

# Mide karsinomlarında poliklinik şartlarında ameliyat sonrası konkomitan kemoradyoterapi uygulaması (Protokol ön sonuçları)

Postoperative concomitant chemoradiotherapy for gastric cancer at out patient clinic  
(The preliminary results of protocol)

İlknur B. GÖRKEN,<sup>1</sup> Evrim BAYMAN,<sup>1</sup> Seymen BORA,<sup>2</sup> İlhan ÖZTOP,<sup>3</sup> Uğur YILMAZ,<sup>3</sup>  
Hilmi ALANYALI,<sup>1</sup> Münir KINAY<sup>1</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Medikal Onkoloji Bilim Dalı

## AMAÇ

Merkezimizde Şubat 2000 tarihinde başlatılan bir protokol ile radikal rezeksiyon yapılan mide karsinomlu olgularda konkomitan kemoradyoterapi (KRT) sonuçları değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2000 ile Ağustos 2003 tarihleri arasında opere mide karsinomu tanısı ile adjuvan tedavi için kliniğimize refere edilen 31 olgu (7 kadın, 24 erkek; medyan (ort.) yaş 56; dağılım 24-77) değerlendirildi. Olgularda en sık başvuru yakınması dispepsi (%42); en sık tümör yerleşim yerleri eşit oranla kardiya, antrum ve küçük kurvaturdu (%29). Dokuz hastaya total gastrektomi+lenf nodu diseksiyonu (LND)+splenektomi (%29), 11 hastaya distal subtotal gastrektomi+LND (%36), 9 hastaya ise total gastrektomi+LND uygulandı (%29). En sık histopatolojik tür adenokarsinom (%58) idi. Olgulardan ort. 21 adet (0-71) lenf nodu diseke edildi; ort. metastatik LN sayısı 5 (0-49) idi. Evrelemede AJCC 1997 evreleme sistemi kullandı. Evrelere göre dağılım; 9 hasta evre II (%29), 10 hasta evre IIIA (%33), 5 hasta evre IIIB (%16), 7 hasta evre IV (%22) idi. Tüm hastalarda tümör yatağına 1.8 Gy fraksiyon dozunda, 25 fraksiyonda, toplam 45 Gy radyoterapi (RT) uygulandı. Tüm hastalar ön-arka karşılıklı iki alanla ve bireysel koruma bloklarıyla tedaviye alındı. Yirmi hastaya (%65) RT ile eşzamanlı olarak sürekli infüzyonla 225 mg/m<sup>2</sup>/gün 5-Fluorourasil (5-FU) kemoterapisi (KT) uygulandı.

## BULGULAR

Olgularda ort. izlem süresi 19 (4-50) aydı. Yaşayan hastaların biri dışında tümü izlemde idi. Radyoterapiye bağlı olarak gelişen, erken yan etkiler RTOG, geç yan etkiler RTOG/EORTC yan etki skalasına göre değerlendirildi. Erken yan etki olarak RT sırasında KT uygulanmayanların 6'sında (n=11), konkomitan KRT uygulananların 12'sinde (n=20) derece I gastrointestinal yan etki gözlemlendi (bulantı, kusma, ishal). Tüm hastaların RT sahası cildi değerlendirildiğinde 13'ünde derece I, 1'inde derece II erken cilt reaksiyonu gözlemlendi. Hiçbir olguda yan etkiler nedeni ile tedaviye ara verilmedi ve geç dönemde belirgin yan etkiye rastlanmadı. İki yıllık genel (GSK), hastalısız (HSK), yerel-bölgesel yinelenmez (YBYSK) ve uzak metastazsız sağkalım (UMSK) oranları sırasıyla %64, %67, %90, %79 olarak saptandı.

## SONUÇ

Mide karsinomlu olgularda, potansiyel radikal rezeksiyon sonrası konkomitan KRT tolere edilebilir ve güvenle ayaktan uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Sağkalım, lokal kontrol ve uzak metastaz değerlendirme için geniş hasta serileri ve uzun dönem izlem sonuçlarına gereksinim vardır.

**Anahtar sözcükler:** Adjuvan kemoradyoterapi; mide kanserleri/ilaç tedavisi/mortalite/radyoterapi/cerrahi; sağkalım oranı.

## OBJECTIVES

Adjuvant concomitant chemoradiotherapy has been used at our clinic since February 2000 in the patients with gastric carcinoma.

## METHODS

Thirty-one gastric carcinoma patients (7 females, 24 males; median age 56 years; range 24 to 77 years) have been evaluated between March 2000-August 2003. The most frequent symptom was dyspepsia (42%); and the most frequent tumour localisations were cardia, antrum and small curvature as an equal rates (29%). Operation types were total gastrectomy+lymph node dissection (LND)+splenectomy (29%), distal subtotal gastrectomy+LND (36%), and total gastrectomy+LND (29%). The most frequent histopathological type was adenocarcinoma (58%). Median 21 (0-71) LND removed, and median metastatic lymph node was 5 (0-49). AJCC 1997 staging system was used for clinical staging, and the dispersion: stage II 9 (29%), IIIA 10 (33%), IIIB 5 (16%), stage IV 7 (22%) patients. Total 45 Gy radiotherapy (1.8 Gy/ fraction, 25 fraction) was delivered to the tumour and regional nodes. All patients have been treated with two opposed fields (anteroposterior/ posteroanterior) and with individual blocs. Concomitant chemoradiotherapy was administered as an intravenous continuous infusion (225 mg/m<sup>2</sup>/day 5-Fluorourasil (5-FU)) has been given to 20 (65%) patients.

## RESULTS

Median follow up was 19 (4-50) months. All of the living patients were under follow up except one. Early side effects were classified as to RTOG, and late toxicity was evaluated according to EORTC / RTOG toxicity criteria. Six patients in only RT group (n=11), and 12 patients in concomitant chemoradiotherapy group (n=20) had grade I early gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhoea). Grade I (n=13) and grade II (n=1) early skin reaction have been observed in RT fields. None of the patients had treatment interruption due to the side effects, and no severe late side effect had been detected. Overall, disease free, locoregional recurrence free, and distant metastasis free survival rates for two years were 64%, 67%, 90%, 79% in respectively.

## CONCLUSION

Concomitant chemoradiotherapy is a tolerable and safe treatment under out patient clinic conditions for gastric carcinoma patients after gross radical resection. New trials including wide case series and long follow up are required for survival, local control and distant metastasis evaluation.

**Key words:** Adjuvant chemoradiotherapy; stomach neoplasms/drug therapy/mortality/radiotherapy/surgery; survival rate.

Mide kanseri oldukça kötü prognoza sahip olup, maligniteye bağlı ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır.<sup>[1-3]</sup> Mide karsinomlarında primer tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası yerel (patolojik T, cerrahi sınır durumu) ve bölgesel (lenf nodu metastazı) yinelemeyi belirleyen prognostik faktörler, adjuvan tedavi gereksinimini de belirlemektedir. Potansiyel radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya lenf nodu pozitifliği olan olgularda yerel bölgesel başarısızlık oranı yüksektir.<sup>[1-7]</sup> Faz III İntergrup 0116 çalışması<sup>[8]</sup> sonucuna göre; artmış yan etki oranına rağmen, elde edilen sağkalım avantajı nedeni ile *gross* çıkarım uygulanmış mide karsinomlu olgulara adjuvan konkomitan kemoradyoterapi önerilmelidir.<sup>[8]</sup> Merkezimizde Şubat 2000 tarihinde başlatılan bir protokol ile potansiyel radikal rezeksiyon yapılan mide karsinomlu olgulara konkomitan kemoradyoterapi uygulanmaktadır.

Bu çalışmada protokol ön sonuçları güncel yayınlar eşliğinde sunuldu ve bu tedavi yönteminin poliklinik şartlarında uygulanabilirliği değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000 tarihinde, mide karsinomu tanısıyla tarafımıza refere edilen olguların tanı ve tedavilerini güncel bilgiler ışığında yönlendirmek üzere, bir ön protokol hazırlanmıştır. Bu protokole göre tanı aşamasında evreleme için istenecek radyolojik ve endoskopik tetkikler belirlenmiştir (Tablo 1).

Tüm olgulara uygulanacak cerrahi, tümör yerleşimine ve klinik değerlendirme verilerine göre değişmek üzere, total veya subtotal gastrektomi+D1 (perigastrik) lenf nodu diseksiyonu'dur (LND). Ameliyat sırasında primer tümör yatağı ve diseke edilen lenf nodu alanları opak metalik klipsle işaretlenmektedir. Tüm olguların patoloji preparatları bu konuda deneyim kazanmış, tek bir patolog tarafından değerlendirilmektedir. Dış merkezlerden kliniğimize refere edilen olguların preparatları aynı patolog tarafından yeniden yorumlanmaktadır. Primer tümör ve lenf nodları patolojik olarak ayrı ayrı değerlendirilip raporlanmakta, LND'nin yeterli kabul edilebilmesi için çıkarılan lenf nodu sayısının minimum 20 olması gerekmektedir. Her hasta için T evresi, proksimal ve ra-

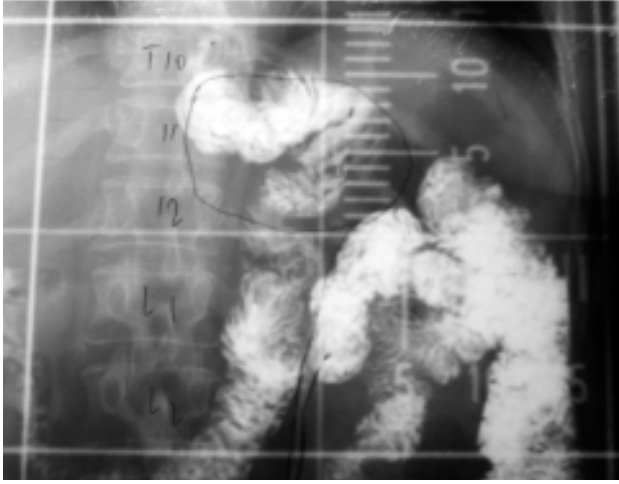
dial cerrahi sınırlar, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve perikapsüler invazyon varlığı değerlendirilmektedir. Patolojik (p) T3-4 ve lenf nodu metastazı (+) ve/veya cerrahi sınır (+)/ yakın olguların tümüne adjuvan konkomitan kemoradyoterapi (KRT) uygulanmaktadır. Protokole göre tüm olguların ameliyat sonrası dönemde en az 1200 kcal/gün olacak şekilde diyeti düzenlenmekte, beslenme sorunu olan olgularda gerekli destek parenteral nütrisyon ile sağlanmaktadır. Tüm olgulardan ameliyat sonrası abdominopelvik bilgisayarlı tomografileri (BT) istenerek tümör yatağı ve lenfatik alanlar tekrar görüntülenmektedir. Olgulara ameliyat sonrası dönemde yara iyileşmesini takiben, ilk 1 ay içinde adjuvan tedaviye başlanmaktadır. Olgulara sağ vena jugularis interna'ya takılan intravenöz santral implantabl (Port-a-cath® veya Equivalent®) port kullanılarak Pazartesi-Cuma günleri arasında radyoterapi (RT) ile birlikte 225 mg/m<sup>2</sup>/gün 5-Fluorourasil (5-FU) uygulaması yapılmaktadır.

*Radyoterapi tekniği:* Tüm olgular bağırsak temizliği sonrası planlamaya alınmaktadır. Ameliyat öncesi BT, ameliyat sırasındaki bulguları, cerrahin ameliyat sırasındaki gözlemi, patoloji raporundaki bulgular ve ameliyat sonrası BT bulgularına göre, ICRU (International Committee of Radiation Units and measurements) 62'ye uygun olarak CTV (clinical target volume) ve PTV (planning target volume) alanları oluşturulmaktadır.<sup>[9]</sup> Üst gastrik yerleşimli tümörlerde de alan üst sınırı, ameliyat öncesi tümör uzanımı göz önüne alınmak üzere, T10 vertebra üzerinden, alt sınır L3 vertebra altından, sağ lateral sınır, porta hepatis lenfatik alanını dahil etmek üzere, vertebra cisimlerinin 2.5-3 cm lateralden, sol lateral sınır, yine primer tümör uzanımı

**Tablo 1**

Tanı amacıyla istenen tetkikler

Hemogram
Rutin biyokimya
Gastroösefagoskopi
Transmural ösefajial ultrason (USG)
Torakoabdominal tomografi (BT)

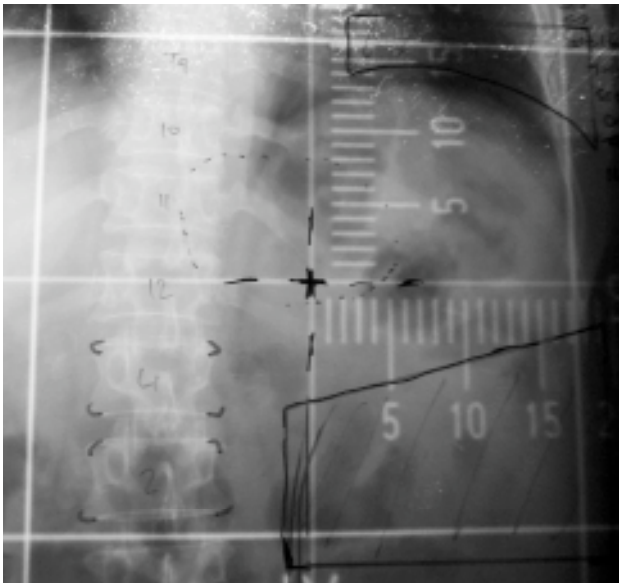


**Şekil 1.** Tümör yerleştirilmek üzere alınmış kontrastlı baz film görülüyor.

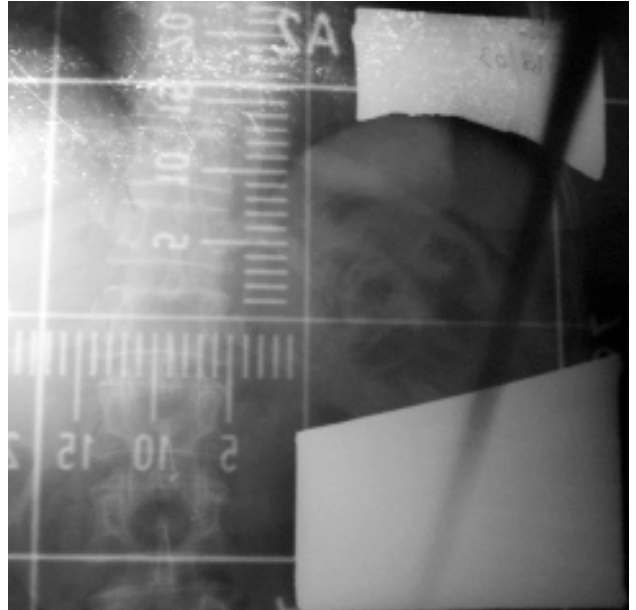
baz alınarak, sol diyafragmanın en az  $2/3$ 'ünü içerecek şekilde belirlenmektedir. Alt gastrik (prepi-  
lorik bölge) yerleşimde alan yine primer tümör ve lenfatik alan tutulumlarına bağlı kalınarak, daha çok orta hattın sağına kaydırılmakta splenik lenf nodları içerilmektedir. Gastroözefajial bileşke tümörlerinde paraözefajial ve parakardial lenf nodları alana dahil edilmektedir. Alan sınırları belirlendikten sonra intravenöz kontrast verilerek böbrek görüntülemesi yapılmaktadır. Sonrasında has-

taya oral kontrast içirilerek kalan gastrik bölüm veya mide yerine çekilen jejunum ansı görüntülenmekte ve ilk faz grafileri elde edilmektedir (Şekil 1). Elde edilen ilk faz grafileri üzerine, ameliyat öncesi görüntüleme ve ameliyat gözlemlerine dayanılarak primer tümör alanı, böbrek ve karaciğer gibi normal dokular çizilmekte ve olguya özel kişisel bloklar şekillendirilmektedir (Şekil 2). Baz filmler üzerinde tümör yerleştirilmektedir. Üst sınırdan alana dahil olan kalp gölgesine göre kalp, alt sınırdan sol böbreğin yarısı ve sağ böbreğin en az  $3/4$ 'lük kısmı kapatılacak şekilde böbrek koruması yapılmaktadır (Şekil 3). Alt gastrik tümör yerleşiminde, 2500 cGy'den sonra karaciğer koruması eklenmektedir. Tüm olgulara yüksek enerjili X ışınları kullanılarak, 180 cGy/fraksiyon dozunda toplam 4500 cGy RT uygulanmakta, tedavi boyunca hastaların yan etkiler ve beslenme açısından haftalık kontrolleri yapılmaktadır.

*Hastalar:* Mart 2000 ile Ağustos 2003 tarihleri arasında, mide kanseri tanısıyla kliniğimize referans edilen 81 hastadan, radikal rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavi planlanan, toplam 31 olgu çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 15 tanesi dış merkezden olup medyan yaş 56 idi (24-77). Olguların 24'ü (%77) erkek, 7'si (%23) kadındı. Hastaların ilk başvurdukları sağlık kurumu sırasıyla



**Şekil 2.** Radyoterapi alanı belirlenmiş filmdeki bireysel blokların görünümü.



**Şekil 3.** Blok kontrolü yapılmış radyoterapi alanı görülüyor.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (%52), İzmir Devlet Hastanesi (%26) ve diğer kurumlarda (%22). Başvuru yakınmaları sırasıyla 13 hastada dispepsi (%42), 8 hastada bulantı-kusma (%26), 4 hastada kilo kaybı (%13), 2'sinde melena (%6) ve 1'inde (%3) yutkunurken takılma hissi idi. Başvuru yakınması olarak; 18 hasta (%58) son 6 ayda medyan 10 kg (3-20) kilo kaybı tanımladı. Hastaların tümünün tanısı endoskopi ve biyopsi ile konuldu. Tümör yerleşim yerleri eşit oranlarla kardiya, antrum ve küçük kurvatur (9'ar hasta, %29) olup 2'sinde pilor (%6) ve 1'inde korpus idi (%3). Bir hastada (%3) linitis plastika saptandı. Tablo 2'de hasta özellikleri belirtilmiştir.

On bir hastaya distal subtotal gastrektomi+LND (%36), 9 hastaya total gastrektomi+lenf nodu diseksiyonu (LND)+splenektomi (%29), 9 hastaya ise total gastrektomi+LND uygulandı (%29). En sık histopatolojik tür adenokarsinom (%58) ve taşlı yüzük hücreli kansinomdu (%39). Olgulardan medyan 21 adet (0-71) lenf nodu diseke edilmiş olup, medyan metastatik LN sayısı 5 idi (0-49).

Evrelemede AJCC 1997 evreleme sistemi kullanıldı. Evrelere göre dağılım; 9 hasta evre II (%29), 10 hasta evre IIIA (%33), 5 hasta evre IIB (%16), 7 hasta evre IV idi (%22).

**Tedavi özellikleri:** Tüm hastalara ön-arka karşılıklı iki alanla ve bireysel koruma blokları kullanılarak, tümör yatağına 1.8 Gy fraksiyon dozunda, haftada 5 fraksiyon, 25 fraksiyonda, toplam 45 Gy radyoterapi (RT) uygulandı. Otuz hasta (%97) 6 MV-X, 1 hasta (%3) Co 60 ile tedavi edildi. Erken dönem radyoterapi yan etkileri RTOG skalasına göre değerlendirildi. Yirmi hastaya (%65), sağ ve na jugularis interna'ya takılan intravenöz santral implantabl (Port-a-cath® veya Equivalent®) kateter takılarak, port yolu ile RT ile eşzamanlı 225 mg/m<sup>2</sup>/gün 5-Fluorourasil (5-FU) uygulandı. Yirmi bir hastaya (%68) RT sonrası adjuvan 5-FU kemoterapisi uygulandı. Bu hastalara 14 günde 1, her kürde 400 mg bolus ve 22 saatte 600 mg sürekli infüzyon ile toplam 1000 mg olacak şekilde, tolerabilitelerine göre 3-12 kür 5-FU KT uygulandı.

**İzlem:** Hastalar tedavileri süresince haftada bir muayene edilerek, tedavi alanları ve yan etkileri açısından değerlendirildiler. Kemoterapi yan etki-

Tablo 2

Hasta özellikleri (n=31)

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	24	77
Kadın	7	23
Yaş		
<50 yaş	12	39
≥50 yaş	19	61
Başvuru yakınması		
Dispepsi	13	42
Bulantı-kusma	8	26
Kilo kaybı	4	13
Melena	2	6
Karın ağrısı	2	6
Takılma hissi	1	3
İştahsızlık	1	3
Tümör yerleşim yeri		
Kardiya	9	29
Antrum	9	29
Küçük kurvatur	9	29
Pilor	2	6
Linitis plastika	1	3
Korpus	1	3

leri WHO (World Health Organisation) skalasına göre değerlendirildi ve tüm olguların tedavi bitiminden bir hafta sonra kontrol muayeneleri yapıldı. Erken (RTOG) ve geç yan etkilerin değerlendirilmesi, EORTC / RTOG yan etkiler değerlendirme kriterlerine göre yapıldı.

Olguların ilk 2 yıl, 3 ay; 5. yıla kadar 6 ay ve 5. yıldan sonra yıllık aralarla kontrol ve izlemleri düzenli sürdü. Radyoterapi sonrası ilk radyolojik değerlendirme için, 6. ayda tüm batın BT tetkiki istendi. Tüm olguların yılda bir kez endoskopik incelemeleri yapıldı. Total gastrektomili olgulara gerektiğinde B12 vitamini, folat ve demir preparatları önerildi. İzlem sırasında yerel, bölgesel veya uzak yineleme şüphesinde, klinik, radyolojik, gerektiğinde histolojik yaklaşımlarda bulunuldu.

**Son noktaların değerlendirilmesi:** Tanıdan itibaren ölüme kadar geçen süre genel (GSK), ilk olaya kadarki hastaliksiz (HSK), yerel ve/veya

## TARTIŞMA

bölgesel yinelemeye kadar geçen süre yerel bölgesel yinelemesiz (YBYSK), metastaz görülene kadarki süre ise uzak metastazsız (UMSK) sağkalım olarak tanımlandı. Hastalığın anatozom hattında ve mide yatağında yinelemesi yerel, D1-D2 lenfatik alanlarda yinelemesi bölgesel, uzak lenfatik alanlar ve periton tutulumları uzak yineleme olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Olgularda medyan izlem süresi 19 ay (4-50) idi. Yaşayan hastaların biri dışında tümü izlemde-dir. Otuz bir hastanın 20'si (%65) hastalık bulgusu olmaksızın izlemde-dir. Bir hastada (%3) tanı sonu 17. ayda saptanan akciğer metastazı nedeniyle kemoterapi uygulanarak parsiyel yanıt alındı. Olgu kemoterapi sonrası izlemde-dir. Dokuz hasta (%29) tedaviler sonrası izlem sürecinde kaybedildi (8'i (%26) hastalık, 1'i (%3) hastalık dışı nedenle [miyokard infarktüsü]). Hastalık nedeniyle kaybedilen sekiz hastanın (%26), 1'i (%3) akciğer, 5'i (%17) karaciğer metastazı, 1'i (%3) yerel, 1'i (%3) bölgesel yineleme nedeniyle öldü. İki yıllık GSK, HSK, YBYSK ve UMSK oranları sırasıyla %64, %67, %90, %79 olarak saptandı. Toplam radyoterapi süresi medyan 36 (31-48) gündür. Tedavisinde ara olan 16 hastada ara verilen medyan gün sayısı 2'dir (1-5). Tedavi arası nedenleri 8 hastada aygıt arızası, 2'sinde ekonomik neden, 1'inde resmi tatil olup 4'ünde ara sebebi bilinmemektedir. Tedavi sırasında 9 hastada kilo kaybı saptandı [medyan 4 (1-7) kg]. Bu hastalardan 7'si konkomitan KRT, 1'i RT öncesi KT uygulanan hasta idi. Erken yan etki değerlendirmesinde; sadece RT uygulanan hastaların 6'sında (n=11), konkomitan KRT uygulananların 12'sinde (n=20) derece I gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, ishal) saptandı. Hastaların RT alanı içindeki cildi değerlendirildiğinde 13'ünde (%42) derece I, 1'inde (%3) derece II reaksiyon gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde erken dönemde hastanede yatırılarak izlem yapmayı gerektirecek ciddi yan etki gözlemlenmedi. Geç dönem yan etki değerlendirmesi için izlem süresi kısa idi. Ancak hastalarda 19 aylık medyan izlem süresinde belirgin geç dönem yan etkisine rastlanmadı.

Mide karsinomlarının primer tedavisi cerrahi olmakla birlikte tanının sıklıkla ileri evrede konması nedeniyle küratif tedavilerin oranı genellikle düşüktür.<sup>[1,10]</sup> Genel sağkalım evreyle ilişkili olup ileri evrede belirgin azalmaktadır.<sup>[11,12]</sup> Ayrıca yerel, bölgesel ve sistemik yinelemeler nedeniyle de, küratif rezeksiyon sonrası bile 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları oldukça düşüktür. Ameliyat sonrası dönemde primer tümör (patolojik T, cerrahi sınır durumu) ve bölgesel lenfatiklerin (lenf nodu metastazı) durumu adjuvan tedavi gereksinimini belirlemektedir. Potansiyel radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+)/ yakın olan olgularda yerel bölgesel başarısızlık oranı yüksektir.<sup>[1-7]</sup> Tedavi başarısını artırmak üzere adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulamalarının etkinliğini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur.<sup>[2,4,8,9,13-19]</sup> Bunlardan en geniş hasta serisine sahip olan Intergroup 0116 çalışmasıdır.<sup>[8]</sup> Intergroup 0116 çalışmasında<sup>[8]</sup> küratif rezeksiyon (R0) uygulanmış Evre IB-IV 556 mide karsinomlu olgu randomize edilerek ameliyat sonrası kemoterapi+kemoradyoterapi alan grup yalnızca cerrahi uygulanmış grupla karşılaştırılmıştır. Genel ve hastaliksız sağkalım oranları kombine tedavi kolunda daha yüksektir (27 aya karşın 36 ay). Bu nedenle artmış yan etki oranlarına karşın, sağkalım avantajı nedeniyle kombine tedavi standart uygulama halini almıştır.<sup>[8]</sup>

Merkezimizde Şubat 2000 yılında başlatılan bir protokol ile potansiyel radikal rezeksiyon yapılan mide karsinomlu olgulara 45 Gy RT ile eşzamanlı 225 mg/m<sup>2</sup>/gün 5-Fluorourasil (5-FU) uygulanmaktadır. Bizim serimizde Intergroup çalışmasından farklı olarak *gross* rezeksiyon uygulanmış tüm olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yarısı hastanemiz dışında ameliyat olmuş ve tarafımıza adjuvan RT için refere edilmişlerdir. Bu olgularda özellikle radial cerrahi sınır durumu değerlendirilememiştir. Ayrıca olgulara KT uygulaması RT'nin 1. günü sürekli infüzyon şeklinde yapılmıştır. Sürekli infüzyon uygulamasında, hasta sayısı az olmasına karşın, tedaviye ara vermeyi gerektirecek derece III-IV akut yan etki ile karşı-

laşılmamıştır. Ancak geç yan etki değerlendirmesi için olguların medyan izlemi yetersizdir. EORTC çalışmasında<sup>[20]</sup> hastalar 55.5 Gy RT ve 5-FU ile eşzamanlı KRT uygulanarak kıyaslanmıştır. KRT uygulanan kolda genel sağkalıma yansıyan katkı saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Intergroup 0116 çalışmasının sonuçları pek çok çalışmaya öncülük etmiş olup düşük ve tolere edilebilir yan etkiler nedeniyle de destek görmüştür.<sup>[4]</sup> Aynı çalışmada 45 Gy tedavi dozunda üç boyutlu konformal radyoterapi ve Epirubisin+Sisplatin +5 FU'yu içeren eşzamanlı kemoterapi uygulanan 26 hasta değerlendirilmiştir. Derece III GİS toksisite %19, derece III- IV hematolojik toksisite %23 oranında gözlenmiştir.<sup>[4]</sup>

Mide karsinomlarının adjuvan tedavisinde farklı fraksiyon şemaları ve farklı toplam dozlar uygulanmaktadır. Ancak kurumumuz ayaktan tedavi veren bir kurum olması ve yan etkiler açısından daha güvenilir olması; konvansiyonel tedavi protokollerini benimsememize yol açmıştır. Sadece 1 hastada (%3) lateral alanlar kullanılarak 50 Gy toplam dozda RT uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda konkomitan kemoradyoterapi uygulanmış olan 20 hastanın 11'inde (%55) derece I GİS erken yan etkisi ve 8'inde (%40) RT sahasında derece I cilt reaksiyonu gözlenmiş olup oranlar yalnızca RT uygulanmış 11 hasta ile benzerdir (%55 ve 45). RT öncesi ve RT ile eşzamanlı KT uygulanmış 1 olgu olup yalnızca bu olguda erken dönem yan etki olarak derece II cilt reaksiyonu ve yutma zorluğu yakınması gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde herhangi bir hematolojik yan etki gözlenmemiştir. Hastalarda ara vermeyi gerektirecek yan etki saptanmamıştır. Bu nedenle ameliyat sonrası kemoradyoterapinin, ülkemiz şartlarında ayaktan güvenle uygulanabilecek bir tedavi olduğu söylenebilir.

## SONUÇ

Mide karsinomlu olgularda, potansiyel radikal rezeksiyon sonrası konkomitan kemoradyoterapi tolere edilebilir bir tedavi yöntemidir. Önceki çalışmalar göz önüne alınarak, sağkalım avantajı nedeni ile *gross* çıkarım uygulanmış mide karsinomlu olgulara adjuvan konkomitan kemoradyoterapi

önerilmelidir.<sup>[8]</sup> Sağkalım, lokal kontrol ve uzak metastaz değerlendirmeleri için geniş hasta serileri ve uzun dönem izlem sonuçlarına gereksinim vardır. Kilo kaybı, bulantı-kusma gibi ılımlı yan etkilere karşın yoğun bir beslenme desteği gerektirmediği, hastaneye yatırma gereksinimi olmadan, poliklinik koşullarında, hastalara ayaktan uygulanabildiği görülmüştür. Güncel çalışmalar ve protokol ön sonuçları değerlendirildiğinde, ameliyat sonrası konkomitan kemoradyoterapinin, multidisipliner bir çalışma grubu eşliğinde, ülkemiz koşullarında ayaktan güvenle uygulanabilecek bir tedavi olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PW, Feig BW, Janjan NA, Crane C, Ajani JA. Combined-modality therapy for gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(4):223-7.
2. Yao JC, Ajani JA. Adjuvant and preoperative chemotherapy for gastric cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(3):222-8.
3. Shah MA, Kelsen DP. Postoperative adjuvant chemoradiotherapy in high risk stomach carcinoma. [Article in German] *Chirurg* 2002;73(4):325-30. [Abstract]
4. Leong T, Michael M, Foo K, Thompson A, Lim Joon D, Weih L, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation. *Br J Cancer* 2003;89(8):1433-8.
5. Mineur L, Lacaine F, Ychou M, Bosset JF, Daban A. Chemoradiotherapy in the adjuvant treatment of gastric adenocarcinomas: real progress? [Article in French] *Cancer Radiother* 2002;6 Suppl 1:13s-23s. [Abstract]
6. Gunderson LL, Burch PA, Donohue JH. The role of irradiation as a component of combined modality treatment for gastric cancer. *J Infus Chemother* 1995;5(3):117-24.
7. Higuchi K, Phan A, Ajani JA. Gastric cancer: advances in adjuvant and adjunct therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4(5):413-9.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
9. Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62

- report. *Radiother Oncol* 2002;64(1):75-83.
10. Kocakova I, Vetcha H, Soumarova R, Vyzula R. Role of adjuvant chemoradiotherapy in the treatment of gastric carcinoma. [Article in Czech] *Cas Lek Cesk* 2003;142 Suppl 1:26-8. [Abstract]
  11. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol* 2003;4(8):498-505.
  12. Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma. *Cancer* 1997;80(12):2333-41.
  13. De Paoli A, Buonadonna A, Boz G, Lombardi D, Innocente R, Tumolo S, et al. Combined modality treatment for locally advanced gastric cancer. *Suppl Tumori* 2003;2(5):S58-62.
  14. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343(8909):1309-12.
  15. Wilson KS. Postoperative chemoradiotherapy helps in gastric adenocarcinoma. *BMJ* 2002;324(7343):977.
  16. Meyerhardt JA, Fuchs CS. Adjuvant therapy in gastric cancer: can we prevent recurrences? *Oncology* (Williston Park) 2003;17(5):714-21, 728; discussion 728-9, 732-3.
  17. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):283-93.
  18. Glehen O, Peyrat P, Beaujard AC, Chapet O, Romestaing P, Sentenac I, et al. Pattern of failures in gastric cancer patients with lymph node involvement treated by surgery, intraoperative and external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003;67(2):171-5.
  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(3):278-86.
  20. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989;15(6):535-43.