



## BÖLÜM 27

### MİDE KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Birhan DEMİRHAN<sup>1</sup>

#### 1. GİRİŞ

Rezektabl mide kanserli hastalarda ilk seçenek cerrahi tedavidir. pT1-2N0M0 olarak tespit edilen mide kanserli hastalara adjuvan tedavi genellikle önerilmemektedir. Fakat lenf nodu tutulumu olan, çevre organlara invazyon bulgusu gösteren, en az T<sub>3</sub> tümörler için neoadjuvan ve adjuvan tedavi ihtiyacı vardır. Neoadjuvan tedaviler ile R0 rezeksiyon oranlarında artış olmasına rağmen lokal bölgesel nüksler hâlâ yüksektir. Bu nedenle mide kanseri tedavisinde lokal tedavi tekniklerindeki gelişmeler (cerrahi tedavi teknikleri, radyoterapi cihazları ve planlama sistemlerindeki ilerlemeler) morbiditeyi çok artırmadan yüksek olan lokal nüksleri azaltmayı amaçlamaktadır.

#### 2. RADYOTERAPİ ŞEKLİ VE ZAMANI

**Uygulanış biçimine göre;**

1. Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT)
2. İntraoperatif Radyoterapi (IORT)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji AD., demirhanbirhan@gmail.com

**Tedavi planındaki yerine göre;**

1. Preoperatif
  - a. Yalnız radyoterapi
  - b. Kemoterapi ile eş zamanlı Radyoterapi
2. İntraoperatif
3. Postoperatif
  - a. Yalnız radyoterapi
  - b. Kemoterapi ile eş zamanlı Radyoterapi
4. Definitif ya da palyatif
  - a. Yalnız radyoterapi
  - b. Kemoterapi ile eş zamanlı Radyoterapi

**3. PREOPERATİF RADYOTERAPİ****a. Yalnız Radyoterapi**

Rezeke edilebilir mide kanserli hastalar için preoperatif RT'nin değerlendirildiği üç çalışma Rusya'da yapılmıştır (1-3). İlk çalışmada randomize 293 hasta, yalnız cerrahi tedavi, preoperatif RT (4 fraksiyon, 20 Gy) sonrası cerrahi tedavi ve preoperatif RT + günlük hipertermi sonrası cerrahi tedavi kollarına ayrılmış olup; 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları RT+hipertermi kolunda anlamlı olarak daha iyi saptanmış (1).

İkinci çalışma tek başına cerrahi tedavi ile preoperatif RT (20 Gy) sonrası cerrahi tedavileri karşılaştırmış olup; üç ve beş yıllık sağkalım oranları artarken operatif morbiditede artış gözlenmemiştir (2).

Üçüncü çalışmada yalnız cerrahi tedavi ile preoperatif RT (oksijen inhalasyonu ile 32 Gy) sonrası cerrahi tedavi kolları oluşturulmuş olup; preoperatif RT ile sağkalım avantajı saptanmış ve rezeksiyon oranları %17 artmış (3).

Çin kaynaklı benzer bir çalışmada ise mide kardiya yerleşimli adenokarsinom tanılı hastalar yalnız cerrahi tedavi ile preoperatif RT (20 fraksiyon, 40 Gy) sonrası cerrahi tedavi kollarına ayrılmış olup; RT bitiminden 2-4 hafta sonra cerrahi tedavi uygulanmıştır. RT, uygulanan hastalarda hastalığın evresinin düşürülmesini ve radikal rezeksiyon oranlarında artışı (%62 den %80) sağlamıştır. RT kolunda daha yüksek saptanan genel sağkalım, 5 yıllık %20 – 30, 10 yıllık %13–20 olarak saptanmış. Operatif morbidite ve mortalitede ise her iki kol arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (4).

Bu çalışmalarda metodolojik belirsizlikler saptanması nedeniyle bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak Batı ülkelerindeki mide kanseri tedavisinde değişiklik yapılması mümkün değildir.

## b. Preoperatif Kemoterapi ile Eş Zamanlı Radyoterapi

Mide kanserinde eş zamanlı preoperatif EBRT ile KT'nin değerlendirildiği randomize hiçbir çalışma bulunmamasına rağmen özofagus kanserli hastalar için yapılan GEJ ve/veya kardiya tutulumu olan adenokarsinomlu hastaları içeren dört adet çalışma vardır.

Walsh ve ark. çalışmasında 173 özofagogastrik bileşke ve/veya mide kardiya tümörlü 173 hasta yalnız cerrahi tedavi kolu (kontrol grubu) ile eş zamanlı preoperatif EBRT (15 fraksiyon 40 Gy) ve KT (5-FU-sisplatin) sonrası 8.haftada cerrahi tedavi kollarına ayrılmıştır. Kombine tedaviler ile sağkalımda önemli bir avantaj sağlanmıştır (16 ay-11 ay). 3 yıllık genel sağkalım ise %32 - %11 saptanmıştır. Bu çalışmadaki kontrol grubunun sağkalım oranları tarihsel verilerden daha düşük bulunmuştur (5).

Michigan Üniversitesi'nin bir çalışmasında da yalnız cerrahi tedavi ile preoperatif eş zamanlı EBRT (1.5 Gy/fraksiyon, günde iki kez, 45 Gy) + KT (5-FU-Sisplatin) sonrası cerrahi tedavi kolları değerlendirilmiştir. 100 hastalık bu çalışmada hastaların 75'i adenokarsinom, 25'i ise skuamöz hücreli karsinomdu. Kombine tedavi kolunda birkaç yıllık takipler sonrası sağkalım yararı gösterilmiştir. 3 yıllık genel sağkalım %30-%16,  $p=0.15$  (Cox Regresyon),  $p=0.09$  (Çok değişkenli analiz) idi (6).

Yetersiz hasta sayısı nedeniyle erken sonlandırılmış olan CALGB 9781 çalışmasında da kombine tedavi kolunun yararlı olduğu gösterilmiştir (Medyan sağkalım 54 ay-21,6 ay, 5 yıllık OS %39-%16,  $p=0.008$ ). Bu çalışmada da özofagus ya da özofagogastrik bileşke tümörlü skuamöz hücreli ya da adenokarsinomlu hastalar değerlendirilmiştir (7).

Bu konudaki en önemli çalışma olan CROSS çalışmasında, özofagus ya da özofagogastrik bileşke tümörlü hastalar, kombine tedavi kolunda 366 (275 adenokarsinom, 84 skuamöz hücreli karsinom), yalnız cerrahi tedavi kolunda ise 184 hasta olarak ayrılmıştır. Çalışma sonuçlarında kombine tedavi kolunda önemli; sağkalım avantajı sağlanmıştır. Genel sağkalım 49,4 ay-20 ay iken, 3 yıllık genel sağkalım %58'e karşın %44 idi. Alt grup analizlerinde preoperatif kemoradyoterapi ile lokal nüks oranlarının %34'ten %14'e düştüğü, hematogen yayılım üzerinde de küçük ama anlamlı bir etkinin (%35 - %29) olduğu gösterilmiştir (8,9).

CROSS çalışması ile preoperatif radyoterapinin özofagus ve özofagogastrik bileşke tümörlü hastalarda önemli bir etkiye sahip olduğunu gösterilmiş. Ve bu da birçok merkezde bu hastalarda preoperatif radyoterapinin standart tedavi olarak uygulanmasını sağlamıştır.

POET çalışmasında; özofagogastrik bileşke yerleşimli 120 adenokarsinom hastası eşit sayıda randomize dağıtılmış ve tüm hastalara iki kür KT (Sisplatin-Lökovorin – 5-FU) verildikten sonra bir kol iki kür daha yalnız KT, diğer kol ise iki kür KT (Sisplatin-Etoposid) ile eş zamanlı RT (15 fraksiyon, 30 Gy) almıştır. Sonuçlara göre preoperatif KRT kolunda genel sağkalım daha yüksek ( $p=0.07$ ), lokal nüks oranları daha düşük ( $p=0.06$ ) saptanmıştır (10).

#### 4. İNTRAOPERATİF RT (İORT)

1970'li yıllarda ilk defa laparotomi esnasında tümörlü alana radyoterapi uygulanması fikri ortaya çıkmıştır (11,12). Bu çalışmalar sonrasında yalnızca birkaç araştırmacı yalnız İORT'nin uygulanmasını desteklemiştir (13-18).

Çoğu Batı İORT protokolü EBRT'nin preoperatif ya da postoperatif (45 – 50 Gy, 1,8 – 2 Gy/fraksiyon) uygulanmasına ek olarak 10 – 20 Gy İORT dozlarının uygulanmasını önermektedir (19-23).

Takahashi ve Abe'nin çalışmasında, 211 hasta yalnız cerrahi tedavi ya da cerrahi tedaviye eklenen İORT kolları ayrılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. İORT ile genel sağkalımda %15 - %25 arasında değişen oranlarda iyileşmeler sağlanmıştır (evre II %84 - %63, evre III %62 - %37, evre IV %15 – 0). Fakat çalışmalar önemli prognostik faktörleri sınıflandırmada yetersiz bulunmasından ötürü eleştirilmiştir (12).

Pekin çalışmasında ise evre III veya IV hastalar yalnız cerrahi tedavi ya da ek olarak İORT kollarına ayrılmış olup; 200 hastayı içeren bu çalışmada evre III hastalar için İORT'nin 5 yıllık (%65 – 30) ve 8 yıllık genel sağkalım (%52 - %22,  $p<0.01$ ) üzerinde yararı gösterilmiştir (24).

Ogata ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar yalnız cerrahi tedavi (120 hasta) ve cerrahi tedaviye eklenen İORT (58 hasta) kollarına ayrılmıştır. Randomizasyonun yapılmadığı bu çalışmada İORT kolunda daha kötü özellikleri olan hastalar olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmayan sağkalım yararı gösterilmiştir (16).

Avizonis ve arkadaşlarının çalışmasında opere edilen yaklaşık %70'i evre III ya da IV olan 27 hasta, EBRT ve/veya İORT(12.5 – 16.5 Gy) kollarına ayrılmış olup; 2 yıllık genel sağkalım %47, medyan sağkalım 19,3 ay olarak raporlanmıştır (25).

Sindelar ve arkadaşlarının çalışmasında ise tam cerrahi rezeksiyon sonrası EBRT ile İORT kolları oluşturulmuş, İORT ile lokal nüks oranlarının daha düşük olduğu fakat sağkalım yararı sağlamadığı gösterilmiştir. EBRT ve İORT kollarında sırasıyla 5 yıllık genel sağkalım (%20-%10), medyan sağkalım 21 ay–25 ay olarak saptanmıştır (14).

İspanya çalışmasında, özofagus veya özofagogastrik bileşke tümürlü 53 hasta değerlendirilmiş ve preoperatif KRT sonrası opere edilen hastaların tedavisine İORT eklenince (37 hasta) lokal bölgesel nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir ( $p=0.01$ ) (26).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise opere edilip postoperatif KRT uygulanan T3/4 ve/veya N(+) olan 97 adenokarsinomlu hastadan 46'sının tedavisine İORT eklenmiş ve bu koldaki hastalarda lokal bölgesel nüks oranları daha düşük bulunmuştur ( $p=0.02$ ) (23).

## 5. POSTOPERATİF RADYOTERAPİ

İngiliz Mide Kanseri Grubu (BSCG)'nin yapmış olduğu prospektif bir çalışmada, yalnız cerrahi tedavi ile postoperatif KT veya EBRT'yi (25 fraksiyonda 45 Gy +/-5 Gy) karşılaştırılmıştır. Toplam 436 hasta, 12 ay takip edilmiş ve medyan sağkalım 15 ay (fark yok) olarak bulunmuştur. Fakat lokal bölgesel nüks, EBRT kolunda 153 hastadan 10 hastada (%10), KT kolunda 138 hastanın 26'sında (%19), yalnız cerrahi tedavi kolunda ise 145 hastanın 39'unda (%27) olarak saptanmıştır.  $R_1$  ve  $R_2$  rezeksiyonlu hastaların da dahil edilmesi sebebiyle sonuçlar biraz tartışmalıdır. EBRT kolunda 153 hastanın sadece 104'ü 40,5 Gy ve/veya daha fazla doz RT almıştır. Hastaların sadece %62'si altı ve/veya daha fazla kür KT almıştır. Bu çalışma göstermiştir ki postoperatif RT ile lokal kontrol artmakta fakat KT ile kombine edilmedikçe sağkalım artışı görülmemektedir (27,28).

Thomas Jefferson University Hospital (TJUH)'deki 120 hastalık bir seride tüm hastalara tam rezeksiyon uygulandıktan sonra 50 hastaya adjuvan tedavi yapılmıştır. Adjuvan tedavi kolunda lokal kontrol ve genel sağkalımda belirgin iyileşmeler saptanmıştır.  $R_0$  rezeksiyona rağmen sonuçlar adjuvan tedavi kolunda daha yüksek, 2 yıllık lokal kontrol (%55-%93), T3 – T4 tümörler, cN(+) olan hastalarda da genel sağkalım 9 ay–13 ay şeklinde bulunmuştur (29).

Başka bir TJUH çalışmasında ise 55 özofagogastrik bileşke tümürlü hastaya cerrahi tedavi sonrası EBRT +/- KT uygulanmış ve EBRT kolunda lokal nüks oranları oldukça iyi bulunmuştur (%74–%36). Ayrıca cN(+) olan hastalarda adjuvan tedaviler daha faydalı olmuştur (5 yıllık sağkalım %0 - %15,  $p=0.01$ ) (30).

Retrospektif bir Mayo Klinik çalışmasında, özofagogastrik ya da mide kanseri tanılı 63 hastaya rezeksiyon uygulanmış (25'i tam rezeksiyon) ve sonrasında bu hastaların bir kısmına EBRT +/- KT verilmiştir. 25 hastaya EBRT uygulanırken bu hastaların sadece %20'sine ek olarak KT verilebilmiştir. En az T<sub>3</sub> tümör, cN(+) olan yüksek lokal nüks riski taşıyan hastalara rağmen adjuvan tedavi kolunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağkalım ve lokal kontrolde daha iyi sonuçlar saptanmıştır (5 yıllık sağkalım %20-%12). Eşit derecede kötü prognostik faktörlere sahip iki grup karşılaştırıldığında, 5 yıllık genel sağkalım, adjuvan tedavi alanlarda daha iyi %4'e karşı %20 olarak saptanmıştır. Adjuvan tedavi ile lokorejyonel nüks azalmıştır (yalnızca cerrahi ile insidans %54'e karşılık EBRT + 5-FU ile %39) (31).

Eksternal beam RT (EBRT) randomize faz III çalışmalarda komplet cerrahi rezeksiyon sonrası tek adjuvan tedavi olarak çok sınırlı uygulanmış olup; birkaç farklı çalışmada lokal bölgesel başarısızlıkları azaltsa da sağkalım yararı gösterilememiştir (27,28).

Intergroup 0116 çalışmasında ise 556 hasta, yalnız cerrahi tedavi ya da kombine tedavi (25 fraksiyon 45 Gy, 5-FU-lökovorin) kollarına ayrılarak incelenmiş olup; nodal metastazlar hastaların %85'inde mevcuttu. Medyan genel sağkalım yalnız cerrahi tedavi kolunda 27 ay, kombine tedavi kolunda ise 36 ay olarak bulunmuştur (32). Tüm nüks eden hastalar arasındaki lokal nüks oranları yalnız cerrahi tedavi kolunda %29, KRT kolunda ise %19, uzak metastaz yalnız cerrahi tedavi kolunda %72, KRT kolunda ise %65 olarak raporlanmıştır. Bu büyük randomize Faz III U.S. GI Intergroup 0116 çalışmasının sonuçları, rezeke edilen ve yüksek riskli hastalarda postoperatif kemoradyoterapi kullanımına açık bir sağkalım avantajı olduğunu göstermektedir. INT 0116'nın güncellenmiş uzun vadeli bir analizi, 10 yılı aşkın medyan takip ile yapıldı. Hem genel sağkalımda hem de nüksüz sağkalımda adjuvan postoperatif kemoradyasyonun devam eden güçlü yararı bulunmuştur (OS: HR 1.32, p = 0.0046; RFS: HR 1.51, p < 0.0001) (33).

D<sub>2</sub> diseksiyon yapılan hastalarda postoperatif KRT'nin rolü 990 hastayı içeren bir Güney Kore çalışmasında değerlendirilmiştir (34). 446 hasta yalnız cerrahi tedavi, 544 hasta ise ek olarak postoperatif KRT almıştır (hasta özellikleri ve KRT yöntemi INT 0116 ile benzer). Trimodalite tedavisi alan hastalarda hastalık kontrolü ve sağkalım daha iyi bulunmuştur (genel sağkalım 95,3-62,6 ay; 5 yıllık genel sağkalım %57 - %51, lokal nüks %14,9 - %21,7). Daha sonra Güney Kore'de Faz III ARTIST çalışması yapıldı. İki kola ayrılan hastalarda D<sub>2</sub> diseksiyon sonrası yalnız KT(228 hasta) ve KT sonrası KRT (230 hasta) uygulanmıştır. KT olarak

kapesitabin + Sisplatin verilmiş olup; KRT kolunda ise RT (25 fraksiyon 45 Gy) ile eş zamanlı kapesitabin 825mg/m<sup>2</sup> uygulanmıştır (48). Tek değişkenli analizde pozitif lenf nodlu 396 hastadan oluşan alt grupta KRT ile 3 yıllık uzak metastazsız sağkalım (DFS) daha iyi bulunmuştur (%77,7 - %72,3, p=0.0365).

Fiorica ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz, adjuvan RT ya da KRT'nin rezektabl mide adenokarsinomlu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaltılmasındaki etkisini göstermiştir. Yayınlanmış dokuz faz III çalışma (preoperatif RT için dört, postoperatif KRT beş çalışma) değerlendirilmiş ve preoperatif RT ile tedavi edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite HR:0.62 (p=0.002), postoperatif KRT ile tedavi edilenlerde ise HR:0.45 (p=0.00001) olarak bulunmuştur (35).

Özetle randomize faz III çalışmalarda postoperatif KRT'nin yalnız cerrahi tedavi yapılmasına üstün olduğu gösterilmiştir (32,33) (**Tablo 27.1**).

**Tablo 27.1. Rezektabl mide ya da özofagogastrik bileşke tümörlerinde yalnız cerrahi tedavi ile cerrahi ile adjuvan tedavinin karşılaştırıldığı faz III çalışmalar.**

Seri/Tedavi Metodu	Sağkalım					Lokal bölgesel nüks		
	Hasta sayısı		Medyan (ay)	Uzun Dönem (%)		P	(%)	P
1. Japonya: (11,12)	Cerrahi	İORT		Cerrahi	İORT			
Evre I	43	24	---	93	87	---	---	---
Evre II	11	20	---	62	84	---	---	---
Evre III	38	30	---	37	62	---	---	---
Evre IV	18	27	---	0	15	---	---	---
<b>2. Mayo Klinik (48)</b>								
Cerrahi	23		15	4		0,05	54	---
Preoperatif EBRT	39		24	23			39	
<b>3. Çin: Beijing (4)</b>								
Cerrahi	199		---	20		0,009	52	<0,025
Preoperatif EBRT	171		---	30			39	

**Tablo 27.1. (DEVAMI) Rezektabl mide ya da özofagogastrik bileşke tümörlerinde yalnız cerrahi tedavi ile cerrahi ile adjuvan tedavinin karşılaştırıldığı faz III çalışmaları.**

Seri/Tedavi Metodu	Sağkalım				Lokal bölgesel nüks	
	Hasta sayısı	Medyan (ay)	Uzun Dönem (%)	P	(%)	P
Cerrahi	275	27	41 (3 yıllık)	0,005	31*	0,001
Postoperatif EBRT + KT	281	36	50 (3 yıllık)		48*	
<b>5. Güney Kore: ARTIST (49)</b>						
Postoperatif KT	228	---	74,2**	0,0862	8,3	0,353
Postoperatif KRT	230	---	78,2**		4,8	
<b>6. CROSS (8,9)</b>						
Cerrahi	178	24	44***	0,003	34	<0,001
Preoperatif KRT	188	49,4	58***		14	
<b>7. British MAGIC (50)</b>						
Cerrahi	253	20	31	0,009	26*	<0,001
Perioperatif KT	250	24	45		39*	
<b>8. POET (10) (Bileşke tümörleri)</b>						
Preoperatif KT	60	21,1	27,7	0,07		0,06
Preoperatif KRT	60	33,1	47,4			

\*Nüksüz sağkalım, \*\*Hastalısız 3 yıllık sağkalım, \*\*\*3 Yıllık genel sağkalım.

## 6. DEFINİTİF YA DA PALYATİF RADYOTERAPİ

Cerrahi tedavinin uygun olmadığı ya da hastanın ameliyat olmak istemediği durumlarda yalnız radyoterapi ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi dozları, neoadjuvan ya da adjuvan tedavilere göre daha yüksek planlanmalıdır (54 – 59.4 Gy gibi). Ayrıca mide kanseri tanılı hastalarda üst gastrointestinal sistem kanaması, şiddetli sırt ve/veya karın ağrısı, obstrüktif şikâyetler, vb. durumlar gelişebilir. Eğer bu sorunların çözümünde stent, endolüminal



ablatif tedaviler, medikal tedaviler işe yaramazsa radyoterapi ile bu şikâyetlerin çözüme kavuşturulması mümkün olabilir. Bu konuyu irdeleyen çalışma sayılarının az olması sebebiyle günlük pratikte en çok kullanılan radyoterapi planlama dozları benzerdir. Palyatif radyoterapinin uygulandığı bir çalışmada (36) hastaların şikâyetlerinin oldukça büyük bir kısmı radyoterapi ile azalmıştır. Radyoterapi doz şeması olarak tek fraksiyon 8 Gy, 5 fraksiyonda 20 Gy ya da 10 fraksiyonda 30 Gy kullanılabilir.

## 7. KÜRATİF REZEKSİYON SONRASI NÜKS PATERNLERİ

Mide duvarının submukozal ve subserozal tabakalarında bol miktarda lenfatik kanallar bulunur. Submukozal lenfatik pleksus ayrıca özofagus ve duodenumdaki subserozal pleksusta da belirgindir ve hem proksimal hem de distal intra mural tümör yayılmasına izin verir. İlk drenaj küçük ve büyük kurvatur çevresindeki lenf nodları (perigastrik ya da  $N_1$ ) ile çölyak arter dalları (sol gastrik, common hepatic, splenik) komşuluğundaki lenf nodlarına ( $N_2$ ) olur. Daha distaldeki lenf nodları (hepatodoudenal, peripankreatik, mezenter kökü)  $N_3$ , periaortik ve orta kolik lenf nodları ise  $N_4$  olarak isimlendirilir. Proksimal gastrik lezyonlar distale uzandığında bu lenf nodları risk altındadır.

Tümör yatağı ve bölgesel lenf nodlarındaki nüks (lokal nüks), hematojen yolla yayılım sonrası uzak metastaz ve peritoneal yolla gerçekleşen peritoneal implantlar postoperatif dönemde en sık karşılaşılan nüks paternleridir.

Lokal nüksler **Tablo 27.3**'te gösterildiği üzere genellikle mide yatağı ve bölgesel lenf nodlarında saptanır. Anastomozlar, gastrik remnant ve duodenal stump da nükslerin görüldüğü yerlerdendir.

Minnesota Üniversitesi'nin bir çalışmasında nüks olan 86 hastanın %29'unda tek başına lokal bölgesel nüks saptandı. Nüks olan vakaların sadece %12'sinde lokal bölgesel nüks saptanmamıştır. (37,38). Mide kanseri tanılı hastalar için Minnesota Üniversitesi'nde yapılan re-cerrahi tedavi ile bakılan lokal bölgesel nüks bölgelerine göre üst üste yerleştirilerek idealize edilmiş radyoterapi alanları **Şekil 27.1**'de gösterilmiştir.

Massachusetts General Hospital'da (MGH) küratif amaçlı rezeksiyon uygulanan 130 hastadan oluşan bir seride evreye göre nüks paternleri ayrıntılı olarak analiz edildi (39).

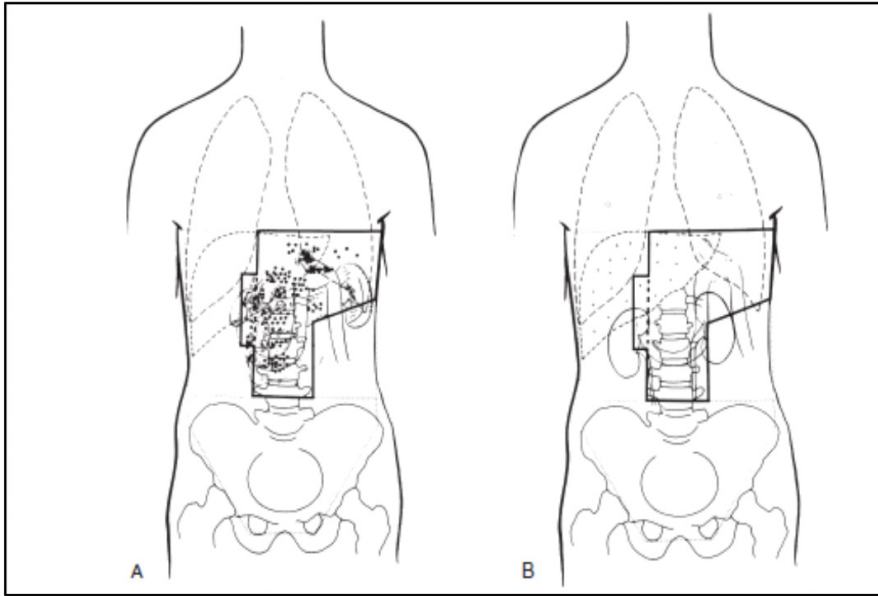
Lokal bölgesel nüks 49 hastada nüksün herhangi bir bileşeni, 21 hastada ise tek sebebiydi. Lokal bölgesel nüks açısından en riskli yerler mide yatağı (%21), anastomoz veya remnant mide dokusu (%25) olarak saptanmıştır.

Tüm bu veriler, cerrahiye adjuvan olarak bölgesel hastalık için etkili bir tedavinin geliştirilmesinin, hastaların en az %20'sine potansiyel olarak fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Etkili sistemik tedavi, hem intra abdominal (karaciğer ve peritoneal) hem de ekstra abdominal metastaz (akciğer, diğer) riskleri göz önüne alındığında, yüksek riskli mide kanseri rezeksiyonlu hastalarda sonucu iyileştirmek için de gereklidir.

**Tablo 27.3. Mide kanserinde lokal/bölgesel nüks paternleri.**

Nüks Alanı	Massachusetts General Hospital (klinik) (n=130)	Minnesota Üniversitesi (Re-cerrahi) (n=105)	Mc Neer ve ark. (otopsi) (n=92)	Thomson ve Robins (otopsi) (n=28)
Gastrik yatak	27 (21)	58 (55)	48 (52)	19 (68)
Anastomoz hattı	33 (25)	28 (27)	55 (60)	15 (54)
Abdominal veya insizyon hattı	-	5 (5)	-	-
Lenf nodu	11 (8)	45 (43)	48 (52)	-



**Şekil 27.1.** Mide kanseri tanımlı hastalar için Minnesota Üniversitesi'nde yapılan re-cerrahi tedavi ile bakılan lokal bölgesel nüks bölgelerine göre üst üste yerleştirilerek idealize edilmiş radyoterapi alanları (A) ve (B) (40).

## 8. RADYOTERAPİ ALANLARI

Cerrahi tedavi ya da tanısal laparotomi sonrası EBRT uygulanan hastalarda radyoterapi alanı rezeke edilmemiş ya da rezidü tümör alanı ya da tümör yatağı, nodal yayılım alanları (büyük ve küçük kurvatur, çölyak aks, pankreatikoduodenal, suprapankreatik, splenik ve porta hepatitis, proksimal lezyonlar için paraözofageal alanlar) içermelidir. Tümör yatağı ve nodal hacimler belirlenirken cerrahi klipsler, ameliyat notlarından faydalanılmalıdır. Tedavi alanları belirlenirken, ayrıca anatomik varyasyonlar nedeniyle kritik organların tolerans dozlarının aşılmasına da dikkat edilmelidir.

Nodal metastaz riski primer tümörün yerleşim yeri, mide duvarındaki invazyonun derecesi gibi faktörlere göre değişmektedir.

Proksimal ve özofagogastrik bileşke yerleşimli tümörler mediasten ve perikardiyal bölgedeki lenf nodlarına yayılma eğilimi gösterirler.

Korpus yerleşimli tümörler ise özellikle büyük ve küçük kurvatur komşuluğundaki olmak üzere tüm lenf nodu bölgelerine yayılabilir.

Distal yerleşimli tümörlerin ise periduodenal, peripankreatik ve porta hepatitis komşuluğundaki lenf nodlarına yayılma olasılığı yüksektir (41).

Submukozal veya subserozal lenfatik yayılım riski nedeniyle özofagogastrik bileşke ya da proksimal mide kanserli hastaların radyoterapi planlamasında tümörün proksimal sınırından itibaren özofagusun 5 cm'lik bir alanı hedef volüme dahil edilmelidir. Lezyon özofagogastrik bileşke / mide duvarının ötesine uzanıyorsa sol hem diyaframın büyük kısmı da hedeflenmelidir.

Kritik organların alacakları radyasyon dozunu azaltmak için MLC'lerden faydalanılmalıdır. Planlama kolaylığı açısından preoperatif radyoterapi ile daha uygun planlamalar yapılabilir. Fakat endikasyon açısından daha çok postoperatif RT uygulanmaktadır.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (İMRT) ile 3 boyutlu konformal radyoterapi karşılaştırıldığında kritik organ dozları (özellikle böbrekler) İMRT planlamada daha düşük bulunmuştur. Fakat bu durumun uzun vadede tedavi sonuçlarını üzerindeki etkisini söylemek için henüz çok erken. Postoperatif alanlar preoperatif alanlara göre daha büyük olmaktadır.

## 9. DOZ SINIRLAYICI ORGAN VE YAPILAR

Üst karın bölgesinde doz sınırlayıcı organ ve yapı olarak mide, ince bağırsak, karaciğer, böbrekler ve spinal kord bulunmaktadır. Günlük 1,8 – 2 Gy, toplamda 45 – 50,4 Gy hedef volüm dozları hedef alana tanımlanırken %5'ten az toksisite riski kabul edilerek kritik organların korunması amaçlanır. Böbreklerin her ikisi çoğu zaman tedavi alanları içerisinde olacaktır. Ancak bir böbreğin en az üçte ikisi ya da dörtte üçü tedavi alanının dışında tutulmalıdır.

Özofagogastrik bileşke ya da proksimalden orta kısma kadar mide yerleşimli olan tümörleri tedavi ederken pre op- post op görüntülemelerden, cerrahi klipslerden yararlanılarak sol böbreğin yarısı ile üçte ikisi sıklıkla korunabilir.

Distal yerleşimli mide kanserlerinde, duodenal rezeksiyonda cerrahi sınırının pozitif olması durumunda duodenal çevre hedef volüme eklenmelidir. Bu gibi durumlarda sağ böbreğin %50 veya daha fazlası tedavi alanı içerisinde. Ve sol böbreğin üçte ikisi ile dörtte üçü korunmalıdır. Bu teknikler kullanılırsa kronik böbrek sorunları nadirdir.

BT tabanlı radyoterapi ile kritik organların korunması daha kolaylaşır. Wysocka ve arkadaşlarının çalışmasında hedef volüm marjları belirlenirken solunum hareketleri de hesaba katılmalıdır (42).

## 10. ÇOKLU ALAN TEKNİKLERİ

Hedef volümlerin belirlenmesinde çoklu alan kullanımı rutin olarak düşünülmelidir. Yapılan bir çalışmada çok alanlı tedaviler kullanılarak daha az toksisite ile karşılaşılabileceği gösterilmiş (31).

Preoperatif tedavi uygulandığında ön-arka, arka-ön ve yan alanlar kullanılmalıdır. Mide fundus kısmının posterior uzanımı düşünülerek spinal kord ve böbreklerin korunması amacıyla 10-20 Gy'lik dozlar oblik veya lateral alanlar ile verilebilir.

Lateral alan kullanırken verilebilecek en yüksek doz, distal tümörlerde karaciğer ve böbreklerin korunması amacıyla 20 Gy, özofagogastrik bileşke tümörlerinde ise akciğer tolerans dozlarının aşılma tehlikesi nedeniyle 10 – 15 Gy ile sınırlıdır.

EUS ve PET/CT de hastalığın tanımlandığı lokal alanların tamamı hedef alana dahil edilmelidir.

Özofagogastrik bileşke tümörlerinde potansiyel perioperatif morbidite nedeniyle kalp ve akciğer dozlarına dikkat etmek gerekir. Özellikle neoadjuvan teda-

vilerde 5 Gy alan akciğer volümü (V5) perioperatif komplikasyonların azaltılmasında tek bağımsız prediktif faktördür (43). Ancak Mayo Klinik tarafından yapılan bir analizde 3BKRT ile İMRT kıyaslandığında, İMRT yapılan hastalarda akciğer ve kalp dozlarında azalma saptanmış (44,45).

24 aylık medyan takipte 2 yıllık genel sağkalım %58 idi. Yine de kalple ilgili düşük olan bu dozların uzun vadede kardiyak etkisini görmek için daha uzun takipler gerekecektir (46). Ayrıca hem 3BKRT hem de İMRT planların birlikte yapıldığı hibrit planlar ile de akciğer ve kalbe verilen dozlar en aza indirilebilir (47).

## 11. İDEALİZE EDİLMİŞ TEDAVİ ALANLARI

Postoperatif radyoterapi alanları primer tümörün yeri ve invazyon derinliği (T), bilinen nodal tutulumun (N) yeri ve kapsamına göre Tepper ve Gunderson tarafından geliştirilmiştir (41).

Adjuvan RT alanları; Anastomoz hattı, tümör yatağı (cerrahi klipsler, gastrik remnant), hepatogastrik ligament, elektif lenfatik alan ise (perigastrik, suprapankreatik, çölyak, porta hepatis, kardiya ve korpus tümörlerinde (sol hemidiyafram, pankreas gövde +/- kuyruk), antrum tümörlerinde (duodenum 1. ve 2. kısım, pankreas başı) olarak belirlenmelidir.

Radyoterapi dozu ise fraksiyon başına 25 fraksiyondan toplam 45 Gy'dir. R<sub>1</sub> ya da R<sub>2</sub> rezeksiyon durumunda 5,4 Gy ile 9 Gy arasında dozlar eklenebilir.

Nod negatif hastalık için en az 10–15 lenf nodunun patolojik incelenmiş olması ve iyi bir cerrahi rezeksiyon varsa (geniş cerrahi sınırlar, en az 5 cm) nodal bölgelerin tedavisi isteğe bağlıdır. Kalan mide dokusunun (remnant mide) tedavisi lokal nüks riskine göre alana dahil edilebilir.

Remnant mide dokusu, tümör yatağı ve nodal bölgelerin dahil edilmesiyle tümörün yerleşim yerine göre değişkenlikler göstermekle birlikte hedef volüm alanları lokal nüks alanları düşünülerek standardize edilmiş olup **Şekil 27.1**'de gösterilmiştir.

## 12. SONUÇ

Potansiyel olarak rezeke edilebilir yüksek riskli mide kanseri olan hastalar için uygun tedavi yaklaşımları postoperatif KRT ve perioperatif kemoterapi (ECF veya CF) içerir.

Bununla birlikte, potansiyel olarak rezeke edilebilir yüksek riskli özofagogastrik bileşke kanseri olan hastalarda, pozitif Faz III çalışmaları ve daha az ilişkili

morbidite ile daha konservatif EBRT alanlarını tedavi etmenin avantajı göz önüne alındığında, tercih edilen tedavi seçeneği preoperatif KRT'dir.

Özofagogastrik bileşke tümörlü hastalarda preoperatif KRT'nin yararı gösterilmiştir. Mide kanserinde ise neoadjuvan kemoterapi ile tedaviye başlanıp preoperatif görüntüleme de KT'ye yanıt yoksa ve inoperable kabul edilirse preoperatif KRT'nin eklenmesi düşünülebilir.

Bu birçok farklı çalışma göstermiştir ki preoperatif KT, KRT ya da postoperatif KT, KRT nin cerrahi tedavi ile kombine edilmesi genel sağkalımı, hastaliksız sağkalımı artırmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, et al: Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 3:37, 1994.
2. Talaev MI, Starinskii VV, Kovalev BN, et al: Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. *Vopr Onkol* 36:1485, 1990.
3. Kosse VA: Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. *Vopr Onkol* 36:1349, 1990.
4. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al: Randomized clinical trial combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia (AGC): Report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:929–934, 1998.
5. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462–467, 1996.
6. Urba S, Orringer M, Turrisi A, et al: Randomized trial of preoperative chemoradiation vs surgery alone in patients with locoregional esophageal cancer. *J Clin Oncol* 19:305–313, 2001.
7. Tepper JE, Krasna M, Niedzwiecki D, et al: Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radio-therapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 26:1086–1092, 2008.
8. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074– 2083, 2012.
9. Oppekijk V, van der Gaast A, vanLanschot JJB, et al: Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014. Online before print 2014 January 13.
10. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *J Clin Oncol* 27:851–856, 2009.
11. Abe M, Takahashi M: Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:683, 1981.
12. Takahashi M, Abe M: Intraoperative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 12:247, 1986.
13. Drognitz O, Henne K, Weissenberger C, et al: Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:715–721, 2008.
14. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, et al: Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg* 165:178, 1993.
15. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, et al: Clinical experiences with intraoperative radiotherapy for locally advanced cancers. *Cancer* 45:40–48, 1980.

16. Ogata T, Araki K, Matsuura K, et al: A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32(2):341–347, 1995.
17. Kramling HJ, Grab J, Zaspel J, et al: Experimental study of vascular sequelae of combined upper abdominal intraoperative and external radiation therapy. In Vaeth J (ed): *Intraoperative radiation therapy in the treatment of cancer*. *Front Radiat Ther Oncol* 31:36–40, 1997.
18. Kramling HJ, Willich N, Cramer C, et al: Results of IORT in the treatment of gastric cancer. *ISORT 2002 Proceedings*; Abstract 4.3; Aachen, Germany.
19. Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I, et al: Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: Updated report of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(4):729–736, 1992.
20. Martinez-Monge R, Calvo FA, Azinovic I, et al: Patterns of failure and long-term results in high-risk resected gastric cancer treated with postoperative radiotherapy} intraoperative electron boost. *J Surg Oncol* 66:24–29, 1997.
21. Calvo FA, Henriquez I, Santos M, et al: Intraoperative and external beam radiotherapy in advanced resectable gastric cancer: Technical description and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:183–189, 1989.
22. Coquard R, Ayzac L, Gilly FN, et al: Intraoperative radiation therapy combined with limited lymph node resection in gastric cancer: An alternative to extended dissection? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:1093–1098, 1997.
23. Zhang Q, Tey J, Peng L, et al: Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 102:51–55, 2012.
24. Chen G, Song S: Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma: analysis of 247 patients. In Abe M, Takahashi M, editors: *Proceedings of third International IORT symposium*, Kyoto, Japan, New York, 1991, Pergamon Press, p 190.
25. Avizonis VN, Buzydlowski J, Lanciano R, et al: Treatment of adenocarcinoma of the stomach with resection, intraoperative radiotherapy and adjuvant external beam radiation: A phase II study from Radiation Therapy Oncology Group 85-04. *Ann Surg Oncol* 2(4):295–302, 1995.
26. Calvo FA, Sole CV, Obregon R, et al: Postchemoradiation resected locally advanced esophageal and gastroesophageal junction carcinoma: Long-term outcome with or without intraoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 20:69–2013, 1962.
27. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al: the Second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow-up. *Lancet* 343:1309–1312, 1989.
28. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al: A controlled prospective and randomized trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report. *British Stomach Cancer Group*. *Br J Cancer* 60:739, 1989.
29. Regine WF, Mohuidden M: Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:921, 1992.
30. Mehta K, Mohuidden M: Improved local control with adjunctive therapy for cancers of the gastroesophageal junction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:272, 1994.
31. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, et al: Results of irradiation or chemoradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:589–598, 2000.
32. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725, 2001.
33. Smalley SS, Benedetti JK, Haller DG, et al: Updated analysis of SWOGdirected intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 30:2327–2333, 2012.



34. Kim S, Lim KH, 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 Rad Onc Biol Phys* 63:1279–1285, 2005.
35. Fiorica F, Cartei F, Enea N, et al: The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 33:729–740, 2007.
36. Perez C, Brady LW, Halperin EC. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
37. Gunderson LL, Sosin H: Adenocarcinoma of the stomach areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks): Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1, 1982.
38. MacDonald JS, Cohn I, Gunderson LL: Carcinoma of the stomach. In Devita V, Hellman S, Rosenberg S, editors: *Principles and practice of oncology*, 2nd ed, Philadelphia, 1985, Lippincott, pp 659–690.
39. Landry J, Tepper J, Wood W, et al: analysis of survival and local control following surgery for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1357, 1990.
40. Modified from Gunderson LL, Sosin H: Adenocarcinoma of the stomach areas of failure in a reoperation series [second or symptomatic looks]: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1, 1982( Copyright 1982).
41. Tepper JE, Gunderson LL: Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Rad Oncol* 12:187–195, 2002.
42. Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G, et al: Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:53–59, 2010.
43. Wang SL, Liao Z, Vaporian AA, et al: Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:692–699, 2006.
44. Ashman JB, Callister MD, Jaroszewski DE et al: Trimodality therapy for distal esophageal/esophagogastric junction adenocarcinoma using threedimensional conformal and intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:S303, 2010.
45. Jaroszewski DE, William DG, Fleisher DE et al: An early experience using the technique of transoral OrVil EEA stapler for minimally invasive transthoracic esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 92:1862–1869, 2011.
46. Warner S, Chang YH, Paripati H, et al: Outcomes of minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Thorac Surg* 97:439–445, 2014.
47. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TH, et al: Hybrid IMRT for treatment of cancers of the lung and esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1408–1418, 2008.
48. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al: Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2:1249, 1984.
49. Lee J, Lim DH, Kin S, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 30:268–273, 2012.
50. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone in resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20, 2006.