

# Mide Kanseri Hastalarda Postoperatif Kemoradyoterapi Sonuçları: Bülent Ecevit Üniversitesi Deneyimi

Bekir Hakan Bakkal\*, Özlem Elmas\*, Fatma Ayça Gültekin\*\*, Hüseyin Engin\*\*\*, Cemil Bilir\*\*\*,  
Yasemin Bakkal Temi\*\*\*

\*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, \*\*Genel Cerrahi Anabilim Dalı, \*\*\*Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Mide kanseri tanısıyla postoperatif kemoradyoterapi uyguladığımız olgularımızın tedavi sonuçları değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** 2007-2011 yılları arasında postoperatif kemoradyoterapi uygulanan toplam 77 mide kanseri tanılı olgu geriye dönük olarak incelendi. Kemoradyoterapi, Intergroup-0116 çalışma protokolüne göre uygulandı. Üç boyutlu konformal planlama sonrası mide loju ve bölgesel lenfatiklere 45 Gy, cerrahi sınır pozitif olanlara 50.4 Gy radyoterapi verildi.

**Bulgular:** Olguların 46'si erkek (% 59.7), 31'i kadın (% 40.3) olup, ortalama yaş 59 (dağılım 31-78) idi. Ortanca genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla 28.3 ve 21 aydı. Üç yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla % 43.8 ve % 41.7 bulundu. Takipleri sırasında 10 olguda (% 13) lokal-bölgesel yinleme, 22 olguda (% 28.6) uzak organ metastazı, 3 olguda (% 3.9) ise hem lokal-bölgesel yinleme hem de uzak organ metastazı saptandı. Kemoradyoterapi süresi boyunca grad 1-2 hematolojik yan etki 23 (% 30) olguda, 3-4 hematolojik yan etki 46 (% 59.7) olguda, grad 1-2 gastrointestinal yan etki 30 (% 39) olguda, grad 3-4 gastrointestinal yan etki 11 (% 14.3) olguda görüldü. Tek değişkenli analizde lenf nodu evresi ve lenf nodu tutulum oranı genel hem de hastaliksız sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler olarak bulunurken, çok değişkenli analizde lenf nodu diseksiyon tipi ve lenf nodu tutulum oranı genel ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili prognostik faktörler olarak bulundu.

**Sonuç:** Kemoradyoterapinin lokal kontrol üzerinde etkili olduğu, uzak metastaz gelişimini engellemede ise yetersiz kaldığı saptanmıştır. Erken dönem özellikle hematolojik yan etkiler sık gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Mide kanseri, kemoradyoterapi

## SUMMARY

**The Results of Postoperative Chemoradiotherapy in Gastric Carcinoma Patients: Bulent Ecevit University Experience**

**Objective:** The treatment results of postoperative chemoradiotherapy in patients with gastric carcinoma were evaluated.

**Material and Methods:** A total of 77 patients with gastric carcinoma, treated with postoperative chemoradiotherapy between 2007-2011, were evaluated retrospectively. Chemoradiotherapy was applied in accordance with the Intergroup-0116 study protocol. Total 45 Gy radiotherapy was delivered to the gastric bed and regional lymphatic nodes and 50.4 Gy was given to patients with positive surgical margins after 3-dimensional conformal planning.

**Results:** Forty-six of the patients were male (59.7 %), and 31 of the patients were female (40.3 %) with a median age of 59 (31-78). Median overall survival and disease-free survival were 28.3, and 21 months, respectively. The 3-year overall and disease-free survival rates were 43.8 % and 41.7 %, respectively. Locoregional recurrence was detected in 10 (13 %), distant metastasis was detected in 22 (28.6 %) and both locoregional and distant metastasis were detected in 3 (3.9 %) of patients. During chemoradiotherapy grade 1-2 hematological toxicity was seen in 23 (30 %) patients, grade 3-4 hematological toxicity in 46 (59.7 %) patients, grade 1-2 gastrointestinal toxicity in 30 (39 %) patients, and grade 3-4 gastrointestinal toxicity in 11 (14.3 %) patients. While in the univariate analysis lymph node stage and percentage of positive lymph nodes were found to be prognostic factors for overall and disease-free survival, in the multivariate analysis type of lymph node dissection and percentage of positive lymph nodes were found to be prognostic factors that are correlated with overall and disease-free survival.

**Conclusion:** Chemoradiotherapy improved loco-regional control rather than reduction of distant metastases. Acute especially hematologic side effects were commonly observed.

**Key words:** Gastric cancer, chemoradiotherapy

**Alındığı Tarih:** 09.03.2014

**Kabul Tarihi:** 22.07.2014

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Bekir Hakan Bakkal, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Esenköy-kozlu-Zonguldak

**e-posta:** bhbakkal@yahoo.com

## GİRİŞ

Mide kanseri, yılda yaklaşık bir milyon yeni olgu ile kanser nedeniyle ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir <sup>(1)</sup>. Türkiye'deki mide kanseri insidansı erkeklerde 9.6/100.000, kadınlarda ise 5.7/100.000 oranındadır <sup>(2)</sup>. Evreleme yöntemleri ve operasyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen, küratif cerrahi sonrası 5-yıllık sağkalım oranları % 30-40 arasında değişmektedir, bu oran mide mukozasına sınırlı tümörlerde % 85-90'a kadar çıkmakta iken, T4 ve lenf nodu pozitifliği olan olgularda % 15-20'ye düşmektedir <sup>(3-5)</sup>.

Erken evre hastalıkta radikal cerrahi tek başına yeterli gelirken lokal ileri evreli olgularda adjuvan olarak radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapinin (KT) eklenmesi gündeme gelmiştir. Adjuvan KT etkinliğinin araştırıldığı birçok randomize çalışma ve metaanaliz yayınlanmıştır <sup>(6-8)</sup>. Bunların çoğunda eski KT rejimlerinin kullanılması ve çalışmalardaki metodolojik eksikliklerden dolayı adjuvan olarak tek başına KT kullanılması kabul görmemiştir.

Mac Donald ve ark.'nın <sup>(9)</sup> adjuvan olarak KT ve RT'yi kombine ettikleri faz 3 intergrup çalışması (INT-0116) standartları değiştirmiştir. Ancak bu çalışmada kemoradyoterapi (KRT) kolunda toksisitenin fazla olması nedeniyle olguların % 17'si planlanan RT'yi tamamlayamamış, ayrıca RT planlarının % 35'inde ana protokolden farklılıklar olduğu saptanmıştır. Zaman içinde opere mide kanserinde standart bir tedavi için fikir birliğine ulaşılamasa da daha doğru bir şekilde RT uygulanması konusunda mide tümörünün yerleşim yeri ve evresine göre detaylı RT alanları öneren makaleler yayınlanmıştır <sup>(10,11)</sup>.

INT-0116 çalışmasından bu yana RT teknolojisi oldukça hızlı bir ilerleme göstermiştir. İki boyutlu konvansiyonel RT'den sonra üç boyutlu konformal RT'ye geçilmesi ile tedavi sahasının daha doğru belirlenmesi ve hedefe uygulanan dozun artırılması sağlanırken normal dokuların maruz kaldığı doz azaltılmıştır <sup>(12,13)</sup>.

Bu çalışmada, bölgemizde yaygın olarak görülen mide kanseri için uyguladığımız postoperatif KRT sonuçlarımız değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2007-Ağustos 2011 tarihleri arasında mide kanseri tanısıyla opere olan ve radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji kliniklerine başvuran 77 olgu geriye dönük olarak tarandı. Gastrektomi sonrası adjuvan KRT uygulanan, patolojik olarak evre Ib (T2N0) - IIIc (T4bN2, T4a/b N3) tanı, tanı anında metastazı olmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Yaş, cinsiyet, şikayet, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi, cerrahi sınır, histopatoloji, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu (LVİ, PNI), evre, adjuvan KT ve RT durumu, tedaviye bağlı yan etkiler, lokal-bölgesel yineleme, metastaz gelişimi ve sağkalım verileri gerek hasta verilerinden gerekse olgulara ulaşılarak toplandı. Tarama sırasında tüm hastalar AJCC 2010 evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi <sup>(14)</sup>.

Adjuvan KRT şu şekilde planlandı: Adjuvan FUFA (425 mg/m<sup>2</sup>/gün 5-FU ve 20 mg/m<sup>2</sup>/gün lökovorin, 1.-5. günler, 28 günde 1; RT esnasında ise 400 mg/m<sup>2</sup>/gün 5-FU ve 20 mg/m<sup>2</sup>/gün lökovorin, RT'nin ilk 4 ve son 3 günü), RT (1.8 Gy/gün dozundan 25-28 fraksiyonda toplam 45-50.4 Gy). Tüm olgulara 3 boyutlu konformal planlama sonrası 6-15 MV lineer hızlandırıcı ile radyoterapi uygulandı. Planlama öncesi olguların sırtüstü pozisyonunda eller baş üzerinde tüm batını içeren 5 mm kesitli oral kontrastlı BT'leri çekildi. Normal dokular (karaciğer, medulla spinalis ve böbrek), GTV (gros tümör hacmi), CTV (klinik hedef hacim) ve PTV (planlanan hedef hacim) ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50/62'ye göre tanımlandı. CTV primer tümörün yerleşimine, tutulan lenf bezi sayısı ve yerleşimine göre belirlendi. PTV için CTV'ye 1 cm sınır verildi.

Tedavi sırasında gelişen yan etkiler RTOG-EORTC (Radiation Therapy Oncology Group - European Organisation for Research and Treatment of Cancer) morbidite skorlamasına göre değerlendirildi <sup>(15)</sup>.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortanca ve minimum-maksimum, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Kaplan-Meier yönteminde gruplar arası karşılaştırmalar Log-

Rank testi ile yapıldı. Ayrıca, sağ kalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile belirlendi. Hazard oranları % 95 güven aralıkları ile birlikte verildi ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. Bazı gruplarda yığılmalar olması veya olgu azlığı nedeniyle T evresi ve genel evre genel sağkalım (GSK) ve hastaliksız sağkalım (HSK) için tek ve çok değişkenli analize dâhil edilemedi.

## BULGULAR

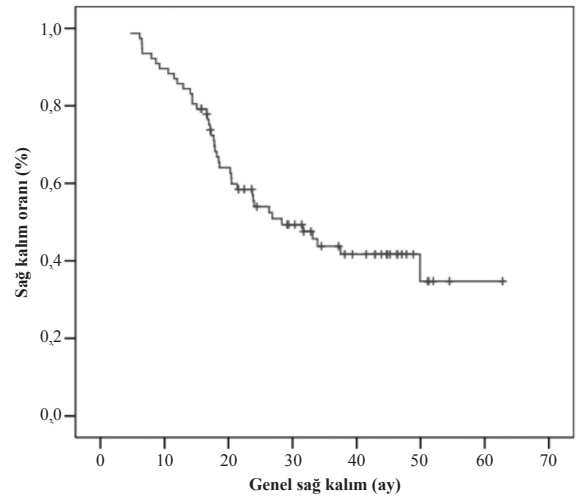
Çalışmaya dâhil edilen olguların 46'sı (% 59.7) erkek, 31'i (% 40.3) kadın olup, ortalama yaş 59 idi (dağılım 31-78). Başvuruda en sık görülen şikayetler arasında

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.**

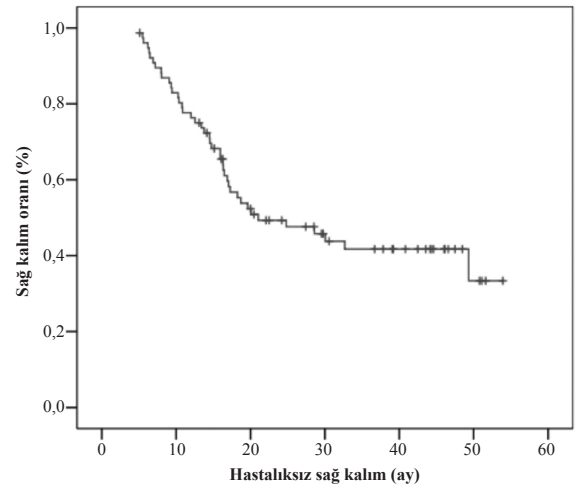
Özellikler	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	46 (59.7)
Kadın	31 (40.3)
Yaş	
≤55	29 (37.7)
>56	48 (62.3)
Gastrektomi tipi	
Total	54 (70.1)
Subtotal	23 (29.9)
Lenf nodu diseksiyonu	
D1	30 (39)
D2	42 (54.5)
D3	5 (6.5)
Cerrahi sınır	
Pozitif	7 (9.1)
Negatif	70 (90.9)
Histolojik tip	
Düşük dereceli adenokarsinom	5 (6.5)
Orta dereceli adenokarsinom	26 (33.8)
Yüksek dereceli adenokarsinom	31 (40.2)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	15 (19.5)
Tümör yerleşimi	
Antrum	32 (41.5)
Korpus	25 (32.5)
Pilor	11 (14.3)
Kardia	8 (10.4)
Fundus	1 (1.3)
T evre	
T1	4 (5.2)
T2	12 (15.6)
T3	13 (16.9)
T4a	48 (62.3)
N evre	
N0	15 (19.5)
N1	16 (20.8)
N2	19 (24.7)
N3a	20 (26)
N3b	7 (9)
Genel evre	
1b	4 (5.2)
2a	7 (9.1)
2b	22 (28.6)
3a	10 (13)
3b	11 (14.3)
3c	23 (29.8)

dispeptik yakınmalar (% 44), iştahsızlık-kilo kaybı (% 32) ve kusma (% 31) vardı. Üç olguda (% 3.9) aile öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların genel özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Patolojik değerlendirmede 48 hastada (% 62.3) PNI saptanırken, 4 hastada (% 5.2) yoktu, 25 hastada (% 32,5) ise patoloji raporunda belirtilmemişti. LVİ ise 49 olguda (% 63.6) mevcutken, 8 olguda (% 10.4) saptanmadı, 20 hastada (% 26) ise belirtilmemişti. Rezeke edilen lenf nodu sayısı ortalama 24 (dağılım 5-77), tutulu lenf nodu sayısı ortalama 4 (dağılım 0-51) idi. Tutulu lenf nodu oranı % 0-93 arasında değişmekteydi. Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda 5-6 kür KT hedeflenmiş fakat orijinal çalışmada uygulanan 5 kürden farklı olarak hastanın kaybedilmesi, yan



**Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi.**



**Şekil 2. Hastaliksız sağkalım eğrisi.**

**Tablo 2. Genel sağkalm ve hastalısız sağkalm için tek değişkenli analiz sonuçları.**

Faktör	Sayı (%)	3-yıllık GSK oranı (%)	p	3-yıllık HSK oranı (%)	p
Yaş					
≤55	29 (37.7)	51.5	0.283	46.4	0.226
>56	48 (62.3)	38.4		38.5	
Cinsiyet					
Erkek	46 (59.7)	49.1	0.304	46	0.239
Kadın	31 (40.3)	36.2		34.7	
Gastrektomi tipi					
Total	54 (70.1)	46.4	0.329	45.8	0.464
Subtotal	23 (29.9)	36.8		30.8	
Lenf nodu diseksiyonu					
D1	30 (39)	25.4	0.095	26.4	0.179
D2	42 (54.5)	54		50.9	
D3	5 (6.5)	20		40	
Cerrahi sınıır					
Negatif	70 (90.9)	45.3	0.37	42.9	0.272
Pozitif	7 (9.1)	28.6		28.6	
Histolojik tip					
Düşük dereceli adenoca	5 (6.5)	80	0.566	80	0.617
Orta dereceli adenoca	26 (33.8)	41		42.5	
Yüksek dereceli adenoca	31 (40.2)	42.2		36.5	
Taşlı yüzük hücreli	15 (19.5)	43.3		42.8	
Lenf nodu evre					
N0	15 (19.5)	70.9	0.05	70.9	0.033
N1	16 (20.8)	66.1		56	
N2	19 (24.7)	39.5		38.3	
N3a	20 (26)	11.1		12.5	
N3b	7 (9)	57.1		57.1	
Lenf nodu tutulum oranı					
<%10	29 (37.7)	71.5	0.002	69.6	0.001
%10-50	31 (40.3)	36.8		32.8	
>%50	17 (22.1)	13.4		15.7	

etkiler veya hastanın KT'ye devam etmemesi gibi nedenlerle 15 hastada 3-4 kür verilebildi.

Tüm hastalara 2. ve 3. kür KT ile eşzamanlı verilmesi planlanmasına rağmen, tedavi randevuları ve hasta genel durumuna göre RT; 56 (% 72.7) hastaya 2. ve 3. kür, 13 (% 16.9) hastaya 3. ve 4. kür, 6 (% 7.8) hastaya 4. ve 5. kür, 2 (% 2.6) hastaya ise 5. ve 6. kür KT ile birlikte uygulandı.

Ortanca 26.8 aylık (dağılım 4.7-62.8) takip sonrası ortanca GSK 28.3 ay (dağılım 4.7-62.8) ve HSK süresi 21 ay (dağılım 4.7-53.9) idi. Üç-yıllık GSK ve HSK oranları sırasıyla % 43.8 ve %41.7 bulundu (Şekil 1-2). Toplam 42 (% 54,5) olgunun takiplerde hayatını kaybettiği, bunlardan 9'unun (% 11.7) hastalık dışı nedenlerden, 2'sinin (% 2.6) tedaviye bağlı gelişen febril nötropeniden, 31'inin (% 40.3) ise hastalık progresyonuna bağlı kaybedildiği görüldü.

Toplam 13 (% 16.9) olguda ortanca 14. ayda (dağılım 5-28) lokal-bölgesel yineleme görüldü. Bunlardan 6 olgu grad 2, 7 olgu grad 3 adenokarsinom idi. Cerrahi

**Tablo 3. Genel sağkalm için çok değişkenli analiz sonuçları.**

Faktör	p	HR	95% CI
LN tutulum oranı			
<% 10	0.003		
% 10-50	0.009	2.998	1.317-6.822
>% 50	0.001	4.482	1.859-10.809
LN diseksiyonu			
D3	0.01		
D1	0.029	0.249	0.071-0.868
D2	0.003	0.166	0.051-0.548

**Tablo 4. Hastalısız sağkalm için çok değişkenli analiz sonuçları.**

Faktör	p	HR	95% CI
LN tutulum oranı			
<%10	0.003		
%10-50	0.008	3.021	1.329-6.8692
>%50	0.001	4.474	1.856-10.787
LN diseksiyonu			
D3	0.017		
D1	0.025	0.238	0.067-0.838
D2	0.005	0.177	0.053-0.588

sınıır pozitifliği pozitif olan 7 hastanın yalnızca 1'inde (% 14.3) takipleri sırasında lokal-bölgesel yineleme meydana geldi.

Takiplerde 25 (% 32,5) olguda ortanca 14. ayda (dağılım 6-48) metastaz görüldü. Metastaz gelişen 3 (% 3.9) olguda aynı zamanda lokal-bölgesel yineleme de saptandı. En sık metastaz yerleri karaciğer (10 olguda) ve kemik (7 olguda) idi.

Erken yan etki değerlendirmesinde 23 (% 30) olguda grad 1-2 hematolojik yan etki, 46 (% 59.7) olguda 3-4 hematolojik yan etki, 30 (% 39) olguda grad 1-2 gastrointestinal yan etki, 11 (% 14.3) olguda ise grad 3-4 gastrointestinal yan etki görüldü.

Tek değişkenli analizde lenf nodu evresi (p=0.05) ve lenf nodu tutulum oranı (p=0.002) GSK açısından anlamlı prognostik faktörler bulunurken HSK için yine lenf nodu evresi (p=0.033) ve lenf nodu tutulum oranı (p=0.001) anlamlı bulundu (Tablo 2). Çok değişkenli analizde ise lenf nodu tutulum oranı ve diseksiyon tipi hem HSK hem de GSK için bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı (Tablo 3,4).

## TARTIŞMA

Mide kanserinin küratif tedavisinde temel yaklaşım cerrahi tedavidir <sup>(16)</sup>. Yalnızca cerrahi ile 5-yıllık sağkalım oranları düşüktür, bunun nedenleri arasında lokal-bölgesel yineleme, metastaz gelişimi ve tanının ileri evrede konulması sayılabilir.

Midenin yerleşimi ve çevre dokuların radyasyon tolerans dozu nedeniyle, ileri evrelerde RT'nin KT ile beraber kullanımı araştırılmıştır. Moertal ve ark.'nın <sup>(17)</sup> çalışmasında adjuvan KT ve RT'nin faydası gösterilmiştir. Adjuvan tedavi grubunda relapsız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (5-yıllık sağkalım % 23'e karşı % 4). Lokal-bölgesel yineleme oranları % 54'e karşı % 39 ile adjuvan tedavi grubunda daha düşük bulunmuştur.

Cerrahi sonrası adjuvan KRT'nin yalnız cerrahi yapılara göre sağkalım üstünlüğünün gösterildiği INT-0116 çalışmasında MacDonald ve ark. <sup>(9)</sup> postoperatif evreleri IB-IVM0 olan gastrik ve gastroözefageal adenokanserli olguları yalnızca cerrahi ve cerrahi sonrası KT (5-FU ve lökovorin) ile kombine eşzamanlı RT (45 Gy) kollarına randomize etmiştir. Adjuvan tedavi kolunda 3-yıllık HSK oranı % 48'e karşı gözlem kolunda % 31 iken (p=0.001), 3-yıllık GSK sonuçları

sırasıyla % 50'ye karşı % 41 (p=0.005) saptanmıştır. Ortanca sağkalım yalnızca cerrahi kolunda 27 aya karşı adjuvan KRT kolunda 36 ay bulunmuştur. Ortanca 7,5 yıl takip sonrası sonuçlarında da adjuvan KRT kolunda hem GSK (% 28.4'e karşı % 40) hem de relapsız sağkalımda (% 25'e karşı % 31) anlamlı farkın devam ettiği görülmüştür <sup>(18)</sup>.

INT-0116 çalışması uygulanan cerrahi ve yüksek D0 (% 54) lenfadenektomi oranı nedeniyle eleştirilse de bazı araştırmacılar bu rejimin öncelikli yararının suboptimal cerrahinin eksikliğini ortadan kaldırması olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmanın alt grup analizinde hem D1 hem de D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların adjuvan tedaviden yarar gördüğü gösterilmiştir <sup>(19)</sup>. D1 ve D2 lenf nodu diseksiyonunu karşılaştıran bazı prospektif randomize çalışmalarda D2 diseksiyonla anlamlı sağkalım artışı gösterilememesinin yanında morbidite oranının arttığı tespit edilmiştir <sup>(20-22)</sup>. Wanobo ve ark.'nın <sup>(23)</sup> çalışmasında da D1 ve D2 lenf nodu diseksiyonuna giden hastaların sonuçları karşılaştırılmış ve D2 diseksiyon lehine ortanca sağkalım süreleri (D1: 24.8'e karşı D2: 19.7 ay) ve 5-yıllık sağkalım oranlarında (D1:% 30'a karşı D2: % 26.3) üstünlük gösterilememiştir. Buna rağmen, Maruyama ve ark.'nın <sup>(24)</sup> çalışmasında D0, D1 ve D2 lenf nodu diseksiyonu sonrası 5-yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 20.3, % 41.2 ve % 63.8 olarak bildirilmiştir.

Dikken ve ark.'nın <sup>(25)</sup> çalışmasında ise cerrahi sonrası KRT'nin yararı araştırılmıştır. D2 diseksiyon yapılan hastalarda KRT'nin eklenmesi ile 2 yıllık lokal relapsın yalnızca cerrahi koluna göre anlamlı bir katkının sağlanmadığı (% 12'ye karşı % 13; p:0.84) gösterilmiştir. D1 diseksiyon yapılanlarda ise KRT eklenmesi ile lokal relapsın anlamlı derecede azaldığı (% 18'e karşı % 2; p:0.001) belirtilmiştir. Alt grup analizinde diğer bir yarar gören grubun R1 rezeksiyon yapılan hastalar olduğu görülmüştür. Bu grupta KRT eklenmesi ile hem 2-yıllık GSK'da (% 66'ya karşı % 29; p:0.002) hem de 2-yıllık lokal rekürrenste (% 6'ya karşı % 26; p:0.02) daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Uzakdoğu'da daha iyi evreleme, lokal kontrol ve sağkalım için D2 lenf nodu diseksiyonu standart tedavi kabul edilmektedir <sup>(26)</sup>. Çalışmamızda lenf nodu diseksiyonuna göre tek değişkenli analizde anlamlı fark

saptanmazken, çok değişkenli analizde D3 diseksiyon aleyhine anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Bunun olası nedeninin D3 diseksiyon yapılan olguların sayısının azlığı ve bu olguların sağkalım sürelerinin kısalığı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde farklı kemoterapi şemaları ve radyoterapi teknikleri ile değişken GSK ve HSK verileri olsa da çalışmamızda referans aldığımız INT-0116 çalışması ile uyumlu GSK ve HSK sonuçları elde edilmiştir. Olgularımızın % 16.9'unda lokal-bölgesel yineleme görülürken, bu oran INT-0116 çalışmasında % 19, Bilici ve Öksüz'ün retrospektif çalışmalarında ise sırasıyla % 10,5 ve % 21.6 oranında bulunmuştur <sup>(9,27,28)</sup>.

Farklı KT rejimleri ile yapılan KRT çalışmalarından biri de ARTIST çalışmasıdır <sup>(29)</sup>. Bu çalışmada D2 diseksiyon yapılan mide kanseri tanılı hastalarda adjuvan sisplatin-kapesitabin KT rejimine kapesitabinle eşzamanlı RT eklenmesi araştırılmıştır. Tüm grupta 3-yıllık HSK'da KRT eklenmesi ile anlamlı bir değişiklik saptanmazken (KRT: % 78.2'ye karşın KT: % 74.2; p: 0.08), lenf nodu metastazı bulunan alt grupta KRT eklenmesi ile 3-yıllık HSK'da anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (KRT: % 77,5'e karşın KT: % 72.3; p: 0.03). KRT eklenmesi lokal rekürrens açısından da bir fark oluşturmamıştır (KRT: % 4.8'e karşın % 8.3; p: 0.35).

Cerrahi sonrası mikroskopik veya makroskopik cerrahi sınır pozitifliği olan (R1 veya R2 rezeksiyon) hastaların birçoğunda ilk 2 yıl içinde lokal-bölgesel yineleme görülmekte ve bu da sağkalım oranlarını düşürmektedir <sup>(30,31)</sup>. Cerrahi sınırı pozitif hastalar INT-0116 çalışmasına dâhil edilmezken, çalışmamızda 7 (% 9) hasta cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu. Çalışmamızda cerrahi sınırı pozitif olan olgularda negatif olanlarla kıyaslandığında lokal kontrol ve sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni cerrahi sınır (+) olan olgularda daha yüksek doza çıkılması olabilir. Beşe ve ark.'nın <sup>(32)</sup> çalışmasında da olguların % 50'den fazlasında cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, doz artırımıyla cerrahi sınır negatif olgularla aynı sonuçların alındığı bildirilmiştir.

Mide kanseri olan olguların çoğu metastaz gelişimine bağlı olarak kaybedilmektedir. Metastaz gelişen olgu oranımız % 32,5 olup, INT-0116 çalışmasındakine benzerdir (% 33) <sup>(9)</sup>.

Tümörün mide duvarındaki invazyon derecesi ve metastatik lenf bezlerinin sayısı prognozu etkilemektedir <sup>(4,30,31,33)</sup>. Çalışmaların yapıldığı dönemdeki TNM evrelendirmesindeki farklılıktan dolayı, çalışmamızda literatürle uyumlu olmayan T verileri görülmüştür. Birçok çalışmada, buna son dönemde yayınlanan bazı çalışmalar da dâhil, olgular AJCC 2002 evreleme sistemine göre evrelendiği halde çalışmamızda AJCC 2010'a göre yine evrelendirilerek değerlendirilmiştir. Çalışmamızda AJCC 2010 evrelemesine göre olguların yarıdan çoğunun (% 62.3) T4a evresinde olmasından kaynaklı orantısız dağılım nedeniyle prognostik faktör olarak araştırılmamıştır. Lenf nodu evrelemesinin ise literatürle uyumlu olarak prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Radyoterapiye KT'nin eklenmesi ile erken yan etki olasılığının artması beklenen bir sonuçtur. Lökopeni, bulantı ve kusma en sık görülen yan etkilerdir. INT-0116'da kemoradyoterapiye bağlı toksik etkilerde dolayı % 17 hasta tedaviye devam edemezken, % 1 hasta toksisiteye bağlı kaybedilmiştir <sup>(9)</sup>. INT-0116 çalışmasına paralel olarak hematolojik yan etkiler çalışmamızda en sık görülen yan etkiler olurken oran daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda lenf nodu evresi ve lenf nodu tutulum oranı, hem GSK hem de HSK'la ilişkili prognostik faktörler olarak bulunmuştur. INT-0116 çalışmasında olduğu gibi uygulanan şemanın lokal kontrol üzerinde etkili fakat metastaz kontrolünde yetersiz kaldığı görülmüştür. Toksikite olarak en sık hematolojik yan etkiler saptanmıştır. Retrospektif taramamızın sonucu olarak opere mide kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin yinelemeleri azaltma ve sağkalımı artırmada önemli olduğunu belirtmek isteriz.

## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>
2. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and east. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:29-32.
3. Gunderson LL. Gastric cancer patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:150-161. <http://dx.doi.org/10.1053/srao.2002.30817>
4. 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;8:1-11.

- [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90377-7](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(82)90377-7)
5. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-1362. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90344-J](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(90)90344-J)
  6. 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;35:1059-1064. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00076-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00076-3)
  7. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000;11:837-843. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1008377101672>
  8. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002;88:21-27.
  9. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001;345:725-730. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010187>
  10. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283-293. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02646-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02646-3)
  11. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:187-195. <http://dx.doi.org/10.1053/srao.2002.30827>
  12. Leong T, Willis D, Joon DL, et al. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74:301-306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2005.01.006>
  13. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, 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;69:364-369. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.032>
  14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. (Eds.). Stomach. In American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2010.
  15. Cox JD, Stetz, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
  16. Jansen E, Boot H, Verheij M, van de Velde C. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4509-4517. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.21.196>
  17. Moertal CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249-1254.
  18. 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 Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) [Abstract]. Gastrointestinal Cancers Symposium Program/Proceedings, American Society of Clinical Oncology; 2005. p 106.
  19. 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;9:278-286. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02573066>
  20. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, 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;22:2069-2077. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.026>
  21. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, 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;79:1522-1530. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6690243>
  22. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70623-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70623-4)
  23. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Fremgen A, Stewart AK. Gastric carcinoma: does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg* 1996;183:616-624.
  24. Marayuma K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34:1480-1489. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00201-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00201-9)
  25. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9654>
  26. Tsujinaki T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13:117-120. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-007-0743-1>
  27. Bilici M, Tekin SB, Kandaz M, et al. The evaluation of the results of adjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer: results from a single center in eastern Anatolia. *Türk J Med Sci* 2012;42:329-336.
  28. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1953>
  29. Öksüz DÇ, Eren MF, Beşe NŞ, et al. Mide karsinomlarında postoperatif kemoradyoterapi tedavi sonuçları: Cerrahpaşa deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010;25:1-10.
  30. 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;228:449-461. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199810000-00002>
  31. 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;1:125-133. <http://dx.doi.org/10.1007/s101200050006>
  32. Beşe NS, Büyükkınal E, Özgüroğlu M, et al. Toxicity and survival results of phase II study investigating the role of postoperative chemo-radioimmunotherapy for gastric adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181:652-659. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-005-1399-2>
  33. Hartley LC, Evans E, Windsor CJ. Factors influencing prognosis in gastric cancer. *Aust N Z J Surg* 1987;57:5-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-2197.1987.tb01230.x>