

Cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanan mide adenokarsinomlarında tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin geriye dönük analizi

A retrospective analysis of prognostic factors and treatment results of gastric adenocarcinomas treated with postoperative chemoradiotherapy

Mustafa İZMİRLİ, Kübra KILIÇ, Gökhan YILMAZER, Maruf NART

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Van

AMAÇ

Van Gölü havzasında yaşayan ve cerrahi sonrası kemoradyoterapi (KRT) uygulanan mide kanseri tanılı hastalarda çeşitli faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mide adenokarsinomu nedeni ile KRT uygulanan 104 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Ortanca genel sağkalım 28.3 ay olup, üç ve beş yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %47.6 ve %33.6 idi. Ortanca hastalıksız sağkalım ise 23.97 ay olup, üç ve beş yıllık hastalıksız sağkalım değerleri sırasıyla %38.1 ve %26.2 idi. Genel sağkalım için lenf nodu (LN) tutulum sayısı, cerrahi sınırın pozitifliği, hastalıksız sağkalım için performans durumu, hem hastalıksız sağkalım, hem de genel sağkalım için LN oranı ve kemoterapi kür sayısının üç ve üçten fazla olması tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Genel sağkalım için cerrahi sınırın pozitif olması ve LN tutulum sayısı ve LN tutulum oranı çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı iken, hastalıksız sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı etkileyen parametre bulunmadı.

SONUÇ

Mide kanserlerinde adjuvan KRT ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda düzelme gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Kemoradyoterapi; mide kanseri, prognostik faktörler; sağkalım.

OBJECTIVES

This retrospective study aimed to evaluate effects of various factors on survival in patients living in the basin of Lake Van who were diagnosed with gastric cancer, and given postoperative chemoradiotherapy (CRT).

METHODS

One hundred and four patients with gastric adenocarcinoma who received adjuvant CRT were evaluated retrospectively.

RESULTS

The median overall survival time was 28.30 months, and 3-year and 5-year median survival rates were 47.6% and 33.6%, respectively. The median disease-free survival, however, was 23.97 months, and 3-year and 5-year disease-free survival rates were 38.1% and 26.2%, respectively. Regarding with the evaluation of various prognostic factors, the number of involved lymph nodes (LN) and positive surgical margins for overall survival; the performance status for disease-free survival; and the rate of LN involvement along with the number of chemotherapy treatments ≥ 3 for both disease-free survival and overall survival were determined statistically significant via univariate analysis. In multivariate analysis, positive surgical margins, the number of involved LNs and the rate of LN involvement were defined statistically significant for overall survival, whereas no parameter was determined statistically significant for disease-free survival.

CONCLUSION

An improvement in overall survival and disease-free survival has been achieved with the treatment of adjuvant CRT in patients with gastric cancers.

Key words: Chemoradiotherapy; gastric cancer; prognostic factors; survival.

Mide kanseri her yıl bir milyondan fazla yeni olgu ile tüm dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür.^[1] Mide kanseri insidansı son yıllarda batı ülkelerinde gittikçe azalmasına rağmen, uzak doğu ülkelerinde hala yüksek seviyede seyretmektedir.^[2] Japonya’da kansere bağlı ölümlerde mide kanseri erkeklerde birinci kadınlarda ikinci sırada görülmektedir.^[3] Sağlık Bakanlığı verilerine göre mide kanseri, Van ve Erzurum çevresinde gastrointestinal kanserler içerisinde erkeklerde ilk sırayı, kadınlarda ise ikinci sırayı almaktadır.^[4] Japonya’da uygulanan toplum taramaları, hastalığın daha erken evrede teşhis edilmesine olanak sağlamakla birlikte dünya genelinde hastaların büyük kısmına ileri evrede tanı konulmaktadır.^[2]

Mide kanseri tedavisinde cerrahi, kemoradyoterapi (KRT) ve kemoterapi (KT) tedavi seçeneklerinden biri veya birkaçı kombine olarak kullanılabilir. Çok erken evreli hastalıklarda tek başına cerrahi tedavi küratif olabilirken, Evre II ve III hastalıklarda cerrahi tedavi tek başına yeterli olmamaktadır.^[5] Komplet rezeksiyon sonrasında bile hastalarda yüksek nüks oranları mevcut olduğundan, bu hasta grupları cerrahiye ek olarak mutlaka KT ve KRT açısından değerlendirilmelidir.^[6,7]

Bu çalışmada, kliniğimizde KRT uygulanan mide kanseri tanılı hastaların demografik özellikleri ile patolojik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının incelenmesi ve genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde etkili olan parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, mide adenokarsinomu tanısı konulan ve küratif amaçlı cerrahi operasyon yapıldıktan sonra Mayıs 2007 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği’nde KRT uygulanan ve tedavisini tamamladıktan sonra en az bir kez kontrole gelen 104 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm hastalar KRT öncesi fizik muayene, tam kan sayımı, kan biyokimyası, akciğer grafisi ve batın bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmişti. Hastaların yaşı, cinsiyeti, performans durumu, sigara kullanımı, özgeçmiş ve soygeçmiş

özellikleri, tanı tarihi, operasyonun tipi, tümör lokalizasyonu, cerrahi sınır durumu, tümörün histopatolojik özellikleri, hastalığın patolojik evresi, tedavi başlangıcında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, uygulanan tedavi, tedaviye bağlı görülen yan etkiler kaydedildi. Hastaların tedavi sonrası ilk kontrolleri birinci ayda, daha sonra iki yıl üç ayda bir, üçüncü-beşinci yıllar arası altı ayda bir, daha sonra yılda bir yapıldı. Takiplerinde gelişen uzak metastaz yeri, hastaların son durumları, ölen hastalar için ölüm tarihi, yaşayan hastalar için güncelleştirilmiş son durumları kaydedildi. Kontrole düzenli gelmeyen hastaların son durumları hakkındaki bilgiler ise Nüfus Müdürlükleri’nden alınan veriler kullanılarak güncelleştirildi.

Klinik evrelemede AJCC-2010 evreleme sistemi kullanıldı.

Üç boyutlu tedavi planlama için kontrastlı tomografi çekimi yapılan hastalarda tümörün yerleşim yerine ve evresine göre klinik ve planlanan hedef hacmi belirlenerek RT alanları oluşturulmuştu. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalara boost uygulanmıştı. Riskli organlar da konturlanarak aldıkları dozlar DVH’den incelenmişti.

Hastalar KRT süresince haftada bir kez tedavi yan etkileri açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ve gerektiğinde kan biyokimyası ile değerlendirilmişti. Erken ve geç yan etkiler EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group) kriterlerine göre değerlendirilmişti.

Genel sağkalım süresi tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre, hastaliksız sağkalım süresi ise tanı tarihinden lokal nüks ve/veya metastaz gelişene kadar geçen süre; olarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için yüzdeler ve ortanca değerler kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için log rank testi, çok değişkenli analizler için Cox

regresyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p'nin 0.05'den küçük olduğu değerler ($p \leq 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaşları 36 ile 82 arasında olup ortalama yaş 58'di. Hastaların, 70'i erkek (%67.3), 34'ü kadındı (%32.7). Tümör lokalizasyonu olarak 37 hasta (%35.6) kardial-fundus, 44 hasta (%42.3) korpus, büyük-küçük kurvatur, 21 hasta (%20.2) antrum-pilor ve iki hasta (%1.9) yaygın yerleşimli idi. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Tümör çapı 1 ile 18 cm arasında değişip ortalama 5.5 cm ve 45 hastanın (%43.3) tümör çapı 5 cm ve altında, 59 hastanın (%56.7) tümör çapı 5 cm'nin üstündeydi. Hastaların 27'sine (%26) distal subtotal gastrektomi, 77'sine (%74) total gastrektomi operasyonu yapılmıştı. Rezeksiyon 84 (%80.8) hastada tümör negatif sınırlar (R0) ile yapılırken 20 hastada (%19.2) mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği (R1) mevcuttu. Hastaların 69'una (%66.3) D0-1 tip LN diseksiyonu ve 35'ine (%33.7) D2 tip LN diseksiyonu yapılmıştı. Çıkarılan LN sayısı üç ile 70 arasında değişmekte olup ortalama 23.5 idi. Yeterli kabul edilen 15 ve üstü LN diseksiyonu yapılan hasta sayısı 77 (%74) iken yetersiz LN diseksiyonu yapılan hasta sayısı 27 (%26) idi. Tutulu LN sayısının çıkarılan toplam LN sayısına oranı ile elde edilen LN oranları bulundu.

Toplam RT süresi, 33 gün ile 50 gün arasında değişmekte olup ortalama 34 gündü. Cerrahi sonrası INT-0116^[6] çalışması ile benzer şekilde 28 günde bir FUFA (Fluorouracil/Leucovorin) KT rejimi 80 hastaya (%76.9) uygulanmıştı. Sisplatin bazlı KT rejimi (Cisplatin / Fluorouracil / Leucovorin [CFF]) ve Epirubicin / Cisplatin / Fluorouracil [ECF]) uygulanan hasta sayısı 24 (%23.1) idi. KT kür sayısı ortalama dört olup en az bir en fazla sekiz kür KT uygulanmıştı. Hastaların 18'ine (%17.3) çeşitli nedenlerle üç kürün altında KT verilirken, 86'sına (%82.7) üç kür ve daha fazla KT verildi.

Tedavi esnasında 20 hastada (%19.2) herhangi bir yan etki görülmezken 84 hastada (%80.8) çeşitli yan etkiler görüldü. Toplam 51 hastada (%49.04) bulantı-kusma, diyare gibi GİS'ye ait toksisiteler ve

Tablo 1
Hasta özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	34	32.7
Erkek	70	67.3
Yaş		
Ortanca (Aralık)	58 (36-82)	
60 altı	60	57.7
60 ve üstü	44	42.3
Kilo kaybı		
Var	90	86.5
Yok	14	13.5
Performans durumu (ECOG)		
0	6	5.8
1	68	65.4
2	30	28.8
Histolojik grade		
GX	22	21.2
G1	13	12.5
G2	34	32.7
G3	35	33.7
Tümör çapı		
5 cm altı	45	43.3
5 cm ve üstü	59	56.7
T invazyon derinliği (TNM)		
T2	3	2.9
T3	24	23.1
T4a	74	71.2
T4b	3	2.9
Nodal tutulum (TNM)		
N0	17	16.3
N1	22	21.2
N2	25	24
N3a	23	22.1
N3b	17	16.3
Lenf nodu oranı		
0	17	16.3
0.01-0.19	36	34.6
0.20-0.40	18	17.3
0.40≤	33	31.7
Evre		
Evre IB	1	1
Evre IIA-IIB	23	22.1
Evre IIIA-IIIB	47	45.2
Evre IIIC	33	31.7

61 hastada (%58.65) anemi, lökopeni ve nötropenik ateş gibi hematolojik toksisiteler görüldü. En sık grade 2 hematolojik toksisite 23 hastada (%22.11) ve grade 2 GİS toksisitesi 24 hastada (%23.07) göz-

Tablo 2
Toksosite değerlendirilmesi

Toksosite Grade	GİS Toksisitesi		Hematolojik toksisite	
	Sayı (x)*	Yüzde	Sayı (x)*	Yüzde
G1	23 (15)*	22.11	17 (9)*	16.35
G2	24 (13)*	23.07	23 (9)*	22.11
G3	4 (1)*	3.84	18 (10)*	17.31
G4	0	0	3 (1)*	2.88
Toplam	51 (29)*	49.04	61 (29)*	58.65

(x)*Parantez içindeki rakamlar hem GİS, hemde hematolojik toksisitenin birlikte görüldüğü hasta sayısını göstermektedir.

lenmişti. Üç hastada hematolojik, bir hastada kardiyak grade 4 toksisite görüldü. Grade 3-4 toksisite toplam 26 (%25) hastada görüldü (Tablo 2).

Kemoradyoterapi sonrası yapılan kontrollerde hastaların dört tanesinde (%3.85) lokal nüks, 13 tanesinde (%12.5) uzak metastaz gözlenmiştir. Lokal nükslerin ikisi anastomoz, ikisi lokal lenf nodu nüksü idi. Sistemik nükslerin dördü karaciğer, dördü sürrenal, üçü akciğer, biri kemik, biride supraklaviküler bölge lenf nodu şeklinde idi. Yapılan son değerlendirmede hastaların 42'si (%40.4) hastaliksiz olarak, yedisi (%6.7) nüksle hayattadır. Hastaların 10'u (%9.6) nüks nedeniyle, 45'i (%43.3) ise diğer sebeplerden dolayı hayatını kaybetmiştir.

SONUÇLAR

Genel sağkalım için takip süresi 5.13 ay ile 74.50 ay arasında değişmekte olup, ortanca takip 22.17 aydır. Ortanca genel sağkalım 28.30 ay olup, iki yıllık, üç yıllık ve beş yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %54.7, %47.6 ve %33.6'dır. Genel sağkalım grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastaliksiz sağkalım için takip süresi 5.03 ay ile 74.03 ay arasında değişmekte olup, ortanca takip 20.53 aydır. Ortanca hastaliksiz sağkalım 23.97 ay olup, iki yıllık, üç yıllık ve beş yıllık hastaliksiz sağkalım süreleri sırasıyla %49.9, %38.1 ve %26.2'dir. Hastaliksiz sağkalım grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.

Prognostik faktörlerden cins, yaş, kilo kaybı, performans durumu, tümör çapı, cerrahi sınır, patolojik T, N ve evre, LN oranı, histolojik grad, cerrahi tipi, çıkarılan LN sayısı, LN diseksiyon tipi (D0-1

ve D2), uygulanan KT rejimi ve uygulanan KT kür sayısı için hesaplanan genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım sonuçları değerlendirildi (Tablo 3).

Genel sağkalım için patolojik TNM evrelemesine göre lenf nodlarının tutulum sayısının daha düşük olması ($p=0.013$) (Şekil 3), tutulan lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranının daha düşük olması ($p=0.002$) (Şekil 4), cerrahi sınırın negatif olması ($p=0.019$) (Şekil 5) ve uygulanan KT kür sayısının ikiden fazla olması ($p=0.029$) (Şekil 6) istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulundu. Hastaliksiz sağkalım için başlangıç performans durumunun 0-1 olması ($p=0.030$), LN oranının daha düşük olması ($p=0.026$) ve uygulanan KT kür sayısının ikiden fazla olması ($p=0.029$) istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulundu.

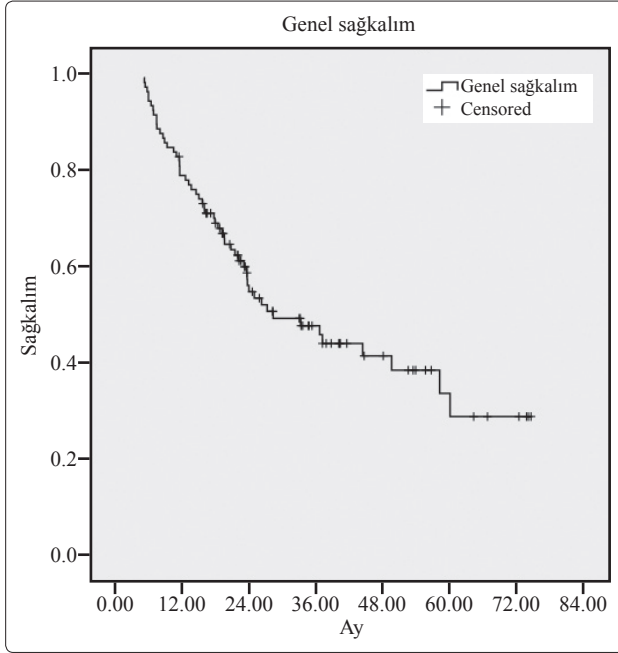
Prognostik faktörlerin çok değişkenli analizleri Cox Regresyon testiyle yapıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler ve literatürde anlamlı olan prognostik faktörler değerlendirildi. Cox regresyon analizine göre genel sağkalımda patolojik TNM evrelemesine göre lenf nodlarının tutulum sayısının daha düşük olması ($p=0.032$), tutulan lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranının daha düşük olması ($p=0.048$), cerrahi sınırın negatif olması ($p=0.015$) istatistiksel anlamlı ve uygulanan KT kür sayısının ikiden fazla olması ($p=0.070$) istatistiksel anlamlılığa yakındı. Hastaliksiz sağkalımda ise istatistiksel anlamlı faktör yoktu ancak cerrahi lenf nodu diseksiyon tipi (D0-1-2) ($p=0.073$), cerrahi sınır pozitifliği ($p=0.065$) ve başlangıç performans durumunun 0-1 olması ($p=0.054$) anlamlılığa yakındı.

Tablo 3

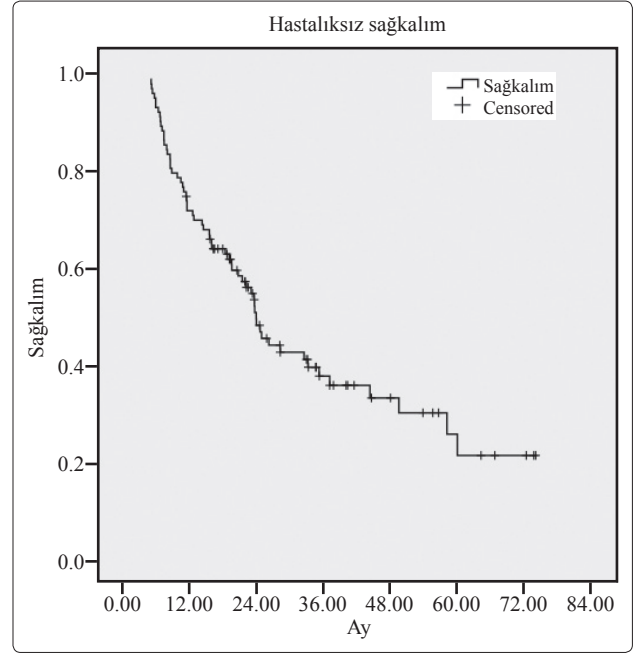
Prognostik faktörlere göre sağkalım analiz tablosu

Özellik	GSK Ay Ortanca	GSK 2 yıl (%)	GSK 5 yıl (%)	GSK P	HSK Ay Ortanca	HSK 2 yıl (%)	HSK 5 yıl (%)	HSK P
Yaş				0.575				0.589
60 altı	28.30	54.9	38.3		23.97	66.7	30.9	
60 ve üstü	37.13	54.4	25.6		23.07	49.8	20.0	
Cinsiyet				0.550				0.863
Kadın	44.33	56.8	40.4		24.67	51.8	26.7	
Erkek	26.23	53.4	25.6		23.97	49.0	23.1	
Kilo kaybı				0.391				0.764
Var	23.60	42.3	–		23.60	42.3		
Yok	33.23	56.1	34.4		24.00	50.5	26.4	
Performans				0.111				0.030
0-1	36.63	61.4	31.2	0.196*	26.23	57.5	31.0	0.054*
2	19.60	38.6	–		16.00	31.7	13.9	
Tümör çapı				0.876				0.577
5 cm altı	33.23	53.9	34.1		23.60	47.1	26.3	
5 cm ve üstü	26.23	55.3	34.9		24.00	52.0	27.6	
TNM tümör				0.122				0.100
T1-T3	49.53	65.8	48.0	0.393*	44.33	62	37.8	0.241*
T4a-T4b	24.93	50.9	18.4		23.63	45.5	25.9	
Histolojik grade				0.127				0.393
Grade 1	60.00	56.4	0.00	0.566*	23.07	48.1	0	0.492*
Grade 2	49.53	63.9	44.2		48.60	58.0	30.8	
Grade 3	23.70	44.2	28.1		23.70	41.0	25.0	
TNM nod				0.013				0.147
N 0	58.13	68.1	34.0	0.032*	58.13	56.1	28.1	0.138
N 1	49.53	77.0	40.4		44.33	63.3	27.6	
N 2	33.23	62.6	41.1		32.53	63.1	34.1	
N 3a	19.60	31.6	26.4		19.60	31.6	21.1	
N 3b	15.00	31.4	–		14.27	31.4	–	
LN oranı				0.002				0.016
0	58.13	68.1	34.0	0.048*	58.13	56.1	28.1	0.142*
0.01-0.19	49.53	69.9	43.7		33.23	61.8	36.5	
0.20-0.40	26.23	62.5	44.7		26.23	62.5	29.8	
0.40+	15.60	27.7	19.0		14.50	24.5	15.3	
Evre				0.085				0.244
Evre 1B-2B	49.53	73.7	22.1		44.33	61.1	18.3	
Evre 3A-3C	23.97	48.9	35.3		23.63	46.4	28.5	
Cerrahi tipi				0.114				0.246
Distal G.	37.13	71.3	45.5		28.27	67.4	24.6	
Total G.	23.60	48.3	29.8		21.47	43.1	25.9	
Cerrahi sınır				0.019				0.114
Negatif	36.63	59.1	37.0	0.015*	24.93	53.2	28.1	0.065*
Pozitif	13.63	37.0	18.5		12.80	37.0	18.5	
LN diseksiyon tipi								
D0	24.93	62.5	33.3	0.698	9.83	37.5	12.5	0.231
D1	23.97	48.9	37.5	0.574*	23.97	47.3	30.1	0.073*
D2	49.53	62.7	20.8		23.70	56.9	18.0	
LN sayısı				0.578				
15 LN	26.23	57.3	23.9		23.97	49.7	10.4	0.212
15 LN+	33.23	53.8	36.0		23.7	49.9	31.4	
KT rejimi				0.476				
FU bazlı	28.30	53.2	27.8		23.70	46.9		
Sisplatin bazlı	27.23	59.1	36.9		26.23	60.0		
KT kür sayısı				0.029				0.029
≥2	16.00	28.8	28.8	0.070*	10.47	22.5	22.5	0.182*
≤3	36.63	60.3	29.5		26.23	55.7	27.4	

*Cox regresyon analiz sonuçları.



Şekil 1. Mide adenokarsinomlu 104 hastanın genel sağkalım grafiği.

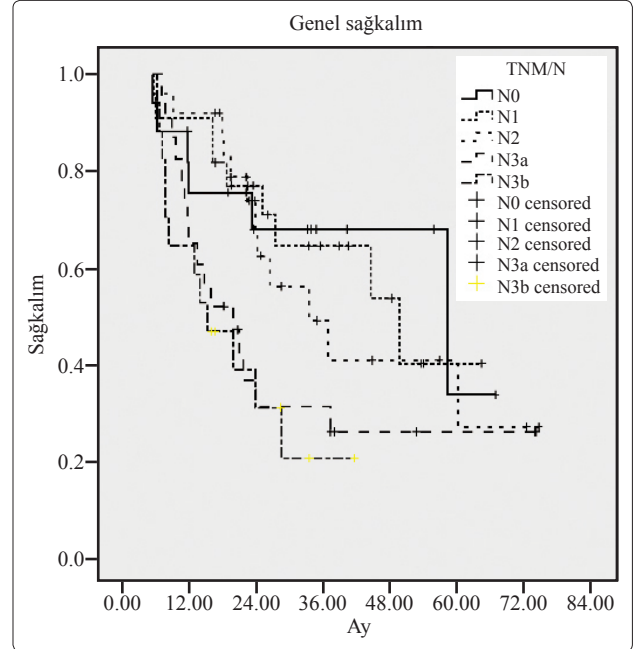


Şekil 2. Mide adenokarsinomlu 104 hastanın hastalıksız sağkalım grafiği.

TARTIŞMA

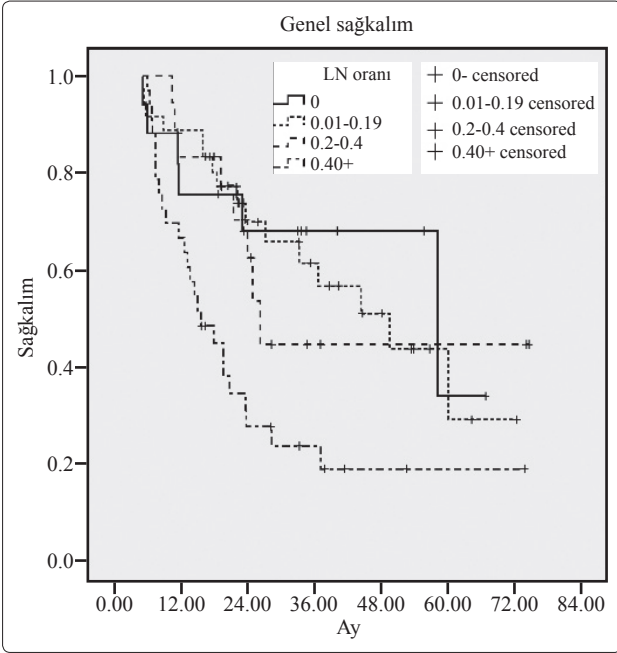
Mide kanserinde ana tedavi yeterli sınırla cerrahi^[8] olmasına rağmen mide kanseri hastalarının sadece yarısına R0 rezeksiyon uygulanabilmektedir.^[9] Gunderson ve Sosin^[10] 109 mide kanserli hastanın 86'sında (%80) nüks hastalığın geliştiğini ve bu nükslerin %54'ünün peritoneal ekimle, %25.6'sının ise yerel-bölgesel düzeyde olduğunu ve hastaların %29'unda tek başına uzak metastaz geliştiğini rapor ettiler. Landry ve ark.,^[11] 130 mide kanserli hastanın %16'sında tek başına yerel-bölgesel nüks, %30'unda tek başına uzak metastaz, %22'sinde hem yerel-bölgesel nüks hem de uzak metastaz geliştiğini saptamıştır. Yerel-bölgesel nükslerin en çok geliştiği yerler gastrik anastomoz bölgesi, gastrik yatak ve bölgesel lenf nodları olarak saptanmıştır. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde R0 rezeksiyon yapılan ve adjuvan tedavilerin nüks üzerine etkinliğinin hesaba katılmadığı 1172 mide kanserli hastada yapılan bir çalışmada hastalık nüksü ilk iki yıl içinde %79 olarak saptanmış ve yerel-bölgesel nüksler %54, uzak nüksler %51, peritoneal nüksler ise %29 olarak izlenmiştir.^[12]

Mukozaya sınırlı erken evre hastalıkta radikal

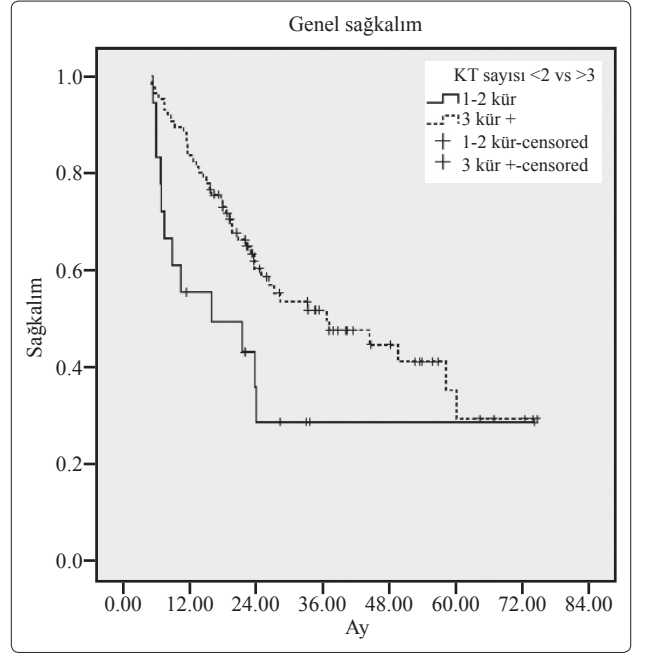


Şekil 3. Mide adenokarsinomlu 104 hastanın lenf nodu tutulumu durumuna göre genel sağkalım grafiği.

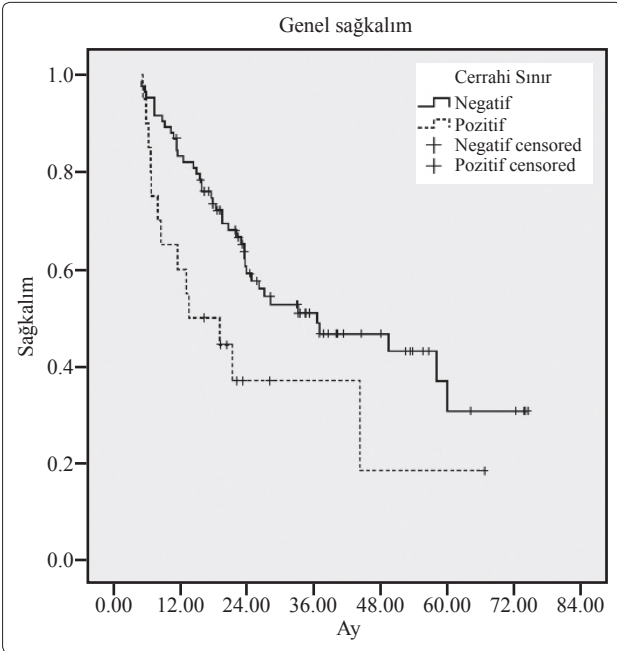
cerrahi tek başına küratif olabilirken yerel ileri hastalığı olan hastalarda yeterli olmamış ve komplet rezeksiyon sonrasında bile hastalarda yüksek nüks oranları mevcut olduğundan yerel-bölgesel kontrolü ve sağkalımı artırmak için adjuvan yaklaşımlar



Şekil 4. Mide adenokarsinomlu 104 hastanın lenf nodu oranına göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 6. Mide adenokarsinomlu 104 hastanın kemoterapi kür sayısına göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 5. Mide adenokarsinomlu 104 hastanın cerrahi sınır durumuna göre genel sağkalım grafiği.

önem kazanmıştır.^[5-7] Üç çalışmada cerrahi sonrası kombine KRT tamamlandıktan sonra tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sağkalım faydası gösterilmiştir.^[6,7,13]

Adjuvan KRT uygulamasını araştıran randomize çalışmalardan en önemlisi MacDonalds ve ark. nın,^[6] faz III INT-0116 çalışmasıdır. INT-0116 çalışmasında mide ve gastroözofajiyal bileşke kanserli 556 hasta yalnız cerrahi ile cerrahi ve KRT kollarına randomize edilmiş. Ortanca beş yıllık takip sonucunda yalnız cerrahi uygulanan grupta ortalanca sağkalım 27 ay, üç yıllık genel sağkalım %41, hastaliksız sağkalım %31 iken, kombine KRT uygulanan grupta ise ortalanca sağkalım anlamlı olarak daha uzun (36 ay) ve üç yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %48 olup anlamlı olarak daha iyiydi ($p=0.005$ ve $p<0.001$).

Ortanca takip 10 yıla ulaştığında da sağkalım-daki anlamlılığın devam ettiği, cerrahi sonrası KRT ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, ortalanca genel sağkalım 35 aya karşı 27 ay ($p=0.0046$) ve ortalanca hastaliksız sağkalım 27 aya karşı 19 ay ($p<0.001$) olarak raporlandı.^[14] Nüks oranlarına bakıldığında uzak metastaz oranlarının (%16'ya karşı %18) benzer olduğu ancak yerel (%2'ye karşı %8) ve bölgesel (%22'ye karşı %39) nüksün kemoradyoterapi kolunda daha az görüldüğü raporlandı ($p=0.012$).^[14]

Çalışmamızda ortanca 22 aylık (5-74 ay) takip için ortanca genel sağkalım 28.30 ay olup, üç yıllık ve beş yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %47.6 ve %33.6'dır. Ortanca hastaliksız sağkalım ise 23.97 ay olup, üç yıllık ve beş yıllık hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla %38.1 ve %26.2'dir. Sağkalım değerlerimizin literatür ile kıyaslandığında daha düşük çıkması, özellikle INT-0116 çalışması ile karşılaştırıldığında, prognoz için önemli bir faktör olan lenf nodunun %46.1 gibi yüksek oranda N2-3 hastalık şeklinde olması ve yine %19.2 oranında yüksek cerrahi sınır pozitifliğinin olması olabilir.

Kemoradyoterapi kolunda, Kore çalışmasında lokal bölgesel yineleme %19, INT-0116 çalışmasında ise lokal yineleme %2, bölgesel yineleme %22 ve uzak metastaz %16'dır.^[7,14] Bizim çalışmamızda bu oranlarla kıyaslandığında oldukça düşük olarak lokal-bölgesel yineleme %3.8 (iki anastomoz, iki lokal nodal nüks) ve uzak metastaz oranı %12.5 (dört karaciğer, dört surrenal, üç akciğer, bir kemik ve bir supraklaviküler LN) bulunmuştur. Bu oranların düşük olması, muhtemelen bölgemizin iklim ve coğrafi şartlarının zor olmasının yanında hastalarımızın büyük çoğunluğunun sosyal güvencesinin yetersiz olmasından dolayı kontrollerine düzenli gelememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Mide kanserinde hastalığın evresi prognozu etkileyen en önemli faktörlerdendir ve beş yıllık genel sağkalım evre IA'da %78-95, evre IB'de %58-86, evre II'de %34-71, evre IIIA'da %20-59, evre IIIB'de %8-35 ve evre IV'te ise %7-17 olarak raporlanmıştır.^[15-18] Güney Kore'de yapılan KRT çalışmasında ise beş yıllık genel sağkalım evre IB hastalık için %94, evre II hastalık için %76, evre III için %54 ve evre IV için %13 olarak bildirilmiştir.^[7] Çalışmamızda evreye göre değerlendirildiğinde sağkalımlar arası fark anlamlı değildi ($p>0.05$) ancak evre IIIA-C'ye göre evre IB-IIIB'de sağkalım daha düşük bulundu.

Mukozaya sınırlı tümörlerde %3 ila %5, submukozaya sınırlı tümörlerde %16 ila %25, evre III veya IV ile başvuran hastalarda %80 ila %90 oranında LN tutulumu insidansı mevcuttur.^[19] INT-0116 çalışmasında tümörlerin çoğunluğu T3 ve T4 (Tedavi ve kontrol gruplarında sırasıyla %68,

%69) olup %85'inde nodal tutulum mevcuttu.^[6,14] Çalışmamızda ise daha yüksek oranda (%97.1) T3 veya T4 tümör mevcuttu ve tümör invazyon derinliğine göre (T1-3'e karşı T4) sağkalımlar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

TNM evrelemesine göre tutulu LN sayısı en önemli prognostik faktörlerden biri olup Inoue ve ark.nın,^[20] yaptığı bir çalışmada, tutulu LN sayısına göre beş yıllık sağkalım oranları, LN negatif olanlarda %90.1, pozitif olanlarda %51.0 ve 1-6 adet LN tutulumunda %62.2, 7-15 adet LN tutulumunda %39.6, 15'ten fazla LN tutulumunda ise %19.7 olarak bulunmuştur. INT-0116 çalışmasında hastaların %16'sı N0, %84'ü ise N pozitif.^[6,14] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %16.3'ü N0, %83.7'si N pozitif ve tutulu LN sayısına göre değerlendirildiğinde (N0/N1/N2/N3a/N3b) genel sağkalım açısından sağkalımlar arası fark anlamlı ($p=0.013$) iken hastaliksız sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.147$).

Pozitif lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranının değerlendirildiği çok merkezli ileriye yönelik bir çalışmada, LN oranının %20'den fazla olmasının en önemli prognostik faktör olduğu ($p<0.0001$) bildirilmiştir.^[16] TNM sınıflamasındaki N'nin, tutulan LN sayısına göre değil, metastatik LN oranlarına göre yeniden belirlenmesi önerilmektedir.^[20-22] Çalışmamızda da tutulu LN oranlarına göre yapılan değerlendirmede genel ve hastaliksız sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı idi (Sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.016$).

Japonya'da yapılan çalışmalarda, gastrektomi ile beraber genişletilmiş LN diseksiyonu yapılanlarda, sınırlı diseksiyon yapılanlara göre sağkalımın uzadığı gösterilmiştir.^[23,24] ABD'nde de beş yıllık sağkalım oranları, genişletilmiş LN diseksiyonu ile %50-62 iken sınırlı diseksiyon ile %15-30 arasında raporlanmıştır^[25,26] olmasına rağmen bu konuda yapılan birçok çalışmanın sonucu hala tartışma konusudur. INT-0116 çalışmasında yalnızca %10 hastaya D2 LN diseksiyonu uygulanırken %54'üne D0, %36'sına ise D1 LN diseksiyonu uygulanmıştır.^[6] Bizim çalışmamızda bulunan hastaların sekizine D0 (%7.7), 61'ine D1 (%58.7) ve 35'ine D2 (%33.7) tip LN diseksiyonu yapılmıştı ve sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak an-

lamsızdı ($p>0.05$).

Doğru bir evreleme için en az 15 LN çıkarılmalıdır ve yeterli LN diseksiyonu, prognoz için de önemli olduğu bilinmesine rağmen cerrahi rezeksiyon yapılan olguların sadece %31'inde (%10-44) doğru LN diseksiyonu yapıldığını göstermişlerdir.^[27] ABD Ulusal Veri Tabanı'na göre ise ABD'de 15 veya daha fazla LN analiz edilen hasta oranı sadece %18 olarak raporlandı.^[17] Tedavi edilmeyen LN'leri yüksek oranda rezidüel hastalık olarak kabul edilmesine rağmen yeterli LN diseksiyonunun yapılamamasının nedeni, cerrahın deneyim eksikliği veya yetersiz patolojik değerlendirme olabilir.^[17,27,28] Çalışmamızda ise cerrahi ile 15 veya daha fazla LN çıkarılan hasta sayısı 77 idi (%74) ancak bu durumun genel ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisi çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Histolojik grade, patoloji raporlarında rutin olarak rapor edilmesine rağmen, mide kanserinde prognostik etkisi aydınlatılmış değildir.^[29,30] Çalışmamızda histolojik grade göre değerlendirildiğinde sağkalımlar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Primer tümörün en büyük boyutunun ölçüsü, birçok geriye dönük çalışmada prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir.^[29-31] İleriye yönelik randomize bir çalışma, cerrahi sınırları tümörsüz olan hastalarda, tümör boyutunun bağımsız prognostik bir faktör olduğunu gösterdi ($p=0.0002$).^[16] Çalışmamızda ise tümör çapı 5 cm'nin altında ve 5 cm veya üstünde olmasına göre değerlendirildiğinde sağkalımlar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Cerrahinin temel amacı; mikroskopik düzeyde yeterince tümörsüz cerrahi sınır bırakarak, tümörün proksimal ve distalinden en az 4 cm, rezeksiyondur.^[32] Klinik evreleme sonrası ameliyat edilen hastaların %50'den azına R0 rezeksiyon uygulanabilmektedir.^[11,33] Bonenkamp ve ark.nın,^[34] yaptığı bir çalışmada hastaların %88.8'ine R0 rezeksiyon uygulanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %80.8'ine R0 rezeksiyon uygulanabilirken, %19.2'sinde ise mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği vardı. Cerrahi sınır pozitifliği genel sağkalımı istatistiksel anlamlı

olarak düşürürken ($p=0.019$), hastaliksız sağkalımda anlamlılığa ulaşmamıştı ($p=0.114$). Distal subtotal gastrektomi ile total gastrektomi sağkalımlar açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kemoradyoterapinin tamamlanmasındaki en büyük güçlük, şüphesiz tedaviye bağlı gelişen toksisitedir. INT-0116 çalışmasında, Grade 3 ve 4 toksik etkiler %41 ve %32 oranında KRT grubunda gözlenirken üç hasta (%1) tedaviye bağlı toksik etkilerden kaybedilmişti. En sık gözlenen grade 3 ya da daha kötü yan etkilerin başında, hematolojik %54, GİS %33, enfeksiyon %6 ve nörolojik %4 toksisite gelmekteydi.^[6] Çalışmamızda grade 3-4 toksik etkiler hastaların sadece %25'inde görülmüş olup, toksisite nedeniyle kaybettiğimiz hastamız bulunmamaktadır. Toksikiteye göre değerlendirildiğinde sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Adjuvan KRT uygulamaları, RT'nin etkinliğini artırmak amacıyla düşük doz KT içerir.^[6,35,36] Çalışmalarda KT'nin RT ile eşzamanlı uygulanıncı tedavinin etkinliğini artırdığı gösterildi.^[6] Çalışmamızda cerrahi sonrası INT-0116 çalışması ile benzer şekilde 28 günde bir FUFA KT rejimi 80 hastaya (%76.9) uygulanmıştı, sisplatin bazlı KT rejimi (CFE, ECF) uygulanan hasta sayımız 24 (%23.1) idi. Çalışmamızda uygulanan KT ajan grupları arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı yoktu ($p>0.05$).

MAGIC çalışmasında, sadece 104 (%42) hasta, cerrahi ve cerrahi sonrası üç kür KT tedavi protokolünü tamamlamayı başarmış olmasına rağmen KT ölüm riskinde %25 azalma yaparak beş yıllık sağkalımı %23'den %36'ya çıkararak iyileştirmiştir.^[37] Çalışmamızdaki hastaların %82.7'si üç kür veya daha fazla KT alabilmişti. Üç kür veya daha fazla KT alan hastalarımızda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım istatistiksel anlamlı olarak iki kür veya daha az KT alan hastalara göre daha yüksekti (Sırasıyla $p=0.029$ ve $p=0.029$).

Çalışmamızın geriye dönük olması, hastaların değişik merkezlerden başvurusu nedeniyle cerrahinin standardının aynı olmaması ve coğrafi bölgenin getirdiği olumsuz iklim şartları ve sosyo-

ekonomik yetersizlikler nedeniyle tedavi sonrası takiplerdeki eksikliklerin çalışmamızın sonuçlarını olumsuz olarak etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurularak sonuçlarımız değerlendirildiğinde; tek değişkenli analizde genel sağkalım için TNM evrelemesine göre lenf nodlarının tutulum sayısının daha düşük olması ($p=0.013$), tutulan lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranının daha düşük olması ($p=0.002$), cerrahi sınırın negatif olması ($p=0.019$) ve uygulanan kemoterapi kür sayısının üç veya daha fazla olması ($p=0.029$), hastalısız sağkalım için başlangıç performans durumunun 0-1 olması ($p=0.030$), LN oranının daha düşük olması ($p=0.026$) ve uygulanan kemoterapi kür sayısının üç veya daha fazla olması ($p=0.029$) istatistiksel anlamlı faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise genel sağkalımda TNM evrelemesine göre lenf nodlarının tutulum sayısının daha düşük ($p=0.032$), tutulan lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranının daha düşük ($p=0.048$), cerrahi sınırın negatif olması ($p=0.015$) istatistiksel anlamlı ve uygulanan kemoterapi kür sayısının ikiden fazla olması ($p=0.070$) istatistiksel anlamlılığa yakındı. Hastalısız sağkalımda ise istatistiksel anlamlı faktör yoktu ancak cerrahi lenf nodu diseksiyon tipi (D0-1-2) ($p=0.073$), cerrahi sınır pozitifliği ($p=0.065$) ve başlangıç performans durumu ($p=0.054$) anlamlılığa yakındı.

Sonuç olarak halen uygulanan KRT ile mide kanserlerinde henüz umulan sağkalım sonuçlarının elde edildiği söylenemez. Gelecekte daha gelişmiş RT teknikleriyle birlikte daha etkili ve daha az toksik KT rejimleri ve/veya hedefe yönelik tedavilerin adjuvan veya neoadjuvan mide kanseri tedavisine eklenmesine yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(3):354-62.
3. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer* 2009;12(1):52-3. [CrossRef](#)
4. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Ankara: 2002. s. 12-6.
5. Macdonald JS, Steele G Jr, Gunderson LL. Cancer of the stomach. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1989. p. 765-99.
6. 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. [CrossRef](#)
7. Park SH, Kim DY, Heo JS, Lim DH, Park CK, Lee KW, et al. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1373-7. [CrossRef](#)
8. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1997;226(5):613-20.
9. Coburn NG, Govindarajan A, Law CH, Guller U, Kiss A, Ringash J, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):500-7. [CrossRef](#)
10. 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. [CrossRef](#)
11. 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. [CrossRef](#)
12. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808-16. [CrossRef](#)
13. Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, 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(3):268-73. [CrossRef](#)
14. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2327-33. [CrossRef](#)
15. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1894-900.

16. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228(4):449-61. [CrossRef](#)
17. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88(4):921-32. [CrossRef](#)
18. Shridhar R, Dombi GW, Weber J, Hoffe SE, Meredith K, Konski A. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis. *Am J Clin Oncol* 2012;35(3):216-21. [CrossRef](#)
19. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(3):210-7. [CrossRef](#)
20. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(1):27-34. [CrossRef](#)
21. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):319-26. [CrossRef](#)
22. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, Zhang XF, Li P, Xie JW. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol* 2008;14(27):4383-8. [CrossRef](#)
23. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastasis. *Cancer* 2000;89(7):1425-30. [CrossRef](#)
24. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992;70(5):1030-7. [CrossRef](#)
25. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node-negative gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998;2(2):126-31. [CrossRef](#)
26. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218(5):583-92. [CrossRef](#)
27. Mullaney PJ, Wadley MS, Hyde C, Wyatt J, Lawrence G, Hallissey MT, et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. Union Internacional Contra la Cancrum/American Joint Committee on Cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1405-8. [CrossRef](#)
28. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000;232(3):362-71. [CrossRef](#)
29. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, Shiromizu A, Yamaguchi K, Kitano S. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 2000;7(7):503-7. [CrossRef](#)
30. Kim TH, Han SU, Cho YK, Kim MW. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(35):1475-8.
31. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000;36(3):390-6. [CrossRef](#)
32. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199(6):880-6. [CrossRef](#)
33. Adashek K, Sanger J, Longmire WP Jr. Cancer of the stomach. Review of consecutive ten year intervals. *Ann Surg* 1979;189(1):6-10. [CrossRef](#)
34. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340(12):908-14. [CrossRef](#)
35. Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Br J Surg* 1988;75(11):1100-4. [CrossRef](#)
36. 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.
37. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.