

Mide karsinomlarında postoperatif kemoradyoterapi tedavi sonuçları: Cerrahpaşa deneyimi

The treatment results of postoperative chemoradiotherapy in gastric carcinoma: Cerrahpaşa experience

Didem ÇOLPAN ÖKSÜZ,¹ Mehmet Fuat EREN,¹ Nuran ŞENEL BEŞE,¹ Evin BÜYÜKÜNAL,²
Mustafa ÖZGÜROĞLU,² Nil MOLİNAS MANDEL,² Hande TURNA,² Fuat DEMİRELLİ,²
Süheyla SERDENGEÇTİ,² Gülyüz ATKOVAR,¹ Ahmet ÖBER¹

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ

Postoperatif kemoradyoterapi uygulanan mide kanserli olguların tedavi sonuçları değerlendirildi.

OBJECTIVES

We evaluated the results of patients with gastric carcinoma who were treated with postoperative chemoradiotherapy.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2007 yılları arasında postoperatif kemoradyoterapi uygulanan 76 mide kanserli olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 57'si erkek olup medyan yaş 55.5 idi (dağılım 34-73 yaş). Kemoterapi Intergup-0116 çalışmasına göre uygulandı. Mide loju ve bölgesel lenfatiklere 45 Gy, cerrahi sınır pozitif olan olgularda 50 Gy'in üstünde radyoterapi dozu verildi. Otuz beş olgu üç boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edildi.

METHODS

Seventy-six patients with gastric carcinoma, treated with postoperative chemoradiotherapy between 2003 and 2007, were retrospectively evaluated. There were 57 males. The median age was 55.5 years (34-73 years). Chemotherapy was given in accordance with the Intergroup-0116 study. Total 45Gy radiotherapy was delivered to the gastric bed and regional nodes and >50Gy dose was given to patients with positive surgical margins. Thirty-five patients were treated with 3-dimensional conformal radiotherapy.

BULGULAR

Medyan sağkalım süresi 22.5 aydır (dağılım 6-60 ay). Beş yıllık genel sağkalım oranı %42 bulundu. Olguların %10.5'inde lokal-bölgesel yineleme, %34.2'sinde uzak metastaz gözlemlendi, 11 olguda 3. derece erken yan etki gözlenirken, 4. derece erken yan etki gözlenmedi.

RESULTS

Median survival was 22.5 months (6-60 months). The 5-year overall survival rate was 42%. Loco-regional failures and distant metastasis were detected in 10.5% and 34.2% of patients, respectively. Grade-3 acute toxicity was seen in 11 patients. No Grade-4 acute toxicity was detected.

SONUÇ

Kemoradyoterapinin lokal kontrol üzerinde etkili olduğu, uzak metastazların kontrolünde ise uygulanan tedavi şemasının yetersizliği gözlenmiştir. Erken toksisite serimizde oldukça azdır. Bu sonuç olgularımızın yaklaşık yarısının tedavilerini 3 boyutlu konformal radyoterapi ile almalarına ya da hasta popülasyonunun genetik farklılığına bağlı olabilir.

CONCLUSION

Chemoradiotherapy improved loco-regional control rather than reduction of distant metastases. Lower incidence of acute toxicity might be due to nearly half of our patients being treated with conformal radiotherapy or to genetic differences in the patient population.

Anahtar sözcükler: Adjuvan; erken yan etki; mide kanseri; kemoradyoterapi.

Key words: Adjuvant; acute toxicity; gastric cancer; chemoradiotherapy.

8. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde sunulmuştur (19-23 Nisan 2008, Antalya).

İletişim (Correspondence): Dr. Didem ÇOLPAN ÖKSÜZ. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 414 30 98 Faks (Fax): +90 - 212 - 414 30 97-99 e-posta (e-mail): didemcolpan@yahoo.com

© 2010 Onkoloji Derneği - © 2010 Association of Oncology.

Mide tümörlerinin özellikle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı son 30-50 yılda azalma göstermekle beraber, gastrik adenokarsinomlar kanser nedeniyle ölümlerin ana nedenlerinden biridir.^[1] Hastalığın metastatik veya lokal ileri evreden önce yakalanması, hastalığın daha etkili olarak tedavi edilmesi açısından önemlidir. Mide karsinomlarında primer küratif tedavi cerrahidir.^[2,3] Küratif cerrahi rezeksiyonu takiben mide mukozasına sınırlı tümörü olan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %85-90 iken, T4 ve lenf nodu pozitifliği olan olgularda lokal ve bölgesel başarısızlık oranı %50-60 ve 5 yıllık sağkalım oranı %15-20'dir.^[4-6] Radikal cerrahi erken evre hastalıkta tek başına tercih edilirken yerel ileri hastalığı olan hastalarda yerel bölgesel kontrolü ve sağ kalımı artırmak için radyoterapi ve/veya kemoterapi tedavi yöntemlerinin eklenmesi gündeme gelmiştir.

Adjuvan kemoterapi uygulamalarının etkinliğini araştıran ve farklı sonuçlar gösteren birçok randomize çalışmalar ve metaanalizler yayınlanmıştır.^[7-10] Çalışmaların çoğunda eski kemoterapi rejimleri kullanıldığı ve çalışmalardaki metodolojik eksikliklerden dolayı tek başına adjuvan kemoterapi uygulaması standart tedavi olarak kabul görmemiştir. Adjuvan kemoradyoterapi uygulamasını araştıran randomize çalışmalardan en önemlisi ise, son zamanda yapılmış ve geniş hasta serisine sahip olan MacDonalds ve arkadaşlarının faz III İntergrup (INT)-0116 çalışmasıdır.^[11-14] INT-0116 sonucuna göre; evre IB-IV M0 mide kanserli olgularda postoperatif kemoradyoterapi uygulanması ameliyat sonrası takip edilen kola göre lokal kontrol ve sağkalım üstünlüğü sağlamaktadır.^[14] Bu çalışmadan sonra yüksek riskli mide adenokanserli olgularda postoperatif kemoradyoterapi uygulanması dünyanın birçok bölgesinde standart tedavi kabul edilmiştir. Ancak, INT-0116 çalışmasında radyokemoterapi kolunda yan etki oranlarının yüksek olması nedeniyle olguların %17'si planlanan radyoterapiyi tamamlayamamıştır. Bununla birlikte radyoterapi planlarının %35'inde ana protokolden farklılıkların olduğu saptanmıştır.^[14] Bu nedenle, daha güvenilir ve doğru radyoterapinin verilmesi konusunda çalışmalar yapılmış ve mide tümörünün yerleşim yeri ve evresine göre detaylı radyoterapi alanları öneren makaleler yayınlanmıştır.^[15,16]

Radyoterapi teknolojisi INT-0116 çalışmasından bu yana oldukça hızlı gelişme göstermiştir. İki boyutlu konvansiyonel radyoterapi yerine üç boyutlu bilgisayarlı konformal radyoterapi (3D-KRT) sistemi ile tümör yerleşiminin ve tedavi sahasının belirlenmesindeki doğruluk, hedefe uygulanan dozun artırılmasını sağlarken normal dokulara uygulanan dozun azaltılması sağlanmaktadır.^[17,18] Mide kanserinde cerrahi sonrası yineleme bölgelerinin, tümör yayılımının, anatomisinin, organ hareketlerinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ve sabitleme tekniklerinin, fizik ve dozimetri bilgilerinin gelişmesiyle daha konformal ve modern radyoterapi teknikleri mide kanserinde kullanılmaya başlanmıştır.^[19-23]

Merkezimizde 1993 yılında başlatılan mide kanserli olgularda kemoradyoimmünoterapinin etkinliğini araştıran faz II çalışmanın sonuçlanmasından sonra, radikal rezeksiyon sonrası T3-T4, lenf nodu tutulumu olan veya cerrahi sınır pozitif veya eksik cerrahi uygulanan mide kanserli olgulara INT-0116 çalışmasına göre postoperatif kemoradyoterapi uygulanmaya başlanmıştır.^[24] 2004 yılından itibaren ise uygun olguların tedavisi 3D-KRT ile yapılmıştır.

Bu çalışmada Ocak 2003- Mayıs 2007 tarihleri arasında INT-0116 çalışmasına göre postoperatif kemoradyoterapi uygulanan mide kanserli olguların tedavi sonuçları değerlendirilmiş, yeni literatür verileri ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Özellikleri

Merkezimizde Ocak 2003- Mayıs 2007 tarihleri arasında, adjuvan kemoradyoterapi uygulanıp takibi yapılan 76 mide kanserli olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 57'si erkek, 19'u kadın olup medyan yaş 55.5 idi (dağılım 34-73 yaş). AJCC 2002 evreleme sistemine^[25] göre tanı anında olguların %1.3'ü evre I, %38.2'si evre II, %47.4'ü evre III ve %13.2'si evre IV (M0) idi. Olguların 33'üne (%43.4) subtotal gastrektomi, 43'üne (%56.6) total gastrektomi uygulandı, 36'sına (%47.4) D1 rezeksiyon uygulanırken, 39'una (%51.3) D2 rezeksiyon uygulandığı, 1'inde ise lenf örnekleme yapılmadığı saptandı. Rezeke

edilen lenf nodu sayısı medyan 16 (dağılım 0-60), tutulu lenf nodu sayısı medyan 4 (dağılım 0-31) idi. Hastaların 11'inin (%14.5) patoloji raporunda cerrahi sınır pozitif idi. Histolojik olarak 37 olguda (%48.7) adenokarsinom, 33 olguda ise (%43.4) taşlı yüzük hücre özelliği saptandı. Olgularda en sık tümör yerleşim yeri 36 olguyla (%47.4) antrum olup, diğer yerleşim yerleri 21 (%27.6) korpus, 14 (%18.4) kardiya, 4 (%5.3) pilor, 1 (%1.3) fundus şeklinde idi. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Adjuvan Tedavi Protokolü

Cerrahi sonrası T3-T4, lenf nodu metastazı saptanan, cerrahi sınır pozitif veya yetersiz rezeksiyon yapılmış (D0) hastalara adjuvan kemoradyoterapi önerildi. Postoperatif kemoterapi INT-0116 çalışmasına göre uygulandı.^[14] Adjuvan kemoterapiye cerrahiden 4-8 hafta sonra başlandı. Postoperatif 1 kür kemoterapi (5-fluorourasil (5-FU) 425 mg/m²/gün ve lökovorin (LV) 20 mg/m²/gün, 5 gün boyunca) sonrasında radyoterapi uygulandı. Radyoterapinin ilk 4 günü ve son 3 günü 5-FU 400 mg/m²/gün ve LV 20 mg/m²/gün eş zamanlı uygulandı. Radyoterapi tamamlandıktan 4 hafta sonra kemoterapi 28 günde bir, 2 kür daha radyoterapi öncesi uygulanan dozda ve sürede verilerek toplam 5 küre tamamlandı.

Radyoterapi uygulaması da intergrup protokolü ile benzerlik göstermekte olup olgulara günlük 180 cGy fraksiyonlarla, haftada 5 fraksiyon olmak üzere 45 Gy radyoterapi uygulandı. Mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitif tespit edilen 11 (%14.5) olguya tekrar cerrahinin uygulanması kabul edilemeyecek morbiditeye yol açacağı için adjuvan kemoradyoterapi uygulandı. Cerrahi sınır pozitif olan olgularda anastomoz bölgesine alan küçültülerek ve 2 lateral alan eklenerek toplam 50-54Gy radyoterapi dozu verildi, 20 hasta (%26.3) Co-60, 56 hasta (%73.7) 4-15 MV lineer hızlandırıcı ile tedavi edildi. 2004 yılından itibaren uygun olguların tedavisi 3D-KRT ile yapıldı. Tedavi planlaması 41 (%53.9) olguda 2-boyutlu, 35 (%46.1) olguda ise 3-boyutlu olarak yapıldı. Tedavi alanı ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi (BT), ameliyat sırasındaki bulguları, cerrahin ameliyat sırasındaki gözlemi, patoloji raporundaki bulgular ve ameliyat sonrası BT bul-

Tablo 1

Hastaların özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	57	75
Kadın	19	25
Yaş		
<55	38	50
≥55-≤70	31	40.8
>70	7	9.2
Histolojik tip		
Adenokarsinom	37	48.7
Taşlı yüzük hücreli	33	43.4
Diğerleri	6	7.9
Evre		
I	1	1.2
II	29	38.2
III	36	47.4
IV (M0)	10	13.2
Tümör yerleşim yeri		
Kardiya	14	18.4
Antrum	36	47.4
Pilor	4	5.3
Korpus	21	27.6
Fundus	1	1.3
Cerrahinin tipi		
Proksimal gastrektomi	7	9.2
Distal subtotal gastrektomi	26	34.2
Total gastrektomi	43	56.6
Cerrahi sınır		
Negatif	65	85.5
Pozitif	11	14.5
Lenf rezeksiyonu		
D1 rezeksiyon	36	47.4
D2 rezeksiyon	39	51.3
Lenf örnekleme yok	1	1.3

gularına göre belirlendi. Tüm olgularda portal görüntüleme ile *set-up* kontrolü yapıldı.

2D-RT ile tedavi edilen olguların planlamaları bağırsak temizliği sonrası yapıldı. Konvansiyonel radyoterapi alanı mide yatağı, perigastrik, çölyak, splenik, hepatik, pankreatikoduodonal ve paraaortik lenf nodlarını kapsayacak şekilde belirlendi. Proksimal ve kardiya yerleşimli gastrik tümörlerde alan üst sınırı sol hemidiyaframın en az 2/3'ünü içerecek şekilde, alt sınır L3 vertebra al-

rolleri, daha sonrasındaki izlem ve kontrolleri ilk 2 yıl 3 ay, 2-5 yıl 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir olacak şekilde yapıldı. Radyoterapiye bağlı gelişen erken ve geç yan etkilerin değerlendirilmesinde RTOG-EORTC erken ve geç radyasyon morbidite skorlama sistemi kullanıldı.^[26] Tedavi sonrası yılda bir batin BT ve/veya gastroskopi tetkiki istendi. Total gastrektomili olgulara B12 vitamini, demir ve pankreas enzim desteği verildi. İzlem sırasında lokal, bölgesel veya uzak yineleme şüphesinde klinik, radyolojik, gerektiğinde histolojik incelemeler yapıldı.

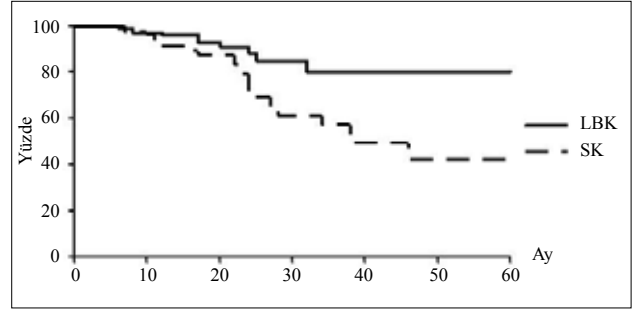
İstatistik Değerlendirme

Hastalığın anastomoz hattı, mide yatağı, D1-2 lenfatik alanlarında yinelemesi lokal-bölgesel, uzak lenfatik alanlar, periton, karaciğer, akciğer tutulumları uzak yineleme olarak değerlendirildi. Sağkalım analizleri ameliyat tarihinden itibaren olaya dek olan süreler dikkate alınarak Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.^[27] Potansiyel prognostik öneme sahip değişkenlerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli analizde Log-Rank testi kullanarak değerlendirildi.^[28] İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olguların 57'sine (%75) radyoterapi öncesi 1 kür kemoterapi uygulanırken, alet yoğunluğu nedeniyle 18 (%23.7) olguya 2 kür, 1 olguya ise 3 kür kemoterapi uygulandı, 75 olguya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi verilirken, radyoterapi öncesi kemoterapi uygulama sırasında febril nötropeni gelişmesi nedeniyle 1 olguya eş zamanlı kemoterapi uygulanmadı. Kemoradyoterapi sonrası performansı uygun olmayan 14 olguya (%18.4) radyoterapi sonrası kemoterapi uygulanamadı. Tüm olgular planlanan radyoterapiyi aldı.

Yaşayan olgularda medyan takip süresi 20 aydır (dağılım 6-60 ay). Toplam 8 olguda (%10.5) medyan 21. ayda (dağılım 6-60 ay) lokal-bölgesel yineleme görüldü. Uzak metastaz gözlenen olgu sayısı 26 idi (%34.2). Dört olguda eş zamanlı hem lokal-bölgesel yineleme hem de uzak metastaz saptandı. En sık metastaz yerleri karaciğer (%11.8) ve akciğer idi (%9.2). Medyan sağkalım süresi 22.5



Şekil 4. Tüm olgulara ait lokal bölgesel kontrol (LBK) ve genel sağkalım (SK) eğrileri.

ay idi (dağılım 6-60 ay). Toplam 23 (%30.2) olgunun hayatını kaybettiği, bunlardan 3'ünün hastalık dışı nedenler ile kaybedildiği görüldü. İki ve 5 yıllık lokal-bölgesel kontrol oranları sırasıyla %91.1, %80.5, 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %61.5, %44 olarak bulundu, 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %78.6, %42 olarak saptandı (Şekil 4).

Tek değişkenli analizde sadece T evresi'nin hastalığa bağlı sağkalımı anlamlı olarak etkilediği, T2 tümürlü olgularda 3 yıllık sağkalım %78.3 iken, T3 olguda %47.2, T4 olguda %0 olduğu tespit edildi ($p=0.006$). Cerrahi sınır pozitifliği, operasyon tipi, N evre, lenf rezeksiyon tipinin hem lokal bölgesel kontrolü hem de sağkalımı anlamlı olarak etkilemediği saptandı.

Erken yan etki değerlendirmesinde 2. derece hematolojik yan etkiler olguların 3'ünde (%3.9), üst gastrointestinal yan etkiler 15'inde (%19.7), alt gastrointestinal yakınmalar 7'sinde (%9.2) saptandı. Toplam 11 olguda (%14.5) 3. derece yan etki gözlenmiş olup, toksisite 6 (%7.9) olguda üst gastrointestinal, 5 (%6.6) olguda ise hematolojiktir. Hiçbir olguda 4. derece erken yan etki ve 3. derece cilt yan etkisi gözlenmedi. Radyoterapi bitiminden sonra iki olguda 9. ve bir olguda 17. ayda gelişen ani sırt ve bel ağrısı, ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı şikayetleri gözlemlendi. Yapılan incelemeler sonucunda geç yan etki olarak bu 3 olguda alan içerisine giren vertebralarda yetersizlik kırığı tespit edildi. Konvansiyonel radyoterapi ve 3D-KRT ile tedavi edilen olgularda görülen erken yan etkilerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Son yıllarda mide kanserlerinin rezektabilite oranında artış olmasına, postoperatif mortalite oranının düşmesine rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları yalnız cerrahi ile %8 ile %26 arasında değişmektedir. Kötü prognoz sıklıkla yüksek oranda görülen lokal, bölgesel, sistemik yinelemelere ve tanının ileri evrede konmasına bağlıdır. Çalışmalarında, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) yakın olan olgularda lokal bölgesel başarısızlık oranının yüksek olduğu saptanmıştır.^[4,5,6,29,30] Midenin yerleşimi ve çevre dokuların radyasyon tolerans dozu nedeniyle, ileri evrelerde radyoterapinin kemoterapi ile beraber kullanımı araştırılmıştır. Mide kanserinde cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapinin yalnız cerrahi yapılanlara göre sağkalım üstünlüğü prospektif randomize çalışma ile ortaya konmuştur.^[14] INT-0116 çalışmasında cerrahi uygulanmış evre IB-IV 556 mide adenokarsinomlu olgular randomize edilerek ameliyat sonrası takip edilen gurup ile 5-FU lökovorin kalsiyum ile kombine postoperatif radyoterapi (45 Gy, 1.8 Gy/fx) uygulanan gurup karşılaştırılmıştır.^[14] Üç yıllık hastaliksız sağkalım, kemoradyoterapi grubunda %48, gözlem grubunda %31 bulunmuştur (p=0.001). Üç yıllık genel sağkalım, sırasıyla %50 ve %41 olarak saptanmıştır (p=0.005). Medyan 7.5 yıl takip sonrası sonuçlarında da kemoradyoterapi kolunda genel sağkalımda (28.4'e karşın %40), relapsız sağkalımda (%25'e karşın %31) anlamlı artışın devam ettiği görülmüştür.^[31] Bu çalışma sonrası dünyanın birçok yerinde mide kanserli olgulara postoperatif kemoradyoterapi önerilmeye başlanmıştır.

Ancak, INT-0116 çalışması birçok nedenden dolayı da eleştirilmiştir. Bunlardan biri çalışmada olguların %54'üne D0, %36'una D1 rezeksiyonu yapılmasından dolayı, radyokemoterapi ile yetersiz lenfadenektominin kompensasyonunun sağlandığı öne sürülmüştür. Fakat bu çalışmanın alt grup analizinde hem D1 hem de D2 rezeksiyon yapılan hastaların adjuvan tedaviden fayda gördüğü gösterilmiştir.^[32] Ayrıca, halen genişletilmiş lenfatik rezeksiyonun yeri tartışmalıdır. Batı ülkelerinde yapılan D1 ile D2 rezeksiyonu karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda D2 rezeksiyonla anlam-

lı sağkalım artışı gösterilememesinin yanı sıra morbidite oranının arttığı tespit edilmiştir.^[33-35] Ne var ki Maruyama ve ark.,^[36] D0, D1, D2 rezeksiyonlardan sonra 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %20.3, %41.2 ve %63.8 olarak bildirmişlerdir. Kore ve Japonya'da daha iyi evreleme, lokal kontrol ve sağkalım oranı için radikal gastrektomi ile beraber D2 lenf rezeksiyonu standart cerrahi yöntem kabul edilmektedir.^[37] Randomize olmayan Kore çalışmasında ise evre II-IV (M0) 990 olgu D2 rezeksiyon sonrası, INT-0116 protokolüne benzer kemoradyoterapi protokolü ile tedavi edilen 544 olgu, sadece cerrahi uygulanan 446 olgu ile karşılaştırılmıştır.^[38] Kemoradyoterapi kolunda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %66, %57 saptanmış ve istatistiksel olarak sadece cerrahi kola göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Bu çalışma randomize olmamasına rağmen D2 rezeksiyonda da adjuvan radyokemoterapinin uygulanması yönünde fikir vermektedir. Ancak, Japonya'da yapılan randomize faz III çalışmada evre II/III mide kanserli olgular yalnız cerrahi kol, postoperatif kemoterapi (S-1, 80 mg/m² 1 yıl süre) kolu ile karşılaştırılmıştır.^[39] Bu çalışmada tüm olgulara D2 rezeksiyon yapılmıştır. Üç yıllık genel sağkalım oranının S-1 ile tedavi edilen kolda sadece cerrahi kola göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur (%80.5'e karşın %70.1). Bu çalışmada elde edilen %80.5'lik 3 yıllık sağkalım oranının Kore çalışmasından daha iyi olması üzerine Japonya'da D2 rezeksiyon sonrası farklı adjuvant kemoterapi rejimleri araştırılmaktadır.^[37] Japonya'daki tedavi sonuçlarının batı ülkelerindekine göre daha iyi olmasının nedeni Japonya'da mide kanserinin daha fazla görülmesinden dolayı klinik tecrübenin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Diğer nedenler ise tümörün histopatolojik özelliğinin, biyolojilerinin ve etyolojilerinin farklı olmasıdır. Fakat bu faktörlerin tedavi kararına ve sonucuna etkisi henüz net değildir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak radyokemoterapi sonrası 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %44 ve %42 bulunmuştur. Olgularımızın %10.5'inde lokal bölgesel yineleme görülürken, bu oran Kore çalışmasında %14.9, INT-0116 çalışmasında ise lokal yineleme oranı %19'dur.^[14,38] Çalışmamızda olguların %34.2'sinde uzak metastaz saptanırken,

INT-0116 çalışmasında bu oran radyokemoterapi kolunda %33'dür. INT-0116 çalışmasında, kemoradyoterapi ile metastaz görülme oranında anlamlı fark saptanmamasına rağmen sağkalımdaki anlamlı artış, uygulanan kemoterapi rejiminin radyoduyarlayıcı etkisi nedeniyle lokal ve bölgesel kontrol oranındaki artışa bağlı olabilir. Metastaz oranını azaltmak ve daha iyi tedavi sonucu elde etmek için lokal ileri veya metastatik mide kanserinde etkinliği kanıtlanan daha etkili ve daha az toksik kemoterapi rejimleri ve/veya hedefe yönelik tedavilerin adjuvan veya neoadjuvan mide kanseri tedavisine eklenmesine yönelik birçok çalışma devam etmektedir.^[40]

Kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi ile erken yan etki olasılığında artma olmaktadır. Tedavi sırasında bulantı, kusma ve lökopeni ve anemi en sık karşılaşılan yan etkilerdir. INT-0116 çalışmasında 3. ve 4. derece erken yan etki oranları sırasıyla %41 ve %32 bildirilmiştir, 3. derece hematolojik toksisite %54 ve gastrointestinal yan etki %33 oranında görülmüştür. Toksisite nedeniyle kemoradyoterapi grubundan olguların %17'si planlanan radyoterapiyi tamamlayamazken, %1 oranında tedaviye bağlı ölüm tespit edilmiştir. INT-0116 çalışmasında geç yan etki detayları bildirilmemiştir.^[14] Çalışmamızda 11 olguda (%14.5) 3. derece erken yan etki gözlenmiş olup, 4. derece yan etki görülmemiştir. Tüm olgular planlanan radyoterapiyi alabilmiştir. Üç olguda radyoterapi alanına giren vertebralarda yetersizlik kırığı görülmesi dışında radyoterapiye bağlı nefropati, hepatit veya bağırsak tıkanıklığı gibi ciddi geç yan etkiler tespit edilmemiştir. Çalışmamızın retrospektif olması ve olgu sayısının az olmasından dolayı net karşılaştırma yapılamamakla beraber, yan etki oranımızın az olmasının sebebi olguların %46.1'inin 3D-KRT ile tedavi edilmiş olması olabilir. Oysa, INT-0116 çalışmasında radyoterapi ön arka alanlar kullanılarak konvansiyonel yöntemlerle uygulanmıştır.

Erken ve geç yan etkiler radyoterapi tekniği ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda radyoterapi planlama ve teknolojisindeki gelişmelere sayesinde mide kanserinin tedavisinde iki boyutlu radyoterapi yerine 3D-KRT kullanılmaya başlanmıştır. 3D-KRT ile yapılan çalışmalarda klinik hedef

hacmin ideal şekilde doz aldığı, böbrek ve medulla dozlarının iki boyutluya göre daha az olduğu gösterilmiştir.^[17,18] Mide kanserinde IMRT uygulaması ile yapılan birçok çalışmada sadece dozimetrik planların karşılaştırılması yapılmıştır.^[19,20] Yedi hastayı içeren IMRT çalışmasında hedef hacme yeterli doz verilirken, risk altındaki böbrek ve karaciğerin aldığı dozların anlamlı olarak daha düşük olduğu ve hiçbir hastada akut 2. dereceden fazla gastrointestinal yan etki görülmediği bildirilmiştir.^[21] Alani ve ark.nın^[23] çalışmasında ise 3D-KRT ile IMRT dozimetrisinin karşılaştırmasında belirgin fark bulunamamış, IMRT'yi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara önermişlerdir. Fakat IMRT ile daha fazla hasta sayılı çalışmaların yapılmasına ve uzun takip sonuçlarına ihtiyaç vardır. Mide doluluğunun miktarındaki farklılıklar ve nefes almadan dolayı oluşan organ hareketleri en uygun radyoterapi hedefi hacminin belirlenmesinde mutlaka dikkate alınmalıdır.^[22] Özellikle IMRT ile tedavide 4D-BT (4 boyutlu bilgisayarlı tomografi) ve/veya görüntü kılavuzluğunda radyoterapi kullanılması önerilmektedir.

Bununla birlikte, cerrahi sonrası radyoterapi alanına giren hacim de hem tedavi sonucunu hem de yan etkileri etkilemektedir. Mide kanserinin 3D-KRT'de en büyük zorluk planlama BT'sinde doğru CTV'nin tanımlanmasıdır. Literatürde, mide tümörünün yayılımını ve yineleme yerlerini, tümör yerleşim yeri ve evresine göre detaylı radyoterapi alanlarını belirten makaleler yayınlanmıştır.^[15,16] Bu yayınlar kılavuz gibi kullanılmaya başlanarak, daha küçük tedavi hacimleri ile daha doğru ve kişiye özgü adjuvan radyoterapinin yapılması hedeflenmiştir. Ancak, halen subtotal mide rezeksiyonu sonrası kalan midenin alınıp alınmayacağı gibi tartışmalı konular vardır. Nam ve ark.^[41] subtotal gastrektomi ve D2 rezeksiyon sonrası adjuvan kemoradyoterapi uygulanacak olgularda kalan midenin radyoterapi alanına dahil edilip edilmemesinin sonuçlarını araştırmıştır. Kalıntı midenin radyoterapi alanına alınıp alınmaması arasında lokal ve bölgesel yineleme, hastalısız ve genel sağkalımda fark olmadığını göstermiştir. Bunun yanı sıra kalıntı midenin alınmadığı kolda yan etkiler oldukça az görülmüştür. Bu yüzden, mide kanserinde konformal radyoterapi tekniklerini kliniğe uygularken,

radyasyon onkologlarının anatomiye, mide kanserinde cerrahi sonrası yineleme bölgelerini, normal organ hareketlerini iyi bilmeleri ve radyoterapi alanı ve optimizasyonu için ortak bir klavuz izlemele-ri önerilmektedir.

Mide kanserinde metastazlı lenf bezlerinin sayısı ve tümör dokusunun mide duvarındaki invazyon derecesi prognozu olumsuz etkilemektedir.^[5,29,30,42] Çalışmamızda sadece T evresi tek değişkenli analizde hastalığa bağlı sağkalımı istatistiksel olarak etkileyen faktör olarak bulunmuştur. Bundan başka, cerrahideki en önemli unsurlardan biri negatif cerrahi sınırın elde dilmesidir. Ancak bazen frozen değerlendirmedeki negatif sonuçlara rağmen parafin kesitlerde pozitif cerrahi sınır tespit edilebilmektedir. Ek cerrahi girişim patolojik evreye ve hastanın mortalite riskine göre önerilmektedir. Cerrahi sonrası makroskopik kalıntı kalan veya mikroskopik cerrahi sınır pozitif olan hastaların bir çoğunda ilk 2 yıl içinde lokal bölgesel yineleme görülmekte ve sağkalım oranları R0 rezeksiyon yapılanlara göre daha düşüktür.^[29,30] Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği olan ve re-eksizyon yapılamayan 11 olguya kemoradyoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası izlemde bu olguların 1'inde 17. ayda eş zamanlı lokal nüks ve uzak metastaz, 2 olguda 12. ve 34. aylarda uzak metastaz saptanmıştır. Cerrahi sınırın pozitif veya negatif olmasının lokal bölgesel kontrol ve sağkalım oranını anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur. Bunun nedeni, cerrahi sınırı pozitif olan olgularda anastomoz bölgesine alan küçültülerek toplam 50-54 Gy radyoterapi dozu verilmesi olabilir. Mayo kliniğinin yaptığı çalışmada >50 Gy radyoterapi dozu ile tedavi edilenlerde anlamlı olarak daha iyi lokal kontrol edildiği gösterilmiştir.^[43] Beşe ve ark.nın^[24] çalışmasında da olguların %50'den fazlasında cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen tedavi sonuçlarının doz artırımı ile diğer olgularla aynı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın erken sağkalım sonuçları değerlendirildiğinde, cerrahi sonrası T3, T4, nod pozitifliği veya cerrahi sınır pozitifliği saptanan mide kanserli olgularda uygulanan kemoradyoterapinin multidisipliner ekip ve gerekli destekleyici tedaviler ile ayaktan güvenle uygulanabilecek tedavi ol-

duğu görülmektedir. Ayrıca, bu uygulanan tedavi şemasının lokal kontrol üzerinde etkili olduğu, ancak INT-0116 çalışmasında olduğu gibi uzak metastazların kontrolünde yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Erken toksisite ise INT-0116 çalışması ile karşılaştırıldığında kendi retrospektif serimizde oldukça azdır. Bu sonuç olgularımızın yaklaşık yarısının tedavilerini 3D-KRT ile almaları ya da hasta popülasyonunun genetik farklılığına bağlı olabilir. Ancak, 3D-KRT'nin geç yan etki değerlendirmesi için daha geniş hasta serilerine ve uzun süreli izlem sonuçlarına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:4-66.
2. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PW, Feig BW, Janjan NA, Crane C, et al. Combined-modality therapy for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(4):223-7.
3. Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996;23(3):352-9.
4. Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):150-61.
5. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(1):1-11.
6. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1357-62.
7. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1059-64.
8. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. 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). *Ann Oncol* 2000;11(7):837-43.
9. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1441-7.
10. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gas-

- tric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88(1):21-7.
11. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979;44(2):385-91.
 12. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2(11):1249-54.
 13. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343(8909):1309-12.
 14. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, 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.
 15. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):283-93.
 16. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):187-95.
 17. Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer--results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.
 18. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):364-9.
 19. Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):732-8.
 20. Wieland P, Dobler B, Mai S, Hermann B, Tiefenbacher U, Steil V, et al. IMRT for postoperative treatment of gastric cancer: covering large target volumes in the upper abdomen: a comparison of a step-and-shoot and an arc therapy approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1236-44.
 21. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 2006;79(942):497-503.
 22. Brandner ED, Wu A, Chen H, Heron D, Kalnicki S, Komanduri K, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):554-60.
 23. Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):562-6.
 24. Beşe NS, Büyükcünal E, Ozgüroğlu M, Demir G, Yildirim A, Mandel NM, et al. Toxicity and survival results of a phase II study investigating the role of postoperative chemo-radioimmunotherapy for gastric adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181(10):652-9.
 25. Stomach. In American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002.
 26. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
 27. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
 28. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):163-70.
 29. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. German Gastric Carcinoma Study Group: Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228 (4):449-61.
 30. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1(2):125-133.
 31. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) [Abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium Program/Proceedings, American Society of Clinical Oncology*; 2005. p 106.
 32. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T; Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol*

- 2002;9(3):278-86.
33. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069-77.
 34. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Cra-ven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522-30.
 35. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(4):309-15.
 36. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, et al. Should systematic lymph node dissec-tion be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34(10):1480-9.
 37. Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Cur-rent status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13(2):117-20.
 38. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stom-ach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1279-85.
 39. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357(18):1810-20.
 40. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F, Köhne CH, Cascinu S, et al. Expert opinion on manage-ment of gastric and gastro-oesophageal junction adeno-carcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastroin-estinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008;44(2):182-94.
 41. Nam H, Lim do H, Kim S, Kang WK, Sohn TS, Noh JH, et al. A new suggestion for the radiation target volume after a subtotal gastrectomy in patients with stomach cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):448-55.
 42. Hartley LC, Evans E, Windsor CJ. Factors influ-encing prognosis in gastric cancer. *Aust N Z J Surg* 1987;57(1):5-9.
 43. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoradiation following resection of gas-tric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):589-98.