






MİDE KANSERİNDE ADJUVAN KEMORADYOTERAPİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Adjuvant Chemoradiation for Gastric Cancer: a Single-Center Experience

Ahmet YOLCU¹ , Haldun Şükrü ERKAL² , Meltem SERİN³ 

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE.

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Sakarya, TÜRKİYE.

³ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Adana, TÜRKİYE.

T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 16.06.2009 tarih ve 2009/95 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Öz

Amaç: İde kanseri için hastalarımızın postoperatif kemoradyoterapi sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışma için mide adenokarsinoma tanısı konulmuş ve radyoterapi uygulanması amacı ile Eylül 2004 ile Mart 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran, 165 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi, Kemoradyoterapi için uygunluk kriterleri, İntergroup 0116 çalışması ile benzerdi.

Bulgular: 117 küratif amaçlı cerrahi yapılmış hasta çalışmaya dahil edildi, 48 metastatik hasta çalışmadan çıkarıldı. Seksen üç hasta (%71) erkek, 34 hasta (%29) kadındı. Yaşları 31-78 arasında değişiyordu (ortanca, 58 yaş). Sekiz hastada (%7) cerrahi sonrası mikroskopik hastalık vardı.

Medyan takip süresi 18 aydı (4 ila 89 ay arasında). Doksan beş hasta (%81) planlanan kemoterapi döngülerini, 112 hasta (%96) radyoterapiyi, 92 hasta (%79) kemoradyoterapiyi tamamladı. 117 hastanın 53'ü (%45) tekrarlardı ve bunların 46'sı öldü. Relapsların çoğu (41 hasta, %35) sadece uzak bölgelerde meydana gelmiştir. Bölgesel nüks gelişen 14 hasta için sadece ikisinde izole bölgesel nüks vardı. Genel sağkalım 2 yılda %59 ve 5 yılda %34 iken, hastaliksiz sağkalım 2 yılda %58 ve 5 yılda %35 idi. Hastaliksiz sağkalıma etkili faktörler yaş grubu, performans skoru, seroza ve lenf nodu tutulumu, hastalık evresi, yerleşimi, metastatik lenf nodu oranı ve adjuvan kemoterapi programını tamamlaması olarak bulundu.

Sonuç: Bulgularımız küratif cerrahi rezeksiyon ile adjuvan kemoradyoterapinin mide kanserinin lokal tedavisinde ılımlı toksisite ile oldukça etkin olduğunu, sistemik hastalığın kontrol altına alınması için daha etkin sistemik tedaviler konusunda araştırmalara gereksinim olduğunu işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, adjuvan, radyoterapi.

Abstract

Aim: To evaluate the results of our patients with postoperative chemoradiation for stomach cancer.

Materials and Methods: For the study, the medical records of 165 patients who were admitted to the İnönü University Medical Faculty Radiation Oncology Clinic between September 2004 and March 2009 for the purpose of radiotherapy were evaluated retrospectively. Eligibility criteria for chemoradiotherapy were similar to the Intergroup 0116 study.

Results: 117 with curative surgeries were included in the study, 48 metastatic patients were excluded from the study. Eighty-three patients (71%) were male and 34 patients (29%) were female. Their ages ranged from 31 to 78 (median, 58 years old). Eight patients (7%) had microscopic disease after surgery. The median follow-up time was 18 months (ranging from 4 to 89 months). Ninety-five patients (81%) completed the planned chemotherapy cycles, 112 patients (96%) completed radiotherapy and 92 (79%) of them completed chemoradiotherapy. Of the 117 patients, 53 (45%) relapsed, of whom 46 died. Most (41 patients, 35%) of the relapses occurred in distant sites alone. For the 14 patients who developed locoregional relapse, only two had isolated locoregional relapse. OS was 59% at 2 years and 34% at 5 years whereas DFS was 58% at 2 years and 35% at 5 years. Disease-free survival related factors are age, performance score, serosa and lymph node involvement, stage of disease, location, rate of metastatic lymph nodes and adjuvant chemotherapy was found to complete the program.

Conclusion: Our findings indicate that adjuvant chemoradiotherapy with curative surgical resection is very effective with moderate toxicity in the local treatment of stomach cancer, and more research is needed on effective systemic treatments to control systemic disease.

Keywords: Stomach, cancer, adjuvant, radiotherapy.

GİRİŞ

Küratif amaçlı cerrahi sonrasında bile mide kanserinin mortalitesi oldukça yüksektir.¹ Patognomik semptomların bulunmaması, tarama programlarının sadece Japonya gibi hastalığın görülme sıklığının

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Ahmet YOLCU
Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi ABD, Tekirdağ / TÜRKİYE
E-posta: ayolcu@nku.edu.tr

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 12.02.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 02.10.2020

yüksek olduğu bölgelerde uygulanması nedeni ile dünya genelinde hastaların büyük kısmına lokal - bölgesel ileri veya sistemik hastalık evresinde tanı konmaktadır. Cerrahi sonrası takip edilen hasta serilerinde yüksek nüks oranları nedeni ile ek tedavi seçenekleri 2000'li yıllarda önem kazanmıştır.²⁻³

Çalışmamızın amacı, adjuvan radyoterapi uygulanmış mide kanserli hastaların hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı prognostik faktörlerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya için mide adenokarsinoma tanısı konulmuş ve radyoterapi uygulanması amacı ile Eylül 2004 ile Mart 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran, 165 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. TC İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 16.06.2009 tarih ve 2009/95 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Biyopsi ile tanısı doğrulandıktan sonra küratif amaçlı cerrahi operasyon yapılmış 117 hasta tümör invazyon derinliği (T2 ve üzeri), lenf nodu tutulumu (N+) ve cerrahi sınır durumu ile değerlendirilerek dahil edildi. Metastaz nedeni ile palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan ve tedaviyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Radyoterapi programı öncesi hastaların durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans derecelendirme sistemine göre değerlendirildi.⁴

Teknik Bilgi

Tanımlayıcı istatistikler için yüzdeler, ortalama ve ortanca kullanıldı. Genel sağkalım için; tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre, hastalıksız sağkalım için; tanı tarihinden itibaren lokal ve bölgesel nüks ya da metastaza kadar geçen süre olarak hesaplandı.

İstatistik

Sağkalım olasılığı analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için log rank testi, çok değişkenli analizler için Cox regresyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler 14.0 SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş aralığı 30-78 arasında ortanca yaş: 58, ortalama yaş 56,8'di. Hasta ve hastalığa ait özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Cerrahi

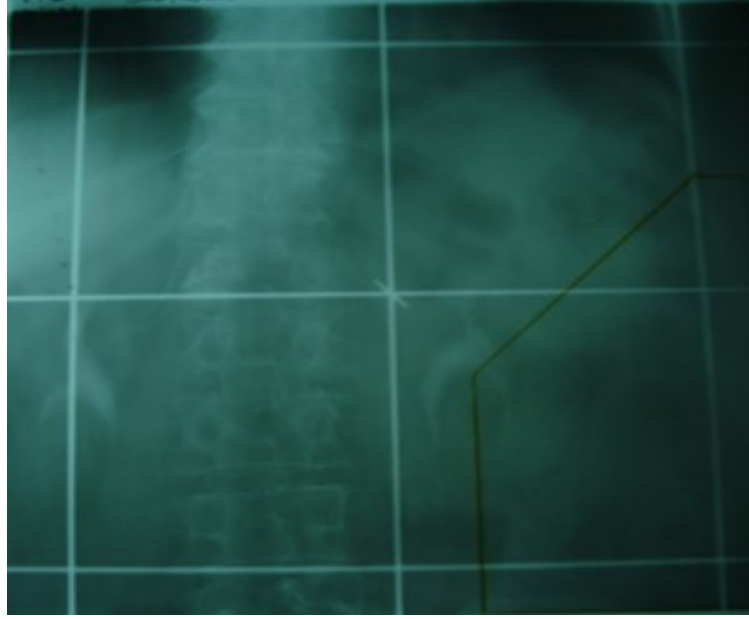
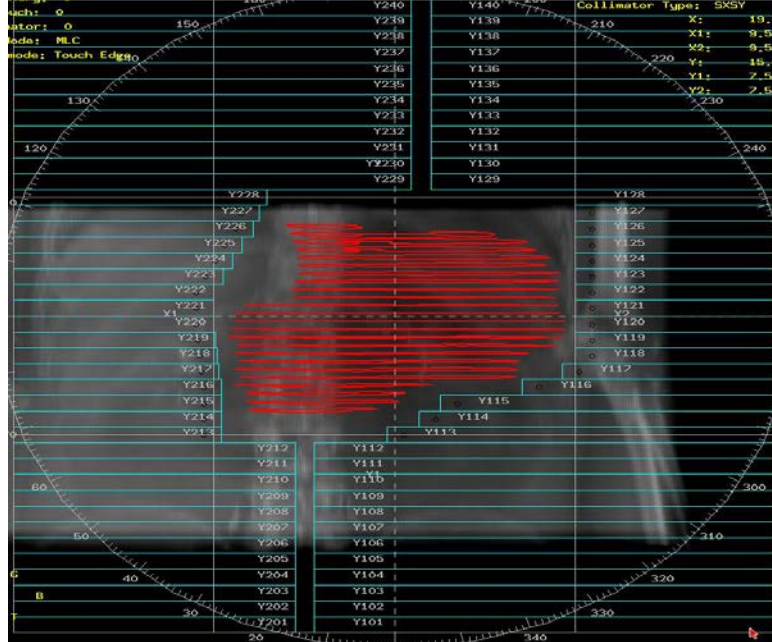
Rezeksiyon 106 (%90,1) hastada tümör negatif sınırlar (R0) ile yapılırken, 11 hastada (%9,9) mikroskopik hastalık (R1) mevcuttu. Çalışmamızda hastaların; 44'sına total gastrektomi (%37,6), 73'üne subtotal gastrektomi (%62,4) operasyonu yapılmıştı. Hastaların; 48'ine D1 tip lenf nodu diseksiyonu (%41), 51'ine D2 tip lenf nodu diseksiyonu (%43,5), 18'ine D3 tip lenf nodu diseksiyonu (%16,5) yapılmıştı.

Tablo 1. Hasta ve hastalığa ait özellikler

HASTA ÖZELLİKLERİ		
	n	%
CİNSİYET		
Erkek	82	70
Kadın	35	30
YAŞ GRUBU		
< 45	18	15
45-65	68	58
≤ 65	31	27
PERFORMANS (ECOG)		
0	32	27
1	85	73
HASTALIK ÖZELLİKLERİ		
LAUREN SINIFI		
Diffüz tip	31	26
İntestinal tip	71	61
Adenokarsinoma (NOS)	15	13
METASTATİK LND ORAN		
0	26	22
< %20	25	22
≤ %20	66	56
LOKALİZASYON		
Antrum-Pilor	70	60
Korpus	32	27
Kardiya-Fundus	15	13

Radyoterapi

Hastalar supin pozisyonda simülasyona ve radyoterapiye alındı. Simülasyon sırasında hastaya oral kontrast madde verilerek rezidü mide görüntülendi. Radyoterapi alanı primer tümör ve lenfatik alan tutulumlarına bağlı kalınarak üst gastrik yerleşimli tümörlerde alan üst sınırı distal özofagustan 3 ila 5 cm alan içinde kalacak şekilde, alt sınır mide komşuluğundaki pankreası, lateral sınırlar sol hemidiafram, paraözofajiyal, perigastrik, supra pankreatik ve çölyak lenfatik alanları radyoterapi alanına dahil olacak şekilde belirlendi. Orta gastrik yerleşimli tümörlerde pankreas gövde kısmı, perigastrik, suprapankreatik, çölyak, splenik hilus, porta hepatis ve pankreatikoduodenel lenf nodu grupları alan içinde kalacak şekilde radyoterapi alanı belirlendi. Alt gastrik yerleşimde radyoterapi alanı yine primer tümör ve lenfatik alan tutulumlarına bağlı kalınarak, pankreasın baş kısmı, duodenumun 1nci ve 2nci kısımları, perigastrik, suprapankreatik, çölyak, porta hepatis ve pankreatiko duodenal lenf nodları radyoterapi alanı içinde kalacak şekilde belirlenmişti. Hastalara ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi görüntüleme, ameliyat sırasındaki bulguları, cerrahın ameliyat sırasındaki gözlemi, patoloji raporundaki bulgular ve ameliyat sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularına göre, ICRU (International Committee of Radiation Units and measurements) 62'ye uygun olarak klinik hedef hacim ve planlanan hedef hacim için alanları oluşturuldu.⁵ Radyoterapi 71 hastada (%61) 2 boyutlu konvansiyonel, 46 hastada (%39) 3 boyutlu konformal olarak planlanmıştır. Yirmi iki hastaya (%19) haftada 5 gün 1.8 Gy fraksiyon dozu ile, 95 hastaya (%81) haftada 5 gün 2 Gy fraksiyon dozu ile radyoterapi uygulanmıştır.

Şekil 1. Mide konvansiyonel 2-boyutlu planlama ön-arka radyoterapi alanı**Şekil 2.** Mide 3-boyutlu planlama DRR (Digitally Reconstructed Radiograph) radyoterapi

Kemoterapi

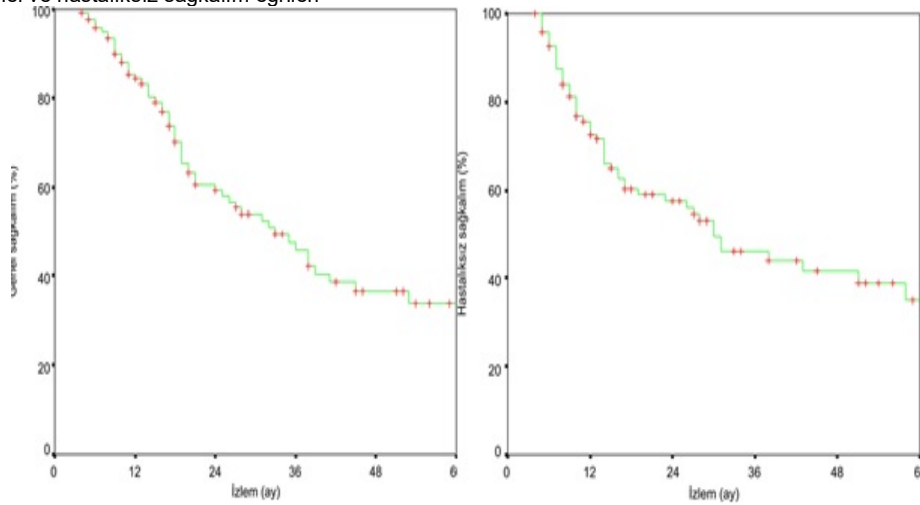
Hastalara cerrahi sonrası İntergrup 0116 çalışması ile benzer şekilde 28 günde bir 5- fluorourasil-folinik asit kemoterapi rejimi uygulandı. Eşzamanlı kimyasal tedavi programı radyoterapi programının ilk 4 günü ve son 3 günü 5- fluorourasil - folinik asit uygulandı. 95 hasta (%81) planlanan tedavi programını tamamladı. Hastaların 4'ünde hematolojik, 7'sinde gastro intestinal sisteme ait grad III – IV toksisite görüldü. Hastalar istatiksels analizler için planlanan tedavi programının tamamlandığı (n=95, %81) ve tamamlanamadığı (n=22, %19) olarak iki gruba ayrıldı.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Tüm hastalar için izlem aralığı 4 ay ile 89 ay (ortanca: 18 ay, ortalama: 24.99 ± 3.6) olarak hesaplandı. Genel ve hastalısız sağkalım için 2 yıllık ve 5 yıllık sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Genel ve hastalısız sağkalım grafikleri Şekil (3).

Tablo 2. İki yıllık ve beş yıllık genel ve hastaliksız sağkalım ortalaması

Tablo 2	2 Yıllık	5 Yıllık
Genel Sağkalım	%59.3 ± 5.1	%33.8 ± 6.0
Hastaliksız Sağkalım	%57.5 ± 5.0	%34.9 ± 6.6

Şekil 3. Genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri**TABLO 3.** Genel sağkalım ve Hastaliksız Sağkalım, gruplar arası istatistiki değerlendirme

TABLO 3	HASTALIKSIZ SAĞKALIM OLASILIĞI		p-DEĞERİ	GENEL SAĞKALIM OLASILIĞI		p-DEĞERİ
	2 YILLIK	5 YILLIK		2 YILLIK	5 YILLIK	
YAŞ GRUBU						
45<	30.6±12.2	10.2±9.3	0.010	17.3±10.2	17.3±10.2	0.009
45-65	56.4±6.7	41.4±8.3		63.3±6.8	39.8±8.5	
65≥	74.7±8.4	43.5±12.2		70.9±8.8	33.5±10.9	
CİNSİYET						
ERKEK	54.4±6	31±8.1	0.512	57.8±6	33.2±6.8	0.570
KADIN	66.9±8.8	43.9±12.4		64±9.4	36.2±12.1	
PERFORMANS						
0	89.1±5.9	83.2±8	<0.001	87.4±6.9	74.1±10.7	<0.001
1	46.6±6	18.1±7		44.2±6.1	21.2±6.1	
SEROZAL İNVAZYON (T)						
YOK	82.2±9.3	63.4±13.9	0.042	78.1±11.3	58.6±15	0.013
VAR	53.4±5.5	28.6±7.7		55.9±5.6	28.5±6.3	
NODAL TUTULUM (N)						
0	69.2±9.8	55.5±11.8	0.015	79.4±10	53±12.6	0.003
1	61.8±7.7	45.9±10		55.2±8.4	39±10	
2	60±9.6	11.2±9.6		57.1±10.2	13.7±8.7	
3	28.6±13.8	0		35.2±15.2	17.6±14.6	
EVRE						
2	68.1±9.3	43.4±13.6	0.001	68.2±9.3	40.1±13	<0.001
3a	64±9	51.2±13.5		64±9	56.9±10.5	
3b	64.6±10.3	27.7±12.9		55.4±12.3	18.5±11.4	
4	31.5±11.2	0		23.9±10.1	0	
HİSTOPATOLOJİ						
ADENOKARSİNOMA(NOS)	34.5±14.7	34.5±14.7	0.536	53±14	31.8±14.3	0.522
İNTESTİNAL	63.3±6.3	38.2±9.8		62.1±6.7	32.5±8.8	
DİFFÜZ	55.6±9.5	28.5±11.6		57.5±9.8	34.2±10.9	
LOKALİZASYON						
KARDİA	27.7±13.1	13.9±11.8	0.021	37.7±13.1	20.1±11.7	0.011
KORPUS	49.5±10.4	16.5±13.9		52.8±10.3	0	
ANTRUM	66.6±6.1	43.7±8.1		67.9±6.2	46.5±7.8	
REZEKSİYON						
R 0	59.7±5.2	35.6±6.9	0.151	63.4±5.2	35.5±6.4	0.045
R 1/ R 2	29.2±21.8	29.2±21.8		14.3±13.1	14.3±13.1	
METASTATİK LENF NODU ORANI						
0	69.2±9.8	55.5±11.8	0.002	74.9±10	53±12.6	0.001
<0.2	67.4±9.6	59.9±11.1		71.5±10.2	59.5±13.8	
≥0.2	47.2±7.4	13.5±7.5		49.2±7	16±6.8	
KEMOTERAPİ						
EKSİK	48.1±11.8	18.14.5	0.018	53.1±11.7	13.3±11.9	0.009
TAMAMLAYAN	60.2±5.5	38.1±7.3		61.7±5.6	37.6±6.7	

Hastalığın mide yatağında, operasyonun anastomoz hattında, D1 ve D2 lenf nodu alanında yenilemesi lokal – bölgesel nüks olarak değerlendirildi. Toplam 14 hastada (%12) lokal- bölgesel nüks görüldü.

Hastalığın periton, uzak lenfatik alanlar ve abdomen dışı nüksü sistemik yenileme olarak değerlendirildi. Toplam 52 (%44) hastada sistemik metastaz görüldü. Sistemik metastaz 17 hastada pulmoner, 16 hasta hepatik, 4 hastada beyin metastazı, 3 hastada iskelet sisteminde görülürken 12 hastada peritoneal metastaz gelişti. Peritoneal nüks gelişen 2 hastada umbilikal lenf nodu tutulumu vardı (Sister Mary Joseph nodülü) ⁶ ve hastaların biri umbilikal kitle nedeni ile polikliniğe başvurmuştu.

Tanı sonrası lokal – bölgesel veya sistemik olaya kadar geçen süre hastalıksız sağkalım olarak değerlendirildi. Elli iki hastada (% 42.6) nükse kadar geçen süre %95 güvenilirlik aralığında medyan 30 ay, bu hastalarda metastazdan sonra ortalama sağkalım 5.8 aydı.

Lokal nüks olan 14 hastada lokal nüksten ortalama 5.2 ay sonra ölüm olduğu saptandı. Tek değişkenli analizde genel sağkalım için; yaş grubu (<45 yaş, 45-65 yaş, >65) (p=0.009), genel hastalık evresi (p<0.001), serozal invazyon durumu (p=0.013), lenf nodu metastazı (p=0.003), performans durumu (p<0.001), tümör yerleşimi (p=0.011), rezeksiyon tipi (p=0.045), metastatik lenf nodu oranı (p=0.001), planlanan tedavi programının tamamlanabilmesi (p=0.009) önemli prognostik faktörler idi. Tablo (2)

Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalım için; yaş grubu (<45 yaş, 45-65 yaş, >65) (p=0.01), genel hastalık evresi hastalık evresi, (p<0.001), serozal invazyon durumu (p=0.042), nodal tutulum (p=0.015), performans durumu (p<0.001), tümör yerleşimi (p=0.021), metastatik lenf nodu oranı (p=0.002), planlanan kemoterapi programının tamamlanabilmesi (p=0.018) önemli prognostik faktörler idi. Tablo (2)

Çoklu değişkenli sağkalım analizine prognostik faktör olarak yaş grubu, cinsiyet, ECOG, tümör lokalizasyonu, histopatoloji, serozal tutulum, N evresi, metastatik lenf nodu oranı, rezeksiyon şekli, kemoterapi programının tamamlanması dahil edildi. (Tablo 3)

TABLO 4. Genel sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım, çok değişkenli analiz

Tablo 4	Genel yaşam olasılığı	Hastalıksız yaşam
	P	P
Cinsiyet	0.401	0.437
Yaş grubu	0.818	0.107
Performans (ECOG)	<0.0001	<0.0001
Tümör lokalizasyonu	0.268	0.112
Histopatoloji	0.098	0.230
Serozal tutulum	0.040	0.029
N evresi	0.707	0.962
Metastatik lenf nodu oranı	0.134	0.700
Cerrahi Rezeksiyon şekli	0.526	0.740
Kemoterapi programının tamamlanması	0.068	0.055

Erken ve geç yan etkilerden RTOG (Radiation Oncology Therapy Group)⁹yan etki derecelendirme sistemine göre grade III ve IV olanlar değerlendirildi. Geç yan etkiler 3 hastada tespit edilmiştir. Hastaların 2 tanesinde lomber vertebra fraktürü, 1 hastada kolon perforasyonu gelişmiştir. Kolon perforasyonu 25nci ayda, lomber vertebra fraktürleri 29 ve 37nci ayda gelişmiştir.

TARTIŞMA

Mide kanseri erken evrede tanı konulduğunda kür şansı yüksek olan bir malignitedir. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri gibi batı toplumlarında insidansında giderek azalma görülmektedir. Mide kanseri insidansının daha yüksek olduğu Japonya ve Güney Kore gibi Uzak Doğu Ülkelerinde ise

tarama programları ile erken dönemde tanı konulmaya çalışılmaktadır. Buna rağmen tüm dünyada beşinci sıklıkta görülen malign hastalık olup, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır.⁷

İntergrup 0116 çalışması mide kanserlerinde adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymada önemli yere sahip olan randomize bir çalışmadır. Çoğunluğu lokal ve bölgesel olarak ileri evre 556 hastanın %66'da serozal tutulum, %85'te lenf nodu tutulumu vardır. Bu hasta grubunda yalnızca cerrahi uygulanan kolda 3 yıllık genel sağkalım oranı %%41, adjuvan kemoradyoterapi kolunda %50 olarak bildirilmiştir (p=0.005). Medyan sağkalım sadece cerrahi uygulanan kolda 27 ay, kemoradyoterapi kolunda 36 ay olarak bulunmuştur (p=0.005). Lokal ve bölgesel nüks oranı ise %29'dan %19'a düşmüştür. Park ve arkadaşlarının 290 hastaya adjuvan kemoradyoterapi uygulaması sonrası 5 yıllık genel sağkalım %60 olarak bildirilmiştir.⁸Literatürde çalışmamızdan farklı olarak erken evrede olan hastaların oranı tarama programlarının yapıldığı uzak doğu ülkelerinde ve batı kaynaklı hasta serilerinde %30 ile %50'nin üzerine çıkmaktadır.⁹

Batı dünyasında hastalık insidansı her iki cinsiyet için de benzer şekilde 70'li yaşlarda ortaya çıkmaktadır.¹² Hastalığın sık görüldüğü Uzak Doğu Ülkelerinde ise daha genç nüfusta görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklıkla 7nci dekatta, Güney Kore'de 5. dekatta, Avrupa'da 6. dekatta görülmektedir. Çalışmamızda hastaların medyan yaşı 58 idi. Hastaların 6'sı 35 yaş ve altında 5'i 75 yaş ve üzerinde tanı almıştı. Hastalığın ülkemizde görülme yaşı Avrupa ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil hastalar arasında erkeklerin oranı %70,5 kadınların oranı %29,5 olup literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet oranı daha yüksektir. Güney Kore'de erkek hastaların oranı %63, Avrupa'da¹⁰ %64 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999–2005 yılları arasında yayınlanan kanser istatistiklerinde genel sağkalımda kadınların lehine sağ kalımda anlamlı bir fark saptanmıştır¹¹. Çalışmamızda ise cinsiyetin genel sağkalım, hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

Performans durumu tedaviye yanıtı belirleyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Performans derecesi hastalar gruplandırıldığında, ECOG 0 olan hastaların genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarının ECOG 1 olan gruba göre belirgin olarak daha iyi olduğu gözlemlendi. Performans durumu iyi olan hastaların planlanan tedaviyi bitirme olasılıklarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Literatürde diffüz adenokarsinomların oranı çalışmamızdaki hasta grubundan daha yüksek, intestinal adenokarsinomaların oranı daha düşük olarak gözlenmektedir. Diffüz adenokarsinomalar %50 – 59, intestinal adenokarsinoma %36- 45 oranında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda Lauren sınıflandırmasına göre intestinal adenokarsinomalar %58, diffüz adenokarsinomalar %27, sınıflandırılmamış adenokarsinomalar %15 olarak bulunmuştur.¹²Diffuz tip hastaliksız sağkalım tahminleri için yaş, tümör yerleşimi, serozal invazyon ve lenf nodu metastazı gibi önemli prognostik faktörlerle birlikte kötü prognostik faktör olarak değerlendirmeye alınmaktadır. Genel sağkalıma etkisi ise çeşitli çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır.¹³ Çalışmamızın sağkalım analizlerinde histopatolojik tipin genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve sistemik hastaliksız sağkalım üzerine etkisi anlamlı değilken, lokal ve bölgesel hastalık üzerine sınırda anlamlı etkisi mevcuttu. İntestinal tip yüksek riskli coğrafi bölgelerde ve distal midede sık görülürken, diffüz tip gençlerde, kadın hastalarda ve sıklıkla genetik faktörlerin öne çıktığı hasta gruplarında görülmektedir.¹⁴

Literatürde, serozal invazyonun olmadığı erken evre hastalığı olan hasta grubunun oranı Güney Kore'de %36, Avrupa'da %26, ABD'de %35 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda adjuvan radyoterapi uygulanan, mide kanseri tanımlı hastaların sadece %15'inde serozal tutulum yoktu. T evresinin 5 yıllık genel sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.¹¹ Serozal tutulumun olmaması genel sağkalım üzerindeki olumlu etkisi anlamlıydı (p=0.013).

Çalışmamızda lenf nodu tutulumunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı belirgin olarak etkilediği gösterildi. Nodal tutulum hastalığın organa sınırlı olduğu yerel evreyi aşarak organ çevresindeki ilk basamak lenf nodları yani bölgesel yayılımın başladığını; hastalığın direk invazyon aşamasından hücresel yayılım aşamasına geçtiğini göstermektedir.

Metastatik lenf nodu sayısının incelenen lenf nodu sayısına oranı incelenen literatür¹⁵ ile uyumlu olarak genel sağkalım üzerine anlamlı bulunmuştur.¹⁶ Nodal hastalık durumunun sistemik yayılımı belirgin olarak etkilerken, lokal ve bölgesel sağkalım üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Bu sonuç, radyoterapinin lokal ve bölgesel hastalığın kontrolünü sağlamada etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Kliniğimizde radyoterapi uygulanmış olan mide adenokarsinoma tanımlı hastalarda tümör yerleşiminin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve metastazsız genel sağkalım üzerine etkisi literatüre³ uygun olarak anlamlı bulundu. Distal yerleşimli tümörlerde subtotal gastrektomi operasyonu, proksimal yerleşimli tümörlerde total gastrektomi operasyonu önerilmektedir. Operasyon tipine göre yapılan sağkalım analizleri tümör yerleşimi ile paralellik göstermekteydi.

Adjuvan eksternal radyoterapi programı 116 hastada (%95) planlandığı şekilde 25 fraksiyon olarak tamamlanmıştı. Radyoterapi programı haftada 5 gün olarak hafta sonu dâhil olmak üzere medyan 34 günde (18-50) tamamlanmıştı. Yayınlarında cerrahi sonrası kalıntı hastalık gözlenmeyen hastalarda 45 – 50 Gy toplam radyasyon dozunun yerel hastalık kontrolü için uygun olduğu bildirilmektedir¹⁷. Yerel bölgesel nüks açısından riskli olan mide yatağının, anastomoz bölgesinin, skar dokusunun ve son olarak bölgesel lenf nodlarının belirtilen dozları alacak şekilde radyoterapi alanı içinde olmasının yerel bölgesel hastalık kontrolü açısından önemi olduğu bildirilmektedir. Bunun sağlanması için radyoterapi planlamasında özellikle organ hareketi unutulmamalıdır.¹⁸ Radyoterapi planlaması 76 hastada (%62) 2 boyutlu konvansiyonel olarak, kalan hasta grubunda 3 boyutlu BT yardımı ile yapılmıştı. Çalışmamızda bu gruplar arasında da anlamlı sağkalım farkı görülmedi. Taranan literatürde konvansiyonel 2 boyutlu radyoterapi planlamasına göre 3 boyutlu konformal planlamada hedef hacme daha yüksek dozu, böbreklere ve medulla spinalise daha az doz uygulandığını bildiren çalışmalar mevcuttu, ancak bu çalışmalarda 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanan hastalarda konvansiyonel radyoterapi uygulanan hastalara göre bir sağkalım avantajı gösterilememiştir¹⁹. Yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulamalarının ise mide kanseri radyoterapi uygulamalarında 3 boyutlu konformal radyoterapi planlamasına göre sağladığı faydalar tartışılmaktadır²⁰. Bu çalışmada da radyoterapi uygulamasına göre gruplar arası sağkalım farkı göstermedi. Bu durum radyoterapi uygulamasındaki alanların ve uygulanan dozların standart olmasına bağlandı.

Planlanan tedavi programının tamamlanabilmesi genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olan bir faktör olarak çalışmamızda bulundu. Toplam olarak 27 hastada (%22) planlanan tedavi programı tamamlanamamıştı. Çalışmamızda planlanan tedavinin tamamlandığı hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %62-%38 tamamlayamayan hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %53-%13 olarak bulunmuştur. Kemoterapi programının tamamlanması hastalıksız sağkalım ve özellikle

sistemik metastazsız sağkalım üzerinde etkilidir. Kemoterapi sistemik etki göstermektedir. Sistemik tedavinin yerel hastalık kontrolünde etkisinin sınırlı olmaktadır. Kemoterapi programının lokal ve bölgesel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir. Macdonald ve arkadaşları.³ tarafından bildirilen prospektif randomize çalışmada kemoradyoterapi kolunda tedavinin tamamlanamadığı hasta oranı %36, Oblak ve ark. tarafından bildirilen çalışmada %18, Park ve ark. tarafından bildirilen çalışmada %21 olarak bildirilmiştir. Erken ve geç yan etkilerden RTOG yan etki derecelendirme sistemine göre grad III ve IV olanlar değerlendirildi. Tedavi programı sırasında %26.2 oranında grad III ve %1.6 oranında grad 4 gastrointestinal sisteme ait yan etki izlendi, en sık karşılaşılan yan etki bulantı ve kusma oldu. Hematolojik toksisite ise, %7.4 oranında grad III ve %4 oranında grade IV toksisite gözlemlendi. Hematolojik toksisitede en sık rastlanan nötropeni oldu. İntergrup 0116 çalışmasında grad III ve IV yan etkiler %17 olarak bildirilirken, Park ve ark. nötropeni ile karşılaşılan hasta oranını %25, bulantı şikayetini %12 olarak, Oblak ve arkadaşları ise nötropeni oranını %10.5, bulantı şikayetini %18.7 olarak bildirmişlerdi. Grad III ve IV hematolojik yan etkiler İntergrup 0116 ve Kore kaynaklı çalışmadan farklı olarak tespit edilirken Avrupa kaynaklı çalışma ile benzerlik gösteriyordu. Yoğun tıbbi takip ve performans değerlendirmesi ile eşzamanlı radyokemoterapi mide kanserli hastalarda kabul edilebilir yan etkilerle tamamlanabilir.

Çalışma aralığında toplam 57 hasta (%47) hayatını yitirdi. Bu hastalardan 2 tanesi kardiyo vasküler sebeplerle 4ncü ve 6ncu ayda, 1 tanesi serebro vasküler nedenle 18nci ayda, 1 tanesi enfeksiyon (pnömoni) nedeni ile 10ncu ayda kaybedildi. Hastalık nedeni ile kaybedilen hastaların 12 tanesinde (%9.8) yerel-bölgesel nüks, 50 hastada (%40.9) sistemik hastalık, 2 hastada da hem yerel bölgesel hem de sistemik hastalık saptanmıştı. Literatürde klinik olarak lokal bölgesel hastalık yenilemesi %19-38, periton yenilemesi %23-65, sistemik başarısızlık oranları %33-52 arasında bildirilmektedir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular küratif cerrahi rezeksiyon ile adjuvan kemoradyoterapinin mide kanserinin lokal tedavisinde ılımlı toksisite ile oldukça etkin olduğunu, sistemik hastalığın kontrol altına alınması için daha etkin sistemik tedaviler konusunda araştırmalara gereksinim olduğunu işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Fuchs CS, Enzinger PC, Meyerhardt J, 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.* 2017;35(32):3671-7.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
4. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 1982;5(6):649-55.
5. International Commission on Radiation Units and Measurements (1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). ICRU 62 report. Oxford University Press.
6. Albano EA, Kanter JL.: Images in clinical medicine. Sister Mary Joseph's nodule, *N Eng J Med* 2005;352: 1913
7. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 21;12(3):354-62.
8. Park SH, Kim DY, Heo JS, et al. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1373-77.
9. Archie V, Kauh J, Jones D V., Cruz V, Karpeh MS, Thomas CR. Gastric cancer: Standards for the 21st century. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;57(2):123-31.
10. Oblak I, Velenik V, Anderluh F, Strojanc P. Results of adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma in Slovenia. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):982-87.
11. Orditura M, Martinelli E, Galizia G, et al. Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer. In: *Annals of Oncology.* Vol 18. ; 2007.
12. Lauren P. the two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *acta pathol microbiol scand.* 1965;64:31-49.
13. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3647-650.
14. Roukos DH, Paraskevaidis E, Agnantis NJ, et al. Fruits and vegetables: Do they protect from gastric cancer? [7] (multiple letters). *Gastroenterology.* 2003;124(7):2006-7.
15. Persiani R, Rausei S, Biondi A, Boccia S, Cananzi F, D'Ugo D. Ratio of metastatic lymph nodes: Impact on staging and survival of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(5):519-24.

16. Kim Y, Park SH, Kim KM, et al. The influence of metastatic lymph node ratio on the treatment outcomes in the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors (ARTIST) trial: A phase III trial. *J Gastric Cancer*. 2016;16(2):105-110.
17. Fuchs CS, Enzinger PC, Meyerhardt J, 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*. 2017;35(32):3671-3677.
18. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1877-85.
19. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion*. 2002;66(4):230-36.
20. Shlomo Alani, V Soyfer, N Strauss, D Schifter, BW Corn. Limited advantages of intensity- modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*; 2009; 74: 562-66.

TC İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 16.06.2009 tarih ve 2009/95 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.