılan evre 1a ve 1b hastalarda %60-80 arasında iken, evre 3 hastalarda bu oran %18-50 arasındadır [2]. Sağ kalımları iyileştirmek için postoperatif ve preoperatif (perioperatif) tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Rezeke edilebilen mide kanserli hastalarda hangi tedavi seçeneklerinin en iyi yaklaşım olduğu konusunda hala tam bir fikir birliği yoktur; zamanla en iyi tedavi seçeneğinin ne olduğu yapılacak yeni büyük prospektif randomize çalışmaların ışığında açıklığa kavuşacaktır.

Perioperatif Tedavi

Bu yaklaşımın amacı tümörü küçültmek, patolojik yanıtları artırmak, lokal ve uzak metastaz riskini azaltmak ve tüm bunların sonucunda sağ kalım oranını iyileştirmektir. Potansiyel rezektabl klinik olarak T2 ve üstü hastalar için ilk sırada neoadjuvan/perioperatif tedavi, cerrahi artı adjuvan tedaviden daha çok tercih edilmelidir.

MAGIC çalışması perioperatif kemoterapinin katkısını araştıran ilk çalışmadır. Bu İngiliz çalışmasında, operabl mide (%74), gastroözafajiyal bileşke (%11-12) ve alt özafagus (%14-15) tümörlü hastalarda perioperatif kemoterapi (3 kür operasyon öncesi, 3 kür operasyon sonrası ECF-Kemoterpi kombinasyonu) artı cerrahi ile diğer kolda yalnız cerrahi yapılan hastalar karşılaştırılmıştır (5 yıllık sağ kalım, %36 vs %23). Sonuçlar ECF kolu lehine idi (Hazard ratio (HR) 0.75, %95 güven aralığı (CI) 0.60-0.93, p=0.0009). Perioperatif kemoterapi üçlü ilaç kombinasyonundan oluşmaktaydı. (epirubisin-flourourasil-cisplatin =ECF) [3]. Ancak daha sonraki analizlerde epirubisinin ikili kombinasyona katkısının olmadığı hatta ek toksisite getirdiği anlaşıldığından artık perioperatif rejimlerde kullanılması önerilmemektedir [4].

Bir diğer çalışma FNCLCC/FFCD ACCORD çalışmasıdır. Bu Fransız çalışmasında opere olmuş 224 mide kanseri (%25), gastroözafajiyal bileşke (%64) ve alt özafagus (%11) kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiş ve perioperatif cisplatin-flourouracil (CF) verilen kol ile yalnız cerrahi kolu karşılaştırılmıştır (CF: 2 veya 3 siklus operasyon öncesi, 3 veya 4 siklus operasyon sonrası). Beş yıllık sağ kalım %38 vs %24 olarak perioperatif kemoterapi lehine bulunmuştur (HR 0.69,

%95 CI 0.50-0.89, p=0.02) [5]. Hem MAGIC hem ACCORD çalışması perioperatif kemoterapinin yalnızca cerrahi yapılan kola göre sağ kalım avantajı sağladığını göstermiştir.

Perioperatif yaklaşımla ilgili en son yapılan çalışma FLOT4 çalışmasıdır [6]. Bu çalışmaya 716 mide ve özafajiyal bileşke tümörü olan rezektabl hastalar dahil edilmiştir. Hastalar iki kola ayrılmıştır, bir kola MAGIC rejimi verilirken diğer kola FLOT rejimi verilmiştir FLOT (Oksaliplatin 85 mg/m² 1. gün 2 saat iv, Doseetaksel 50 mg/m² 1. gün 1 saat iv, Folinik asit (Lökovorin) 200 mg/m² 1. gün 2 saat iv, Fluorourasil 2600 mg/m² 1. gün 24 saat iv). Perioperatif FLOT, ECF/ECX'e karşı sağ kalım (OS) avantajı göstermiştir (median OS 50 ay vs 35 ay, HR: 0.77; 95% CI: 0.63-0.94, p=0.012). FLOT kolunda 5 yıllık sakalımda %9'luk iyileşme elde edilmiştir (%45 vs %36). ECF/ECX kolunda hastaların %91'i preoperatif, %37'si postoperatif kemoterapiyi tamamlayabildi. FLOT kolunda ise %90 hasta preoperatif, %50 hasta postoperatif kemoterapiyi tamamlayabildi. Benzer şekilde progresyonsuz sağ kalımda (PFS) da FLOT rejiminin 18 aya 30 ay ECF/ECX kolundan daha iyi olduğu görüldü (HR 0.75 [0.62-0.01]; p=0.004). Bu sonuçlar neticesinde FLOT rejimi fit hastalarda standart tedavi olarak rehberlerde (guidelinelerde) yerini aldı. Genel durumu biraz düşük hastalarda ise fluorouracil ve platin kombinasyonu tercih edilmelidir.

Adjuvan Kemoterapi

Öncelikli olarak cerrahi yapılan ve patolojik T3, T4 veya lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) tedavisi önerilmektedir. Faz 3 CLASSIC çalışması 1035 (güney kore, Çin ve Tayvan) evre 2 ve 3b D2 diseksiyon yapılmış mide kanserli hastalarda postoperatif kapesitabin ve oksaliplatinin kombinasyonu, yalnızca cerrahi yapılan kolla karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Üç yıllık hastalısız sağ kalım postoperatif kemoterapi ile %74 iken yalnızca cerrahi yapılan kolda %59 olarak tespit edilmiştir (p<0.0001). Median 62.4 aylık izlemde hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım postoperatif kemoterapi ve yalnızca cerrahi kolunda sırasıyla %68, %78 vs %53, %69 olarak saptanmıştır [7]. Bu çalışma sonucunda D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan mide kanserli hastalarda postoperatif kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonu standart tedavi olarak kabul edilmiştir. D1 ve D0 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda tek başına postoperatif kemoterapinin yararını bildiren çalışma olmaması nedeniyle bu grup hastalarda postoperatif kemoradyoterapi (KRT) standart tedavidir [8].

Bir diğer çalışma, Asya'lı hastalarda yapılan ACTS-GS çalışmasıdır. Bu çalışmada D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar, cerrahi sonrası 1 yıl oral bir flupirimidin olan S1

tedavisi verilen kol ile yalnızca cerrahi yapılan kol olarak iki gruba ayrılmış. Beş yıllık izlem sonucunda D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan mide kanserli hastalarda hem nüksüz sağ kalım hemde genel sağ kalım postoperatif bir yıl S1 tedavisi alan hastalar lehine çıkmıştır. Beş yıllık sağ kalım S1 kolunda %71.1 iken, yalnızca cerrahi kolunda %61.1 olarak bulunmuştur (HR, 0.669; 95% CI, 0.540 - 0.828) [9]. Asya dışı toplumlarda S1 tedavisinin etkinliğini araştırarak randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Postoperatif Kemoradyoterapi

INT 0116 çalışması rezektabl mide ve gastroözofajial bileşke tümörlü hastalarda postoperatif kemoradyoterapi artı kemoterapinin etkinliğini araştıran bir çalışmadır. Bu çalışmada adjuvan kemoradyoterapinin (KRT) yalnız cerrahi yapılan gruba göre 9 aylık sağ kalım avantajı sağladığı tespit edilmiş (36 vs 27 ay, p=0.005) [8]. Bu çalışmanın en önemli limitasyonu hastaların yalnızca %10'nuna D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış olmasıdır. Lenf nodu diseksiyonunun tipi postoperatif kemoradyoterapinin etkinliğini etkilemektedir. Çalışmanın retrospektif analizinde D1 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif fluoropirimidin bazlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda nüks oranı anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Ancak D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda yalnız cerrahi koluna göre postoperatif kemoradyoterapinin (KRT) etkinliği görülmemiştir [10]. Bu sonuçlar faz 3 ARTIST çalışması ile desteklenmiştir. ARTIST çalışması D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif kemoradyoterapinin etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar postoperatif kemoradyoterapi ve postoperatif kemoterapi kollarına randomize edilmişler. Rekürrens oranı açısından iki kol arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak çalışmanın subgrup analizi yapıldığında lenf nodu tutulumu olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım postoperatif kemoterapi ile karşılaştırıldığında kemoradyoterapi (KRT) kolunda daha uzun saptanmış (%77.5 vs %72, p=0.0365). Fakat faz 3 ARTIST-2 çalışmasında D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif kemoradyoterapinin, postoperatif kemoterapiye göre 3 yıllık hastaliksız sağ kalımda bir üstünlük sağlamadığı gösterildi (3 yıllık DFS %78 vs %73 postoperatif kemoterapi ve postoperatif kemoradyoterapi, p=0.667) [11]. Bu nedenle, D2 lenf nodu diseksiyonundan daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif kemoradyoterapi (KRT) önerilirken, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda yalnızca postoperatif kemoterapi (KT) önerilmektedir.

Sonuç

Mide kanseri her yıl çok sayıda insanı etkileyen heterojen bir hastalıktır. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Multidisipliner yaklaşımla tedavi sıralaması yapmak meselenin özünü oluşturmaktadır. Günümüzde uluslararası klavuzlarca kabul gören en iyi yaklaşım subseroza/seroza invazyonu olan (T3/T4) veya lenf nodu metastazı olan hastaların perioperatif kemoterapidir. Perioperatif kemoterapi rejimi olarak önerilen en iyi tedavi seçeneği, performansı iyi olan hastalarda FLOT rejimi iken performansı daha düşük hastalarda CF veya FOLFOX rejimidir. Cerrahiden sonra gelen hastalara, R0 rezeksiyon ve D2 diseksiyon yapılmışsa adjuvan kemoterapi (KT; kapesitabin-oksaliptin veya CF) önerilir. Şayet D2 diseksiyondan daha az diseksiyon yapılmışsa adjuvan kemoradyoterapi (KRT) önerilir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
2. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39: 1179-203.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 :11-20.
4. Elimova E, Janjigian YY, Mulcahy M, et al. It Is Time to Stop Using Epirubicin to Treat Any Patient With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35 :475-7.
5. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29 :1715-21.
6. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, 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.* 2019; 393: 1948-57.
7. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379 :315-21.

8. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemo-radiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001; 345: 725-30.
9. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, 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 (ACTS-GS study). *J Clin Oncol.* 2011; 29 :4387-93.
10. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 :2430-6.
11. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30 :268-73.