

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE ADENOKARSİNOMA TANISI İLE
RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet YOLCU
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Haldun Şükrü ERKAL**

MALATYA – 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	II
RESİMLER VE ÇİZELGELER DİZİNİ	III
1. GİRİŞ	1
1.1 ETİYOLOJİ.....	2
1.2 ANATOMİ.....	2
1.3 SEMPTOMLAR VE TANI.....	3
1.4 EVRELENDİRME VE HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	4
1.5 TEDAVİ	5
1.5.1 CERRAHİ TEDAVİ	5
1.5.2 RADYOTERAPİ	8
1.5.3 KEMOTERAPİ	9
1.5.4 KEMORADYOTERAPİ	10
2. GEREÇ VE YÖNTEM	11
2.1 HASTA SEÇİM KRİTERLERİ	11
2.2 HASTA ÖZELLİKLERİ	11
2.3 TANI YÖNTEMİ.....	13
2.4 TÜMÖR ÖZELLİKLERİ	13
2.5 CERRAHİ TEDAVİ ÖZELLİKLERİ	15
2.6 RADYOTERAPİ UYGALAMASININ ÖZELLİKLERİ	18
2.7 KEMOTERAPİ UYGULAMASININ ÖZELLİKLERİ	26
2.8 İSTATİSTİKLER	27
3. SONUÇLAR	29
3.1 İZLEM	29
3.2 TEK DEĞİŞKENLİ SAĞ KALIM ANALİZLERİ	29
3.2.1 YAŞ	33
3.2.2 CİNSİYET	34
3.2.3 PERFORMANS	34
3.2.4 SEROZAL İNVAZYON (T EVRESİ)	35
3.2.5 NODAL TUTULUM (N EVRESİ).....	36
3.2.6 GENEL HASTALIK EVRESİ	37
3.2.7 METASTATİK LENF NODU ORANI	38
3.2.8 HİSTOPATOLOJİK TİP	40
3.2.9 TÜMÖR YERLEŞİMİ	40
3.2.10 KALINTI HASTALIK DURUMU (R)	42
3.2.11 KEMOTERAPİ PROGRAMININ TAMAMLANMASI	42
3.3 ÇOK DEĞİŞKENLİ SAĞ KALIM ANALİZLERİ	46
3.4	
3.4.1 LOKAL- BÖLGESEL NÜKS	46
3.4.2 SİSTEMİK METASTAZ.....	47
3.4.3 HASTALIKSIZ SAĞKALIM	47
3.5 TOKSİSİTE	47
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ	58
6. ÖZET	60
7. SUMMARY	61
8. KAYNAKLAR	62

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1 Mide kanserinin evrelemesi	4
TABLO 2 Histopatolojik sınıflandırma	5
TABLO 3 Mide kanseri cerrahisinde lenf nodu istasyonları	7
TABLO 4 Hasta özellikleri	12
TABLO 5 Tümör özellikleri	14
TABLO 6 Cerrahi tedavi özellikleri	16
TABLO 7 Radyoterapi uygulamasının özellikleri	26
TABLO 8 Kemoterapi uygulamasının özellikleri	27
TABLO 9 Sağkalım analizleri	30
TABLO 10 Tek değişkenli analizlerde genel ve hastalısız sağkalım tablosu.....	44
TABLO 11 Tek değişkenli analizlerde lokal – bölgesel ve sistemik metastazsız sağkalım tablosu	45
TABLO 12 Çok değişkenli analizde sağkalım analizleri	46

RESİMLER DİZİNİ

RESİM 1 Simülasyon grafisi (2 boyutlu planlama)	19
RESİM 2 Simülasyon grafisi üzerinde kişisel blok.....	19
RESİM 3 Radyoterapi planlama amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri	20
RESİM 4 Bilgisayarlı tomografi görüntülerinde klinik hedef hacim ve risk altındaki önemli organlar	21
RESİM 5 Bilgisayarlı tomografi görüntülerinden 3 boyutlu yeniden yapılandırma (ön-arka)	22
RESİM 6 Bilgisayarlı tomografi görüntülerinden 3 boyutlu yeniden yapılandırma (inferior).....	23
RESİM 7 İzodoz eğrileri (aksiyel kesit).....	24
RESİM 8 İzodoz eğrileri (sagittal ve koronal kesitler).....	24
RESİM 9 Radyoterapi planlama sisteminden elde edilen dijital görüntü.....	25

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE 1 Genel sağkalım	30
ÇİZELGE 2 Hastalısız sağkalım	31
ÇİZELGE 3 Sistemik metastazsız sağkalım.....	31
ÇİZELGE 4 Lokal ve bölgesel hastalısız sağkalım.....	32
ÇİZELGE 5 Performans durumuna göre genel sağkalım	35
ÇİZELGE 6 Genel hastalık evresine göre genel sağkalım.....	37
ÇİZELGE 7 Metastatik lenf nodu oranına göre genel sağkalım	39
ÇİZELGE 8 Tümör yerleşimine göre genel sağkalım.....	41
ÇİZELGE 9 Kemoterapi programının tamamlanmasına göre genel sağkalım.....	43

1. GİRİŞ

Mide kanseri kötü prognozu nedeni ile tüm dünyada kansere bağlı ölümler içinde önemli bir yere sahiptir. Batı Ülkelerinde insidansında görülen azalmaya rağmen, mortalitesi çok yüksek olan bir malignitedir¹⁻²⁻³. Patognomik semptomların bulunmaması, tarama programlarının sadece Japonya gibi hastalığın görülme sıklığının yüksek olduğu bölgelerde uygulanması nedeni ile dünya genelinde hastaların büyük kısmına lokal ve bölgesel ileri veya sistemik hastalık evresinde tanı konmaktadır. Tedavideki altın standart olan komplet rezeksiyon sonrasında bile hasta serilerinde yüksek nüks oranları mevcut olduğundan, adjuvan tedavi seçenekleri önem kazanmıştır.⁴⁻⁵ Son yıllarda eşzamanlı kemoradyoterapi uygulaması ile sağkalımda anlamlı bir artış saptandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, kliniğimizde adjuvan radyoterapi uygulanmış mide kanserli hastaların hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı prognostik faktörlerinin genel yaşam, hastalıksız yaşam, lokal ve bölgesel nüksüz sağkalım ve sistemik metastazsız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1 Etiyoloji

İrk, sosyoekonomik durum, sigara alışkanlığı, diyet, kronik atrofik gastrit ve Helikobakter Pylori enfeksiyonunun, mide kanseri görülme sıklığı ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁶.Uzak doğu ülkelerinde görülme sıklığı Batı ülkelerinden farklılık göstermektedir. En yüksek insidans yıllık 69 / 100.000 ile

Uzak Doğu ülkelerinde iken Kuzey Amerika, Afrika ve Avustralya'da 4 - 10 /100.000'dir⁷. Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etmiş ikinci ve üçüncü nesil Japon kökenlilerde insidans Japonya'da yaşayanlara göre daha düşük ama diğer toplumlar göre daha yüksektir. Genetik faktörlerin varlığı ile birlikte çevresel etmenler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır⁷.

1.2 Anatomi

Gastroözefagus bileşmeden başlayarak pilorda sonlanan fonksiyonel olarak üç kısımda incelenen bir organdır. Midenin başlangıç kısmı kardiya ya da fundus olarak adlandırılmaktadır. Kardiya dışında kalan kısım ise küçük kurvaturdaki insisura angularis tarafından korpus ve antrum olarak ikiye ayrılır. Ön yüzü periton ile kaplı olup sol üstte diafragma ile birleştiğinden proksimal kısmının bir bölümünde visseral peritonun yoktur. Sağda karaciğer sol lobu ve karın duvarı ile komşuluktadır. Arka yüz omentum ve periton ile kaplıdır. Visseral organlarla komşuluğu yukardan aşağıya doğru dalak, sol sürrenal gland, sol böbreğin üst polü, pankreasın ventral kısmı ve transvers kolondur. Ana arterleri çölyak turunkustan direk gelen ve midenin sağ üst kısmını besleyen sol gastrik arter, ana hepatik arterden dallanan sağ alt kısmını besleyen sağ gastrik arter, büyük kurvaturun alt kısmını besleyen sol gastroepiploik arter olup splenik arterden kaynaklanan sol gastroepiploik büyük kurvaturun üst kısımlarını, kısa arterler fundusu besler. Midenin anatomik varyasyonları siktir. Çölyak turunkus %75 oranında torakal 12nci vertebra düzeyinde, %25 oranında lomber 1nci vertebra düzeyinde bulunur. Lenfatikler arterlere eşlik ederek çölyak, splenik, suprapankreatik lenf nodu istasyonlarına, porta hepatis ve gastroduodenal bölgelere drene olur⁸.

1.3 Semptomlar ve Tanı

Öykü ve fizik muayene mide kanseri tanısında ilk basamaktır. Hastada kilo kaybı, karın ağrısı, disfaji, melena, bulantı, kusma, erken doyma ve özgeçmişinde Helikobakter Piloni enfeksiyonu sorgulanmalıdır. Fizik muayenede abdominal muayene dışında, karaciğer, sol supraklaviküler lenf nodu bölgesi (Wirshov lenf nodu) ve dijital rektal muayene ile prerektal peritoneal kıvrımın değerlendirilmesi (Blummer'in rektal rafı) olası hastalık yayılımı açısından

önemli bulgulardır. Hematolojik, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal kan tetkikleri rutin olarak istenmelidir. Tümör belirteçleri (CEA, CA125, CA19-9 ve CA72-4) özgünlük ve özgüllüklerinin düşük olması nedeni ile tanı amaçlı kullanımı rutin olarak önerilmeyen tetkiklerdir. Üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesi tümörün direk gözlemlenebilmesi ve patolojik tanı için biyopsi olanağı nedeni ile önemlidir. Abdominal bilgisayarlı tomografi görüntülemesi ile tümör büyüklüğü ve bölgesel lenf nodu tutulumundan çok uzak metastazların özellikle karaciğer metastazlarına tanı konulmasında gereklidir. Tümör büyüklüğü ve nodal durumu göstermede değişik araştırmacıların bilgisayarlı tomografi görüntülemesi ile farklı sonuçları mevcuttur; tümör büyüklüğü konusunda 43%–70%⁹⁻¹⁰⁻¹¹, lenf nodu tutulumu açısından konusunda 65% - 97%, ve 49% - 90%¹²⁻¹³ olarak özgünlük ve özgüllük gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Endoskopik ultrasonografi, bölgesel nodal tutulum yanında özellikle erken evrelerde tümörün invazyon derinliğini göstermede de başarılıdır; tümör büyüklüğü konusunda 77% ile 93%¹⁴⁻¹⁵ lenf nodu durumu konusunda 65% ile 90%¹⁴⁻¹⁶ şeklinde özgünlük ve özgüllük sonuçları mevcuttur. Endoskopik incelemede bazen lezyon gözlenemeyen linitis plastika'da baryumlu grafiler faydalı olabilir. İki yönlü direk akciğer grafisi akciğer metastazlarını dışlamak için rutin olarak istenmelidir. Toraks BT proksimal yerleşimli mide kanserlerinde özofagus yayılımını ve bölgesel lenf nodu tutulumunu ortaya koymak için istenmelidir. FDG-PET primer hastalığı ve periton yayılımı ortaya koymada klinik başarısı kanıtlanmamış olduğundan seçilmiş hastalarda uzak metastaz taramak için kullanılabilir.¹⁷⁻¹⁸ Neoadjuvan tedavi uygulanacak hastalarda evrelendirme laparoskopisi endoskopik USG ile müsküler tabaka tutulumu ve daha ileri invazyon gösteren hastalarda bilgisayarlı tomografi ile gösterilememiş periton metastazlarını ortaya çıkarabilir.¹⁹⁻²⁰

1.4 Evrelendirme ve Histopatolojik Sınıflandırma

Mide kanserinde evrelendirme için yaygın olarak tümör invazyonu, metastatik lenf nodu sayısı ve metastaz durumuna göre oluşturulan AJCC – 2002 sistemi²¹⁻²²(American Joint Committee on Cancer) kullanılmaktadır(Tablo 1)

Tablo 1. Mide kanserlerinin evrelemesi

-
- **Primer tümör (T)**
-

TX Primer tümör incelenememiş
T0 Primer tümör gösterilememiş
Tis Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör
T1 Tümör lamina propria veya submukozaya invaze
T2 Tümör muskularis propria veya subserozaya invaze
T2a Tümör muskularis propriaya invaze
T2b Tümör subserozaya invaze
T3 Tümör komşu organ invazyonu olmaksızın serozaya (visseral periton) penetre
T4 Tümör komşu organlara invaze

• **Bölgesel lenf nodu (N)**

NX Bölgesel lenf nodları incelenmemiş
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı gösterilememiş
N1 Metastatik bölgesel lenf nodu sayısı 1–6
N2 Metastatik bölgesel lenf nodu sayısı 7–15
N3 Metastatik bölgesel lenf nodu sayısı 15'in üzerinde

• **Uzak metastaz (M)**

MX Uzak metastaz incelenmemiş
M0 Uzak metastaz gösterilememiş
M1 Uzak metastaz mevcut

Evre

0	Tis N0 M0
1A	T1 N0 M0
1B	T1 N1 M0 / T2a-b N0 M0
2	T1 N2 M0 / T2a-b N1 M0 / T3 N0 M0
3A	T2a-b N2 M0 / T3 N1 M0 / T4 N0 M0
3B	T3 N2 M0
4	T4 N1-2-3 M0 / T1-2-3 N3 M0 / T. N. M1

Japonya'da ise yaygın olarak serozal invazyon, metastatik lenf nodu yerleşimi, periton metastazı ve karaciğer metastazı durumuna göre oluşturulan evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.²³

Histopatolojik değerlendirme yaygın olarak iki sınıflandırma tipine göre yapılmaktadır: Lauren sınıflama²⁴ sistemi ve WHO sınıflandırma²⁵ (World Health Organisation) sistemi (Tablo 2).

Tablo 2. Histopatolojik sınıflandırma

WHO	Lauren
Adenokarsinoma	İntestinal tip
Taşlı yüzük hücreli tip	Diffüz tip
Anaplastik tip	Mikst tip

Operasyon sırasında tümörün görüntüsüne göre Batıda Borrmann sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır.²⁶ Bu sınıflamaya göre, Tip I polipoid, Tip II kenarları sınırlı kabarık ve ülser, Tip III invazyon gösteren ülser lezyonlar, Tip IV diffüz infiltratif (linitis plastica) ve Tip V sınıflandırılmayan tümörleri gösterir. Japonya'da kullanılan tümör görüntüsüne göre sınıflandırma sisteminde ise, Tip I yüzeysel bariz kabarık lezyonlar, Tip II yüzeysel (IIa yükselmiş, IIb düzleşmiş, IIc çökmüş) lezyonlar ve Tip III yüzeysel bariz çökmüş lezyonlar olarak gruplandırılır.

1.5 Tedavi

1.5.1 Cerrahi Tedavi

Erken evre hastalık için (Tis veya T1 N0M0) sadece cerrahi tedavi sonuçları yeterlidir. Erken evrede tanı konulan hastaların oranları Japonya'da %30'un üzerinde olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri ve diğer batı ülkelerinde halen %5'in altındadır. Erken mide kanseri olarak kabul edilen mukozaya veya submukozaya sınırlı bir grup seçilmiş hastada lenf nodu metastazı olasılığı oldukça düşüktür. İyi veya orta derecede diferansiye, submukozal yayılım göstermeyen, 2 cm.den küçük, anjiyolenfatik invazyon göstermeyen tümörler için Japonya'da son 15 yıldır endoskopik rezeksiyon da uygulanmaktadır. Lokal başarısızlık oranı %6 olarak bildirilen hasta serilerinde 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %95'in üzerinde gerçekleşmiştir.⁷ Lokal olarak ileri evre hastalarda cerrahi rezeksiyon primer tedavidir. Antrum yerleşimli tümörler için tercih edilen cerrahi yöntem radikal distal subtotal gastrektomi operasyonudur. Operasyon midenin yaklaşık %80'ninin, duodenum birinci kısmının, gastrohepatik ve gastrokolik omentum ile birlikte çıkarılmasını içerir. Yaygın veya proksimal yerleşimli tümörlerde kabul edilebilir tümörsüz cerrahi sınırlar (4 – 5 cm) sağlanabilmesi için total gastrektomi operasyonu

gerekmektedir.²⁻²² Lenf nodu istasyonları Japanese Research Society for Gastric Cancer tarafından Tablo 3 gösterildiği şekilde 16 gruba ayrılmıştır.

Tablo 3. Mide Kanseri cerrahisinde lenf nodu istasyonları

Lenf Nodu	Grup	Disseksiyon			
Sağ kariya	1	D1	D2	D3	D4
Sol kariya	2				
Küçük kurvatür	3				
Büyük kurvatür	4				
Suprapiloric	5	D2	D3	D4	
İnfrapiloric	6				
Sol gastrik arter	7	D1	D2	D3	D4
Ana hepatik arter	8				
Çölyak arter	9				
Splenik hilus	10				
Splenik arter	11	D1	D2	D3	D4

Hepatoduodenal ligaman	12			
Pankreas başı arka yüzü	13			
Mezenter arter	14			
Paraaortik	15			
Parakolik	16			

Lenf nodu diseksiyonu konusunda değişik görüşler mevcuttur. Bölgesel lenf nodlarının çıkarılması konusunda genel bir fikir birliği mevcut olmasına rağmen Kore ve Japonya'da daha agresif bir cerrahi gerektiren D2 diseksiyon standart olarak kabul edilmektedir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun kür şansını artırdığı çalışmalar olduğu gibi postoperatif morbidite ve mortaliteyi arttırdığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur²⁷. Optimum küratif cerrahi için disseke edilen lenf nodu sayısı 15 ve üzeri olarak önerilmektedir.⁶⁻²²

1.5.2 Radyoterapi

Radyoterapi teknik ve standartlarındaki hızlı gelişime rağmen yeni tekniklerin üstünlüğünü savunan araştırmacıların yanında yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulaması gibi tekniklerin konformal radyoterapi uygulamalarının üzerinde bir sağkalım ortaya koymadığını ortaya koyan araştırmalar da mevcuttur²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹. Radyoterapi hedef hacimlerinin seçilmesinde üzerinde ICRU 62 (International Committee of Radiation Units and measurements) raporu göz önüne alınarak planlamalar yapılmalı, tüm lümenli organlarda olduğu gibi şekil değişkenliği ve organ hareketleri unutulmamalıdır³²⁻³³.

1.5.2.1 Neoadjuvan radyoterapi uygulaması cerrahi uygulanabilecek olan mide kanserli hastalarda sık olarak kullanılmamaktadır. Rusya kaynaklı 3 prospektif çalışmada 4 fraksiyonda 20 Gy preoperatif radyoterapi uygulamasının sağkalım avantajı göstermesine rağmen çalışmaların güvenilirliği konusunda eleştiriler mevcuttur³⁴⁻³⁵⁻³⁶. Çin'de yapılan daha iyi dizayn edilmiş bir çalışma 20 fraksiyonda 40 Gy neoadjuvan radyoterapi uygulamasının yalnızca cerrahi uygulanan kola göre sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir³⁷. Tek merkezde yürütülen ve sadece kardial yerleşimli tümörler için uygulanan başka bir çalışmada neoadjuvan radyoterapi uygulanan kolda 5 yıllık genel sağkalım

%30'a karşı %20 (p= 0.0094), lokal kontrol %39'a karşı %52 (p<0.025) olarak bulunmuştur³⁸. Georgetown Üniversitesi'nde yapılan 'nde yapılan bir çalışmada, neoadjuvan radyoterapi ve postoperatif hipertermi uygulanan hasta grubu ile yalnızca cerrahi uygulanan grup karşılaştırılmış. 293 hastayı kapsayan randomize çalışmada 4 fraksiyonda 20 Gy radyoterapi uygulanan kolda genel sağkalım avantajı gösterilememiş olmakla birlikte rezektabl olmayan hastaların fayda sağlayabileceği ortaya konulmuştur.

1.5.2.2 İntraoperatif radyoterapi uygulaması hakkındaki sınırlı veriler, eksternal radyoterapi uygulaması ile birlikte olsun olmasın intraoperatif radyoterapi uygulamasının lokal kontrol üzerine etkili olabileceğini ancak genel sağkalım üzerine etkisinin sınırlı olacağını göstermektedir. Yalnızca cerrahi ile cerrahi ile birlikte 28 ile 35 Gy arası dozlar ile intraoperatif radyoterapi (IORT) uygulamasının karşılaştırıldığı 211 hasta içeren randomize çalışmada IORT kolu yalnızca lokal ileri hastalık evresinde (evre IV) 5 yıllık sağ kalım üzerine anlamlı etki göstermiştir³⁹. Cerrahi ile adjuvan 25 fraksiyonda 50 Gy dozunda eksternal radyoterapi ile 20 Gy dozunda IORT uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada radyoterapi kolunda lokal – bölgesel başarısızlık oranı %44 yalnızca cerrahi kolunda %92 (p<0.001) olarak bulunmuştur⁴⁰. Cerrahi ile birlikte kemoradyoterapi uygulanan 94 hastayı kapsayan IORT çalışmasında ise 3 yıllık lokal – bölgesel kontrol oranı %77'ye %63 IORT kolu lehine iken genel sağkalımda anlamlı fark gösterilememiştir⁴¹.

1.5.2.3 Adjuvan radyoterapinin küratif rezeksiyon sonrası tek başına kullanımı endike değildir. İngiltere Mide Kanseri Grubu tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada cerrahi rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve adjuvan kemoterapi ile karşılaştırılmış ve radyoterapi kolunda lokal ve bölgesel kontrole fayda gösterilmesine karşın, sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiştir⁴²⁻⁴³.

1.5.2.4 Palyatif radyoterapi ancak obstrüksiyon, kanama, disfaji gibi semptomaların varlığında seçilmiş hastalarda eksternal ve/veya brakiterapi şeklinde uygulanabilir²².

1.5.3 Kemoterapi

1.5.3.1 Neoadjuvan kemoterapi konusunda İngiltere'de yapılan randomize, faz III çalışmada epirubisin, sisplatin ve 5-FU ile sağkalım %36'ya karşılık %23 ile i

kemoterapi ile kombine cerrahi kolunda yüksek olarak ortaya konmuştur (MAGIC çalışması) ⁴⁴.

1.5.3.2 Adjuvan kemoterapinin tek başına kullanımı konusunda yapılan büyük araştırmaların hemen hiçbirinde anlamlı sağkalım avantajı ve lokal hastalığın kontrolü üzerine etki saptanamamıştır ⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷.

1.5.3.3 Palyatif kemoterapi uygulaması destek tedavi ve yardıma sık ihtiyaç duymadan günlük yaşantısını sürdürebilen, performans durumu nispeten iyi hastalarda denenebilir ²².

1.5.4 Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi konusunda 2001 yılında yayınlanan Intergrup 0116 çalışması⁴ tedavide bir dönüm noktası olmuştur. Çalışma aldığı tüm eleştirilere rağmen kemoradyoterapi uygulanan kolda genel sağkalım üstünlüğünü ortaya koymuştur. Bu çalışma ile birlikte, tüm dünyada lokal ve bölgesel ileri evre mide kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmada hastalara küratif cerrahi operasyondan sonra bir kür 5-fluorourasil (425 mg/m²) - folinik asit (20 mg/m²) uygulaması ardından radyoterapi uygulaması ile eşzamanlı olarak radyoterapi programının ilk 4 günü ve son 3 günü 5-fluorourasil (400 mg/m²) - folinik asit (20 mg/m²), radyoterapi programının tamamlanması ardından ilk kürdeki dozlarla 28 gün aralıklarla 2 kür daha kemoterapi uygulaması önerilmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hasta seçim kriterleri

Bu çalışmada, mide adenokarsinoma tanısı konulmuş ve radyoterapi uygulanması amacı ile Eylül 2004 ile Mart 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran, 165 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmaya endoskopik biyopsi ile tanısı doğrulandıktan sonra küratif amaçlı cerrahi operasyon yapılmış 122 hasta tümör invazyon derinliği (T2 ve üzeri), lenf nodu tutulumu (N+) ve cerrahi sınır durumu ile değerlendirilerek dahil edildi. Küratif amaçlı cerrahi girişim yapılmayan 9 hasta, metastaz nedeni ile palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan 16 hasta ve tedaviyi kabul etmeyen 18 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

2.2 Hasta özellikleri

Hastaların yaş aralığı 30-78 arasında median yaş: 58'di. Hastaların; 86'si erkek (%70.5), 36'sı kadındı (%29.5). Hastalar, prognostik olarak yaşın sağkalıma etkisinin araştırılması için 45 yaş altı (n=19, %15.6), 45 -65 yaşa arası (n=70, %57.4) ve 65 yaş üstü (n=33, %27) olarak gruplandırıldı.

Radyoterapi programı öncesi hastaların durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans derecelendirme sistemine göre değerlendirildi. Otuziki hastanın (%26.2) performans derecesi 0 ve 90 hastanın (%73.8) ECOG performans derecesi 2 olarak tespit edilmişti. Hasta özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hasta özellikleri

	sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	86	70.5%
Kadın	36	29.5%
Performans Durumu (ECOG)		
0	32	26.2%
1	48	39.3%
Yaş		
Minimum	30	
Maksimum	78	
Mean	56.8	
Median	58	
Yaş Grupları		
45 yaş altı	19	15.6%
45 – 65 yaş arası	70	57.4%
65 yaş üstü	33	27%

2.3 Tanı yöntemi:

Tüm hastalar radyoterapi tedavisi öncesi fizik muayene, tam kan sayımı, kan biyokimyası ile değerlendirildi. Radyolojik inceleme akciğer iki yönlü direk grafi, abdominal ultrasonografi ve gerekli görülen hastalarda batın bilgisayarlı tomografi görüntülemelerini kapsıyordu. Tanı anındaki endoskopik ve histopatolojik inceleme sonuçları, ameliyat bilgileri, ameliyat sonrası

histopatolojik değerlendirme sonuçları, mevcut olanlarda operasyon öncesi ve/veya sonrası batin BT ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) film ve raporları ve/veya batin USG raporları incelendi.

2.4 Tümör özellikleri:

Histopatolojik değerlendirme Lauren sınıflama²⁴ sistemi kullanılarak yapıldı. Buna göre 33 hasta (%27) diffüz tip, 71 hasta (%58.2) intestinal tip, 18 hasta (%14.8) ise sınıflandırılmamış adenokarsinoma ve mikst tip olarak sınıflandırılmıştı.

Klinik evrelemede AJCC-2002 Evreleme sistemi²¹ kullanıldı. Tümör invazyonuna göre 12 hasta (%9.8) T2a, 6 hasta (%4.9) T2b, 92 hasta (%75.5) T3, 12 hasta (%9.8) T4 olarak evresindeydi. T3-T4 evresinde olan 104 hastada (% 85.2) serozal invazyon mevcuttu.

İnvazyon tespit edilen lenf nodu sayısına göre, 25 hasta (%20.5) N0, 49 hasta (%40.2) N1, 32 hasta: (%26.2) N2, 12 hasta (%9.8) N3 olarak değerlendirildi. Üç hastada (%2,5) lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı.

Hastaların evrelere göre dağılımı Evre Ib: 6 hasta (%4.9), Evre II: 28 hasta (%23), Evre IIIA: 38 hasta (%31.1), Evre IIIB: 26 hasta (% 21.3), Evre IV: 21 hasta (%17.2) olarak değerlendirildi 3 hasta (%2.5) tam olarak evrelendirilemedi.

Metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı metastatik lenf nodu olmayan, metastatik lenf nodu oranı %20'den küçük olanlar ve % 20 ile üzeri olarak gruplandırıldı. Hastaların 53 tanesi (%43,4) metastatik lenf nodu oranına göre %20'den küçük grupta, 66 tanesi (%54,1) % 20 ve üzeri olan grupta idi⁴⁹. Altmış altı hastada (%54.1) metastatik lenf nodu oranı %20 ve üzerinde, 27 hastada (%22.1) %20'nin altında, 26 hastada (%21.3) ise %0'dı.

Tümör yerleşimi 71 hastada (%58.2) antrum – pilor bölgesinde, 34 hastada (%27.9) korpus, 17 hastada (%13.9) kardiya – fundus kısmında lokalize idi.

Tümör özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Tümör özellikleri

Sayı (n)	Yüzde (%)
----------	-----------

İnvazyon Derinliği (T)		
2b	18	14.8%
3	92	75.5%
4	12	9.8%
Nodal tutulum (N)		
0	26	21.3%
1	49	40.2%
2	32	26.2%
3	12	9.8%
Bilinmeyen	3	2.5%
Evre (ACJJ -2002)		
1b	6	4.9%
2	28	23%
3a	38	31.1%
3b	26	21.3%
4	21	17.2%
Evrelendirilemeyen	3	2.5%

Tablo 5 devamı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Histopatolojik Sınıflandırma (Lauren)		
İntestinal	71	58.2%
Diffüz	33	27.0%
Diğerleri	18	14.8%
Metastatik	Lenf	

Nodu Sayısı

Minimum	0	
Maksimum	63	
Mean	21.67	
Median	19	
Disseksiyon yapılmamış	3	2.5%

Metastatik Lenf Nodu Oranı

0	26	21.3%
0.20 'nin altında	27	22.1%
0.20 ve üzeri	66	54.1%
Disseksiyon yapılmamış	3	2.5%

Tümör Yerleşimi

Kardiya (Fundus)	17	13.9%
Korpus	34	27.9%
Antrum (Pilor)	71	58.2%

2.5. Cerrahi Tedavi Özellikleri:

Rezeksiyon 110 (%90.1) hastada tümör negatif sınırlar (R0) ile yapılırken, 9 hastada (%7.3) mikroskopik hastalık (R1), 3 hastada (%2.5) makroskopik hastalık (R2) mevcuttu. Çalışmamızda hastaların; 46'sına total gastrektomi (%37.7), 76'sına subtotal gastrektomi (%62.3) operasyonu yapılmıştı. Hastaların; 48'ine D1 tip lenf nodu disseksiyonu (%39.3), 51'ine D2 tip lenf nodu disseksiyonu (%41.8), 20'sine D3 tip lenf nodu disseksiyonu (%16.4) yapılmıştı. Cerrahi tedavilerin özellikleri Tablo 6 gösterilmiştir.

Tablo 6. Cerrahi tedavi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Rezeksiyon Tipi		
R0	110	90.2%
R1	9	7.4%
R2	3	2.4%
Operasyon Tipi		
Total gastrektomi	46	37.7%
Subtotal gastrektomi	76	62.3%
Lenf Nodu Diseksiyon Tipi		
D1	48	39.3%
Genişletilmiş Diseksiyon	71	58.2%
Proksimal Sınır Durumu		
4 cm.den az	25	20.5%
4 cm. ve üzeri	44	36.1%
Yetersiz bilgi	53	43.4%
Tablo 6 devamı		
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Distal Sınır Durumu		
4 cm.den az	56	45.9%
4 cm. ve üzeri	25	20.5%
Yetersiz bilgi	41	33.6%
Radial Sınır Durumu		

Negatif	21	17.2%
Yetersiz bilgi	101	82.8%
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı		
Minimum	1	
Maksimum	63	
Mean	21.67	
Median	19	
Disseksiyon Olmayan	3	2.5%
Çıkarılan lenf nodu sayısı <15	41	33.6%
Çıkarılan lenf nodu sayısı \geq 15	78	63.9%
Splenektomi		
Var	16	13.1%
Yok	106	86.9%

2.6. Radyoterapi uygulamasının özellikleri:

Hastalara ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi görüntüleme, ameliyat sırasındaki bulguları, cerrahın ameliyat sırasındaki gözlemi, patoloji raporundaki bulgular ve ameliyat sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularına göre, ICRU (International Committee of Radiation Units and measurements) 62'ye uygun olarak klinik hedef hacim ve planlanan hedef hacim için alanları oluşturulmaktadır.

Tüm hastalar supin pozisyonda simülasyona ve radyoterapiye alındı. Simülasyon sırasında hastaya oral kontrast madde verilerek rezidü mide görüntülendi. Radyoterapi alanı primer tümör ve lenfatik alan tutulumlarına bağlı kalınarak üst gastrik yerleşimli tümörlerde alan üst sınırı distal özofagustan 3 ila

5 cm alan içinde kalacak şekilde, alt sınır mide komşuluğundaki pankreası, lateral sınırlar sol hemidiafram, paraözofajiyal, perigastrik, supra pankreatik ve çölyak lenfatik alanları radyoterapi alanına dahil olacak şekilde belirlendi. Orta gastrik yerleşimli tümörlerde pankreas gövde kısmı, perigastrik, suprapankreatik, çölyak, splenik hilus, porta hepatic ve pankreatikoduodenel lenf nodu grupları alan içinde kalacak şekilde radyoterapi alanı belirlendi. Alt gastrik yerleşimde alan yine primer tümör ve lenfatik alan tutulumlarına bağlı kalınarak, pankreasın baş kısmı, duodenumun 1nci ve 2nci kısımları, perigastrik, suprapankreatik, çölyak, porta hepatis ve pankratiko duodenal lenf nodları radyoterapi alanı içinde kalacak şekilde belirlendi. Alan sınırları belirlendikten sonra intravenöz kontrast verilerek böbrek görüntülemesi yapılmakta, sonrasında ilk faz grafler elde edilmektedir. (Resim 1).

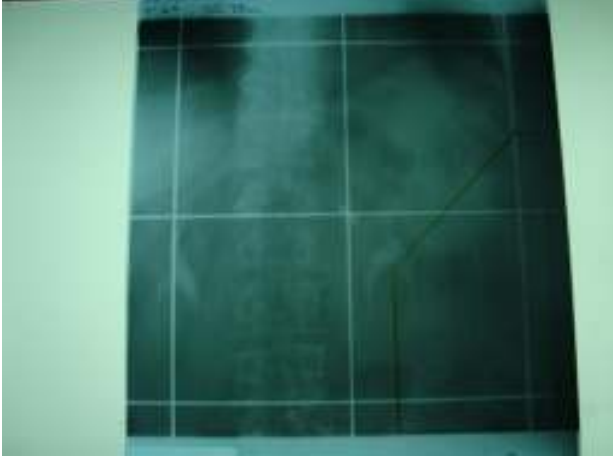
Resim1. Simulasyon grafişi (2 boyutlu radyoterapi planlaması)



Elde edilen grafler üzerine, ameliyat öncesi görüntüleme ve ameliyat gözlemlerine dayanılarak primer tümör alanı, böbrek ve karaciğer gibi normal dokular çizilmekte ve hastaya özel kişisel bloklar şekillendirilmektedir. İlk faz filmler üzerinde tümör yerleştirilmektedir. Üst sınırdaki alana dahil olan kalp

gölgesine göre kalp, alt sınırdaki sol böbreğin yarısı ve sağ böbreğin en az 3/4'lük kısmı kapatılacak şekilde böbrek koruması ve alan içinde kalan karaciğer bölümüne karaciğer koruması eklenmektedir (Resim 2).

Resim 2. Simulasyon filmi üzerinde kişisel blok gösterimi (2 boyutlu planlama)



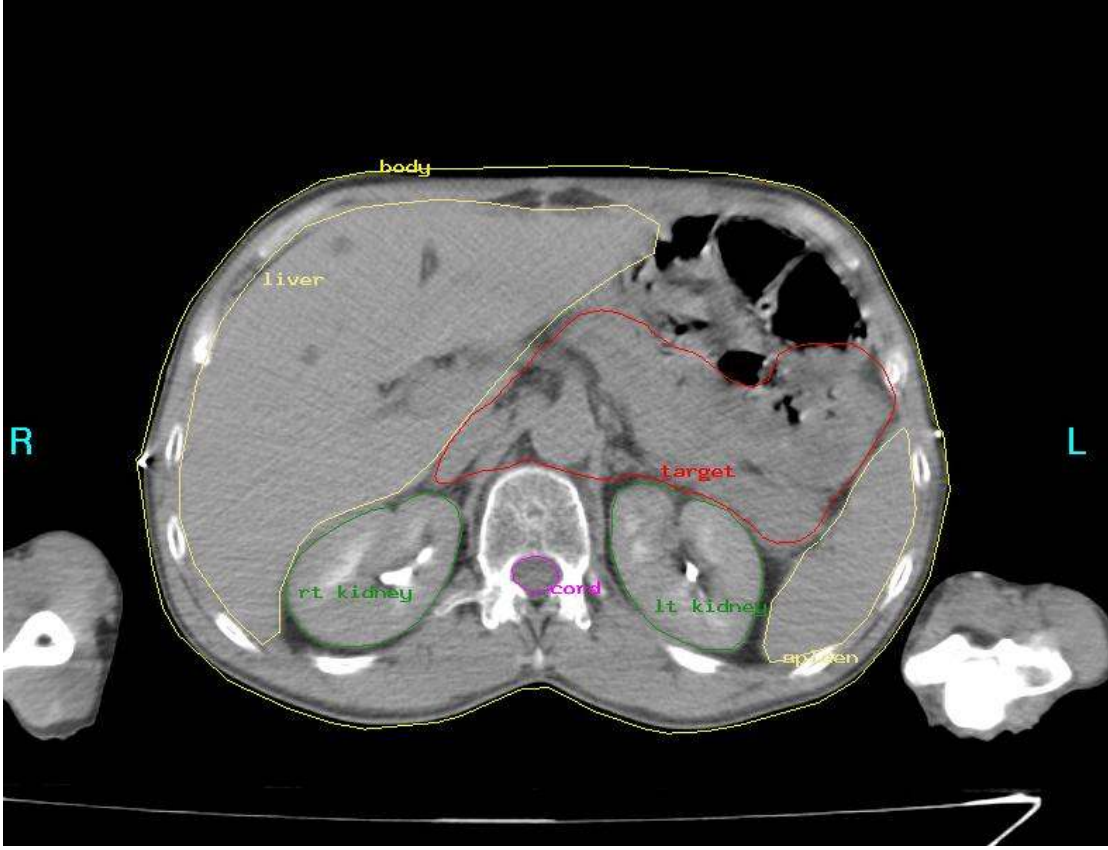
Konformal (3 boyutlu) planlamada hasta cildine konvansiyonel simulatörde tedavi pozisyonunda bilgisayarlı tomografi görüntülerinde tespit edilebilecek metal belirteçlerin yerleri tespit edilerek, tedavi pozisyonunda hastanın radyoterapi planlama amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılmaktadır (Resim 3).

Resim 3. Radyoterapi planlama amaçlı çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri

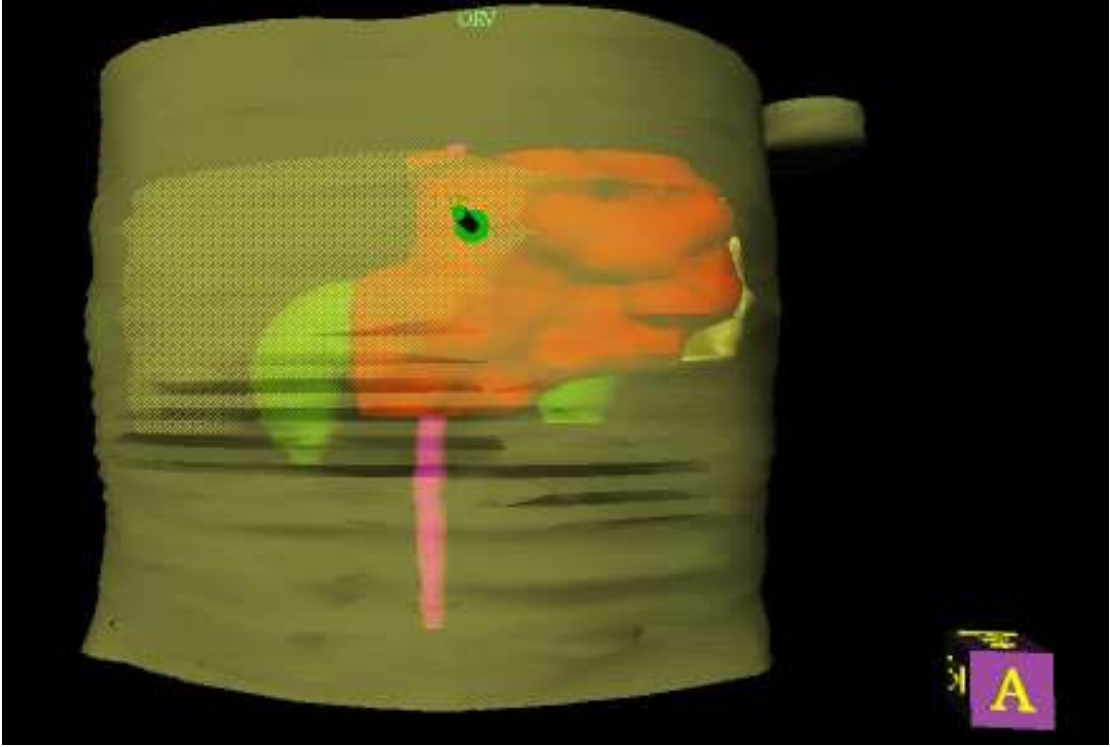


Hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde rezidü mide ve/veya mide yatağı ve ilgili lenf nodu istasyonları klinik hedef hacim olarak işaretlenmektedir. Medülla spinalis, kalp, karaciğer ve böbrekler kritik organ olarak kontürlenmekte, hepatik ve splenik hiluslar işaretlenmektedir (Resim 4 -5).

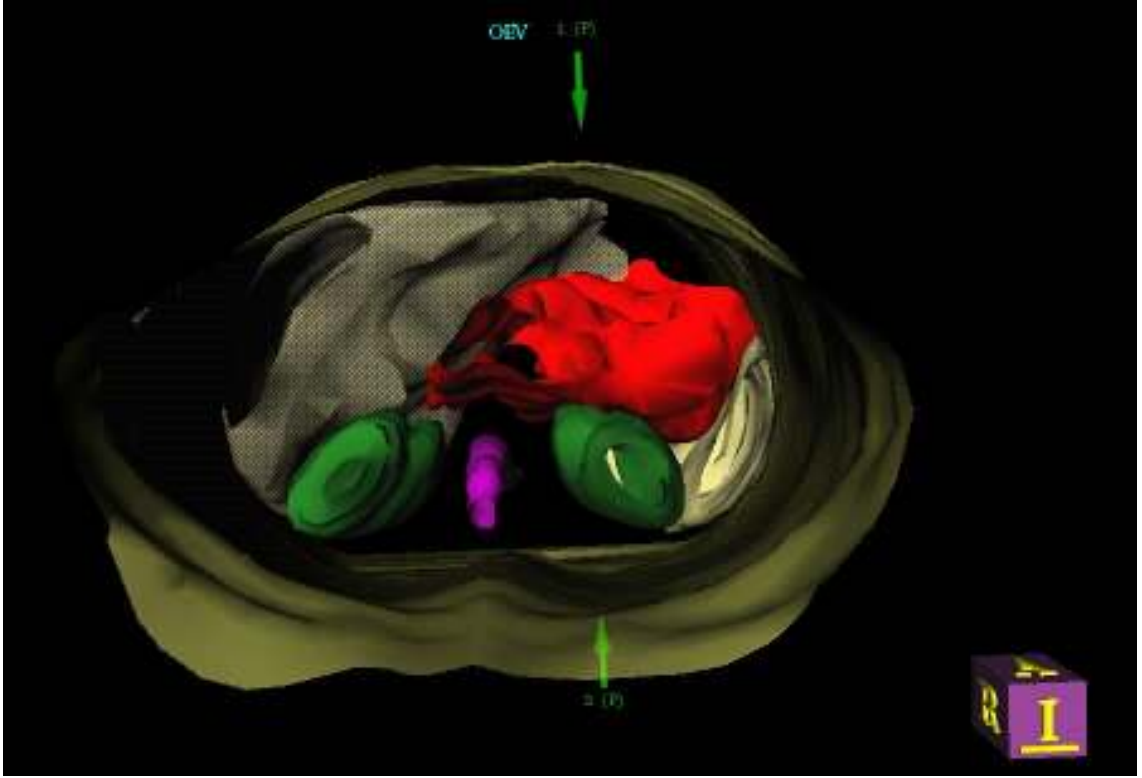
Resim 4. Planlama amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntülerinde klinik hedef hacim ve risk altındaki önemli organların işaretlenmesi (3 boyutlu planlama)



Resim 5. Radyoterapi planlaması sırasında bilgisayarlı tomografi'den faydalanarak 3 boyutlu yeniden yapılandırma (ön-arka görüntü)

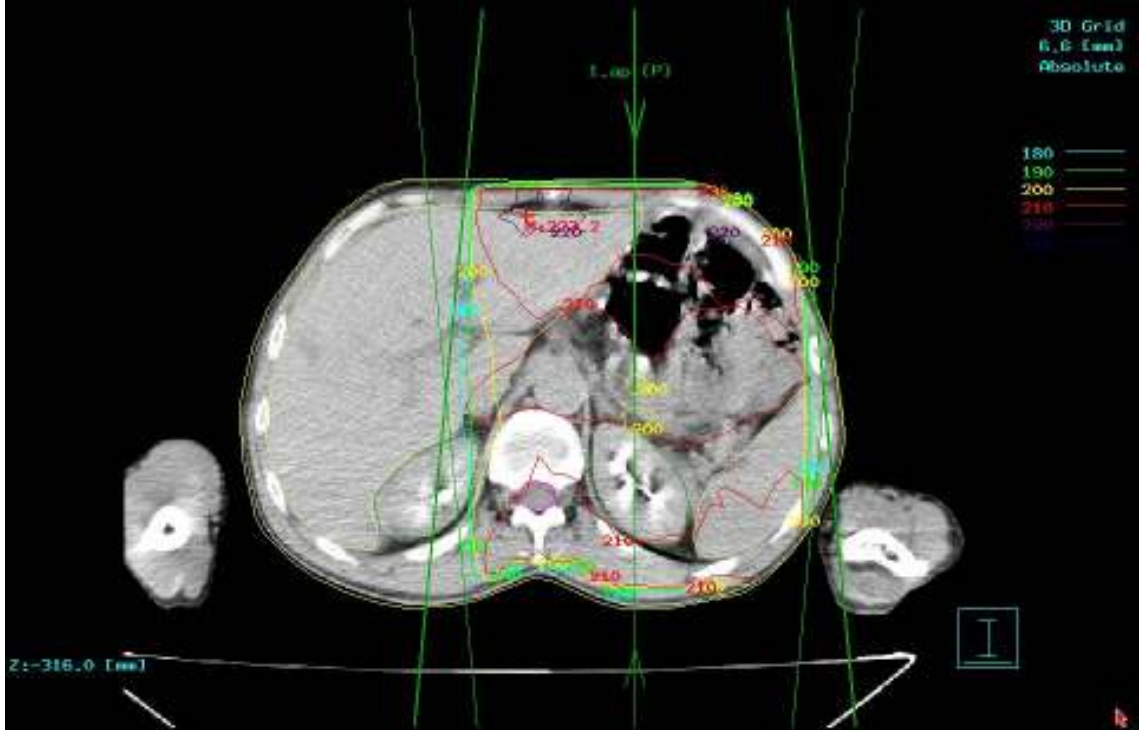


Resim 6. Radyoterapi planlaması sırasında bilgisayarlı tomografi'den faydalanarak 3 boyutlu yeniden yapılandırma (inferior görüntü)

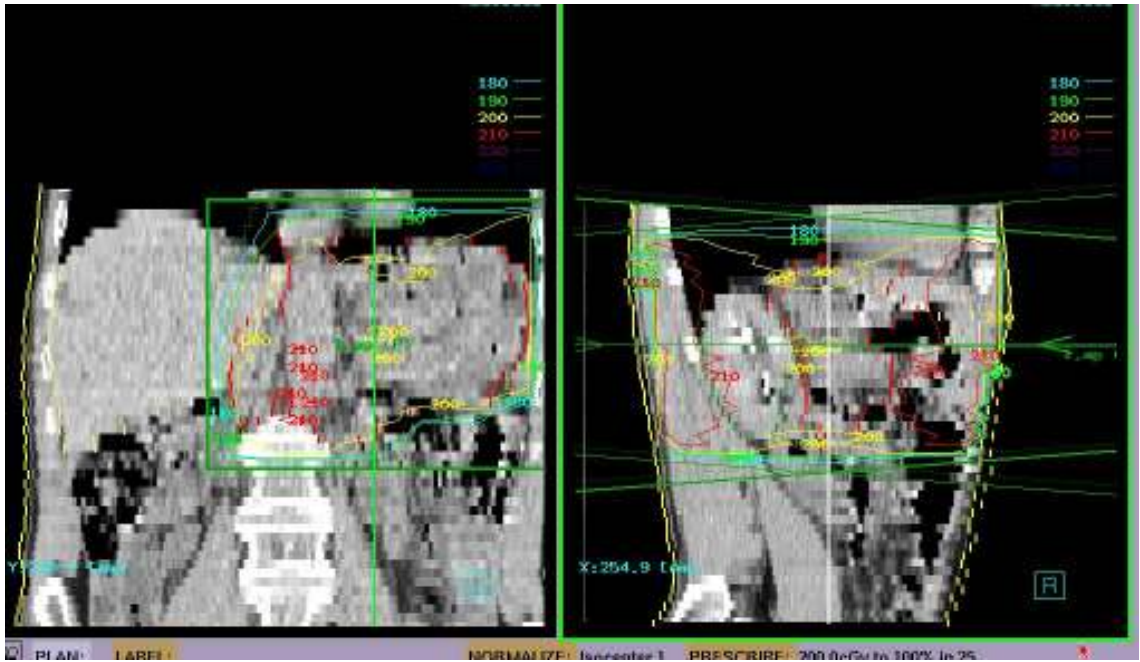


ICRU (International Committee of Radiation Units and measurements)-62'ye uygun olarak oluşturulan klinik hedef hacme göre radyoterapi planlama sisteminde planlama hedef hacimleri alanları oluşturulmaktadır. Kişisel çok yapraklı kolimatör (multileaf collimator-MLC) blokları oluşturularak İzodoz dağılımı kontrol edilen plan onaylanmaktadır.(Resim 7 -8)

Resim 7. İzodoz eğrileri aksiyel kesit (3 boyutlu planlama)

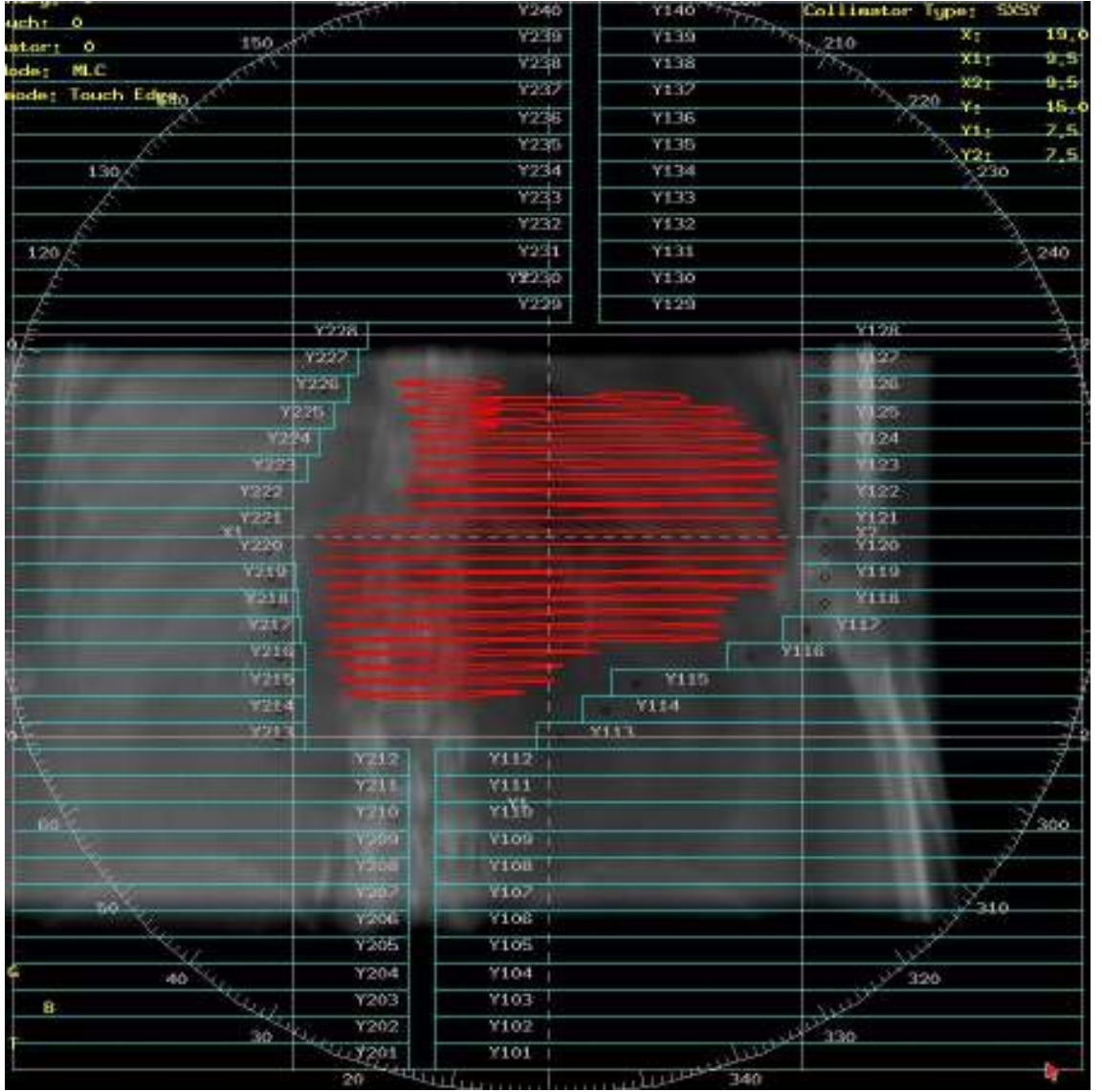


Resim 8. İzodoz eğrileri koronal ve sagittal kesitler (3 boyutlu planlama)



Hasta planlama sisteminde oluşturulan görüntüler (beams eye view) (Resim 9) eşliğinde tekrar konvansiyel simülatöre yatırılarak cildine radyoterapi alanı ile ilgili işaretlemeler yapılmaktadır.

Resim 9. Radyoterapi planlamasında planlama sisteminden elde edilen dijital görüntü (3 boyutlu planlama)



Radyoterapi 76 hastada (%62.3) 2 boyutlu konvansiyonel, 46 hastada (%37.7) 3 boyutlu konformal olarak planlandı. Radyoterapi uygulaması 11 hastaya (%9) Kobalt-60 teleterapi ve 111 hastaya (%91) Lineer Hızlandırıcı cihazında yapıldı. Yirmi iki hastaya (%17.2) haftada 5 gün 1.8 Gy fraksiyon dozu ile, 101 tane hastaya (%82.8) haftada 5 gün 2 Gy fraksiyon dozu ile radyoterapi uygulandı. Uygulanan eksternal programı özellikleri Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Radyoterapi uygulamasının özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fraksiyon Dozu		
1.8 Gy	21	17.2%
2 Gy	101	82.8%
Toplam Doz		
45 Gy altı	6	5.0%
45 Gy üstü	116	95.0%
Cihaz		
Kobalt-60	11	9.0%
Lineer Hızlandırıcı	111	91.0%
Radyoterapi Planlama		
2 B Konvansiyonel	76	62.3%
3 B Konformal	46	37.7%

2.7 Kemoterapi uygulamasının özellikleri:

Hastalara cerrahi sonrası Intergrup 0116 çalışması ile benzer şekilde 28 günde bir 5- fluorourasil - folinik asit kemoterapi rejimi uygulandı. Eşzamanlı kimyasal tedavi programı radyoterapi programının ilk 4 günü ve son 3 günü 5- fluorourasil - folinik asit uygulandı. Doksanbeş hasta (%77.9) planlanan tedavi programını tamamladı. Hastaların 5 tanesine (%4.1) kemoterapi uygulaması eşlik eden kronik sistemik hastalıklar (3 hasta) ve kemoterapi uygulamasının kabul edilmemesi (2 hasta) sebebiyle uygulanamadı. Hastaların 6'sında toksisite, 5'inde eşzamanlı uygulamanın kabul edilmemesi nedeni ile toplam 11 hastada (%9) eşzamanlı kemoterapi uygulanamadı. On bir hasta da tedavi

toksitesi nedeni ile (%9) planlanan kemoterapi programını tamamlayamadı. Bu hastaların 4'ünde hematolojik, 7'sinde gastro intestinal sisteme ait grade III – IV toksisite görüldü. Hastalar istatistiksel analizler için planlanan tedavi programının tamamlandığı (n=95, %77.9) ve tamamlanamadığı (n=27, %22.1) olarak iki gruba ayrıldı. Kemoterapi uygulaması ile ilgili bilgiler Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kemoterapi uygulamasının özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kemoterapi		
Uygulanamayan	5	(4.1%)
Eşzamanlı KT uygulanamayan	11	(9%)
KT programını tamamlayamayan	11	(9%)
KT programını tamamlayan	95	(77.9%)

2.7 Tedavinin değerlendirilmesi:

Hastalar tedavi süresince haftada bir kez tedavi yan etkileri açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ile değerlendirildi. Tedavi sonrası izlemler ilk 2 yıl, 2-3 ay; 3-5. inci yıl 6 ay ara ile yapıldı. İzlemlerde fizik muayene ve tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Gerekli görüldüğünde ek tetkikler istendi. Tedavinin değerlendirilmesi kemoterapi programının tamamlanmasının ardından 3 ay sonra endoskopi ve radyolojik görüntüleme ile yapıldı. Erken ve geç yan etkiler EORTC/RTOG (“European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group”) kriterlerine göre değerlendirildi.

2.8 İstatistikler

Tanımlayıcı istatistikler için yüzdeler, ortalama ve ortanca kullanıldı. Sağkalım istatistikleri hastaların sağkalım süreleri tanı tarihinden itibaren hesaplanmıştır. Genel sağkalım için; tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre, hastalısız sağkalım için; tanı tarihinden itibaren lokal ve bölgesel nüks ya da metastaza kadar geçen süre, lokal ve bölgesel nüksüz yaşam tanı tarihinden itibaren lokal ve bölgesel nükse kadar

geçen zaman ve sistemik metastazsız yaşam tanı tarihinden itibaren uzak metastaza kadar geçen zaman olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için log rank testi, çok değişkenli analizler için Cox regresyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler 14.0 SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

3. SONUÇLAR

3.1 İzlem:

İzlem aralığı 4 ay ile 89 ay (ortanca: 18 ay, ortalama: 24.99 ± 3.6) izlemiden çıkarılan hasta olmadı.

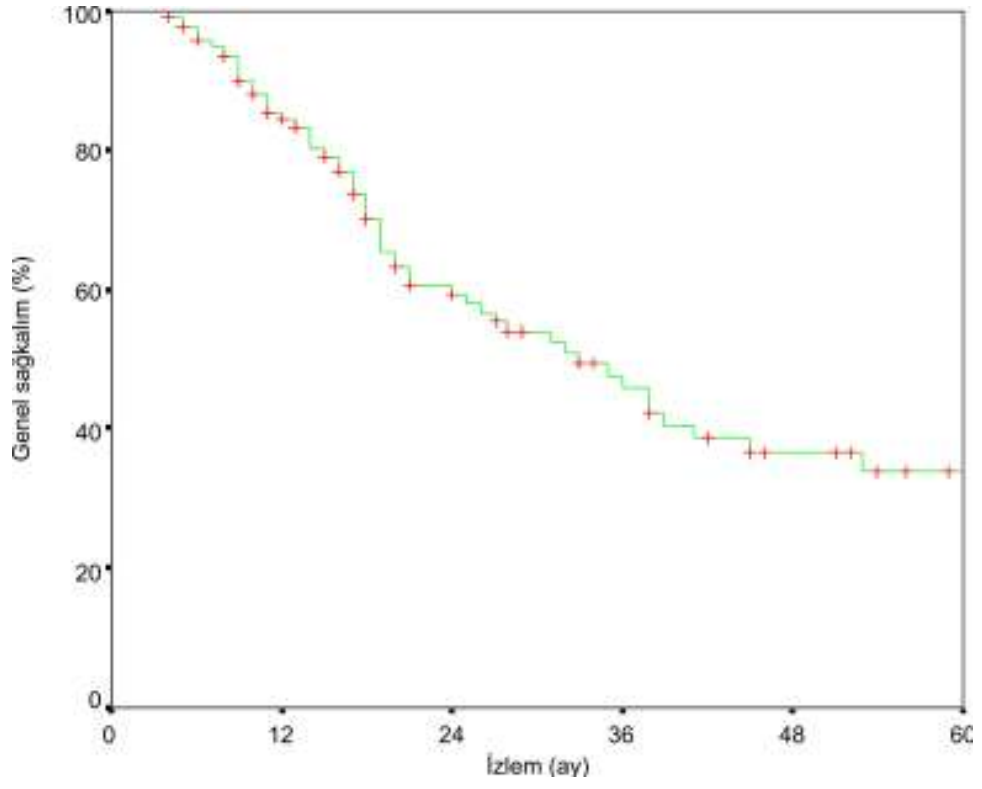
3.2 Tek değişkenli sağkalım analizleri:

Genel sağkalım, 2 yıllık %59.3 ± 5.1 ve 5 yıllık: %33.8 ± 6, lokal ve bölgesel hastalıksız sağkalım, 2 yıllık: %88.5 ± 3.6 ve 5 yıllık: %79.43 ± 5.4, hastalıksız sağkalım, 2 yıllık %57.5 ± 5 ve 5 yıllık: %34.9 ± 6.6, sistemik metastazsız sağkalım ise, 2 yıllık: %60.7 ± 4.9 ve 5 yıllık: %36.1 ± 7 idi.(Tablo 9).

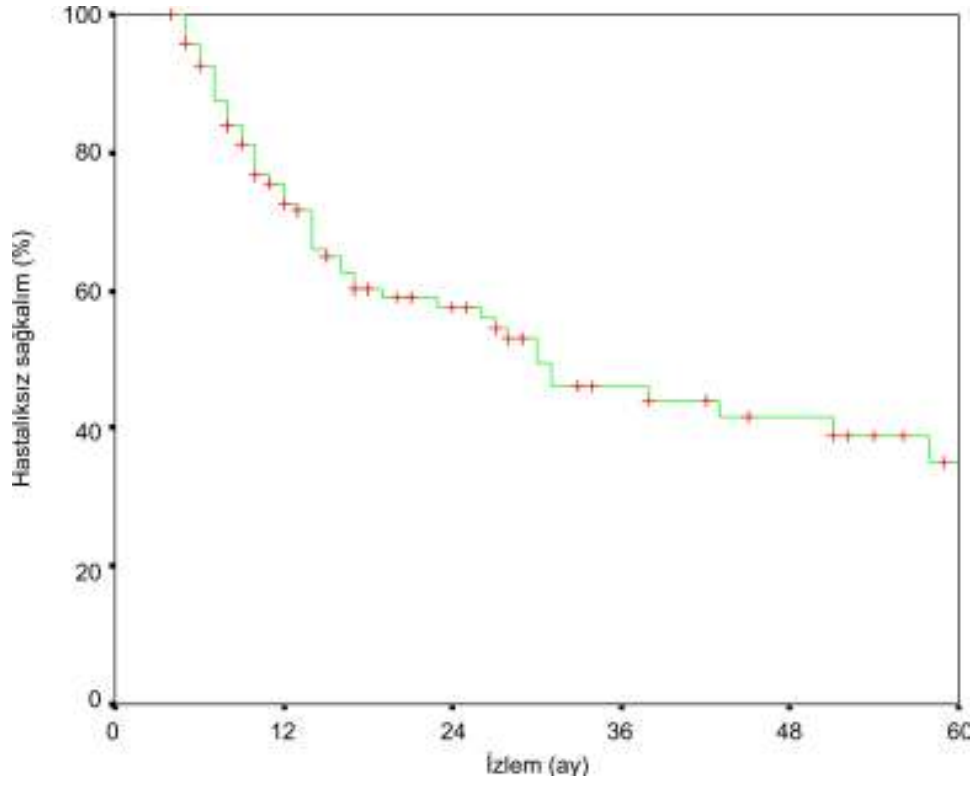
Tablo 9. Sağkalım

	2 Yıllık	5 Yıllık
Genel Sağkalım	%59.3 ± 5.1	%33.8 ± 6.0
Hastalıksız Sağkalım	%57.5 ± 5.0	%34.9 ± 6.6
Lokal ve bölgesel hastalıksız sağkalım	%88.5 ± 3.6	%79.4 ± 5.4
Sistemik Metastazsız Sağkalım	%60.7 ± 4.9	%36.1 ± 7.0

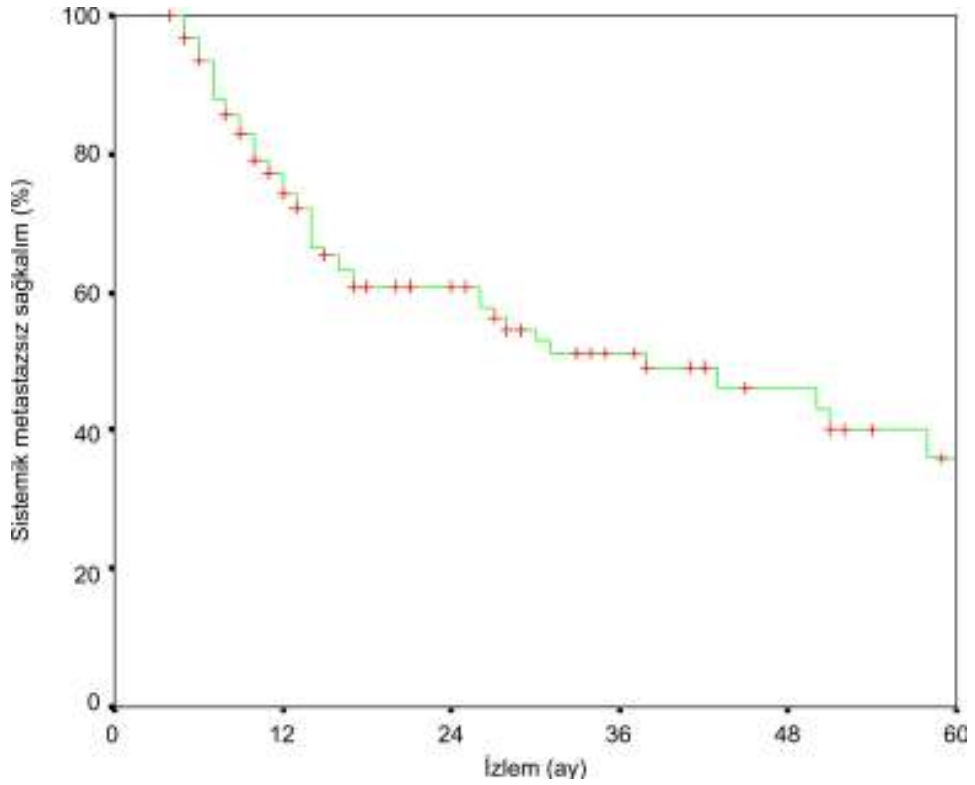
Çizelge 1. Genel sağkalım



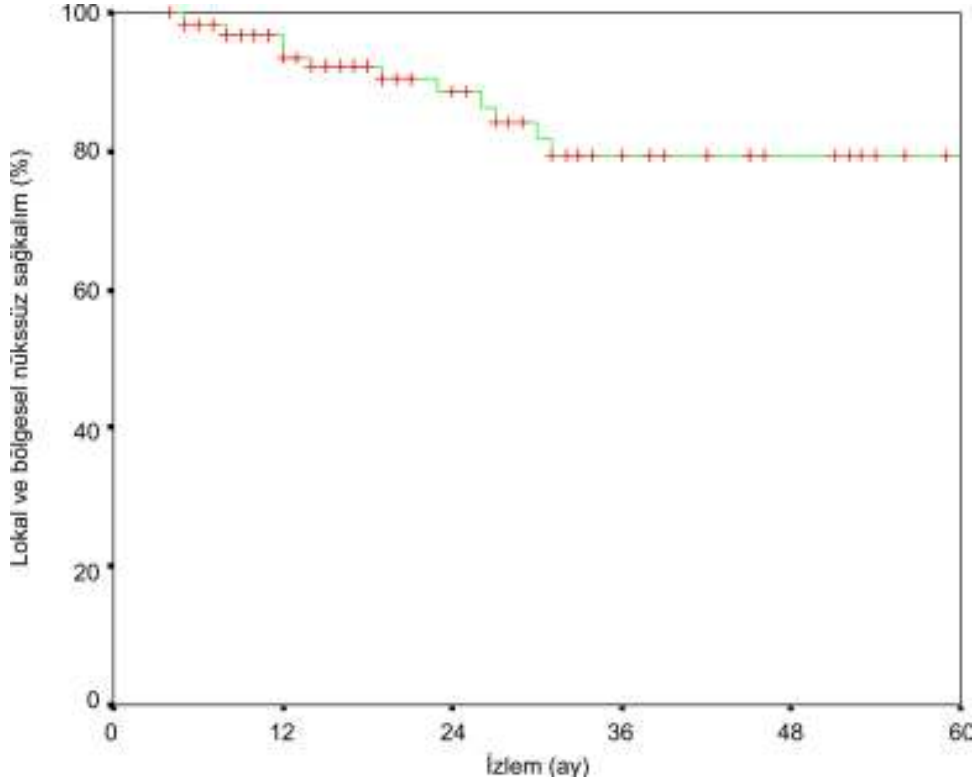
Çizelge 2. Hastalısız sağkalım



Çizelge 3. Sistemik metastazsız sağkalım



Çizelge 4. Lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım



Tüm sağkalım analizleri için hastaların yaşı, cinsiyetleri, performans durumları, serozal invazyon durumu (T), nodal tutulumu (N), hastalık evresi, histopatolojisi, hastalık yerleşimi, cerrahi rezeksiyon türü, metastatik lenf nodu oranı, ve planlanan kemoterapi programını tamamlanması prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

Tek değişkenli analizde genel sağkalım için; yaş grubu (<45 yaş, 45-65 yaş, >65) (p=0.009), genel hastalık evresi (p<0.001), serozal invazyon durumu (p=0.013), lenf nodu metastazı (p=0.003), performans durumu (p<0.001), tümör yerleşimi (p=0.011), rezeksiyon tipi (p=0.045), metastatik lenf nodu oranı (p=0.001), planlanan tedavi programının tamamlanabilmesi (p=0.009) önemli prognostik faktörler idi. Tablo (10)

Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalım için; yaş grubu (<45 yaş, 45-65 yaş, >65) (p=0.01), genel hastalık evresi hastalık evresi, (p<0.001), serozal invazyon durumu (p=0.042), nodal tutulum (p=0.015), performans durumu (p<0.001), tümör yerleşimi (p=0.021), metastatik lenf nodu oranı (p=0.002), planlanan kemoterapi programının tamamlanabilmesi (p=0.018) önemli prognostik faktörler idi. Tablo (10)

Tek değişkenli analizde sistemik metastazsız sağkalım için; yaş grubu (<45 yaş, 45-65 yaş, >65) (p=0.004), genel hastalık evresi (p=0.001), nodal

tutululum ($p=0.012$), performans durumu ($p<0.001$), tümör yerleşimi ($p=0.016$), metastatik lenf nodu oranı ($p=0.027$), planlanan kemoterapi programının tamamlanabilmesi ($p=0.013$) önemli prognostik faktörler idi. Tablo (11)

Tek değişkenli analizde lokal – bölgesel hastalıksız sağkalım için, histopatoloji ($p=0.042$) önemli prognostik olarak saptandı. Tablo (11)

3.2.1 YAŞ

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'i 45 yaş altı, 68'i 45-65 yaş arası, 31'i 65 yaş üzeridir.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, 45 yaş altında %17.3±10.2 ile %17.3±10.2, 45-65 yaş arasında %63.3±6.8 ile %39.8±8.5, 65 yaş üzerinde ise %70.9±8.8 ile %33.5±10.9 olarak bulunmuştur ($p=0.009$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım olasılığı, 45 yaş altında %30.6±12.2 ile %10.2±9.3, 45-65 yaş arasında %56.4±6.7 ile %41.4±8.3, 65 yaş üzerinde ise %74.7±8.4 ile %43.5±12.2 olarak bulunmuştur ($p=0.010$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastalıksız sağkalım olasılığı, 45 yaş altında %30.6±12.2 ile %10.2±9.3, 45-65 yaş arasında %62.2±6.4 ile %39.9±9.7, 65 yaş üzerinde ise %74.7±8.4 ile %48±12.6 olarak bulunmuştur ($p=0.004$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastalıksız sağkalım olasılığı, 45 yaş altında %85.6±9.7 ile %85.6±9.7, 45-65 yaş arasında %83.9±5.6 ile %75.9±6.6, 65 yaş üzerinde ise %93.7±9.6 ile %86.7±8.8 olarak bulunmuştur ($p=0.415$).

3.2.2 CİNSİYET

Çalışmaya dahil edilen hastaların 86'sı erkek, 36'sı kadındı.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, erkeklerde %57.8±6 ile %33.2±6.8, kadınlarda ise %64±9.4 ile %36.2±12.1 olarak bulunmuştur ($p=0.570$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım olasılığı, erkeklerde %54.4±6 ile %31±8.1, kadınlarda ise %66.9±8.8 ile %43.9±12.4 olarak bulunmuştur ($p=0.512$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastalıksız sağkalım olasılığı, erkeklerde %58.6±5.8 ile %31.9±8.8, kadınlarda ise %66.9±8.8 ile %43.9±12.4 olarak bulunmuştur (p=0.687).

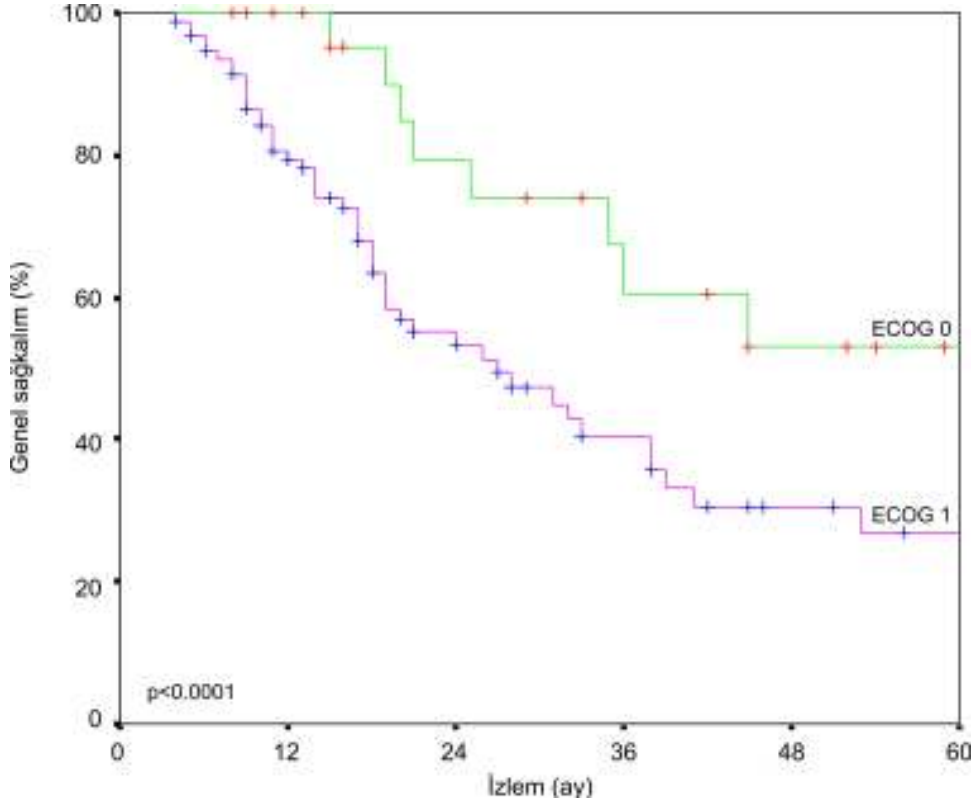
Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastalıksız sağkalım olasılığı, erkeklerde %84.6±4.7 ile %75.5±6.5, kadınlarda ise %100 ile %75.9±6.6 olarak bulunmuştur (p=0.099).

3.2.3 PERFORMANS

Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si ECOG 0, 90'ı ECOG 1'di.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, ECOG 0 olan grupta %87.4±6.9 ile %74.1±10.7, ECOG 1 olan grupta ise %44.2±6.1 ile %21.5±6.1 olarak bulunmuştur (p<0.001). Çizelge 5

Çizelge 5. Performans durumuna göre genel sağkalım



Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, ECOG 0 olan grupta %89.1±5.9 ile %83.2±8, ECOG 1 olan grupta ise %46±6 ile %18.1±7 olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların 2 ve 5 yıllıksistemik hastaliksız sağkalım olasılığı, ECOG 0 olan grupta %89.1±5.9 ile %89.1±5.9, ECOG 1 olan grupta ise %50.3±6 ile %18.2±7.3 olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, ECOG 0 olan grupta %96.3±3.6 ile %89.9±7.1, ECOG 1 olan grupta ise %85.1±5 ile %74.4±7.3 olarak bulunmuştur ($p=0.128$).

3.2.4 SEROZAL İNVAZYON (T EVRESİ)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'nde serozal invazyon saptanmamış, 104'nde saptanmıştı.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, serozal invazyon olmayan grupta %78.1±11.3 ile %58.6±15, serozal invazyon olan grupta ise %55.9±5.6 ile %28.5±6.3 olarak bulunmuştur ($p=0.013$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, serozal invazyon olmayan grupta %82.2±9.3 ile %63.4±13.9, serozal invazyon olan grupta ise %53.4±5.5 ile %28.6±7.7 olarak bulunmuştur ($p=0.042$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastalıksız sağkalım olasılığı, serozal invazyon olmayan grupta %81.7±9.6 ile %63±13.9, serozal invazyon olan grupta ise %57.3±5.4 ile %29.1±8.3 olarak bulunmuştur (p=0.062).

Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastalıksız sağkalım olasılığı, serozal invazyon olmayan grupta lokal yenileme izlenmemiş, serozal invazyon olan grupta ise %86.2±4.3 ile %74.2±6.7 olarak bulunmuştur (p=0.064).

3.2.5 NODAL TUTULUMU (N EVRESİ)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 26'sında lenf nodu tutulumu izlenmemiştir, 49'unda metastatik lenf nodu sayısı 7'nin altında, 32'sinde 7-15 arasında, 12'sinde ise 15'in üzerindedir.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, N0 grubunda %79.4±10 ile %53±12.6, N1 grubunda %55.2±8.4 ile %39±10, N2 grubunda %57.1±10.2 ile %13.7±8.7, N3 grubunda ise %35.2±15.2 ile %17.6±14.6 olarak bulunmuştur (p=0.003).

Hastaların 2 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım olasılığı, N0 grubunda %69.2±9.8 ile %55.5±11.8, N1 grubunda %61.8±7.7 ile %45.9±10, N2 grubunda %60±9.6 ile %11.2±9.6, N3 grubunda ise %28.6±13.8 ile %0 olarak bulunmuştur (p=0.015).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastalıksız sağkalım olasılığı, N0 grubunda %69.2±9.8 ile %60.5±11.8, N1 grubunda %63.5±7.7 ile %43.6±11.1, N2 grubunda %59.2±9.7 ile %14.8±11.9, N3 grubunda ise %38.1±14.7 ile %0 olarak bulunmuştur (p=0.012).

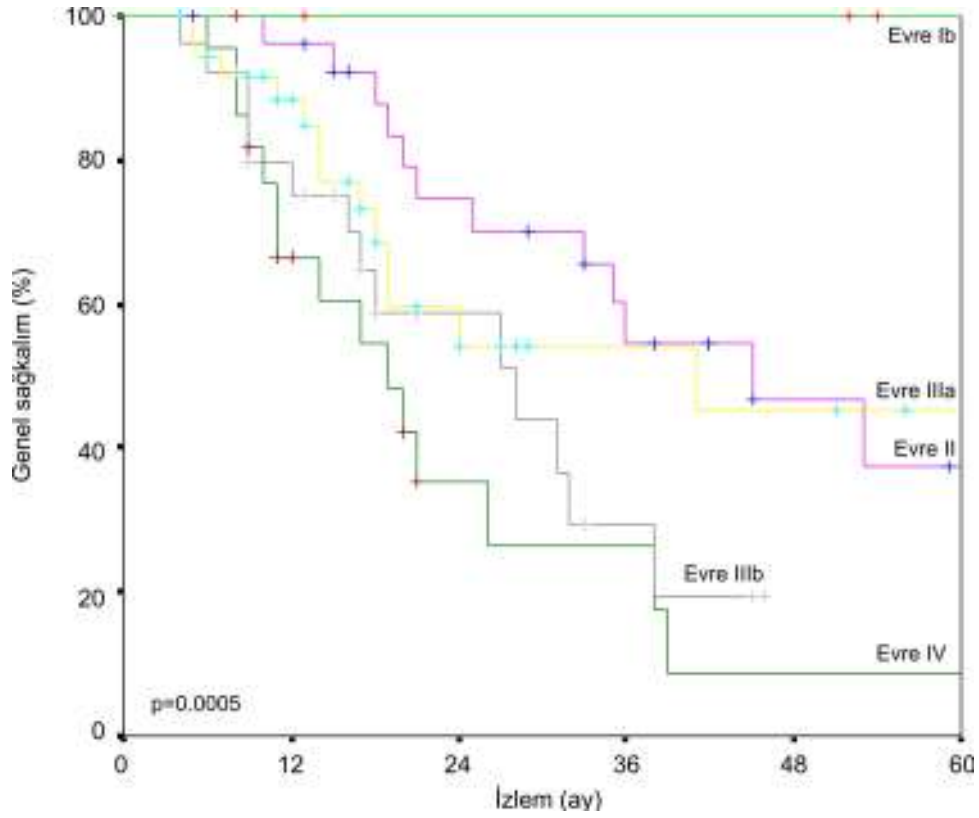
Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastalıksız sağkalım olasılığı, N0 grubunda %95.5±4.4 ile %88.1±8.2, N1 grubunda %92.9±4 ile %86.7±7.1, N2 grubunda %83.1±10 ile %64.7±13.9, N3 grubunda ise %61.1±18.4 ile %61.1±18.4 olarak bulunmuştur (p=0.077).

3.2.6 GENEL HASTALIK EVRESİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların 6'sının genel hastalık evresi Ib, 28'i evre II, 38'i evre IIIa, 26'sı evre IIIb, 22'si evre IV'ü idi.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, evre Ib grubunda tüm hastalar yaşıyordu, evre II'de %74.6±9 ile %37.4±12.6, evre IIIa'da %59.5±9.8 ile %45.1±11.9, evre IIIb'de %58.7±15.2 ile %19.6±11.2, evre IV'te ise %35.3±11.7 ile %8.8±8.2 olarak bulunmuştur (p<0.001). Çizelge 6

Çizelge 6. Genel hastalık evresine göre genel sağkalım



Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, evre Ib grubunda nüks veya metastaz görülmedi, evre II'de %68.2±9.3 ile %40.1±13, evre IIIa'da %64±9 ile %56.9±10.5, evre IIIb'de %55.4±12.3 ile %18.5±11.4, evre IV'te ise %23.9±10.1 ile %0 olarak bulunmuştur (p<0.001).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastaliksız sağkalım olasılığı, evre Ib grubunda metastaz görülmedi, evre II'de %68.1±9.3 ile %43.4±13.6, evre IIIa'da %64±9 ile %51.2±13.5, evre IIIb'de %64.6±10.3 ile %27.7±12.9, evre IV'te ise %31.5±11.2 ile %0 olarak bulunmuştur (p=0.001).

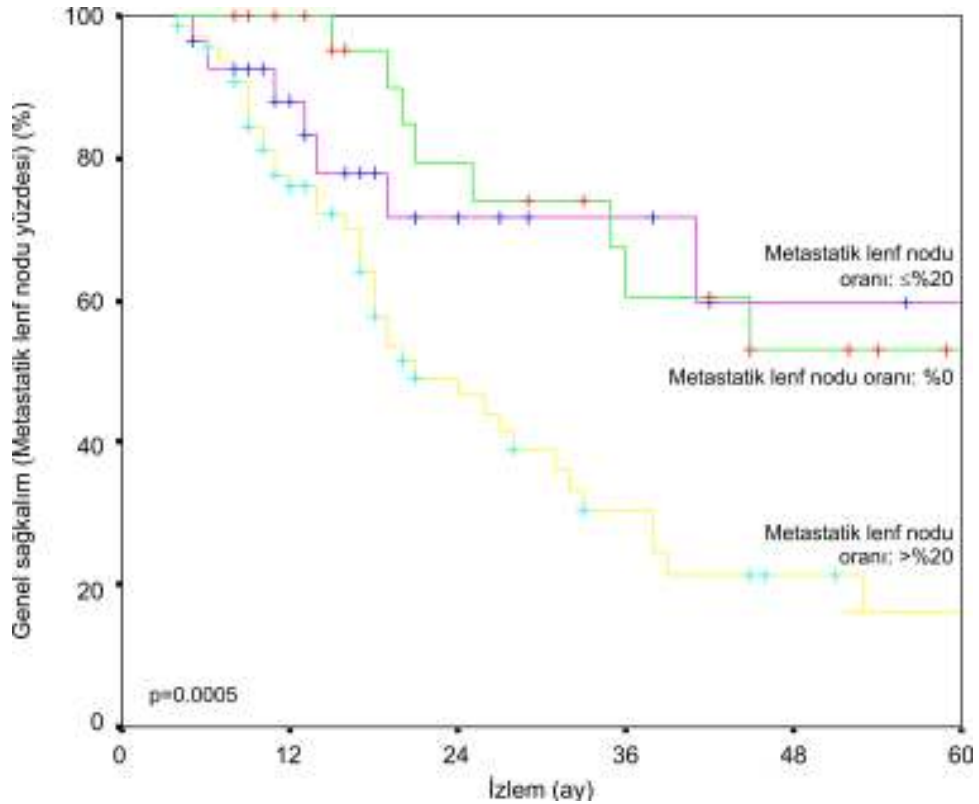
Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, evre Ib grubunda nüks görülmedi, evre II'de %96±3.9 ile %89.6±7.2, evre IIIa'da %93.5±4.5 ile %83.1±10.6, evre IIIb'de %82.6±12 ile %59±16.5, evre IV'te ise %68.7±12.4 ile %68.7±12.4 olarak bulunmuştur (p=0.060).

3.2.7 METASTATİK LENF NODU ORANI

Çalışmaya dahil edilen hastaların 26'sında lenf nodu tutulumu olmadığından 1.gruba ayrıldı, ikinci gruptaki 27 hastanın metastatik lenf nodu oranı %20'nin altında, 66 hastanın ise %20 ve üzerinde idi.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, 1. grubun %79.4±10 ile %53±12.6, 2.grubun %71.5±10.2 ile %59.5±13.8, 3. grubun ise %49.2±7 ile %16±6.8 olarak bulunmuştur (p=0.001). Çizelge 7.

Çizelge 7. Metastatik lenf nodu oranına göre genel sağkalım



Hastaların 2 ve 5 yıllık hastalısız sağkalım olasılığı, 1. grubun %69.2±9.8 ile %55.5±11.8, 2.grubun %67.4±9.6 ile %59.9±11.1, 3. grubun ise %47.2±7.4 ile %13.5±7.5 olarak bulunmuştur (p=0.002).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastaliksız sağkalım olasılığı, 1. grubun %69.2±9.8 ile %60.5±11.8, 2.grubun %67.2±9.7 ile %50.4±16.3, 3. grubun ise %54.2±7 ile %15.2±8.3 olarak bulunmuştur (p=0.027).

Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, 1. grubun %95.5±4.4 ile %88.1±8.2, 2.grubun %91.2±6 ile %81.7±11, 3. grubun ise %82.3±6.8 ile %71.6±9.2 olarak bulunmuştur (p=0.398).

3.2.8 HİSTOPATOLOJİK TİP

Çalışmaya dahil edilen hastaların 71'i Lauren Sınıflandırma Sistemine göre intestinal tip, 33'ü diffüz tip, 18'i ise sınıflandırılmamış adenokarsinomaydı.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, intestinal tipte %62.1±6.7 ile %32.5±8.8, diffüz tipte %57.5±9.8 ile %34.2±10.9, sınıflandırılmamış adenokarsinomalarda ise %53±14 ile %31.8±14.3 olarak bulunmuştur (p=0.522).

Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, intestinal tipte %63.3±6.3 ile %38.2±9.8, diffüz tipte %55.6±9.5 ile %28.5±11.6, sınıflandırılmamış adenokarsinomalarda ise %34.5±14.7 ile %34.5±14.7 olarak bulunmuştur (p=0.536).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik metastazsız sağkalım olasılığı, intestinal tipte %63±6.4 ile %42.9±9.4, diffüz tipte %62.8±9.1 ile %32.7±12.8, sınıflandırılmamış adenokarsinomalarda ise %46±14.4 ile %23±13.6 olarak bulunmuştur (p=0.302).

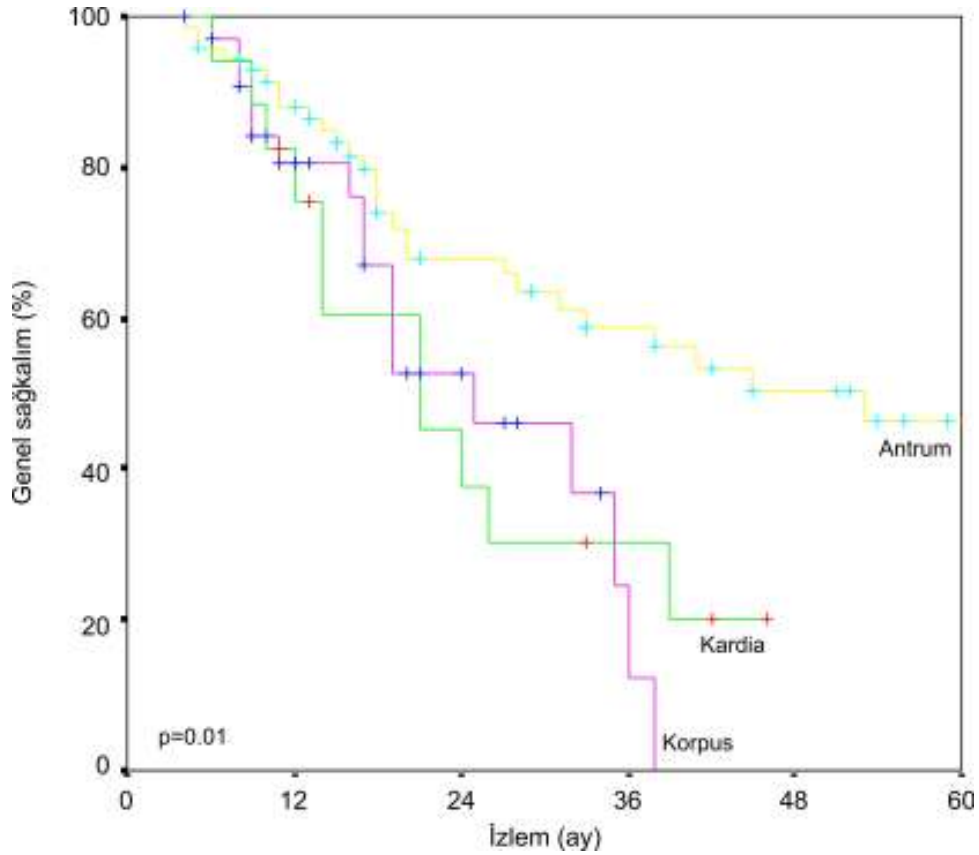
Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, intestinal tipte %94.8±2.9 ile %86.8±6.1, diffüz tipte %91.2±6 ile %62.4±11.5, sınıflandırılmamış adenokarsinomalarda ise %83.3±15.2 ile %83.3±15.2 olarak bulunmuştur (p=0.042).

3.2.9 TÜMÖR YERLEŞİMİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların 17'sinde tümör midenin 1/3 proksimalinde, 34 tanesinde 1/3 orta kısmında, 71'inde ise 1/3 distal yerleşimliydi.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, proksimal yerleşimli olanlarda 37.7 ± 13.1 ile 20.1 ± 11.7 , orta kısımda yer alanlarda 52.8 ± 10.3 ile 0 , distal yerleşimli olanlarda ise 67.9 ± 6.2 ile 46.5 ± 7.8 olarak bulunmuştur ($p=0.011$). Çizelge 8.

Çizelge 8. Tümör yerleşimine göre genel sağkalım



Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, proksimal yerleşimli olanlarda 27.7 ± 13.1 ile 13.9 ± 11.8 , orta kısımda yer alanlarda 49.5 ± 10.4 ile 16.5 ± 13.9 , distal yerleşimli olanlarda ise 66.6 ± 6.1 ile 43.7 ± 8.1 olarak bulunmuştur ($p=0.021$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastaliksız sağkalım olasılığı, proksimal yerleşimli olanlarda 35.9 ± 13.7 ile 13.4 ± 11.5 , orta kısımda yer alanlarda 49.5 ± 10.4 ile 33 ± 15.2 , distal yerleşimli olanlarda ise 70 ± 5.8 ile 44.8 ± 8.6 olarak bulunmuştur ($p=0.016$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, proksimal yerleşimli olanlarda %94.1±5.7 ile %82.4±12.1, orta kısımda yer alanlarda %87±7.1 ile %69.6±16.6, distal yerleşimli olanlarda ise %90.6±14.2 ile %81.3±6.3 olarak bulunmuştur (p=0.791).

3.2.10 KALINTI HASTALIK DURUMU (R)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 110'unda operasyon sonrası makroskopik veya mikroskopik kalıntı hastalık bildirilmemiş, 12 hastada ise makroskopik veya mikroskopik kalıntı hastalık saptanmıştı.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, kalıntı hastalık olmayan grupta %63.4±5.2 ile %35.5±6.4, kalıntı hastalık olan grupta ise %14.3±13.1 ile %14.3±13.1 olarak bulunmuştur (p=0.045).

Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, kalıntı hastalık olmayan grupta %59.7±5.2 ile %35.6±6.9, kalıntı hastalık olan grupta ise %29.2±21.8 ile %29.2±21.8 olarak bulunmuştur (p=0.151).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastaliksız sağkalım olasılığı, kalıntı hastalık olmayan grupta %62.6±5 ile %36.4±7.3, kalıntı hastalık olan grupta ise %28.1±22 ile %28.1±22 olarak bulunmuştur (p=0.438).

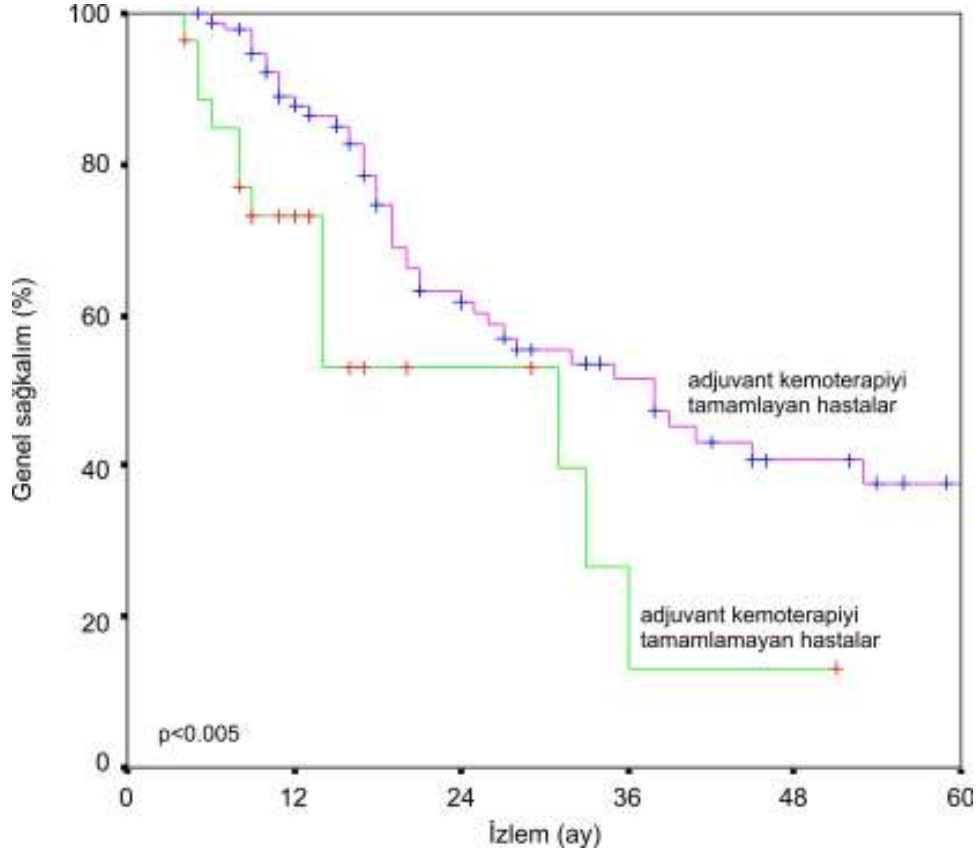
Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, kalıntı hastalık olmayan grupta %89.4±3.7 ile %80±5.6, kalıntı hastalık olan grupta ise %83.3±10.8 ile %83.3±10.8 olarak bulunmuştur (p=0.183).

3.2.11 KEMOTERAPİ PROGRAMININ TAMAMLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların 95'inde planlan kemoterapi programı tamamlanmış, 27'sinde ise tamamlanamamıştı.

Hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılığı, kemoterapi programının tamamlandığı grupta %61.7±5.6 ile %37.6±6.7, tamamlanamadığı grupta ise %53.1±11.7 ile %13.3±11.9 olarak bulunmuştur (p=0.009). Çizelge 9.

Çizelge 9. Kemoterapi programının tamamlanmasına göre genel sağkalım



Hastaların 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı, kemoterapi programının tamamlandığı grupta 60.2 ± 5.5 ile 38.1 ± 7.3 , tamamlanamadığı grupta ise 48.1 ± 11.8 ile 18 ± 14.5 olarak bulunmuştur ($p=0.018$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık sistemik hastaliksız sağkalım olasılığı, kemoterapi programının tamamlandığı grupta 64.3 ± 5.3 ile 35 ± 7.8 , tamamlanamadığı grupta ise 46 ± 12 ile 17.3 ± 13.9 olarak bulunmuştur ($p=0.013$).

Hastaların 2 ve 5 yıllık lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım olasılığı, kemoterapi programının tamamlandığı grupta 89.7 ± 3.9 ile 79.2 ± 6 , tamamlanamadığı grupta ise 84.9 ± 8.4 ile 84.9 ± 8.4 olarak bulunmuştur ($p=0.473$).

Tablo 10. Tek değişkenli analizler için genel ve hastalısız sağkalım tablosu

	Hastalısız sağkalım			Genel sağkalım		
	2 Yıllık	5 Yıllık	p - değeri	2 Yıllık	5 Yıllık	p - değeri
Yaş grubu						
45 yaş altı	30.6 ± 12.2	10.2 ± 9.3	0.010	17.3 ± 10.2	17.3 ± 10.2	0.009
45-65 yaş arası	56.4 ± 6.7	41.4 ± 8.3		63.3 ± 6.8	39.8 ± 8.5	
65 yaş üstü	74.7 ± 8.4	43.5 ± 12.2		70.9 ± 8.8	33.5 ± 10.9	
Cinsiyet						
Erkek	54.4 ± 6	31 ± 8.1	0.512	57.8 ± 6	33.2 ± 6.8	0.570
Kadın	66.9 ± 8.8	43.9 ± 12.4		64 ± 9.4	36.2 ± 12.1	
Performans						
0	89.1 ± 5.9	83.2 ± 8	<0.001	87.4 ± 6.9	74.1 ± 10.7	<0.001
1	46 ± 6	18.1 ± 7		44.2 ± 6.1	21.2 ± 6.1	
İnvazyon (T)						
Serozal inv (-)	82.2 ± 9.3	63.4 ± 13.9	0.042	78.1 ± 11.3	58.6 ± 15	0.013
Serozal inv (+)	53.4 ± 5.5	28.6 ± 7.7		55.9 ± 5.6	28.5 ± 6.3	
Nodal durum (N)						
0	69.2 ± 9.8	55.5 ± 11.8	0.015	79.4 ± 10	53 ± 12.6	0.003
1	61.8 ± 7.7	45.9 ± 10		55.2 ± 8.4	39 ± 10	
2	60 ± 9.6	11.2 ± 9.6		57.1 ± 10.2	13.7 ± 8.7	
3	28.6 ± 13.8	0		35.2 ± 15.2	17.6 ± 14.6	
Evre						
2	68.1 ± 9.3	43.4 ± 13.6	0.001	68.2 ± 9.3	40.1 ± 13	<0.001
3a	64 ± 9	51.2 ± 13.5		64 ± 9	56.9 ± 10.5	
3b	64.6 ± 10.3	27.7 ± 12.9		55.4 ± 12.3	18.5 ± 11.4	
4	31.5 ± 11.2	0		23.9 ± 10.1	0	
Histopatoloji						
Adenokarsinoma	34.5 ± 14.7	34.5 ± 14.7	0.536	53 ± 14	31.8 ± 14.3	0.522
İntestinal	63.3 ± 6.3	38.2 ± 9.8		62.1 ± 6.7	32.5 ± 8.8	
Diffüz	55.6 ± 9.5	28.5 ± 11.6		57.5 ± 9.8	34.2 ± 10.9	
Lokalizasyon						
Kardiya	27.7 ± 13.1	13.9 ± 11.8	0.021	37.7 ± 13.1	20.1 ± 11.7	0.011
Korpus	49.5 ± 10.4	16.5 ± 13.9		52.8 ± 10.3	0	
Antrum	66.6 ± 6.1	43.7 ± 8.1		67.9 ± 6.2	46.5 ± 7.8	
Rezeksiyon						
R 0	59.7 ± 5.2	35.6 ± 6.9	0.151	63.4 ± 5.2	35.5 ± 6.4	0.045
R 1 / 2	29.2 ± 21.8	29.2 ± 21.8		14.3 ± 13.1	14.3 ± 13.1	
Metastatik L N oranı						
0	69.2 ± 9.8	55.5 ± 11.8	0.002	74.9 ± 10	53 ± 12.6	0.001
0.2 altında	67.4 ± 9.6	59.9 ± 11.1		71.5 ± 10.2	59.5 ± 13.8	
0.2 ve üzeri	47.2 ± 7.4	13.5 ± 7.5		49.2 ± 7	16 ± 6.8	
Kemoterapi						
Eksik	48.1 ± 11.8	18 ± 14.5	0.018	53.1 ± 11.7	13.3 ± 11.9	0.009
Tamamlanan	60.2 ± 5.5	38.1 ± 7.3		61.7 ± 5.6	37.6 ± 6.7	

Tablo 11. Tek değişkenli analizler için lokal - bölgesel ve sistemik metastazsız sağkalım tablosu

	Lokal bölgesel hastaliksız yaşam			Sistemik metastazsız yaşam		
	2 Yıllık	5 Yıllık	p - değeri	2 Yıllık	5 Yıllık	p - değeri
Yaş grubu						
45 yaş altı	85.6 ± 9.7	85.6 ± 9.7	0.415	30.6 ± 12.2	10.2 ± 9.3	0.004
45-65 yaş arası	83.9 ± 5.6	75.9 ± 6.6		62.2 ± 6.4	39.9 ± 9.7	
65 yaş üstü	93.7 ± 9.6	86.7 ± 8.8		74.7 ± 8.4	48 ± 12.6	
Cinsiyet						
Erkek	85.6 ± 4.7	75.4 ± 6.5	0.099	58.6 ± 5.8	31.9 ± 8.8	0.687
Kadın	100	75.9 ± 6.6		66.9 ± 8.8	43.9 ± 12.4	
Performans						
0	96.3 ± 3.6	89.7 ± 7.1	0.128	89.1 ± 5.9	89.1 ± 5.9	<0.001
1	85.1 ± 5	74.4 ± 7.3		50.3 ± 5.9	18.2 ± 7.3	
İnvazyon (T)						
Serozal inv (-)	100	100	0.064	81.7 ± 9.6	63 ± 13.9	0.062
Serozal inv (+)	86.2 ± 4.3	74.2 ± 6.7		57.3 ± 5.4	29.1 ± 8.3	
Nodal durum (N)						
0	95.5 ± 4.4	88.1 ± 8.2	0.077	69.2 ± 9.8	60.5 ± 11.8	0.012
1	92.9 ± 4	86.7 ± 7.1		63.5 ± 7.7	43.6 ± 11.1	
2	83.1 ± 10	64.7 ± 13.9		59.2 ± 9.7	14.8 ± 11.9	
3	61.1 ± 18.4	61.1 ± 18.4		38.1 ± 14.7	0	
Evre						
2	96 ± 3.9	89.6 ± 7.2	0.060	68.1 ± 9.3	43.4 ± 13.6	0.001
3a	93.5 ± 4.5	83.1 ± 10.6		64 ± 9	51.2 ± 13.5	
3b	82.6 ± 12	59 ± 16.5		64.6 ± 10.3	27.7 ± 12.9	
4	68.7 ± 12.4	68.7 ± 12.4		31.5 ± 11.2	0	
Histopatoloji						
Adenokarsinoma	83.3 ± 15.2	83.3 ± 15.2	0.042	46 ± 14.4	23 ± 13.6	0.302
İntestinal	94.8 ± 2.9	86.8 ± 6.1		63 ± 6.4	42.9 ± 9.4	
Diffüz	91.2 ± 6	62.4 ± 11.5		62.8 ± 9.1	32.7 ± 12.8	
Lokalizasyon						
Kardiya	94.1 ± 5.7	82.4 ± 12.1	0.791	35.9 ± 13.7	13.4 ± 11.5	0.016
Korpus	87 ± 7.1	69.6 ± 16.6		49.5 ± 10.4	33 ± 15.2	
Antrum	90.6 ± 14.2	81.3 ± 6.3		70 ± 5.8	44.8 ± 8.6	
Rezeksiyon						
R 0	89.3 ± 3.7	80 ± 5.6	0.183	62.6 ± 5	36.4 ± 7.3	0.438
R 1 / 2	83.3 ± 10.8	83.3 ± 10.8		28.1 ± 22	28.1 ± 22	
Metastatik L N oranı						
0	95.5 ± 4.4	88.1 ± 8.2	0.398	69.2 ± 9.8	60.5 ± 11.8	0.027
0.2 altında	91.2 ± 6	81.7 ± 11.3		67.2 ± 9.7	50.4 ± 16.3	
0.2 ve üzeri	82.3 ± 6.8	71.6 ± 9.2		54.2 ± 7	15.2 ± 8.3	
Kemoterapi						
Eksik	84.9 ± 8.4	84.9 ± 8.4	0.473	46 ± 12	17.3 ± 13.9	0.013
Tamamlanan	89.7 ± 3.9	79.2 ± 6		64.3 ± 5.3	35 ± 7.8	

3.3 Çok değişkenli sağkalım analizleri

Çoklu değişkenli sağkalım analizine prognostik faktör olarak yaş grubu, cinsiyet, ECOG, tümör lokalizasyonu, histopatoloji, serozal tutulum, N evresi, metastatik lenf nodu oranı, rezeksiyon şekli, kemoterapi programının tamamlanması dahil edildi. (Tablo 12)

	Genel yaşam olasılığı <i>P</i>	Hastaliksız yaşam <i>P</i>	Lokal ve bölgesel nüksüz yaşam <i>P</i>	Uzak metastazsız yaşam <i>P</i>
Cinsiyet	0.401	0.437	0.152	0.677
Yaş grubu	0.818	0.107	0.978	0.042
Performans (ECOG)	<0.0001	<0.0001	0.057	<0.0001
Tümör lokalizasyonu	0.268	0.112	0.898	0.185
Histopatoloji	0.098	0.230	0.030	0.639
Serozal tutulum	0.040	0.029	0.976	0.058
N evresi	0.707	0.962	0.771	0.650
Metastatik lenf nodu oranı	0.134	0.700	0.867	0.890
Cerrahi Rezeksiyon şekli	0.526	0.740	0.232	0.358
Kemoterapi programının tamamlanması	0.068	0.055	0.350	0.089

Çoklu değişkenli sağkalım analizde performans durumu ($p<0.0001$) ve serozal tutulum ($p=0.040$) genel sağkalım üzerine anlamlı bulundu.

Çoklu değişkenli sağkalım analizde performans durumu ($p<0.0001$) ve serozal tutulum ($p=0.029$) hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı bulundu.

Çoklu değişkenli sağkalım analizde histopatolojik tür ($p=0.030$) lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı bulundu.

Çoklu değişkenli sağkalım analizde performans durumu ($p<0.0001$) ve yaş grubu ($p=0.042$) sistemik metastazsız sağkalım üzerine anlamlı bulundu.

3.4.1 Lokal – bölgesel nüks:

Hastalığın mide yatağında, operasyonun anastomoz hattında, D1 ve D2 lenf nodu alanında yenilemesi lokal – bölgesel nüks olarak değerlendirildi. Toplam 14 hastada (%11.6) lokal - bölgesel nüks görüldü. Lokal nükse kadar geçen süre %95 güvenilirlik aralığında hesaplanamamıştır. Lokal nüks olan 13 hastada lokal nüksten

ortalama 5.2 ay sonra ölüm olduğu saptandı. Hastalardan birine tanıdan 12 ay sonra lokal nüks nedeni ile kemoterapi uygulanmaktadır.

3.4.2 Sistemik metastaz:

Hastalığın periton, uzak lenfatik alanlar ve abdomen dışı nüksü sistemik yenileme olarak değerlendirildi. Toplam 52 (%42.6) hastada sistemik metastaz görüldü. Sistemik metastaz 17 hastada pulmoner, 16 hasta hepatik, 4 hastada beyin metastazı, 3 hasta iskelet sisteminde görülürken 12 hastada peritoneal metastaz gelişti. Peritoneal nüks gelişen 2 hastada umbilikal lenf nodu tutulumu vardı (Sister Mary Joseph nodülü) ve hastaların biri umbilikal kitle nedeni ile polikliniğe başvurmuştu. Sistemik metastaza kadar geçen süre %95 güvenilirlik aralığında medyan 38 aydı, 46 hastada metastazdan ortalama 4.8 ay sonra ölüm görüldü. Altı hasta metastaz sonrası ortalama 10.8 ayda izlenmiştir.

3.4.3 Hastaliksız sağkalım:

Tanı sonrası lokal – bölgesel veya sistemik olaya kadar geçen süre hastaliksız sağ kalım olarak değerlendirildi. Elli iki hastada (% 42.6) nükse kadar geçen süre %95 güvenilirlik aralığında medyan 30 ay, bu hastalarda metastazdan sonra ortalama 5.8 ayda ölüm görüldü. Onbir hastada lokal – bölgesel yenileme sistemik yenileme ile birlikte saptandı.

3.5 Toksikite: Erken ve geç yan etkilerden RTOG yan etki derecelendirme sistemine göre grade III ve IV olanlar değerlendirildi. Erken dönemde 32 hastada grade III (%26.2), 2 hastada grade IV (%1.6) olmak üzere hastaların 34 tanesinde ciddi gastrointestinal sisteme ait yan etki saptanmıştır. Erken dönemde 9 hastada grade III (%7.4), 4 hastada grade IV (%3.2) olmak üzere hastaların 13 'ünde ciddi hematolojik yan etki saptanmıştır. Hastalardan 3'ü tedavi toksitesi nedeni ile kaybedilmiştir. Geç yan etkiler 3 hastada tespit edilmiştir. Hastaların 2 tanesinde lomber vertebra fraktürü, 1 hastada kolon perforasyonu gelişmiştir. Kolon perforasyonu 25nci ayda, lomber vertebra fraktürleri 29 ve 37nci ayda gelişmiştir.

4. TARTIŞMA

Mide kanseri erken evrede tanı konulduğunda kür şansı yüksek olan bir malignitedir. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri gibi batı toplumlarında insidansında giderek azalma görülmektedir. Mide kanseri insidansının daha yüksek olduğu Japonya ve Güney Kore gibi Uzak Doğu Ülkelerinde ise tarama programları ile erken dönemde tanı konulmaya çalışılmaktadır. Buna rağmen tüm dünyada beşinci sıklıkta görülen malign hastalık olup, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır³. Batı ülkelerinde mide kanserinin görülme sıklığında azalma, hastalığın etiolojisindeki çevresel etkenlerin azalmasına bağlanmaktadır. Helikobacter Piloni enfeksiyonunun tanı ve tedavisindeki gelişmeler, tütün kullanım alışkanlığındaki azalma, besinlerin saklanması geleneksel yöntemlerin daha az kullanılması ve buzdolabı kullanımının giderek yaygınlaşması ile açıklanabilir. Hastalığın görülmesindeki azalma nispeten daha iyi gidişli olan antrum kaynaklı kanserlerde olmaktadır. Kardiya yerleşimli tümörlerde görülen oransal artış distal yerleşimli tümörlerin azalması ile açıklanmaktadır. Dolayısı ile önlenebilir çevresel etmenlerin daha çok distal yerleşimli, genetik faktörlerin ise proksimal yerleşimli tümörlerde etkili olduğu düşünülebilir.

Son yıllarda mide kanserlerinin tanı ve tedavisinde görülen tüm gelişmelere rağmen, halen tüm dünyada mortalitesini koruyan önemli bir sağlık sorunudur. Ortalama sağkalım değerinin düşük olması hastalara genellikle lokal ve bölgesel ileri evre ya da sistemik hastalık aşamasında tanı konulması ile ilişkilidir. Japonya gibi hastalığın görülme sıklığının fazla olduğu ülkelerde uygulanan tarama programları, Batı ülkelerinde insidansın daha düşük olması, sağlık harcamalarına getireceği ek maliyet, sağlayacağı kazanç gibi sebeplerle yaygınlaşmamıştır.

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı 70'li yıllarda tanı konulan hastalarda %15.9 iken, 1999 - 2005 yılları arasında tanı konulan hastalarda %26.5 olarak bildirilmiştir. Lokal hastalık varlığında %62.5 olarak bildirilen 5 yıllık genel sağkalım, bölgesel hastalık varlığında %26.6'ya, sistemik hastalık varlığında ise %3.4'e düşmektedir⁵⁰.

Mide kanseri erken evre hastalık döneminde tanı konulabildiğinde kür sağlama şansının fazla olduğu, hastalığın ilerlemesi ile birlikte kür olasılığının belirgin olarak azaldığı bir hastalıktır. Bölgesel hastalık için sadece tam cerrahi rezeksiyon yeterli olabilirken, lokal ve bölgesel olarak ileri evre hastalıkta cerrahi sonrası adjuvant radyoterapi ve kemoterapi uygulanması gerekmektedir. İngiliz Mide Kanseri Grubunun randomize çalışmasında³⁶ mide kanserli hastalar yalnız cerrahi, cerrahi ardından radyoterapi ve cerrahi ardından mitomisin, adriamisin ve 5-FU kemoterapisi kollarına randomize edilmiş, kollar arasında genel sağkalım üstünlüğü gösterilememesine karşın cerrahi ardından radyoterapi uygulanan kolda lokal nüks oranı %10 iken, yalnız cerrahi uygulanan kolunda %10 olarak bulunmuştur. Adjuvan tedavinin genel sağkalım üzerine anlamlı etkisinin saptandığı çalışmalarda biri de Mayo klinikten bildirilen 62 hastanın cerrahi ve cerrahi ardından eşzamanlı 5-FU kemoterapisi kollarına randomize edildiği çalışmadır. Yalnız cerrahi uygulanan kolda 5 yıllık genel sağ kalım oranı %4 iken, adjuvan tedavi uygulanan kolda bu oran %27 olarak saptanmıştır.

İntergrup 0116 çalışması⁴ mide kanserlerinde adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymada önemli yere sahip olan randomize bir çalışmadır. Çoğunluğu lokal ve bölgesel olarak ileri evre 556 hastanın %66'da serozal tutulum, %85'de lenf nodu tutulumu vardır. Bu hasta grubunda yalnızca cerrahi uygulanan kolda 3 yıllık genel sağkalım oranı %41, adjuvan kemoradyoterapi kolunda %50 olarak bildirilmiştir (p=0.005). Medyan sağkalım sadece cerrahi uygulanan kolda 27 ay, kemoradyoterapi kolunda 36 ay olarak bulunmuştur (p=0.005). Lokal ve bölgesel nüks oranı ise %29'dan %19'a düşmüştür. Park ve arkadaşlarının 290 hastaya adjuvan kemoradyoterapi uygulaması sonrası 5 yıllık genel sağkalım %60 olarak bildirilmiştir⁵. Literatürde çalışmamızdan farklı olarak erken evrede olan hastaların oranı tarama programlarının yapıldığı uzak doğu ülkelerinde ve batı kaynaklı hasta serilerinde %30 ile %50'nin üzerine çıkmaktadır⁵⁻²²⁻⁵⁰⁻⁵¹. Çalışmamızda 2 yıllık sağkalım %59.3 ve 5 yıllık sağkalım %33.8 olarak bulunmuştur. Genel hastalık evresine göre 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla Evre II hastalarda %74.6 ve %37.4 , Evre IIIa hastalarda 54.1ve %45.1, Evre IIIb hastalarda %58.7ve %19.6, Evre IV hastalarda ise %34.9ve %8.7olarak bulunmuştur (p<0.001). İleri evrelerde hastaların tanı anından itibaren multi-disipliner değerlendirme ile tedavisinin planlanması, potansiyel olarak kür şansı olan hastalarda kombine tedavi uygulaması,

küratif cerrahi rezeksiyon sonrası bu hastaların sağkalım olasılığını arttıracaktır. Bu nedenle disiplinler arası uyum ve koordinasyonun mide kanserli hastaların tedavisinde önemi büyüktür.

Literatürde mide kanserinde sağkalım süresini etkileyen değişik prognostik faktörler bildirilmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde adjuvan radyoterapi uygulanmış olan mide kanserli hastalarda cinsiyet, yaş, performans durumu serozal invazyon durumu, lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranı, genel hastalık evresi, histopatolojik tür, tümör yerleşimi, operasyon sonrası kalıntı hastalık durumunun genel sağkalım, hastalısız sağkalım, sistemik hastalısız sağkalım, yerel – bölgesel hastalısız sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık her iki cinsiyet için de Batı dünyasına benzer şekilde 70'li yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalığın sık görüldüğü Uzak Doğu Ülkelerinde ise daha genç nüfusta görülmektedir. Genç yaştaki hastalardaki hastalığın etiolojisinde genetik, diğerlerinde çevresel nedenlerin ağırlık kazandığı düşünülebilir. Genç hasta grubunda hastalık daha kötü gidişli olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklıkla 7nci dekatta, Güney Kore'de 5. dekatta, Avrupa'da 6. dekatta görülmektedir. Çalışmamızda hastaların medyan yaşı 58 idi. Hastaların 6'sı 35 yaş ve altında 5'i 75 yaş ve üzerinde tanı almıştı. Hastalığın ülkemizde görülme yaşı Avrupa ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil hastalar arasında erkeklerin oranı %70.5 kadınların oranı %29.5 olup literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet oranı daha yüksektir. Güney Kore'de⁵ erkek hastaların oranı %63, Avrupa'da⁴⁸ %64 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999–2005 yılları arasında yayınlanan kanser istatistiklerinde genel sağkalımda kadınların lehine sağ kalımda anlamlı bir fark saptanmıştır⁵⁰. Çalışmamızda ise cinsiyetin genel sağkalım, hastalısız sağkalım, sistemik hastalısız sağkalım ve lokal-bölgesel hastalısız sağkalım üzerine anlamlı herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

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

Literatürde diffüz adenokarsinomların oranı çalışmamızdaki hasta grubundan daha yüksek, intestinal adenokarsinomaların oranı daha düşük olarak gözlenmektedir. Diffüz adenokarsinomalar %50 – 59, intestinal adenokarsinoma %36- 45 oranında olduğu bildirilmektedir⁴⁻⁵. Çalışmamızda Lauren sınıflandırmasına göre intestinal adenokarsinomalar %58, diffüz adenokarsinomalar %27, sınıflandırılmamış adenokarsinomalar %15 olarak bulunmuştur. Değişik merkezlerde yapılan değerlendirmelerde sınıflandırılmamış adenokarsinoma olarak bildirilen olguların bir bölümünün intestinal, bir bölümünün diffüz tip olduğu düşünülebilir. Diffüz tip hastalıklı sağkalım tahminleri için yaş, tümör yerleşimi, serozal invazyon ve lenf nodu metastazı gibi önemli prognostik faktörlerle birlikte kötü prognostik faktör olarak değerlendirmeye alınmaktadır^B. Genel sağkalıma etkisi ise çeşitli çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır⁵¹⁻⁵². Çalışmamızın sağkalım analizlerinde histopatolojik tipin genel sağkalım, hastalıklı sağkalım ve sistemik hastalıklı sağkalım üzerine etkisi anlamlı değilken, lokal ve bölgesel hastalık üzerine sınırdaki anlamı etkisi mevcuttu. İntestinal tip bez yapılarına benzer tubüler formlar oluşturan hücresel bağlanmanın hücrelerle, buna karşın diffüz tip hücresel bağların zayıf olduğu küçük hücrelerle karakterize olduğundan diffüz tipte submukozal yayılımın geniş, metastazın erken olacağı düşünülmektedir. İntestinal tip yüksek riskli coğrafi bölgelerde ve distal midede sık görülürken, diffüz tip gençlerde, kadın hastalarda ve sıklıkla genetik faktörlerin öne çıktığı hasta gruplarında görülmektedir⁵³. Operasyon materyalinin değerlendirilmesinde histopatolojik tip ve grade konusunda önem kazanmaktadır. Diffüz tip literatürde daha kötü prognoz ile ilişkilendirse de Archie ve ark'ın⁵² 2006 yılında yayınlanan makalesinde de histopatolojik tip TNM evresinden bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmamıştır.

Literatürde, serozal invazyonun olmadığı erken evre hastalığı olan hasta grubunun oranı Güney Kore'de³ %36, Avrupa'da⁴⁸ %26, ABD'de⁵¹ %35 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda adjuvan radyoterapi uygulanan, mide kanseri tanılı hastaların sadece %15'inde serozal tutulum yoktu. T evresinin 5 yıllık genel sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁵. Serozal tutulumun olmaması genel sağkalım üzerindeki olumlu etkisi anlamlıydı (p=0.013). Çalışmamızdaki yüksek serozal tutulum oranları, hastalığın yaygın olduğu Uzak Doğu Ülkelerindeki tarama programlarına, merkezimizin hizmet verdiği coğrafi bölgenin sosyoekonomik ve

kültürel gelişmişlik düzeyi nedeni ile hastaneye başvurma zamanındaki gecikmeler ile açıklanabilir.

Çalışmamızda lenf nodu tutulumunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı belirgin olarak etkilediği gösterildi. Nodal tutulum hastalığın organa sınırlı olduğu yerel evreyi aşarak organ çevresindeki ilk basamak lenf nodları (D1 disseksiyonda çıkarılan) yani bölgesel yayılımın başladığını; hastalığın direk invazyon aşamasından hücresel yayılım aşamasına geçtiğini göstermektedir.

Hastalığın genel evresi çalışmamızda genel sağkalım ile yakından ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda hastalık evresine göre 2 ve 5 yıllık genel sağkalım sırası ile evre II için %75 - %38 evre IIIa için %54-%45 evre IIIb için %59-%19 evre IV için %35-%9 olarak bulundu. Park ve ark³ tarafından bildirilen Güney Kore çalışmasında 5 yıllık genel sağkalım evre Ib hastalık için %94, evre II hastalık için %76, evre III için %54 ve evre IV için %13 olarak bildirilmiştir. Sonuçlar arasındaki farklılığın, tedavinin tek merkezde tamamlanmış olmasından, cerrahi işlemin standart olmamasından, hastalar arasındaki erken evre hastaların oranının yüksek oranda olmasına, hastaların performans durumlarının daha iyi olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Metastatik lenf nodu sayısının incelenen lenf nodu sayısına oranı incelenen literatür⁶⁻⁷⁻¹⁵ ile uyumlu olarak genel sağkalım üzerine anlamlı bulunmuştur. Stewart ve arkadaşları 1654 mide kanserli hastanın değerlendirildiği çalışmalarında¹⁵ metastatik lenf nodu oranını %20 üzerinde olmasını en kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir. Nodal hastalık durumunun sistemik yayılımı belirgin olarak etkilerken, lokal ve bölgesel sağkalım üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Bu sonuç, radyoterapinin lokal ve bölgesel hastalığın kontrolünü sağlamada etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Kliniğimizde radyoterapi uygulanmış olan mide adenokarsinoma tanılı hastalarda tümör yerleşiminin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve metastazsız genel sağkalım üzerine etkisi literatüre⁴ uygun olarak anlamlı bulundu. Tümör yerleşiminin lokal ve bölgesel sağkalım üzerine etkisinin olmaması adjuvan radyoterapinin etkin bir tedavi olduğunu göstermektedir. Tümörün yerleşimi midenin anatomik yapısı, serozal tabakanın periton midenin sol üst kısmında diafram ile birleştiğinden visseral periton yokluğu, farklı bölgelerin kanlanma ve lenf nodu akışının farklı olması nedeni ile önemli gözükmemektedir.

Distal yerleşimli tümörlerde subtotal gastrektomi operasyonu, proksimal yerleşimli tümörlerde total gastrektomi operasyonu önerilmektedir. Operasyon tipine göre yapılan sağkalım analizleri tümör yerleşimi ile paralellik göstermekteydi. Total gastrektomi yapılan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranı %42 olarak bulunurken, subtotal gastrektomi operasyonu yapılan hastalarda 2 genel sağkalım oranları sırası ile %77 olarak bulundu. Total gastrektomi yapılan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %46 olarak bulunurken, subtotal gastrektomi operasyonu yapılan hastalarda 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile %68-51 olarak bulundu (p=0.007). Operasyon tipinin sistemik metastazsız sağkalım üzerine de anlamlı etkisi mevcuttu. Total gastrektomi yapılan hastalarda 2 yıllık sistemik hastaliksız sağ kalım oranı %47 olarak bulunurken, subtotal gastrektomi operasyonu yapılan hastalarda 2 genel sağkalım oranları %70 olarak bulundu. Operasyon tipinin lokal bölgesel hastaliksız sağ kalım üzerine anlamlı etkisi gösterilemedi. Total gastrektomi operasyonu tüm organı etkileyen veya proksimal yerleşimli tümörlerde önerilmektedir. Tümör yerleşimi operasyonda uygun cerrahi sınırların elde edilmesini güçleştirirken, farklı mide bölgelerinin kan akışı ve lenfatik drenajı da farklı olmaktadır. Yaygın hastalık ve proksimal midedeki hastalığın genetik temellerinin olabileceği de akla gelmelidir. Batı Ülkeleri ile Uzak Doğu arasında lenf nodu disseksiyonu konusunda farklı görüşler mevcuttur; Uzak Doğu'da D2 disseksiyonun sağkalıma faydası savunulurken Batı'da operasyon sonrası sorunlar ve morbidite nedeni ile D2 disseksiyona hala kuşku ile yaklaşılmaktadır. Lenf nodu tutulumu varlığında genel sağ kalıma katkı sağlayabilecek olan genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu⁷ çalışmamızda D1 disseksiyona karşı istatistiksel olarak anlamlı sağkalım etkisi göstermedi.

Operasyon sonrası histopatolojik inceleme raporlarında bildirilen rezeksiyon durumuna göre RO rezeksiyon yapılan hastalarda genel sağkalım, R1/R2 rezeksiyon yapılan hastalarda belirgin olarak daha anlamlı bulundu. Operasyonun ve histopatolojik değerlendirmenin konusunda tecrübeli ekiplerce yapılması asgari standartların yakalanması açısından önemlidir. Merkezimiz oldukça geniş bir coğrafyadan ve farklı merkezlerden hasta kabul etmektedir. Çalışmaya dahil olan hastaların histopatolojik inceleme raporlarının %59'unda cerrahi sınırlar, % 40'ında değerlendirilen lenf nodu sayısı NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tarafından kabul edilen standartlara göre raporlanmamıştı. Histopatolojik

incelemelerin risk gruplarını belirleyecek, adjuvan tedavi uygulanması için karar verecek radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun değerlendirmesine uygun olacak şekilde raporlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Adjuvan eksternal radyoterapi programı 116 hastada (%95) planlandığı şekilde 25 fraksiyon olarak tamamlanmıştı. Radyoterapi programı haftada 5 gün olarak hafta sonu dâhil olmak üzere medyan 34 günde (18-50) tamamlanmıştı. Yayınlarda cerrahi sonrası kalıntı hastalık gözlenmeyen hastalarda 45 – 50 Gy toplam radyasyon dozunun yerel hastalık kontrolü için uygun olduğu bildirilmektedir⁸. Yerel bölgesel nüks açısından riskli olan mide yatağının, anastomoz bölgesinin, skar dokusunun ve son olarak bölgesel lenf nodlarının belirtilen dozları alacak şekilde radyoterapi alanı içinde olmasının yerel bölgesel hastalık kontrolü açısından önemi olduğu bildirilmektedir⁹. Bunun sağlanması için radyoterapi planlamasında özellikle organ hareketi unutulmamalıdır¹¹⁻¹².

Radyoterapi planlaması 76 hastada (%62) 2 boyutlu konvansiyonel olarak, kalan hasta grubunda 3 boyutlu BT yardımı ile yapılmıştı. Çalışmamızda bu gruplar arasında da anlamlı sağkalım farkı görülmedi. Taranan literatürde konvansiyonel 2 boyutlu radyoterapi planlamasına göre 3 boyutlu konformal planlamada hedef hacme daha yüksek dozu, böbreklere ve medulla spinalise daha az doz uygulandığını bildiren çalışmalar mevcuttu, ancak bu çalışmalarda 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanan hastalarda konvansiyonel radyoterapi uygulanan hastalara göre bir sağkalım avantajı gösterilememiştir¹³. Yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulamalarının ise mide kanseri radyoterapi uygulamalarında 3 boyutlu konformal radyoterapi planlamasına göre sağladığı faydalar tartışılmaktadır¹⁴. Bu çalışmada da radyoterapi uygulamasına göre gruplar arası sağkalım farkı göstermedi. Bu durum radyoterapi uygulamasındaki alanların ve uygulanan dozların standart olmasına bağlandı.

Planlanan tedavi programının tamamlanabilmesi genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olan bir faktör olarak çalışmamızda bulundu. Toplam olarak 27 hastada (%22) planlanan tedavi programı tamamlanamamıştı. Çalışmamızda planlanan tedavinin tamamlandığı hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %62-%38 tamamlayamayan hastaların 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %53-%13 olarak bulunmuştur. Kemoterapi programının tamamlanması hastaliksız sağkalım ve özellikle sistemik metastazsız sağkalım üzerinde etkilidir. Kemoterapi sistemik etki göstermektedir. Sistemik tedavinin yerel hastalık kontrolünde etkisinin sınırlı

olmaktadır. Kemoterapi programının lokal ve bölgesel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir.

Macdonald ve arkadaşları.² tarafından bildirilen prospektif randomize çalışmada kemoradyoterapi kolunda tedavinin tamamlanamadığı hasta oranı %36, Oblak ve ark.⁴ tarafından bildirilen çalışmada %18, Park ve ark. tarafından bildirilen çalışmada³ %21 olarak bildirilmiştir.

Erken ve geç yan etkilerden RTOG yan etki derecelendirme sistemine göre grade III ve IV olanlar değerlendirildi. Tedavi programı sırasında %26.2 oranında grade III ve %1.6 oranında grade 4 gastrointestinal sisteme ait yan etki izlendi, en sık karşılaşılan yan etki bulantı ve kusma oldu. Hematolojik toksisite ise, %7.4 oranında grade III ve %4 oranında grade IV toksisite gözlemlendi. Hematolojik toksisitede en sık rastlanan nötropeni oldu. İntergrup 0116 çalışmasında grade III ve IV yan etkiler %17 olarak bildirilirken, Park ve ark.³ nötropeni ile karşılaşılan hasta oranını %25, bulantı şikayetini %12 olarak, Oblak ve arkadaşları ise nötropeni oranını %10.5, bulantı şikayetini %18.7 olarak bildirmişlerdi. Grade III ve IV hematolojik yan etkiler İntergrup 0116 ve Kore kaynaklı çalışmadan farklı olarak tespit edilirken Avrupa kaynaklı çalışma ile benzerlik gösteriyordu. Yoğun tıbbi takip ve performans değerlendirmesi ile eşzamanlı radyokemoterapi mide kanserli hastalarda kabul edilebilir yan etkilerle tamamlanabilir.

Çalışma aralığında toplam 57 hasta (%47) hayatını yitirdi. Bu hastalardan 2 tanesi kardiyovasküler sebeplerle 4ncü ve 69ncü ayda, 1 tanesi serebrovasküler nedenle 18nci ayda, 1 tanesi enfeksiyon (pnömoni) nedeni ile 10ncü ayda kaybedildi. Hastalık nedeni ile kaybedilen hastaların 12 tanesinde (%9.8) yerel-bölgesel nüks, 50 hastada (%40.9) sistemik hastalık, 2 hastada da hem yerel bölgesel hem de sistemik hastalık saptanmıştı. Literatürde klinik olarak lokal bölgesel hastalık yenilemesi %19-38, periton yenilemesi %23-65, sistemik başarısızlık oranları %33-52 arasında bildirilmektedir⁴⁻⁵.

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

5.SONUÇ

Mide kanseri tedavisinin uzmanlaşmış hekimler tarafından, hasta sayısının fazla olduğu merkezlerde yapılması, hastanın sağkalım olasılığını olumlu yönde etkileyecektir. Cerrahi olarak lenf nodu diseksiyonu konusunda tartışmalar halen sürmektedir. Uzak doğu serilerinde D1 diseksiyonuna göre sağkalımı olumlu etkilediği belirtilirken, D2 diseksiyona batı toplumunda postoperatif komplikasyonlar yüzünden halen kuşku ile bakılmaktadır. Metastatik lenf nodu oranının prognostik

önemi göz önüne alındığında çıkarılan lenf nodu sayısının fazlalığı önemli gözükmemektedir. Histopatolojik değerlendirmenin standartlara göre yapılması adjuvan tedavi kararını verilmesinde onkologların elindeki verilerin gücünü arttıracaktır. Adjuvan kemoradyoterapi toksisitesine rağmen mide kanserli hastalarda sağkalıma olumlu katkısı nedeni ile standart tedavidir. Sistemik hastaliksız sağkalım oranları hastaların daha uzun süre hayatta kalmaları ile alakalı görünmekte, yeni ajanların araştırılmasının katkısı olacağı düşünülmektedir. Lokal bölgesel hastaliksız sağ kalım analizlerinde modern radyoterapi tekniklerinin (konformal radyoterapi) hedef hacme yönelik dozu arttırırken risk altındaki önemli organların korunması yönünde katkıları olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın sonucuna göre hastalığın genel evresi, tümörün serozal invazyon durumu, lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu oranı, tümörün midedeki yerleşim yeri, kalıntı hastalık durumu, hastanın performans durumu ve planlanan tedavi programını tamamlanabilmesi genel sağkalım üzerine etkili önemli prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Hastalığın genel evresi, lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu oranı, tümörün midedeki yerleşim yeri, hastanın performans durumu ve planlanan tedavi programını tamamlanabilmesi çalışmamızda hastaliksız sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörler olarak tespit edildi. Hastalık yenilemesinin büyük kısmı sistemik metastazlara bağlı idi. Sistemik hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler ile örtüşüyordu. Çalışmada hastaların %46.2'sinde sistemik yenileme saptanmıştır. Sistemik metastazlar 5. ile 58. aylar arasında görülmüştür.

Lokal – bölgesel hastalısız sağ kalım ise sadece tümörün histolojik tipi ile ilişkili bulundu. Çalışmada 14 olguda lokal bölgesel yenileme saptanmıştır. Lokal nüksler 5. ile 31. aylar arasındna görülmüştür

Cerrahi olarak çıkarılabilir mide kanserinde uygun cerrahi sonrası lokal hastalık kontrolü için kemoradyoterapi uygulaması genel sağkalım faydası sağlamakla birlikte yaşam süresi uzayan hastalarda sistemik hastalık yenilemesi sıklığı da artmakta olduğundan sistemik tedavide hedefe yönelik tedavilerin araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6.ÖZET

Mide kanserinde erken tanı konulduğunda tedavi şansı yüksektir. Uygun cerrahi rezeksiyon kür amaçlı tedavinin ilk basamağı olmakla birlikte ileri evre rezektabl hastalıkta hastaların cerrahinin ötesinde ek tedavi gereksinimi vardır. Adjuvan kemoradyoterapinin, yan etkilerine rağmen, genel sağkalımı uzattığı bildirilmiştir. Bu çalışmada cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi ve kemoterapi uygulanan 122 mide kanseri tanılı hastanın verileri gözden geçirildi. Sırası ile 2 yıl için ve 5 yıl için genel sağkalım oranları % 59 ve % 34, hastaliksız sağkalım oranları % 58 ve % 35, lokal ve bölgesel hastaliksız sağkalım oranları % 89 ve % 79, sistemik metastazsız sağkalım oranları ise % 61 ve % 36 olarak bulundu. Hastalığın tedavisinde konusunda deneyimli ekiplerce yapılacak multi-disipliner yaklaşımın sağlayacağı genel sağkalım faydasının yeni sistemik ajanlarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

7. SUMMARY

In gastric cancer, early diagnosis results in an increased chance of cure. Although appropriate surgical resection constitutes the initial step for treatment aimed at cure, patients with advanced, yet resectable, disease require additional treatment beyond surgery. Adjuvant chemoradiation, despite its side effects, has been shown to improve overall survival. In this study, data on 122 patients with the diagnosis of gastric cancer who underwent adjuvant radiation therapy and chemotherapy following surgery has been reviewed. Respectively at 2 years and at 5 years, overall survival was 59 % and 34 %, disease-free survival was 58 % and 35 %, locoregional failure-free survival was 89 % and 79 % and systemic failure-free survival was 61 % and 36 %. A multi-disciplinary approach by teams with expertise in the treatment of the disease should result in an improvement in overall survival, although this should be accompanied with newer systemic chemotherapeutic agents.

8.KAYNAKLAR

1. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PWT, Feig BW, Janjan NA, Crane C, Ajani JA; Combined-Modality Therapy for Gastric cancer. *Seminars in surgical Oncology*. 2003; 21: 223-227.
2. F Fiorica, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, Liboni A, Ursino S, Camma C; The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: A meta-analysis of literature data. *Cancer Treatment Reviews*. 2007; 33:729-740.

3. M Orditura, Martinelli E, Galizia G, Vitiello F, Fasano M, Muto P, Ciardiello F, De Vita F; Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer. *Annals of Oncology*; 2007; 18: 133-135.
4. JS Madonald, SR Smalley, J Benedetti, SA Hundahl, NC Estes, GN Stemmermann, DG Haller, JA Ajani, LL Gunderson, JM Jessup, JA Martenson; Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*; 2006; 345: 725-730.
5. Park SH, Kim DY, Heo JS, Lim DH, Park CK, Lee KW, Choi SH, Shon TS, Kim S, Noh JH, Kim YI, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Im YH, Lee MH, Park K, park CH, Kang WK; Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Annals of Oncology*; 2003; 14:1373–1377.
6. LL Gunderson, JE Tepper; *Clinical Radiation Oncology*, 2nd edi. (2007) ISBN-13:987-0-443-06840-2: 1019 -1059
7. Henk H Hartgrink, Edwin PM Jansen, NCT Gierken, CJH van de Velde. Gastric Cancer. *Lancet* ; 2009; 374: 477-490.
8. EC Halperin, CA Perez, LW Brady: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th edi.(2008) ISBN-13:987-0-7817-6369-1:1318-1335
9. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut*; 1997; 41:314–319.
10. Minami M, Kawauchi N, Itai Y et al. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology*; 1992; 185:173–178.
11. Dux M, Richter GM, Hansmann J et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23:913–922.
12. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D et al. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*; 2000; 10:1877–1885.
13. Kienle P, Buhl K, Kuntz C et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion*; 2002; 66:230–236.
14. Willis S, Truong S, Gribnitz S et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc*; 2000; 14:951–954.
15. Kelly S, Harris KM, Berry E et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*; 2001; 49:534–539.

16. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*; 2006; 12:43–47.
17. Shah MA, Yeung H, Trocola R, et al. The characteristics and utility of FDG-PET/CT scans in patients with localized gastric cancer (GC);2007; GI symposium, abstract 2.
18. Chen J, Cheong JH, Yun MJ et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with position emission tomography. *Cancer*; 2005; 103:2383–2390.
19. Feussner H, Omote K, Fink U et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy*; 1999; 31:342–347.
20. Watt I, Stewart I, Anderson D et al. Laparoscopy,ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg*; 1989; 76:1036–1039.
21. Greene et al.American Joint Committee on Cancer staging system based on tumor/ node/ metastasis (TNM 6th edi.);2002:435.
22. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/gastric.pdf
23. JJ Lu, LW Brady ;Radiation Oncology - An Evidence-Based Approach: (2008) ISBN 978-3-540-77384-9: 189-208
24. Lauren P.The two histologic main types of gastric carcinomas: diffuse and so-called intestinal type carcinoma- an attempt at a histological classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* ;1965; 64:31.
25. A Shibata, TA Longacre, B Puligandla, J Parsonnet, LA Habel. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*; 2001; 10: 75-78.
26. Dong Yi Kim, Hyeong Rok Kim, Youn Jin Kim, Shin Kon Kim. Clinicopathological features of patient with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ Journal of Surg*; 2002; 72: 739-742 .
27. P McCulloch, ME Nita, H Kazi, J Gama-Rodrigues. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach (Review)*The Cochrane Library* 2009,Is 1, <http://www.thecochranelibrary.com>
28. Zahra Kassam, G Lockwood, J Ringash. Conformal radiotherapy in adjuvant treatment of gastric cancer:Review of 82 cases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*;2006; 65: 713-719.
29. V Soyfer, BW Corn, A Melamud, S Alani, H Tempelhof, R Agai, A Shmueli, A Figer, F Kovner. Three-dimensional non-coplanar radiotherapy yields beter results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* ;2007; 69: 364-369.

30. Herrim Nam, DH Lim, S Kim, WK Kang, TS Soohn, JH Noh, YI Kim, CH Park, YC Ahn, SJ Huh. A new suggestion for the radiation target volume after a subtotal gastrectomy in patients with stomach cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*; 2008; 71: 448-455.
31. Shlomo Alani, V Soyfer, N Strauss, D Schifter, BW Corn. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*; 2009; 74: 562-566.
32. SA McCloskey, GY Yang. Benefits and challenges of radiation therapy in gastric cancer: Techniques for improving outcomes. *Gastrointestinal Cancer Research*; 2008; 3:15-19.
33. M Watanabe, K Isobe, H Takisima, T Uno, N Uneno, H Kawakami, N Shigematsu, M Yamashita, H Ito. Intrafractional gastric motion and interfractional stomach deformity during radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*; 2008; 87: 425-431.
34. VA Kosse. Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. *Vopr Onkol*; 1990; 36:1349-1351.
35. VY Skoropad. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Onco*; 2000; 26:773-779.
36. MI Talaev. Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. *Vopr Onkol*; 1990; 36:1485-1488.
37. ZX Zhang. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1998; 42:929-934.
38. IB Shchepotin. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol*; 1994; 3:37-44.
39. M Abe. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1988; 15:1431-1433.
40. WF Sindelar. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg*; 1993; 165:178-186.
41. S Fu, JJ Lu, Q Zhang, Y Zhe, P Lihua, F Xiong. Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2008; 72:1488-1596.
42. WH Allum, MT Hallissey, KA Kelly, British Stomach Cancer Group. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *Br J Cancer*; 1989; 60:739-744.

43. JA Dunn, LC Ward, WH Allum, British Stomach Cancer Group. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* ;1994; 343:1309–1312.
44. Cunningham D, WH Allum, SP Stenning, JN Thompson, CJH Van de Velde, M Nicolson, JH Scarffe, FJ Lofts, SJ Falk, TJ Iveson, DB Smith, RE Langley, M Verma, S Weeden, YJ Chua. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*; 2006;355:11–20.
45. RC Coombes, RC Coombes, PS Schein, CE Chilvers, J Wils, G Beretta, JM Bliss, A Rutten, D Amadori, H Cortes-Funes, A Villar-Grimalt. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment inoperable gastric cancer. *J Clin Oncol*; 1990; 8:1362–1369.
46. F DeVita, F Giuliani, V Gebbia ve ark. Surgery plus ELFE (epirubicin – leucovorin – fluorouracil – etoposide) versus surgery alone in radically resected gastric cancer. *J Clin Oncol*; 2006; 24:182.
47. D Nitti, J Wils, JG Dos Santos ve ark. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EROTC GI Group and ICGC. *Ann Oncol*; 2006; 17: 262-269.
48. I Oblak, V Velenik, F Anderluh, P Strojjan. Results of adjuvant radiochemotherapy in Slovenia. *ESJO*; 2007; 33:982-987.
49. R.Persiani, S.Rausei, A.Biondi, S.Boccia, F.Cananzi. Ratio of metastatic lymph nodes: Impact on staging and survival of gastric cancer. *ESJO*; 2007; 34:514-524.
50. Surveillance Epidemiology and End Results Database. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/sect_24_stomach.pdf
51. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF; Posoperative Nomogram for Disease-Specific Survival After an R0 Resection for Gastric Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 3647-3650.
52. Gastric Cancer: Standards for the 21st century; Archie V, Kauh J, Jones DV, Cruz V, Karpeh MS, Thomas CR; *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006; 57:123-131.
53. Roukos DH, Agnantis NJ, Fatouros M, Kappas AM; Gastric Cancer: Introduction, Pathology, Epidemiology. *Gastric Breast Cancer*. 2002; 1:1-3.

