

İleri Evre Mide Adenokarsinomunda Sağkalım İle İlişkili Faktörlerin Analizi

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN ADVANCED STAGE GASTRIC ADENOCARCINOMA

*Dr. Süleyman ALICI, **Dr. Serap KAYA, ***Dr. Mustafa İZMİRLİ, ****Dr. İlyas TUNCER,
Dr. Ekrem DOĞAN, ***Dr. Hanefi ÖZBEK, **Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Van

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Van

****Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Van

*****Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Bu çalışmamızda, Eylül 1999 ile Nisan 2002 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran ileri evre mide adenokanserli 138 hastayı retrospektif olarak tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde klinikopatolojik parametreler ile tedavi yaklaşımlarının sağkalım üzerine olan etkisi yönünden değerlendirdik.

Çalışmaya histopatolojik olarak mide adenokarsinomu tanısı almış, kliniğimizde takipli evre IVMo (uzak organ metastazı olmayan) veya evre IVMı (uzak organ metastazı olan) olgular alındı.

Hastaların yaş ortalaması 61.1 (34-84) olup, %64.6'sı erkek ve %35.5'i kadındı. Performans durumu 2-3 olan hasta oranı %55 idi. Hastaların %53.6'sında VKİ 20'nin altında idi. Histolojik grad olarak hastaların %41.9'u kötü diferansiye adenokarsinom-müsinöz hücreli adenokarsinom-taşlı yüzük hücreli adenokarsinoma sahipti. Klinik evre olarak hastaların %84'ü evre IVMı idi. Tümörü midenin üst 1/3'üne lokalize hasta oranı ise %60.8 idi. Hastaların %19.6'sına cerrahi tedavi uygulanmış olup, yine hastaların %47'sine adjuvan veya palyatif amaçlı kemoterapi verilmişti. Tüm cevaplı (tam cevap+parsiyel cevap+stabil cevap) hasta oranı %39, progresyon gösteren hasta oranı ise %7.2 idi.

Tüm hastalarda medyan genel sağkalım süresi 3.1 ay olup, 3 yıllık genel sağkalım oranı %8 idi. Tek değişkenli analizde VKİ, klinik evre, cerrahi, cerrahinin tipi ve serum albumin düzeyi medyan genel sağkalım süresi ile ilişkili anlamlı prognostik faktörlerdi. Cinsiyet, klinik evre, cerrahi, cerrahinin tipi, serum hemogloblin düzeyi ve serum albumin düzeyi progresyonsuz sağkalım ile ilişkili anlamlı prognostik faktörler olarak saptandı ($p \leq 0.05$). Genel sağkalım süresi ile ilişkili olarak tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler çok değişkenli analizde yeniden değerlendirildi. Cerrahinin yapılmaması, palyatif cerrahi uygulanması (radikal cerrahiye göre), VKİ'nin 20'nin altında olması sağkalım ile ilişkili, istatistiki olarak anlamlı kötü prognostik faktörler olarak bulundu. Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım ile ilişkili anlamlı prognostik faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildi ve cerrahinin yapılmaması (cerrahi yapılanlara göre) ve erkek (kadın cinsiyete göre) cinsiyet istatistiki olarak anlamlı kötü prognostik parametreler idi. Hem GSK hem de PSK yönünden cerrahinin yapıp yapılmaması istatistiki olarak bağımsız en anlamlı prognostik faktördü.

Sonuç olarak, cerrahinin yapılmaması, radikal cerrahi yerine palyatif cerrahi uygulanması, ilk başvuruda VKİ'nin 20'nin altında olması ileri evre mide adenokarsinomlu hastalarda sağkalım ile ilişkili kötü prognostik faktörler olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: mide akanseri, prognostik faktörler

SUMMARY

In this study, 138 patients with high grade gastric adenocarcinoma who were admitted to Yüzüncü Yıl University, Medical School, Department of Medical Oncology between September 1999 and April 2002 were retrospectively evaluated in terms of the effects of clinicopathological parameters and treatment approaches on survival by sin-

gle and multiple variable analyses.

Patients histopathologically diagnosed as gastric adenocarcinomas with stage IV M0 (without distant organ metastasis) or stage IV M1 (with distant organ metastasis) were included in the study.

Mean age of the patients was 61.1 (34-84), 64.6% male and 35.5% female. The ratio of patients with a performance score of 2-3 was 55%. The BMI was below 20 in 53.6% of the patients. According to histological grading, 41.9% of patients had undifferentiated adenocarcinoma, mucinous cell adenocarcinoma or signet ring cell adenocarcinoma. 84% of patients were clinically at stage IV M1. The percentage of patients with tumor localized upper 1/3 of stomach was 60.8%. While 19.6% of patients had received surgical treatment, 47% of the patients had received chemotherapy as adjuvant or paliative purposes. The percentage of the patients who responded to the therapy (complete response + partial response + stable response) was 39% and the percentage of patients who had progression was 7.2%.

Overall median survival time was 3.1 months and three years survival rate was 8%. At single variable analysis, BMI, clinical stage, surgery, type of surgery and serum level of albumin were significant prognostic factors related to overall median survival time. Gender, clinical stage, surgery, type of surgery, hemoglobine concentration and serum level of albumin were found to be significant prognostic factors related to survival without progression ($p<0.05$). The factors found to be significant related to overall survival rate in single variable analysis were reevaluated in multiple variable analysis. No surgical treatment, paliative surgery (compared to radical surgery), BMI below 20 were found to be the statistically significant poor prognostic factors related to survival. The factors found to be significant related to survival without progression in single variable analysis were evaluated in multiple variable analysis and no surgical treatment (compared to surgery), male gender (compared to female) were found to be statistically significant poor prognostic parameters. In terms of both overall survival and survival without progression, whether performing surgery or not was statistically most significant independent prognostic factor.

In conclusion, no surgical treatment, paliative surgery instead of radical surgery, and BMI below 20 on first admission were determined as poor prognostic factors related to survival in patients with high grade gastric adenocarcinoma.

Key words: gastric cancer, prognostic factors

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanserinin gelişmiş ülkelerdeki sıklığı giderek azalsa da dünya istatistiklerinde en sık görülen kanserlerden biridir. Hastalığın metastatik veya lokal ileri evreden önce yakalanması, hastalığın daha etkili olarak tedavi edilmesi açısından önemlidir.

Mide kanserli hastalarda prognoz tümöre ve hastaya bağlı pek çok faktör tarafından belirlenir. İdeal olanı tedaviye başlamadan önce mümkün olduğunca çok prognostik faktörleri tesbit ederek, bu şekilde her hastaya göre tedaviyi planlamak ve hastalığın seyrini tahmin edebilmektir. Hekim tarafından prognostik faktörlerin bilinmesi, hastalığın prognozunun iyileştirilmesi için yol gösterici olabilir. Hastalığın başvuru evresi, cerrahi tedavi ve komplikasyonları, kemoterapi ve diğer birçok prognostik faktör hastanın sağkalımın süresini etkilemektedir. Bu çalışmada hastaların çoğunun başvuru anında ileri evrede olduğunu tesbit ettik. Bu da prognozu oldukça kötü etkilemekteydi.

Bu çalışmanın amacı Eylül-1999 ve Nisan-2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan mide adenokanserli 138 hasta

da sağkalım ile ilişkili olabilecek parametreler (cins, yaş, performans durumu, vücut kitle indeksi, histolojik grad, evre, organ lokalizasyonu, kemoterapi (var/yok), kemoterapiye yanıt, cerrahi, hemoglobin, laktat dehidrogenaz ve albumin) retrospektif olarak değerlendirilerek, sağkalım üzerine olan etkilerini belirlemektir.

MATERYAL VE METOD

Eylül-1999 ve Nisan-2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan mide adenokarsinomlu 138 hasta da sağkalım ile ilişkili olabilecek parametreler (cins, yaş, performans durumu, vücut kitle indeksi, histolojik grad, evre, organ lokalizasyonu, kemoterapi (var/yok), kemoterapiye yanıt, cerrahi, hemoglobin, laktat dehidrogenaz ve albumin) retrospektif olarak değerlendirildi. Dosya bilgileri yetersiz olan veya takipsiz olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Histopatolojik olarak mide adenokarsinomu tanısı alan ve ileri evre olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastalar erkek/kadın olarak iki gruba ayrıldı. Yaşın sağkalım ile olan ilişkisini belirlemek için

hastalar 10'ar yıllık yaş dilimlerine ayrıldılar. Kırk yaş ve altı hastalar ile 40 yaş üzeri hastalar belirlendi. Yine diğer bir yaş grubu olarak hastalar 60 yaş altı ile 60 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayrıldılar.

Performans durumu (PD) "Eastern Cooperative Oncology Group"una göre tanımlandı⁽¹⁾. Hastalar performans durumu 0-1 ve 2-4 olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilo/boy² olarak tanımlandı⁽²⁾. Bu çalışmada hastalar VKİ <20 ve VKİ ≥20 olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar histolojik grad durumuna göre; iyi differansiye adenokarsinom, orta differansiye adenokarsinom, indifferansiye adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom olarak ayrıldı⁽³⁾.

Sağkalım ile ilişkisi yönünden histolojik grad iyi+orta differansiye adenokarsinom ve indifferansiye adenokarsinom+taşlı yüzük hücreli karsinom+müsinöz adenokarsinom olarak iki gruba ayrıldı. TNM evreleme sistemine göre hastalar evrelendirildi⁽⁴⁾. Çalışmaya evre 4 hastalar alındı. Hastalar uzak organ metastazı olan (M1) ve olmayan (M0) olgular olarak iki gruba ayrıldı. Tümörün bulunduğu organ lokalizasyonuna göre hastalar 3 ana gruba (üst 1/3, orta 1/3, alt 1/3) ayrıldı⁽⁵⁾.

Üst 1/3 lokalizasyon: Ösefagus-kardia bileşkesi, fundus

Orta 1/3 lokalizasyon: Korpus, büyük kurvatur, küçük kurvatur

Alt 1/3 lokalizasyon: Antropilorik bölge

Hastalar cerrahi olup olmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Cerrahi uygulanan hastalarda hangi cerrahi tipinin uygulandığı tesbit edildi. Hastalara distal subtotal gastrektomi, proksimal gastrektomi ve total gastrektomi uygulandığı belirlendi.

Kemoterapinin (KT) sağkalım üzerine olan etkisi araştırıldı ve hastalar KT alıp almamalarına göre iki gruba ayrıldılar. Sisplatin temelli kemoterapetik rejimler (ECF; Epirubisin 50mg/m², 1. gün, 28 günde bir, Sisplatin 60 mg/m², 1. gün, 28 günde bir, 5-Fluorourasil 600 mgr/m², 1. gün, 28 günde bir veya CF; Sisplatin 60 mg/m², 1.g ün, 28 günde bir, 5-Fluorourasil 600 mgr/m², 1-5 gün, 28 günde bir) adjuvan veya palyatif amaçlı olarak kullanıldı.

Kemoterapiye yanıt yönünden hastalar değerlendirildi⁽¹⁾. KT'ye yanıt durumuna göre hastalar tüm cevaplı (TC+PC+SC) ve PH'lı hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

İlk başvuruda hastalar hemogloblin (Hb) değerlerine göre iki gruba ayrıldı. (Hb<11/Hb<11). Has-

talar ilk başvuruda laktat dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyinin normal ve yüksek olmasına göre iki gruba ayrıldı. Serum albumin düzeyi 3 gr/dl'nin altı ile 3 gr/dl ve üstü olan hastalar ayrıldı. Hastalarda genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) yönünden değerlendirildi.

GSK; tedavinin başlangıcından ölüme kadar olan süre, PSK; tedavinin sonundan progresyon gelişene kadar olan süre olarak tanımlandı. Tüm hastalarda medyan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile bir yıllık ve 3 yıllık GSK ve PSK oranları belirlendi.

İstatistik

Sağkalım analizleri "Kaplan-Meier" metodu ile yapıldı. Potansiyel prognostik öneme sahip 13 değişkenin sağkalım üzerine olan etkileri (SPSS bilgisayar istatistik programında) tek değişkenli analizde Log-Rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili olan faktörler çok değişkenli analizde "Cox's proportional hazards" metodu kullanılarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine en etkili olabilecek bağımsız prognostik faktörler araştırıldı. İstatistiksel değer olarak p≤0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Özellikleri (Tablo I)

Bu çalışmada Eylül 1999 ile Nisan 2002 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine müracat eden ileri evre mide adenokarsinomlu 138 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Takip edilen hastaların 89'u erkek (%64.4), 49'u kadındı (%35.5). Hastaların medyan yaşı 61.1 (34-84)'di. VKİ 20'nin altında olan hasta sayısı daha fazlaydı. Evre IVM1 olan hasta oranı %84'tü. Hastaların çoğunda tümör midenin üst 1/3'üne lokalize idi. Hastaların büyük bir kısmının ileri evrede metastatik hastalığa sahip olmasından dolayı cerrahi tedavi uygulanmamıştı.

Sağkalım

Toplam 138 hastanın medyan genel sağkalım (GSK) süresi 4.1±0.7 ay olup, 1 ve 3 yıllık GSK oranları ise %29.9±5.1 ile % 11.3±4.5 idi. Medyan progresyonsuz sağkalım (PSK) süresi 4.1±0.91

Tablo 1. Hastaların klinik, patolojik ve laboratuvar özellikleri			
	n	%	n=138
Cins			
Erkek	89	64.4	
Kadın	49	35.5	
Yaş			
>30	0	0	
30-40	13	9.4	
41-50	26	18.8	
51-60	41	29.7	
61-70	29	21.01	
<70	30	21.7	
Performans durumu			
0-1	62	44.9	
2-4	76	55.0	
¹ VKİ			
<20	74	53.6	
≥20	30	21.7	
Bakılamayan	34	24.6	
Histolojik grad			
İyi-orta	80	57.9	
Kötü	48	34.7	
Müsinöz	5	3.6	
Taşlı yüzük hücreli	5	3.6	
Klinik Evre			
Evre IVM ⁰	22	15.9	
Evre IVM ¹	116	84.05	
Lokalizasyon			
Üst 1/3	84	60.8	
Orta 1/3	22	15.9	
Alt 1/3	25	18.1	
Tüm mide	7	5.07	
Cerrahi			
Var	27	19.6	
Yok	111	80.4	
Cerrahinin tipi			
² DSG	1	0.7	
Proksimal gastrektomi	9	6.5	
Total gastrektomi	8	5.7	
Palyasyon	9	6.5	
Kemoterapi			
Adjuvan	20	14.4	
Palyatif	45	32.6	

devam →

ay olup, 1 ve 3 yıllık PSK oranları ise %28.3±5.1 ile %10.5±4.2 idi. Genel sağkalım ile ilişkili klinik, patolojik ve laboratuvar parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tek değişkenli analizde VKİ (<20/≥20), klinik evre (evre IVM₀/evre IVM₁), cerrahi (var/yok), cerrahinin tipi (palyatif/radikal) ve serum albumin düzeyi (<3 gr/dl/≥3 gr/dl) genel sağkalım ile ilişkili anlam-

Tablo 1. (devam) Hastaların klinik, patolojik ve laboratuvar özellikleri			
	n	%	n=138
Kemoterapi rejimi			
³ CEF			
Adjuvan	2	1.4	
Palyatif	12	8.6	
⁴ CF			
Adjuvan	15	10.8	
Palyatif	27	19.5	
Kemoterapiye cevap			
⁷ TC+PC+SC	55	39	
Progresif hastalık	10	7.24	
⁶ Hb			
<11gr/dl	39	28.2	
≥11gr/dl	67	48.5	
Bakılamayan	32	23.1	
⁷ LDH			
Normal	37	26.81	
Yüksek	43	31.15	
Bakılamayan	58	42.0	
⁸ Alb			
<3gr/dl	13	9.42	
≥3gr/dl	43	31.15	
Bakılamayan	82	59.4	
¹ Vücut kitle indeksi; ² Distal subtotal gastrektomi; ³ Cisplatin-Epirubisin-Fluorourasil; ⁴ Cisplatin-Fluorourasil; ⁵ Tam cevap+Parsiyel cevap+Stabil cevap; ⁶ Hemoglobinin; ⁷ Laktat dehidrogenaz; ⁸ Albumin			

lı prognostik faktörlerdi. VKİ'nin 20'nin altında olması, klinik evrenin evre IVM1 olması, cerrahi tedavi uygulanmaması, radikal cerrahi yerine palyatif cerrahi uygulanması ve serum albumin seviyesinin 3 gr/dl'nin altında olması istatistiki olarak anlamlı, prognozu olumsuz etkileyen prognostik faktörlerdi.

Progresyonsuz sağkalım ile ilişkili klinik, patolojik ve laboratuvar parametrelerinin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Cinsiyet (erkek/kadın), klinik evre (Evre IVM₀/Evre IVM₁), cerrahi (var/yok), cerrahinin tipi (radikal/palyatif), serum hemoglobinin (<11/≥11) ve albumin (<3/≥3) düzeyleri ise progresyonsuz sağkalım ile ilişkili anlamlı prognostik faktörlerdi. Erkek cinsiyet, klinik evrenin IVM1 olması, cerrahi tedavi uygulanmaması, palyatif cerrahi yapılması, serum hemoglobinin seviyesinin 11 gr/dl'nin altında olması ve serum albumin seviyesinin 3 gr/dl'nin altında olması istatistiki olarak anlamlı, prognozu olumsuz et-

kileyen prognostik faktörlerdi. Tek değişkenli analizde GSK ile ilişkili istatistiki anlamlılığı bulunan faktörler (yaş, VKİ, klinik evre, cerrahi, cerrahinin tipi ve serum albumin düzeyi) çok değişkenli analizde değerlendirildi. Cerrahi, cerrahinin tipi (Şekil 1) ve VKİ (Şekil 2), GSK ile ilişkili en anlamlı prognostik faktörler olarak saptandı. Cerrahi bağımsız olarak GSK ile ilişkili en anlamlı prognostik faktördü (p=0.001). Cerrahi yapılmaması (cerrahi yapılanlara göre), palyatif cerrahi (radikal cerrahiye göre) ve VKİ'nin <20 olması (VKİ'nin ≥20 olanlara göre) GSK ile ilişkili kötü prognostik faktörlerdi.

PSK ile ilişkili olarak tek değişkenli analizde istatistiki olarak anlamlı bulunan faktörler (cinsiyet, klinik evre, cerrahi, tümör lokalizasyonu, Hb, serum albumin düzeyi) çok değişkenli analizde değerlendirildi. Cerrahi ve cinsiyet istatistiki olarak PSK ile ilişkili en anlamlı faktörlerdi. Yine cerrahi PSK ile ilişkili en anlamlı bağımsız prognostik faktördü (p=0.001). Cerrahinin yapılmaması (cerrahi

Tablo 2. Genel sağkalım ile ilişkili klinik, patolojik ve laboratuvar parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

	¹ GSK median ¹ SK (ay)	1 yıllık SK (%)	3 yıllık SK (%)	p
Cins				
Erkek	3.1±0.5	20.9±5.8	13.6±5.7	
Kadın	12.0±4.1	46.2±9.2	8.0±7.0	0.086
Yaş				
<60	5.7±2.3	31.8±6.9	8.7±5.3	
≥60	2.9±1.0	29.2±7.7	8.7±7.3	0.053
Performans Durumu				
0-1	5.7±2.2	30.2±7.2	4.2±3.9	
2-4	2.1±1.2	34.0±7.7	25.5±7.8	0.23
³ Vki				
<20	2.8±0.4	21.4±5.9	10.7±4.8	
≥20	8.0±3.5	33.8±11.1	8.4±7.8	0.014
Histolojik grad				
İyi-orta	4.8±2.6	27.9±6.7	9.6±5.6	
Kötü+ ⁴ TYH+müs.	3.9±0.6	32.8±7.7	13.6±7.4	0.80
Klinik evre				
Evre IVM ₀	19.6±6.3	55.8±11.3	37.2±13.1	
Evre IVM ₁	3.9±0.5	19.8±5.3	3.3±3.0	0.002
Lokalizasyon				
Üst 1/3	4.1±0.3	33.5±6.8	18.3±6.3	
Orta 1/3	6.7±4.0	15.3±13.1	-	
Alt 1/3	2.9±0.5	24.7±10.9	12.4±10.3	
Tüm mide	2.9±0.1	14.2±13.2	-	0.58
Cerrahinin tipi				
⁵ DSG	-	-	-	
Proksimal gastr.	55.8±12.6	76.1±14.7	60.9±18.0	
Total gastrekt.	22.0±8.5	71.4±17.0	26.7±21.4	
Palyasyon	9.8±3.5	26.6±20.7	0	0.031
⁶ KT'ye cevap				
⁷ TC+PC+SC	10.7±0.9	20.8±18.4	-	
Progresif hast.	4.1±0.5	28.1±8.1	11.2±6.9	0.18
⁸ Hb				
<11 gr/dl	2.8±0.7	21.8±7.4	6.5±5.6	
≥11gr/dl	5.7±2.7	36.6±8.4	14.6±7.2	0.070
⁹ LDH				
Normal	3.9±0.8	31.1±10.2	-	
Yüksek	3.7±1.0	19.9±8.2	4.9±4.7	0.652
¹⁰ Alb				
<3 gr/dl	1.7±0.5	11.5±10.0	-	
≥3 gr/dl	8.8±2.0	35.8±9.9	7.4±6.9	0.006

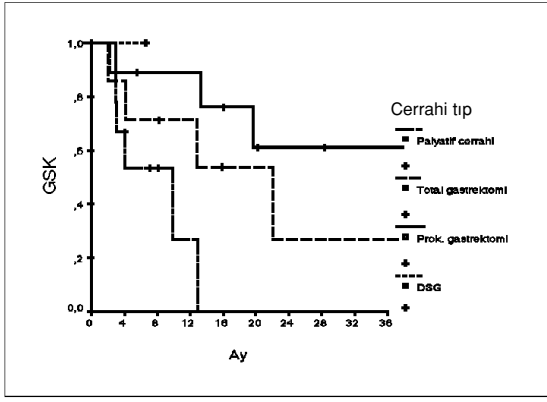
¹Genel sağkalım; ²Sağkalım; ³Vücut kitle indeksi; ⁴Taşlı yüzük hücreli; ⁵Distal subtotal gastrektomi;⁶Kemoterapi; ⁷Tam cevap+Parsiyel cevap+Stabil cevap; ⁸Hemoglobün; ⁹Laktat dehidrogenaz; ¹⁰Albumin

Tablo 3. Progresyonsuz sağkalım ile ilişkili klinik, patolojik ve laboratuvar parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları

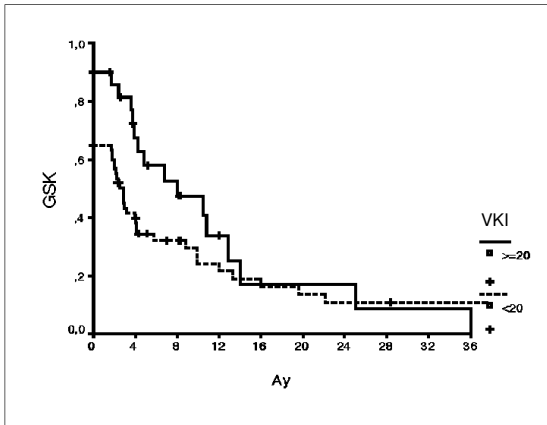
	¹PSK medianSK² (ay)	1 yıllık SK (%)	3 yıllık SK (%)	p
Cins				
Erkek	3.1±0.5	18.7±5.7	12.0±5.3	
Kadın	8.1±3.2	45.0±9.2	15.7±7.9	0.046
Yaş				
<60	6.7±2.0	31.0±6.7	11.9±5.7	
≥60	2.9±0.8	27.1±7.8	8.1±6.8	0.11
Performans Durumu				
0-1	6.7±1.7	27.6±7.1	3.6±3.5	
2-4	2.1±0.5	34.5±7.8	25.9±7.9	0.23
³ Vki				
<20	2.8±0.4	20.8±5.8	10.4±4.6	
≥20	8.0±3.1	14.8±9.3	0	0.32
Histolojik grad				
İyi-orta	4.8±1.8	27±0	9.1±5.4	
Kötü+ ⁴ TYH+müs.	3.9±0.6	29.9±7.7	12.4±6.9	0.91
Klinik Evre				
Evre IVM ₀	19.6±6.3	61.9±10.6	36.6±13.0	
Evre IVM ₁	3.9±0.6	17.7±5.2	2.7±2.6	0.002
Lokalizasyon				
Üst 1/3	4.1±1.4	30.8±6.7	15.8±6.1	
Orta 1/3	6.7±4.0	15.3±13.1	0	
Alt 1/3	2.9±0.5	24.7±10.9	12.4±10.3	
Tüm mide	2.9±0.1	28.5±17.0	0	0.60
Cerrahinin tipi				
⁵ DSG	-	-	-	
Proksimal gastr.	55.3±12.5	88.8±10.4	60.9±18.8	
Total gastrekt.	22.0±8.5	71.4±17.0	26.7±2.1	
Palyasyon	6.6±2.4	40.0±17.3	0	0.041
⁶ KT'e cevap				
⁷ TC+PC+SC	10.7±2.7	44.4±22.2	0	
Progresif hast.	4.2±0.9	23.1±8.0	0	0.24
⁸ Hb				
<11gr/dl	2.8±0.3	19.5±7.3	5.8±5.1	
≥11gr/d	7.0±2.8	30.3±8.2	13.6±6.8	0.024
⁹ LDH				
Normal	3.9±0.8	27.4±10.6	0	
Yüksek	4.1±1.9	20.0±8.1	5.0±4.8	0.88
¹⁰ Alb				
<3 gr/dl	1.7±0	11.5±10.0	0	
≥3 gr/dl	8.0±1.4	32.0±9.9	6.6±6.2	0.003

¹Progresyonsuz sağkalım; ²Sağkalım; ³Vücut kitle indeksi; ⁴Taşlı yüzük hücreli; ⁵Distal subtotal gastrektomi;

⁶Kemoterapi; ⁷Tam cevap+Parsiyel cevap+Stabil cevap; ⁸Hemoglobinin; ⁹Laktat dehidrogenaz; ¹⁰Albumin



Şekil 1. Tek değişkenli analizde cerrahi tipinin GSK üzerine etkisi (GSK: Genel sağkalım)



Şekil 2. Tek değişkenli analizde VKI'nin GSK üzerine etkisi, (GSK: Genel sağkalım, VKI: Vücut kitle indeksi)

yapılanlara göre) ve erkek cinsiyet (kadınlara göre) PSK ile ilişkili kötü prognostik faktör idi. Çok değişkenli analizde cerrahi, cerrahinin tipi ve VKİ, GSK ile ilişkili en anlamlı prognostik faktörler iken, cinsiyet ve cerrahi ise PSK ile ilişkili anlamlı prognostik faktörlerdi.

TARTIŞMA

Mide kanseri, dünyada kanserle ilişkili ölümlerin majör nedenlerinden biridir ve son dekatta insidans gittikçe artmaktadır⁽⁶⁾. Özellikle batı ülkelerinde prognoz oldukça kötüdür⁽⁷⁾. Rezektabilite oranında artma olsa da (%60-80) ve postoperatif mortalite oranı %6-14'e düşse bile, 5 yıllık sağkalım oranları %8 ile %26 arasında değişmektedir. Kötü prognoz sıklıkla lokal ve bölgesel rekürrenslerle ve tanının gecikmesine bağlıdır. Pek çok retrospektif çalışmada sağkalım ile ilişkili olarak, patolojik, klinik ve tedavi ile ilgili karakteristikler ol-

mak üzere pek çok değişken gösterilmiştir⁽⁸⁾ ve son yıllarda adjuvan tedavinin yüksek riskli hastalarda faydalı olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız çeşitli klinikopatolojik değişkenlerin ileri evre mide adenokarsinomalı hastalarda prognoza etkilerini belirlemektir.

Pekçok neoplazm için cinsiyetin rolünün kanser sıklığı üzerine etkisi bilinmemektedir. Mide kanserinde ise cinsiyetin bir prognostik faktör olarak değerlendirilmesi için evre ve yaşın kontrol edilmesi gerekmektedir. Yaş, temelde cinsiyetin sağkalım üzerine olan etkisini azaltmaktadır. Örneğin kadınlar daha ileri yaşlarda tanı almaya eğilimlidirler. Tümör evresi de cinsiyet ile etkileşebilir. İleri evrede tanı almış olgularda ise cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi çok azdır. Erken evrede ise, lokal tedavi yöntemleri ile hastalık daha kolay kontrol edilebilir ve bu yüzden de cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi daha az belirgindir. Bununla birlikte erken evrede diğer prognostik faktörler sağkalım ile ilişkili olarak daha fazla rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada A.B.D. de kadınlarda sağkalımın daha yüksek olduğu ve bunun erken evre tümörlerde daha belirgin olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽⁹⁾. Curtis ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ tarafından yürütülen bir çalışmada, kadınlarda yaş ve evreye bağımlı olarak prognoz daha iyi olduğu belirtildi. Erken evre hastalarda ise cinsiyetle ilişkili sağkalım farkı saptanmadı. Kanada da mide kanserli olgularda yürütülen bir çalışmada⁽¹¹⁾ cinsiyete göre sonuçlar değerlendirildiğinde, aynı evrede (erken evre) olan hastalar arasında erkeklerde ölüm oranı kadınlara göre daha yüksekti. Başka bir çalışmada ise erken veya ileri evrelerde cinsiyet ile ilişkili sağkalım farkı gözlenmedi. Bazı çalışmalarda da erkeklere daha sık cerrahi girişim uygulandığı bildirilmektedir^(12,13). Rotterdam Kanser Örgütünün 2773 mide kanserli olguda yaptıkları bir çalışmada erkeklere ve kadınlarda rezeksiyon oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir. Fakat kadınlarda postoperatif mortalite oranlarını anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir⁽¹⁴⁾. Jin-Pok Kim ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ mide kanserli olgularda yaptıkları çalışmada kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada medyan genel sağkalım süresi yönünden cinsiyete göre fark yoktu. Ancak medyan progresyonsuz sağkalım süresi kadın hastalarda erkek hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu.

Bazı çalışmalarda genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha uzun yaşam beklentisi ve daha

uzun relativ bir sağkalım mevcuttur. Sigara, içki ve çevresel maruziyetler gibi mortaliteyi etkileyen faktörlere erkek olgularda daha sık rastlanmaktadır. Kadınlar için bu tip faktörler daha azdır⁽¹⁶⁾. Eucare verilerinde, mide kanserine ek olarak pek çok kanser türlerinde de sağkalımın kadınlarda daha iyi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan kesin olmayan pek çok hipotezler çıkarılabilir. Örneğin; tümör büyümesi hormonlardan ve hormon reseptörlerinden etkilenebilir⁽¹⁷⁾. Daha önce yayınlanmış U.S. verileri⁽⁹⁾ aynı zamanda cinsiyet spesifik maruziyetlerin ve çevrenin mide kanseri görülme sıklığını etkileyebileceğini göstermiştir. Örneğin vitamin A antiproliferatif bir ajan olarak etki eder⁽¹⁸⁾. Ayrıca kadınlar kontrolsüz hücre büyümesine karşı genetik olarak daha dirençli olabilirler. Bir İtalyan çalışmasında erkek mide kanserinin kadınlara göre daha düşük sağkalıma sahip olması; DNA ploidi, vasküler invazyon ve evreye göre açıklanmaya çalışıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır⁽¹⁹⁾. Muhtemelen histolojik paternler cinsiyetler arasında farklılık gösteriyor⁽²⁰⁾ ve prognozu etkiliyor olabilir. Mide kanserinde cinsiyete bağımlı sosyoekonomik faktörler mutlaka değerlendirilmelidir. Evlilik durumu, meslek ve yerleşim alanının da mide kanserli hastalarda prognozu etkilediği gösterilmiştir⁽²¹⁾.

Obesitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı söylenmektedir. Daha önce yapılan vaka-kontrollü bir çalışmada⁽²²⁾ obesitenin ösefagus ve mide kardial adenokarsinomu riskini orta derecede artırdığı açıklandı (1.5-3 kat). Diğer 2 vaka-kontrol çalışmasında ise^(23,24) böyle bir ilişkinin bulunmadığı belirtildi. Ösefagus adenokarsinomu için en güçlü risk faktörlerinden olan semptomatik gastro-ösefagal reflünün⁽²⁵⁾ obesite ile ilişkili olduğu sıklıkla kabul edilmektedir. Jesper Lagergren ve arkadaşlarının çalışmasında⁽²⁶⁾ şu sonuçlar dikkati çekmektedir: VKİ'nin artması ile ösefagus adenokarsinomu arasında pozitif bir ilişki varken, mide kardial adenokarsinomu ile ise daha zayıf bir ilişki vardır. Bu ilişki VKİ oranına bağımlıdır. Fakat karsinogenik etkiler ise tamamıyla açıklanamamıştır. Riskin gastroösefagal reflü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca mide kardial ve ösefagus adenokarsinom sıklığının artmasının ve erkeklerde hastalığın predominant olmasının sebebi olarak toplumda aşırı kilolu erkeklerin artması ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Moriwaki Y ve arkadaşlarının⁽²⁷⁾ yaptığı çalışmada ise evre 2'de düşük VKİ'de medyan sağkalım oranının önemli de-

recede yüksek olduğu, bunun yanında evre IIIA'da ise, yüksek VKİ'li hastalarda medyan sağkalım oranının önemli derecede daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir.

Bu çalışmada VKİ'nin adenokarsinom oluşturma riskinden çok sağkalım üzerine olan etkilerini araştırdık. VKİ 20'nin altında olan hastaların medyan genel sağkalım süresini VKİ 20 ve üstü olan hastaların medyan genel sağkalım süresinden istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük tesbit ettik.

Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Dan Green ve arkadaşlarının⁽²⁸⁾ yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde sağkalım oranının radikal gastrektomi yapılan hastalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hastalarda ileri evrelerde radikal cerrahi veya geniş lenfadenektominin yapılması ile yaşam kalitesi artmakta ve sağkalım düzelmektedir⁽²⁹⁾. Kaibara ve arkadaşları⁽³⁰⁾ peritoneal tutulumu göre sınıflandırılan P1 (komşu peritonda metastazı olan fakat uzak peritonda olmayan) veya P2 (uzak peritonda birkaç adet metastazı olan) gastrektomi yapılan 11 hastayı rapor ettiler. Bütün hastalarda medyan sağkalım 2 yıldan fazla idi. Buna göre H1 (metastaz karaciğerin bir lobuna sınırlı) veya P1/P2 sınıfında olan, metastatik lezyonlarından dolayı gastrektomi ile kombine rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım süresi uzamaktadır. Kaibara ve arkadaşları peritoneal yayılımı ve karaciğere metastazı olan hastalarda sağkalımın gastrektomi uygulandığında uzadığını bildirdiler. Bu bulguların ışığında cerrahi rezeksiyonun genişliği prognozu etkilemektedir. Komşu organ ve lenf tutulumu olan metastatik lezyonlarda tümörün tamamen ortadan kaldırılması zordur. Bu sonuçlar ileri evre mide kanserlerinde cerrahisinin sınırlı olduğunu ve adjuvan tedaviye ihtiyaç olduğunu gösterir. Gal ve Hermarek⁽³¹⁾ nonküratif rezeksiyon yapılan hastalarda medyan 5 yıllık sağkalım oranını %60.8 ile %75.9 arasında bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise, prognozun rezektabl tümörlerde rezektabl olmayan tümörlere göre daha iyi olduğu belirtmişlerdir⁽⁷⁾. Bazı otörler total gastrektomiye tercih ederken, bazı çalışmalarda da subtotal gastrektominin total gastrektomiden daha iyi olduğu ifade edilmektedir. Bazı çalışmalarda rezeksiyon tekniği ile sağkalım arasında fark bildirilmemiştir. Yapılan bir çalışmada F. Sanchez-Bueno ve arkadaşları⁽³²⁾ sağkalım oranını subtotal gastrektomi yapılan hastalarda (%48.1), total gastrektomi yapılan hastalardan (%18) daha uzun bulmuşlardır. Bu farklılık nedeni ile total gastrektomi-

nin sadece çok gerekli olduğu zaman yapılması gerektiği söylenmektedir. Aynı çalışmada splenektominin de sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Yoshinon Yagi ve arkadaşları⁽²⁷⁾ hastalarda tümör lokalizasyonuna göre cerrahi olarak total gastrektomi ve subtotal gastrektomi metodlarını kullandılar. Beş yıllık sağkalım oranları total gastrektomi yapılan hastalarda %6.7, subtotal gastrektomi yapılan hastalarda %8.6 idi. Hastalar arasında sağkalım yönünden anlamlı bir farklılık yoktu.

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak, ileri evre mide adenokarsinomlu cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım süreleri daha uzundu. Ayrıca radikal cerrahi yapılan hastaların sağkalım süreleri de palyatif amaçlı cerrahi yapılanlardan daha uzundu.

Jin- Pok Kim ve arkadaşlarının⁽³³⁾ yaptığı çalışmada ilk başvuruda serum hemoglobini 12 mg/dl altında olan hastalarda 12 mg/dl ve üstü olan hastalara göre belirgin sağkalım farkının olduğu ifade edildi. Yine serum albumin seviyesi yönünden hastalar aynı çalışmada değerlendirildi. Serum albumin seviyesi 3.5 mg/dl altında olan hastalarda sağkalım oranının daha düşük olduğu tesbit edildi. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak serum hemoglobin ve albumin seviyeleri düşük olan hastalarda sağkalım oranlarının düşük olduğu saptandı.

Sonuç olarak, çok değişkenli analizde cerrahi, cerrahinin tipi ve VKİ, GSK ile ilişkili en anlamlı prognostik faktörler iken, cinsiyet ve cerrahi ise PSK ile ilişkili anlamlı prognostik faktörlerdi. Cerrahi yapılmaması, hastalara radikal cerrahi yerine palyatif cerrahi uygulanması, VKİ'nin 20'nin altında olması, erkek cinsiyet sağkalım üzerine olumsuz etkilerinden dolayı lokal ileri ve ileri evre hastalarda tedavide dikkate alınması gereken prognostik faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Akdoğan R, Arslan M. Mide tümörleri. Gastroenteroloji. Özden A(ed). 107-112, Fersa Matbaacılık, Ankara, 2002.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res; 52:6735, 1992.
3. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V: Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer; Gut 25:238-245, 1984.
4. Correa P, Fox J, Fontham E: Helicobacter pylori and

- gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer; 66:2569-2574, 1990.
5. Nomura A, Stemmerman G, Chyou MJ: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med; 325:1132-1136, 1991.
6. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1994, CA Cancer J Clin; 44:7-26, 1994.
7. Akoh JA, Macintyre IMC. Improving survival in gastric cancer: review of 5 year survival rates in English language publications from 1970. Br J Surg; 79:293-9, 1992.
8. Michelassi F, Takanishi DM Jr, Pantalone D, Hart J, Chappel R, Block GE. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. Surgery; 116:804-10, 1994.
9. Miller BA, Stomach. In Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. Cancer statistics Review: 1973-1989. NIH Pub. No. 92-2789 Bethesda, National Cancer Institute; 23:1-9, 1992.
10. Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, Hankley BF. Evaluation of AJC stomach cancer staging using the SEER population. Semin Oncol; 12:21-31, 1985.
11. Bako G, Ferenczi L, Hanson J, Hill GH, Dewar R. Factors influencing the survival of patients with cancer of the stomach. Clin Invest Med; 8:22-28, 1985.
12. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med; 333: 32-41, 1995.
13. Jonasson L, Hallgrímsson J, Sigvaldason H, Olafsdóttir G, Tulinius H. Gastric cancer in Iceland: a retrospective study of resected gastric specimens in a high-risk country during 30 years(1960-1989) Int J Cancer; 57:793-798, 1994.
14. Damhuis RAM, Tilanus HW: The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. Eur J Cancer; 31A: 928-933, 1995.
15. Jin Pok Kim, Joo- Ho Lee, Soo-Jin Kim, Hang Jong Yu and Han Kwang Yang: Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer, Gastric Cancer; 1:125-133, 1998.
16. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J. Survival of cancer patients in Europe. The EURO-CARE Study. IARC Scientific Publications, No.132 Lyon, International Agency for research on Cancer; 167-179, 447-463, 1995.
17. Harrison JD, Jones JA, Ellis IO, Morris DL. Oestrogen receptor D antibody is an independent negative prognostic factor in gastric cancer. Br J Surg; 78:334-336, 1991.
18. Steinmetz KA, Potter JD, Vegetables, fruit and cancer. II. Mechanisms. Cancer Causes Control; 2:427-442, 1991.
19. Ruge M, Sonogo F, Panozzo M. Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis. Cancer; 73:1127-1133, 1994.
20. Salvon- Harman JC, Cady MD, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric

- adenocarcinomas. *Arch Surg*; 129:381-388, 1994.
21. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: A review of the evidence. In Boffetta P, Kogevinas M, Pearce N, Susser M. Socioeconomic Factors and cancer .IARC Scientific Publications, Lyon, International Agency for Research on cancer, 1996.
 22. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS. Adenocarcinoma of the esophagus:role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst*; 4:85-92, 1995.
 23. Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Gao RN, Zheng W. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl cancer Inst*; 90:150-5, 1998.
 24. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*; 4:123-32, 1993.
 25. Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M Jr, Yu GP, Gargon N. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev*; 5:761-8, 1996.
 26. Jesper Lagergren, MD, PhD; Reinhold Bergström, PhD; and Olof Nyren, MD, Ph. Association between Body Mass and Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia, *Ann Intern Med*; 130:883-890, 1999.
 27. Moriawaki Y, Kunisaki C, Kobayashi S, Haraha H, Ima- is Kasaoka C. Hepatogastroenterology; Jan-Feb; 50(49): 284-8, 2003.
 28. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, Emi Y, Moriguchi S, Anai H. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer*; 65:417-20, 1992.
 29. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A. Radical surgery for gastric cancer:a review of the Japanese experience. *Cancer*, 64:2053-62. 1989.
 30. Kaibara N, Maeta M, Koga S, Treatment of gastric cancer with disseminating peritoneal metastasis. *Dig Surg*; 9:1749-54, 1986.
 31. Gall FP, Hermarek P. New aspects in the surgical treatment of gastric carcinoma-a comparative study of 1636 patients operated on between 1969 and 1982. *Eur J Surg Oncol*; 11:219-25, 1985.
 32. Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*; 85:255-60, 1998.
 33. Yoshinori Yagi, Akryoshi Sechimo and Shingo Komeoka: Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric cancer*; 3:71-80, 2000.