

Evaluation of Prognostic Factors Affecting Disease-Free Survival and Overall Survival in Patients with Operated Gastric Cancer Treated with Adjuvant Treatment

Opere Mide Kanserli Adjuvan Tedavi Alan Hastalarda Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

İrem Bilgetekin¹, Cengiz Karaçin¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Umut Demirci², Ömür Berna Oksuzoglu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Üsküdar Üniversitesi, Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.04864

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda, mide kanserli hastalarda operasyon sonrası hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimizde mide kanseri tanısıyla adjuvan tedavi alan 194 hastanın araştırma kapsamında tıbbi kayıtları sistem notlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Mide kanseri nedeniyle opere olup adjuvan tedavi alan, 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Sekonder malignite, peritoneal tutulum veya uzak metastaza sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Log-Rank testi, sağkalım için prognostik faktörlerinin belirlenmesinde Cox Regresyon modeli kullanıldı.

BULGULAR: Çalışma grubunu oluşturan 194 hastanın %66.0'sı erkek, %34.0'u kadın olup; medyan yaş 60 (26-85) idi. Tek değişkenli analizde, ECOG performans skorunun artışı, ileri Tümör (T), Nod (N), ileri Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evresi, artmış metastatik lenf nodu oranı hastaliksız ve genel sağkalım için kötü prognostik faktörler olarak bulundu. Lenfovasküler invazyonun olması ise; yalnızca hastaliksız sağkalım için kötü prognostik faktör olarak saptandı. Cox regresyon analizinde, genel sağkalım için ileri T evresi ve ileri TNM evresi, hastaliksız sağkalım için ise, ileri T evresi bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Elde edilen sonuçlara göre, opere mide kanserli hastalarda, ileri T evresi ve TNM evresinin genel sağkalım açısından kötü prognostik faktörler olabileceği, ayrıca ileri T evresinin hastaliksız sağkalımı olumsuz etkilediği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Gastrektomi, Prognostik Faktörler, Sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study was to retrospectively evaluate the prognostic factors affecting the disease-free survival and overall survival in gastric cancer patients after the operation.

METHODS: In the study, the medical records of 194 patients who received adjuvant therapy with the diagnosis of gastric cancer in our center between January 2014 and December 2018 were retrospectively analyzed from the system notes and patient files. Gastric cancer patients aged 18 years or older who underwent operation were included in the study group. Secondary malignancy, peritoneal involvement or distant metastasis were not included in the study group. Log-Rank test was used to compare survival times between groups, and Cox Regression analysis was used to determine prognostic factors for survival.

RESULTS: The median age of 194 patients (66.0% male, 34.0% female) was 60 (26-85). In univariate analysis; poor performance score, advanced Tumor (T) stage, advanced Node (N) stage, advanced Tumor, Node, Metastasis (TNM) stage, and increased metastatic lymph node ratio were found to be poor prognostic factors for disease-free survival and overall survival. Lymphovascular invasion was found only as a poor prognostic factor for disease-free survival. In Cox regression analysis, advanced T stage and advanced TNM stage for overall survival and advanced T stage for disease-free survival were determined as independent poor prognostic factors.

DISCUSSION AND CONCLUSION: According to the results obtained, it was shown that advanced T stage and TNM stage may be poor prognostic factors in terms of overall survival in patients with operated gastric cancer and also advanced T stage negatively affected disease-free survival.

Keywords: Gastric Cancer, Gastrectomy, Prognostic Factors, Survival

GİRİŞ

Mide kanserleri, dünya çapında en sık görülen dördüncü kanser olup; kötü prognostik özellikleri ile önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl 950.000'den fazla yeni mide kanseri tanısı konulmaktadır (1). GLOBOCAN 2018 verilerine göre, mide kanseri, akciğer ve kolorektal kanseri takiben, dünya çapında kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir (2).

Mide kanserlerinin en sık görülen tipi adenokarsinomlardır (%95) (3). Mide adenokarsinomları anatomik bölgelerine göre kardiyak ve kardiyak olmayan olarak sınıflandırılmaktadır. Gastrik kardiyak kanserleri, gastroözefageal bileşkeye bitişik bölgede ortaya çıkmaktadır ve özefagus adenokarsinomu ile benzer epidemiyolojik özellikler taşımaktadır. Distal mide kanseri olarak da bilinen kardiyak olmayan kanserler daha sık görülmektedir ve midenin alt kısmında ortaya çıkmaktadır(3).

Operabl mide kanserli hastalarda küratif cerrahi ve lenf nodudiseksiyonu mide kanseri için en önemli tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir (4).Küratif cerrahiye rağmen; hastaların %21.8-63.4'ünde rekürrens, peritoneal yayılım veya uzak metastaz görüldüğü ve bunun da kötü prognoza neden olduğu bildirilmektedir (5). Bu sonuçlar sadece cerrahinin tedavide yeterli olmadığını göstermektedir. Bu da cerrahiye ek olarak adjuvan tedaviyi bu hastalar için bir öncelik haline getirmektedir (6). Cerrahi rezeksiyon uygulanan mide kanseri vakalarında nüksü önlemek ve sağkalımı artırmak için adjuvankemoterapi (KT) veya adjuvankemoradyoterapi (KRT) tercih edilebilmektedir (7).

Mide kanseri teşhisi alan hastaların çoğu hastalığın ileri evresinde başvurmaktadır bu nedenle sağkalım oranı düşüktür (8). Yaş,

cinsiyet, beslenme durumu, komorbiditeler, lokalizasyon, boyut, invazyon derinliği, tümörün histolojik özellikleri, lenfovasküler invazyon, nodal durum, küratif cerrahi , cerrahi sınır, lenf nodu disseksiyonu tipi, adjuvan tedavi önemli prognostik faktörlerden bazılarıdır(9). Mide kanseri hastalarında, klinik ve patolojik prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Çünkü prognostik faktörler seçilecek tedaviler hakkında yol gösterici olabilmekte ve sağkalımın artırılmasını sağlayabilmektedir (8).

Çalışmamızın amacı, merkezimizde opere olmuş mide kanserli hastalarda hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL METOD

Araştırma kapsamında, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimiz medikal onkoloji kliniğinde mide kanseri nedeniyle adjuvan tedavi alan 194 hastaya ait tıbbi kayıtlar, hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya mide kanseri tanısı ile opere olmuş 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Herhangi bir ikincil malignitesi olan, peritonealtutulumlu veya uzak metastazlı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Çalışmamız Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu (toplantı numarası: 75, tarih: 30.07.2019) tarafından onaylanmıştır.

Hastaların yaşı cinsiyeti, performans durumu- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status) , tümörün yerleşim yeri,tümör histopatolojisi, TNM evresi,postoperatif cerrahi sınır,çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayısı, adjuvan radyoterapi varlığı dosyalarından kaydedildi.

Prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalısız sağkalıma etkisi değerlendirildi. Genel sağkalım hastalığın tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalısız sağkalım ise; adjuvan tedavi sonrası hastalık progresyonu ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Çalışmada kullanılan TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan sınıflandırmaya göre yapıldı. Metastatik lenf nodu oranı, metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

İstatistiksel Analizler

Araştırma sonucu elde edilen verilerin analizi SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı (n), yüzde, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Log-Rank testinden faydalanıldı. Sağkalım süreleri için prognostik faktörlerinin belirlenmesinde ileriye dönük seçimli Cox Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

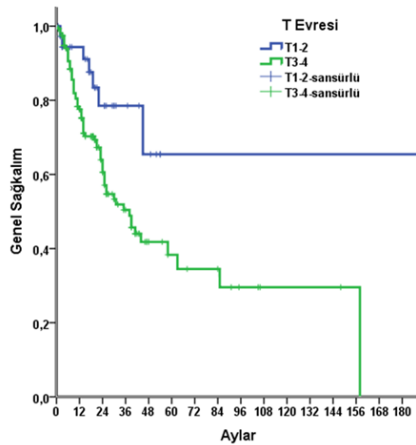
Çalışma grubunu oluşturan 194 hastanın 128'i (%66.0) erkek, 66'sı (%34.0) kadın ve ortanca yaş 60 (26-85) idi. <60 yaş hasta oranı %54 iken; ≥ 60 yaş hasta oranı %46 idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların %47.4'ünün ECOG-PS'si 0, %22.2'sinin kitlesi gastroözefageal bileşke, %70.1'inin ameliyat tipi total gastrektomi, %70.1'inin histopatolojik tipi adenokarsinom, %44.3'ü T3 evrede, %52.6'sı N3 evrede, %74.8'i Evre III, %99.0'unun cerrahi sınırı negatif, %70.6'sı adjuvan radyoterapi (RT) tedavisi almıştı. Hastalardan çıkarılan lenf nodu sayısı ortancası 26 (3-78), metastatik lenf nodu sayısı ortancası 7 (0-38) bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri		n (%)
Yaş		
<60		105 (54.0)
≥ 60		89 (46.0)
Cinsiyet		
Erkek		128 (66.0)
Kadın		66 (34.0)
ECOG PS		
0		92 (47.4)
1		84 (43.3)
2		17 (8.8)
3		1 (0.5)
Tümör yerleşim yeri		
Gastroözefageal bileşke		43 (22.2)
Diğer		151 (77.8)
Ameliyat tipi		
Subtotal		58 (29.9)
Total		136 (70.1)
Histopatoloji		
Adenokarsinom		136 (70.1)
Taşlı yüzük hücreli		42 (21.6)
İntestinal		6 (3.1)
Diğer		10 (5.2)
T evresi		
T1		9 (4.6)
T2		28 (14.4)
T3		86 (44.3)
T4		71 (36.6)
N evresi		
N0		28 (14.4)
N1		29 (14.9)
N2		35 (18.0)
N3		102 (52.6)
Evre		
I		11 (5.6)
II		38 (19.6)
III		145 (74.8)
Cerrahi sınır		
Pozitif		2 (1.0)
Negatif		192 (99.0)
Çıkarılan lenf nodu, median (min-maks)		26 (3-78)
Metastatik lenf nodu, median (min-maks)		7 (0-38)
Adjuvan RT		
Evet		137 (70.6)
Hayır		57 (29.4)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RT: Radyoterapi		

Çalışma grubundaki hastalara uygulanan kemoterapötikler arasında en sık kullanılan rejimler FOLFOX (%33.5), CAPEOX (%27.8), FUFA (%17.5), Sisplatin-kapesitabin (%14.5), Kapesitabin (%6.7) idi (Tablo 2).

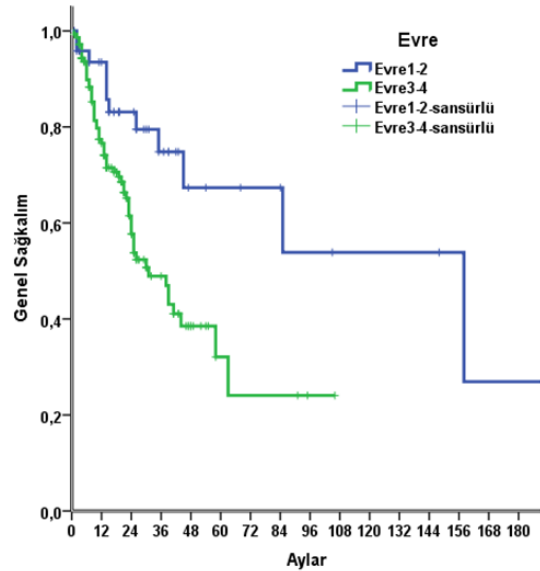
Tablo 2. Hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri ve kullanım oranları	
	n (%)
FOLFOX (5-Fluorourasil, Lökoverin, Oksaliplatin)	65 (33.5)
CAPEOX (Kapesitabin, Oksaliplatin)	54 (27.8)
FUFA (5-Fluorourasil, Folinik Asit)	34 (17.5)
Sisplatin-kapesitabin	28 (14.5)
Kapesitabin	13 (6.7)
Toplam	194 (100.0)

Çalışma grubunda ECOG-PS skoru 0 olmayanlarda, metastatik lenf nodu oranı ≥ 0.25 olanlarda, tümör boyutu $\geq T3$ olanlarda, N 2-3 evrede olanlarda ve Evre III hastalıkta hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısaydı. Lenfovasküler invazyon pozitif olanlarda hastaliksız sağkalım süresi anlamlı derecede daha kısa idi (Tablo 3.)



Şekil 1. T evresine göre genel sağkalım değişimi

Yapılan Cox regresyon analizi neticesinde ileri T (Tümör) evresi ve ileri TNM evresi genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak tesbit edildi. Yalnızca ileri T evresi ise hastaliksız sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak tespit edildi. $\geq T3$ evrede olanlar olmayanlarla kıyaslandığında mortalite riskinin $\geq T3$ evrede olanlarda 2.63 (1.04-6.62) kat yüksek olduğu saptandı (Şekil 1, Tablo 4). Evre III olan mide kanseri hastalarında mortalite riskinin Evre I-II olanlara göre 2.65 (1.24-5.67) kat yüksek olduğu bulundu (Şekil 2, Tablo 4). Hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında, T3-4 evre mide kanseri hastalarında nüks/progresyon gelişme riskinin T1-2 olanlara göre 2.50 (1.14-5.48) kat yüksek olduğu saptandı (Şekil 3, Tablo 4). Çok değişkenli analize dahil edilen cinsiyet, ECOG-PS, N evresi, metastatik lenf nodu oranı, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile hastaliksız ve genel sağkalım sürelerinde arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.)



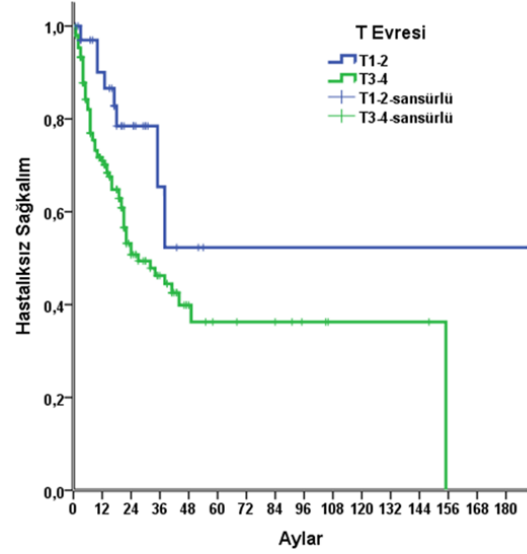
Şekil 2. TNM evresine göre genel sağkalım değişimi

TARTIŞMA

Mide kanseri, artmış metastaz riski ve yüksek mortalite oranına ek olarak, erken tanının veradikal rezeksiyon şansının düşük olduğu bir kanser türüdür(10). Mide kanseri için prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi sürecine yön verilebilmesi açısından önemlidir ve prognostik faktörler farklı hasta grupları için değişkenlik göstermektedir (8, 11). Bu araştırmada opere olmuş mide kanseri hastalarında, sağkalım sürelerine etki eden prognostik faktörleri retrospektif olarak inceledik.

Araştırmada yaş gruplarına göre hastalısız ve genel sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği bulundu. Daha önce yapılan araştırmalarda da mide kanseri hastalarında, sağkalımın yaş ile değişim göstermediği bildirilmiştir (12, 13). Ancak, artan yaşın sağkalım süresini kısaltan bir faktör olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (14). Çalışmalarda yaş grupları için farklı sınır değerlerin seçilmesi, grupların yaş dağılımının benzer olmaması, ileri yaşta ölüme neden olan başka hastalıklarında söz konusu olması çalışmalar arasında farklı sonuçların elde edilmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda, mide kanseri hastalarında, genel ve hastalısız sağkalım sonuçlarının kadın ve erkekler arasında benzer olduğu bulundu. Araştırmada elde edilen sonuç, mide kanseri hastalarında, cinsiyetin sağkalım üzerine etkili faktörlerden biri olmadığını gösteren çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi (13).(15). Diğer yandan, Tokunaga ve arkadaşlarının araştırmasında, çok değişkenli analizde erkek cinsiyete sahip olmanın sağkalım süresini kısaltan bağımsız bir risk faktörü olarak bulunduğu bildirilmiştir (14).



Şekil 3. T evresine göre hastalısız sağkalım süresinin değişimi

ECOG-PS, hastaların fiziksel durumunu değerlendirmek için kullanılan bir

tek değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olarak bulunduğu

Tablo 3. Sağkalıma etki eden faktörlerin tek değişkenli analizi				
	Hastaliksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Ortanca (%95 GA)	p	Ortanca (%95 GA)	p
Yaş grubu				
<60	38 (29.9-46.1)	0.461	45 (31.2-53.5)	0.151
≥60	32 (11.5-52.5)		35 (24.2-57.7)	
Cinsiyet				
Erkek	32 (18.4-45.6)	0.112	41 (20.5-61.5)	0.063
Kadın	Ulaşılamadı		Ulaşılamadı	
ECOGPS				
0	Ulaşılamadı	0.003	Ulaşılamadı	0.004
1-2-3	22 (15.9-28.1)		26 (24.2-57.7)	
Tümör yerleşim yeri				
Gastroözofageal junction	49 (13.0-84.9)	0.546	58 (13.8-102.2)	0.761
Diğer	35 (22.3-47.7)		39 (26.1-51.9)	
Ameliyat tipi				
Subtotal	35 (15.5-54.5)	0.444	38 (24.1-51.9)	0.960
Total	41 (25.1-56.9)		44 (17.0-70.9)	
Histopatoloji				
Taşlı yüzük hücreli	21 (1.0-41.0)	0.263	30 (17.2-42.8)	0.209
Adenokarsinom ve diğer	41 (27.1-54.9)		45 (25.8-64.1)	
T evresi				
T1-2	Ulaşılamadı	0.028	Ulaşılamadı	0.016
T3-4	32 (18.2-45.7)		38 (25.7-50.2)	
N evresi				
N0-1	75 (14.6-145.4)	0.009	85 (13.7-156.2)	0.013
N2-3	24 (13.8-34.1)		31 (20.9-41.0)	
TNM Evresi				
I-II	75 (12.3-198.5)	0.003	158 (46.3-219.6)	0.004
III	24 (13.4-34.6)		31 (20.3-41.6)	
Metastatik Lenf Nodu Oranı				
<0.25	75 (5.4-124.6)	0.017	85 (23.5-146.5)	0.039
≥0.25	24 (14.9-33.0)		31 (19.7-42.2)	
Lenfovasküler invazyon				
Var	22 (10.8-33.2)	0.008	39 (21.8-56.1)	0.083
Yok	44 (12.4-74.3)		63 (22.9-103.0)	
Perinöral invazyon				
Var	22 (7.4-36.6)	0.142	25 (9.6-40.3)	0.116
Yok	38 (28.4-47.6)		44 (36.6-51.3)	
Adjüvan RT				
Evet	35 (17.2-52.8)	0.260	41 (22.2-59.8)	0.367
Hayır	38 (24.9-51.0)		58 (33.9-82.0)	

ECOGPS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru; RT: Radyoterapi

skorlama olup; aynı zamanda tedavi ile sağkalım oranlarını predikte edebilen, yaygın kullanılan bir prognostik faktördür (16). Çalışmamızda ECOG-PS skor artışının tek değişkenli analizde hastaliksız ve genel sağkalım süresini azalttığı saptandı. Buonadonna ve arkadaşlarının araştırmasında da benzer şekilde performans skorunun sadece

rapor edilmiştir (17). Yücel ve arkadaşlarının araştırmasında hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde ECOG-PS'nin sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olarak bulunduğu bildirilmiştir (18). Mide kanseri evresi ilerledikçe hastaların genel durumu daha da kötüleşir ve performans skor derecesi tedavi tolerasyonunu zorlaştıracak

şekilde artar(19). Çalışmamızda çok değişkenli analizde evrenin genel sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tipi ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Başka araştırmalarda da lokalizasyon (13, 15, 18) ve histopatolojik tipte (15, 18) ilgili benzer bulgular rapor edilmiştir. Green ve arkadaşlarının araştırmasında midenin tamamında bulunan ve diffüz histolojik tipte mide kanserli hastaların sağkalım süresinin daha kısa bulunduğu ve bu faktörlerin çok değişkenli analizde de sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (20).Başka bir araştırmada diffüz-mikst tipte mide kanserinin tek ve çok değişkenli analizde sağkalımıkısaltan prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(21).Buonadonnave arkadaşlarının araştırmasında, mide kanseri hastalarında tümör lokalizasyonunun hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunduğu bildirilmiştir (17).

Total gastrektomi teknik olarak subtotal gastrektomiden daha zordur. Ayrıca total gastrektomi ameliyatı, sonrasında daha uzun bir süre hastanede kalmayı gerektirmektedir (22). Çalışmamızda operasyon tipinin sağkalımı etkileyen prognostik faktörler arasında olmadığı saptandı. Mita ve arkadaşlarının bildirdiği sonuç da elde ettiğimiz bulguyu desteklemektedir (23). Başka bir araştırmada, çok değişkenli analiz sonucunda total gastrektomiye göre proksimal gastrektomide mortalite riskinin daha az bulunduğu, subtotal, distal, parsiyel gastrektomi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (24). Wang ve arkadaşlarının araştırmasına göre total gastrektomidesağkalım oranının proksimal ve distal gastrektomiye göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (21).

Araştırmada metastatik lenf nodu oranı artışının, mide kanseri hastalarında tek

değişkenli analizde hastalısız ve genel sağkalımı azalttığı, çok değişkenli analizde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Araştırmada elde ettiğimiz sonuç, mide kanserleri için daha önce bildirilen tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde metastatik lenf nodu oranının sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunduğunu bildiren araştırmaların sonuçlarından çok değişkenli analizde bir ilişki saptanamaması nedeniyle farklıdır(21).

Tümörün venöz veya lenfatik dolaşıma invazyonu metastatik hastalığa neden olur. Bu nedenle lenfovaskülerinvazyon olduğunda sağkalım süresi azalabilmektedir (25, 26). Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun, postoperatif mide kanseri hastalarında hastalısız sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerden biri olduğu, çok değişkenli analizde bu etkinin görülmediği saptandı. Perinöral invazyon ise mide kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerden biri değildi. Wang ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanseri hastalarında gastrektomi sonrası sağkalım için yapılan hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (21). Başka bir araştırmada, tek değişkenli analiz sonucunda, mide kanseri hastalarında perinöralinvazyonun genel ve hastalısız sağkalımla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (5). Yücel ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanserli hastalarda lenfovasküler ve perinöralinvazyon ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (18).

Tablo 4. Sağkalıma etki eden faktörlerin çok değişkenli (Cox regresyon) analizi				
	Hastaliksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
Erkek (Referans)	1.00	0.153	1.00	0.069
Kadın	0.68 (0.39-1.16)		0.60 (0.35-1.04)	
ECOG PS				
0 (Referans)	1.00	0.109	1.00	0.134
1-2-3	1.54 (0.91-2.60)		1.49 (0.88-2.52)	
T evresi				
T1-2 (Referans)	1.00	0.023	1.00	0.040
T3-4	2.50 (1.14-5.48)		2.63 (1.04-6.62)	
N evresi				
N0-1 (Referans)	1.00	0.929	1.00	0.442
N2-3	0.95 (0.29-3.08)		1.48 (0.54-4.02)	
Evre				
I-II (Referans)	1.00	0.393	1.00	0.012
III	1.54 (0.57-4.16)		2.65 (1.24-5.67)	
Metastatik lenf nodu oranı				
<0.25 (Referans)	1.00	0.052	1.00	0.724
≥0.25	1.74 (0.99-3.06)		1.15 (0.52-2.54)	
Lenfovaskülerinvasyon				
Yok (Referans)	1.00	0.054	1.00	0.844
Var	1.83 (0.99-3.38)		1.09 (0.48-2.46)	
Perimöralinvasyon				
Yok (Referans)	1.00	0.830	1.00	0.541
Var	1.07 (0.57-2.03)		1.18 (0.69-2.00)	

ECOG PS: Eastem Cooperative Oncology Group Performance Status, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard Ratio

Son 30-40 yıl boyunca, küratif cerrahi uygulanan mide kanseri hastalarında nüksün önlenmesi ve sağkalımın arttırılabilmesi amacıyla KT ve RT içeren multimodal tedaviler yoğun bir şekilde araştırılmasına rağmen, güncel yaklaşımlarda adjuvan tedavideki belirsizlikler devam etmektedir (18). Çalışmamızın tek değişkenli analizinde KT'ye ek olarak RT uygulanmasının hastaliksız ve genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında mide kanserlerinde adjuvan kemoradyoterapinin genel ve hastaliksız sağkalımda düzelme sağladığı bildirilmiştir (18). Başka bir çalışmada, tek değişkenli analizde KT ve RT'nin prognozla ilişkili olduğu; çok değişkenli analizde ise sadece KT'nin bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (17). Araştırmalar arasında saptanan bu farklılıkların, kullanılan KT rejimlerinin, hastaların evrelerinin ve diğer klinik özelliklerinin farklı olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Mide kanseri prognozu için tespit edilen en önemli prognostik faktörlerden biri invazyon derinliği, lenf nodlarının tutulumu ve uzak metastazın incelenmesi ile belirlenen TNM evresidir (15, 17). TNM evresi, onkolojide hastalığın yaygınlığını belirleme, tedavi planını belirleme ve prognoz açısından oldukça önemlidir (15, 17). Çalışmamızda ileri T, N ve TNM evresi tek değişkenli analizde hastaliksız ve genel sağkalımı azaltan faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda ileri T evresinin genel ve hastaliksız sağkalım için, ileri TNM evresinin genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptandı. TNM evresi için bulduğumuz sonuç, mide kanseri hastalarında, ileri TNM evresinin tek değişkenli analizde (15, 17) ve çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olduğunu bildiren çalışmalar ile benzerdi (15, 17). Daha önce yapılan çeşitli araştırmalar, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde daha ileri N evresine sahip olmanın, mide kanseri hastalarında sağkalım için risk faktörü olduğunu

bildirmiştir(5, 18). Araştırmada elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde T evresinin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisini bildiren araştırmalar vardır (5, 18, 21). Buna göre, çalışma grubumuzda T evresi ve TNM evresi prognozu belirlemede diğer faktörlerden daha önemlidir. Literatürde incelenen çoğu çalışmada, çok değişkenli analiz ile elde edilen prognostik faktörler farklılık göstermektedir. Bu durum, çalışma gruplarının klinik özelliklerinin, tedavilerinin farklı olması veya araştırmalarda çok değişkenli analiz dahil edilen değişkenlerin her çalışmada farklı olması ile ilgili olabilir.

Araştırmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Araştırmada az sayıda mide kanseri hastasına ait sonuçların değerlendirilmiş olması diğer bir sınırlılık olsa da, tek merkez deneyimi için kabul edilebilir sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

SONUÇ

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:412.
4. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:1350-57.
5. Yang W, Hu R, Li G-c, et al. Survival outcomes and patterns of failure after D2 dissection and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: a retrospective study. *The British journal of radiology*. 2018;91:20170594.
6. Zhou M-l, Kang M, Li G-c, Guo X-m, Zhang Z. Postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy for R0 resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: an up-to-date meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:209.
7. 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.
8. Akyaçı SB, Bağcıvan E, Özgüç H, Kirdak T, Korun N. Mide kanserinde prognostik faktörler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 31:113-18.
9. Tulay E, Karacin C, Gokhan U, et al. Efficacy of the Combination of Modified Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Locally Advanced Gastric Cancer: Evaluation of Real-Life Outcomes. *International Journal of Hematology and Oncology*. 29:001-09.
10. Wu H, Wang W, Tong S, Wu C. Nucleostemin regulates proliferation and migration of gastric cancer and correlates with its malignancy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17634.
11. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Resected Gastric Cancer Patients According to Lauren Histotype. *Pathology & Oncology Research*. 2018;24:393-400.
12. Yagi Y, Seshimo A, Kameoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer*. 2000;3:71-80.



13. Samadi F, Nasr ED, Sajadi A, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. 2007.
14. Tokunaga M, Ito S, Yoshikawa T, et al. Prognostic factors for survival in patients with pT1 N+ or T2-3 N0 gastric cancer in Japan. *Br J Surg*. 2017;104:885-90.
15. Zeraati H, Mahmoudi M, Mohammad K, Kazemnejad A, Mohagheghi M, Mir M. Postoperative survival in gastric cancer patients and its related factors. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 2005;3:1-2.
16. Sachlova M, Majek O, Tucek S. Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2014;66:1362-70.
17. Buonadonna A, Lombardi D, De AP, Bidoli E, Frustaci S. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analyses of factors associated with survival. *I supplementi di Tumori: official journal of Società italiana di cancerologia[et al]*. 2003;2:S31-4.
18. Numaraları S, Yücel B, Akkaş EA, ve ark. Mide kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi: Tek merkez deneyimi.
19. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:1779-85.
20. Green D, de Leon SP, Leon-Rodriguez E, Sosa-Sanchez R. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:84-89.
21. Wang W, Li Y-F, Sun X-W, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*. 2010;29:923-30.
22. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg*. 1999;230:170-78.
23. Mita K, Ito H, Katsube T, et al. Prognostic Factors Affecting Survival After Multivisceral Resection in Patients with Clinical T4b Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1993-99.
24. Zare A, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Holakouie Naieni K. Factors Affecting the Survival of Patients with Gastric Cancer Undergone Surgery at Iran Cancer Institute: Univariate and Multivariate Analyses. *Iran J Public Health*. 2014;43:800-08.
25. Xu J, Zhang C, He Y, et al. Lymphatic endothelial cell-secreted CXCL1 stimulates lymphangiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2012;130:787-97.
26. Cao F, Hu YW, Li P, et al. Lymphangiogenic and angiogenic microvessel density in chinese patients with gastric carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4549-52.