

# Adjuvan Kemoradyoterapi Uygulanan Mide Kanseri Hastalarda Prognostik Faktörler

Vildan Kaya<sup>1</sup>, Aylin Fidan Korcum<sup>2</sup>, Mustafa Yıldırım<sup>3</sup>, Melek Gamze Aksu<sup>2</sup>, Hasan Mutlu<sup>4</sup>, Beyza Şirin Özdemir<sup>2</sup>, Ali Aydın Yavuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Antalya, Türkiye

<sup>3</sup>Medikal Park Gaziantep Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Gaziantep, Türkiye

<sup>4</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Antalya, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Mide kanseri progresif seyirli bir hastalıktır. Tek küratif tedavi olan cerrahiye rağmen hastalık nüks edebilmektedir. Çalışmamızda mide kanseri nedeniyle adjuvan kemoradyoterapi uyguladığımız hastalarda klinikopatolojik prognostik faktörler araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 2008-2011 yılları arasında postoperatif 5FU bazlı kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastaların verileri incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 25'i (%31.6) kadın, 54'ü erkek (%68.4) toplam 79 hasta alındı. Hastaların ortalama takip süreleri 21.5±14.1 (3.8- 87.6) aydı. Hastaların 2 yıllık sağkalımı %63.8, 3 yıllık sağkalımı %39.3 olarak saptandı. Genel sağkalımın çok değişkenli analizlerle incelenmesinde cinsiyet, yaş, tümör invazyon derinliği, histolojik grade ve histolojik alt tipi ile sağkalım arasında ilişki tespit edilmedi ( $p=0.358$ ,  $p=0.156$ ,  $p=0.223$ ,  $p=0.939$ ). Buna karşın hastaların lenf nodu durumu ve hastalığın evresi ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ).

**Tartışma:** Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak evre ve lenf nodu durumunun hem hastaliksız sağkalım hem de genel sağkalım için en önemli prognostik faktörler olduğunu ortaya koyduk.

**Anahtar sözcükler:** mide kanseri, kemoradyoterapi, prognoz, evre, lenf nodu

## PROGNOSTIC FACTORS IN GASTRIC CANCER PATIENTS TREATED WITH ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY

### ABSTRACT

**Aim:** Gastric cancer is a progressive disease. Although surgery is the only curative treatment, recurrence can occur. In our study, clinicopathologic prognostic factors are investigated in gastric cancer patients who underwent adjuvant chemoradiotherapy.

**Material and Method:** The patients that underwent postoperative 5-FU based chemotherapy and concurrent radiotherapy between the years of 2008-2011 in Medical School, have been examined.

**Results:** In this study, 25 female (31.6%) and 54 male patients (68.4%) from a total of 79 patients are included. The main follow-up period was 21.5±14.1 (3.8- 87.6) months. Patients 2-year survival and 3-year survival rate was found as 63.8% and 39.3%, respectively. In research of overall survival with multivariate analyses, no relationship was established between survival and gender, age, depth of tumor invasion, histological grade and histological subtype ( $p=0.358$ ,  $p=0.156$ ,  $p=0.223$ ,  $p=0.939$ ). In contrast, statistical significance was found between overall survival and lymph node status of patients and stage of disease ( $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ).

**Conclusions:** In our study, which is consistent with literature, it was revealed that the stage of disease and lymph node status are the most important prognostic factors for both disease free survival and overall survival.

**Key words:** gastric cancer, chemoradiotherapy, prognosis, stage, lymph node

**M**ide kanseri dünya genelinde sık görülen kanserlerden birisidir ve dünya genelinde kanser nedenli ölümlerin erkeklerde üçüncü sıklıkta kadınlarda ise beşinci sıklıkta nedenidir. Yeni kanser olgularının yaklaşık %9.9'unu oluşturur (1). Mide kanseri progresif bir

hastalıktır, primer küratif tedavisi cerrahidir. Standart tedavi, opere edilebilir gastrik adenokarsinomlu hastalarda yerli cerrahi sınırlı lezyonun eksize edilmesidir. Lenf nodu disseksiyonu genişliğinin ne olması gerektiği ise tartışmalıdır (2). Küratif cerrahi tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %60'unda bölgesel ve uzak rekürrens olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda adjuvan tedavi önem kazanmaktadır (3).

Günümüzde mide kanserinde postoperatif yaklaşımda standart tedavi 5-Fluorourasil (FU) bazlı kemoterapi ve eş zamanlı 45 Gy radyoterapi (RT) dir (4,5). Bu tedavinin yüksek toksisite oranları sebebiyle hastaların büyük çoğunluğunun tedavisinde kesintiler olmaktadır (6). Çalışmamızda mide kanseri nedeniyle adjuvan kemoradyoterapi uyguladığımız hastalarda klinikopatolojik prognostik faktörler araştırıldı.

## Gereç ve yöntem

### Hasta grubu

Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 2008-2011 yılları arasında postoperatif lokalize mide kanseri tanısıyla başvuran, performans durumu ECOG 0-2 olan, objektif olarak ölçülebilir hastalığı olan, yeteri kadar kemik iliği rezervi bulunan, normal hepatik ve renal fonksiyonu olan hastalar dahil edildi. Hasta dosyalarından geriye dönük taranarak hastalık ve almış olduğu tedavi bilgileri elde edildi.

### Tedavi

Total veya subtotal gastrektomi uygulanmış T2-4, N0-3 mide kanseri tanılı hastalara Intergroup 0116 çalışma protokolüne göre adjuvan kemoradyoterapi uygulandı. Hastalara 1, 2, 3 ve 4. sikluslarda Lökovorin 20 mg/m<sup>2</sup> 1-5. günler ve 5FU 425 mg/m<sup>2</sup> 1-5. günlerden oluşan kemoterapi kombinasyonu 28 günde bir uygulanırken 2. Siklusta RT eş zamanlı Lökovorin 20 mg/m<sup>2</sup> 1-4 ve 31-33. günlerde ve 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> 1-4 ve 31-33. günlerde uygulandı. Radyoterapi (RT); lineer hızlandırıcı cihazıyla 6-18 MV enerji ile, 1,8-2 Gy/gün fraksiyon dozuyula toplam 45-50 Gy planlandı. Tedavi planlası için alınan BT kesitlerinde klinik hedef volüm (CTV), planlanan hedef volüm (PTV) ve risk altındaki organlar (OAR) tanımlandı.

### İstatiksel analiz

İstatiksel analiz SPSS 13.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Kaplan Meier sağkalım analizi ile klinikopatolojik faktörlerin her birinin sağkalımla ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel farklar Log-rank testi ile doğrulandı. Anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 25'i (%31.6) kadın, 54'ü erkek (%68.4) toplam 79 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 54.9±11.2 (33-78) olarak belirlendi. Hastalar uygulanan cerrahi tipine göre değerlendirildiğinde 51 (%64.6) hastaya subtotal gastrektomi, 28 (%35.4) hastaya total gastrektomi yapılmıştı. Opere edilen hastaların 59'una (%74.7) R0 rezeksiyon uygulanırken, 5 (%6.3) hastada mikroskopik pozitif cerrahi sınır (R1 rezeksiyon) ve 15 (%19) hastada makroskopik pozitif cerrahi sınır (R2) tespit edildi.

Hastaların 61'inde (%77.2) konvansiyonel adenokarsinom tespit edilirken 18 (%22.8) hastada taşlı yüzük hücreli adenokanser mevcuttu. Tümör invazyon derinliğine göre, T2 hastalık 17 (%15.2) hastada, T3 hastalık 62 (%78.5) hastada tespit edildi. Eksize edilen lenf nodu 15 ve altı olan 49 (%62) hasta tespit edilirken 15 üstü olan 30 (%38) hasta tespit edildi. Ortalama eksize edilen lenf nodu sayısı 15.6 olarak bulunurken medyan 13 lenf nodu eksizyonu yapılmıştı. Hastalar lenf nodu durumuna göre değerlendirildiğinde 22 (%19.6) hastada lenf nodu metastazı tespit edilmedi, 30 (%38) hastada N1, 27 (%25) hastada N2 lenf nodu tutulumu saptandı.

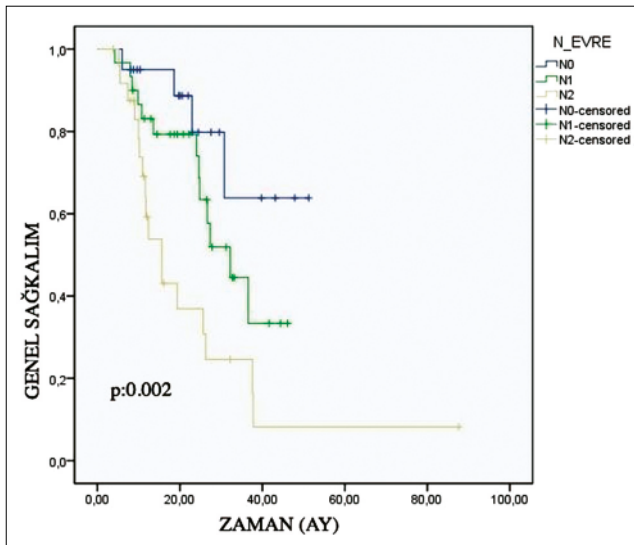
Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde hastaların 3'ünde (%3.8) evre IB, 26'sında (%32.9) evre II, 29'unda (%36.7) evre IIIA ve 21'inde (%26.6) evre IIIB olarak değerlendirildi. Histolojik grade açısından hastaların örnekleri değerlendirildiğinde; 11 (%13.9) hastada grad 1, 25 (%31.6) hastada grad 2, 43 (%54.4) hastada grad 3 tümör tespit edildi.

Nod negatif hastalarda medyan sağkalıma ulaşılamadı. Bu hastalarda ortalama sağkalım 41.1±4.2 (%95 Confidence Interval 32.6-49.5) ay idi. N1 hastalık durumunda medyan sağkalım 32.2±4.9 (%95 Confidence Interval 22.4-41.9) ay, N2 hastalık durumunda ise medyan sağkalım 15.6±2.6 (%95 Confidence Interval 10.4-20.8) ay idi.

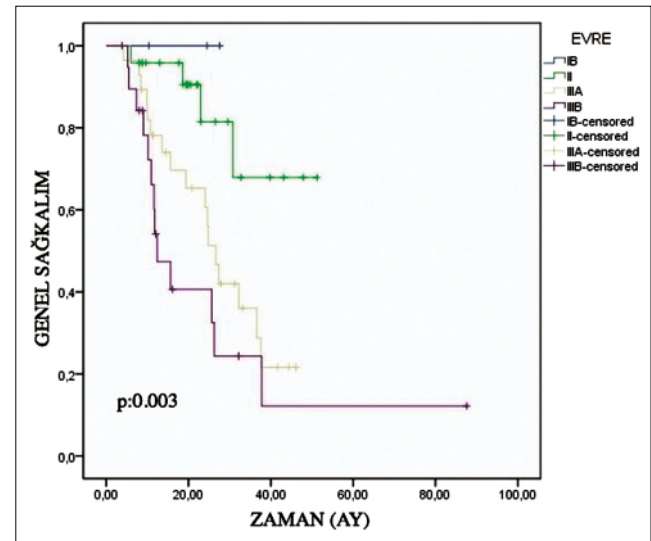
Hastalara medyan 4500 cGy (3960-5040) eksternal RT uygulandı. RT'ye 8 (%10) hastada ara verildi. RT'ye 3 hastada nötropeni, 1 hastada gastrointestinal sistem toksisitesi, 3 hastada genel durum bozukluğu, 1 hastada ise sosyal nedenlerle ara verildi. Hastaların 77'sinde (%97.5) eşzamanlı kemoterapi uygulandı. Tüm hastalara 5-Fluorourasil kalsiyum lökovorin kombinasyonu medyan 2 siklus uygulandı.

Hastaların 7'si takip dışı kaldığı için lokal nüks değerlendirilemedi. Hastaların iki yıllık hastaliksız sağkalımı %89.7 olarak değerlendirildi. Hastaliksız sağkalımın çok değişkenli analizlerle incelenmesinde cinsiyet, yaş, invazyon derinliği, histolojik grade ile hastaliksız sağkalım arasında ilişki tespit edilmedi (p=0.337, p=0.897, p=0.840). Lenf nodu durumu ve evre ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttu (p= <0.001, p= <0.001).

Genel sağkalım hastaların 75'inde değerlendirilebildi. Hastaların ortalama takip süreleri 21.5±14.1 (3.8- 87.6) aydı. Hastaların 2 yıllık sağkalımı %63.8, 3 yıllık sağkalımı %39.3 olarak saptandı. Genel sağkalımın çok değişkenli analizlerle incelenmesinde cinsiyet, yaş, tümör invazyon derinliği, tümör histolojik grade ve tümör histolojik alt tipi ile sağkalım arasında ilişki tespit edilmedi (p=0.358, p=0.156, p=0.223, p=0.939). Lenf nodu durumu ve evre ile



Şekil 1. Lenf nodu tutulumuna göre sağkalım grafiği



Şekil 2. Evreye göre sağkalım grafiği

genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ) (Şekil 1 ve 2).

## Tartışma

Mide adenokarsinomu mevcut tedavilere rağmen halen yüksek mortalite oranlarına sahip kötü prognozlu bir hastalıktır. Tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve multidisipliner yaklaşım önerilmektedir (7).

Mide kanserinde uygulanan adjuvan kemoradyoterapi; hastalığın lokalizasyonu ve risk altındaki kritik organların hassasiyeti nedeniyle bir çok yan etki ile sonuçlanabilecek bir tedavi yöntemidir (8). Anemi, nötropeni gibi hematolojik, diyare gibi akut toksisiteler yanında sekonder malignite gelişimi gibi uzun dönem toksisiteler görülebilir (9). Tedavi komplikasyonlarından kaçınmak için tedaviye yanıtı predikte eden faktörlerin tespit edilmesi hasta seçiminde önemlidir. Çalışmamızda bölgesel lenf nodu durumu ve hastalık evresinin en önemli prognostik ve prediktif faktör olduğunu gösterdik.

Intergroup 0116 (INT 0116) çalışması lokalize mide kanseri nedeni ile opere edilen hastaların gözlem koluna karşı kemoradyoterapi kolunun karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmadır. Üç yıllık sağkalım %50'ye karşı %41 ile kemoradyoterapi kolu lehinedir (4). Çalışmamızda ise 3 yıllık genel sağkalım %39.3 olarak saptandı.

Hundahl ve ark. (10) adjuvan kemoradyoterapi uygulanan mide kanserli hastaların sağkalımına etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmalarında bölgesel lenf nodu metastazının bağımsız prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamıza benzer olarak diseksiyon genişliği,

T evresi gibi diğer patolojik faktörlerle prognoz arasında ilişki tespit etmemişlerdir. Benzer sonuçlara Brezilya'dan yapılan bir çalışmada da ulaşılmıştır. Bu çalışmada nodal status ve evre en önemli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (11). Son yıllarda yayınlanan ARTIST çalışmasında da cerrahi sonrası eklenen RT ve KT sadece lenf nodu tutulumu olan hastalarda rekürrens riskini azalttığı gösterilmiş. Bu çalışmanın sonucuna göre de lenf nodu pozitif mide kanserli hastalarda adjuvan RT ve KT'nin rolünü araştırmak üzere ARTIST II çalışması başlatılmıştır (12). ARTIST II çalışması da halen devam etmektedir.

Mide kanserinde cerrahi ile RT arasındaki sürenin prognostik rolünün araştırıldığı bir çalışmada evre ve nodal statusun da prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi yaşın prognozla ilişkisi gösterilememiştir. Bu çalışmanın da çalışmamız gibi retrospektif bir çalışma olması hasta seçim biasına yol açmış olabilir.

Kim ve ark. (14) D2 diseksiyon yapılan hastalarda uygulanan adjuvan kemoradyoterapiye yanıtta en önemli prognostik faktörün evre olduğunu göstermişlerdir. Bu klinikopatolojik faktörlerin yanında kseroderma pigmentosum grup D (XPD) codon 751 variantı gibi bir çok sofistike belirtecin de prognostik ve prediktif rolü olduğu gösterilmiştir (15).

Çalışmamızda güncel literatürle de uyumlu olarak evre ve lenf nodu tutulumunun; hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalım için en önemli prognostik faktörler olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte bu klinikopatolojik faktörlerin yanında moleküler belirteçlerin de prediktif rolünün giderek anlaşılması progresif seyirli bu hastalık için umut vaad etmektedir.

**Kaynaklar**

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Rajdev L. Treatment options for surgically resectable gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2010;11:14-23.
3. Bouché O, Ychou M, Burtin P, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCO randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 2005;16:1488-97.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001;345:725-30.
5. Min C, Bangalore S, Jhawar S, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology* 2014;86:79-85.
6. Sakuramoto S, Yamashita K, Watanabe M. Newly emerging standard chemotherapies for gastric cancer and clinical potential in elderly patients. *World J Gastrointest Oncol* 2009;1:47-54.
7. Shum H, Rajdev L. Multimodality management of resectable gastric cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:393-402.
8. Macdonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005;90:166-70.
9. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-33.
10. 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.
11. Costa WL Jr, Coimbra FJ, Fogaroli RC, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after D2-lymphadenectomy for gastric cancer: the role of n-ratio in patient selection. results of a single cancer center. *Radiat Oncol* 2012;7:169.
12. Lim do H. Postoperative adjuvant radiotherapy for patients with gastric adenocarcinoma. *J Gastric Cancer* 2012;4:205-9.
13. Soyfer V, Geva R, Michelson M, Inbar M, Shacham-Shmueli E, Corn BW. The impact of overall radiotherapy treatment time and delay in initiation of radiotherapy on local control and distant metastases in gastric cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:81.
14. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-85.
15. Zárate RN, Arias F, Bandres E, Cubedo E, Malumbres R, García-Foncillas J. Xeroderma pigmentosum group D 751 polymorphism as a predictive factor in resected gastric cancer treated with chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol* 2006;12:6032-6.