

MİDE KANSERLİ HASTALARDA KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOZİK FAKTÖRLER *

Yılmaz ERSAN, Süphan ERTÜRK, Yusuf ÇİÇEK, Muhyittin TEMİZ, Ahmet DİRİCAN, Gülen DOĞUSOY

Background.- Despite recent advances in diagnosis and treatment, gastric carcinoma remains a major cause of death in the world. We evaluated the influence of clinicopathologic variables on 5-year survival rate after gastrectomy.

Design.- Clinical characteristics were retrieved from the records of all patients who underwent surgical treatment during 1989-1993. Pathologic characteristics were determined from a detailed review of all available histopathologic slides and reports.

Results.- This study is based on an analysis of clinic and pathological features of 409 patients with gastric carcinoma operated on between 1989 and 1993 at Cerrahpaşa Medical Faculty Department of General Surgery. Patients were divided into 4 groups: Curative resection (n=154), palliative resection (n=124), palliative gastrojejunostomy (n=57) or feeding gastrostomy / jejunostomy (n=33), and laparotomy alone (n=41). Five-year survival rate of patients undergoing curative resection, palliative resection and that of patients with non resectable tumor was 58%, 12,5% and 0%, respectively. The relationship between clinicopathologic variables and 5-year survival rate was evaluated by univariate and multivariate analysis. In multivariate analysis with logistic regression of 5-year survival, stage, grade, vascular / lymphatic/ perineural invasion, depth of tumor invasion, levels of metastatic nodes and number of metastatic nodes were statistically significant in cases of curative resection. The only statistically significant independent prognostic factor with long-term survival was levels of metastatic nodes in cases of palliative resection.

Conclusion.- This study illustrates that the most important role for clinicians treating patients with gastric carcinoma should be early detection and aggressive surgery for resectable tumors, followed by detailed pathologic examination.

Ersan Y, Ertürk S, Çiçek Y, Temiz M, Dirican A, Doğusoy G. Clinicopathologic prognostic factors in patients with gastric cancer. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 10-18.

Mide karsinomu, tüm dünyada, halen habis hastalığa bağlı başlıca ölüm sebeplerinden birisidir. Ancak, fiberoptik endoskopi ve çift kontrast radyografinin kullanılmaya başlanması, mide karsinomunun daha erken teşhisine; anestezi, cerrahi teknik ve operatif tedavisinde daha etkili sonuçlara yol açmıştır.¹⁻³ Mide karsinomlu hastalarda prognoz, klinik, patolojik ve tedavi karakteristiklerini gösteren faktörlerle tayin edilir. Bunlar arasında en değerli olanları, tedaviyi etkileyebilenlerdir. Bu faktörlerin analizi, hastaların prognozunu tespitini sağlayabilir ve tedavi seçimini etkileyebilir. Cerrahi girişim dönemindeki evre, en önemli prognoz faktörlerinden biridir. Hastalığın ev-

relenmesi ile erken karsinomlu hastaların iyi sağkalım sonuçları kadar, ilerlemiş karsinomlu hastaların kötü prognozlarının da kanıtlanmasını sağlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır.⁴⁻⁸

Bu çalışmada, mide karsinomlu hastaların klinik ve patolojik bilgileri irdelenmiş, prognoza olan etkileri değerlendirilmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalında, 1989-1993 yılları arasında 409 mide karsinomlu hasta ameliyat edildi. Bu hastaların 278'inde (%67,9) rezektif ameliyat yapıldı. Kalan 131 (%32.1) hastaya palyatif işlemler (gastro-jejunostomi,

* *Anahtar Kelimeler:* Mide karsinomu, gastrostomi, prognoz faktörleri, multivariate analiz; *Key words:* Gastric carcinoma, gastrectomy, prognostic factors, multivariate analysis; *Alındığı Tarih:* 14 Mart 2002; Prof. Dr. Yılmaz Ersan, Doç. Dr. Süphan Ertürk, Prof. Dr. Yusuf Çiçek, As. Dr. Muhyittin Temiz: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Prof. Dr. Ahmet Dirican: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biostatistik Bilim Dalı, Prof. Dr. Gülen Doğusoy: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul; *Yazışma Adresi (Address):* Prof. Dr. Yılmaz Ersan, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 34303 Cerrahpaşa, İstanbul.

gastrotomi/jejunostomi) veya eksploratris laparotomi+ biyopsi yapılabilir. Hastalar hakkındaki bilgiler klinik ve patoloji kayıtlarından öğrenildi. Hastaların patoloji örnekleri çalışmaya katılan patolog tarafından yeniden incelendi ve histolojik grade, Lauren sınıflaması⁹ ve WHO sınıflamasına¹⁰ göre yeniden değerlendirildi.

Tümörler, tümör-nodül-metastaz (TNM) sistemine¹¹ göre evrelendirilmiştir. Bu analizde, erken mide kanseri, TNM sınıflamasının T1 evresine eşdeğer kabul edildi. Makroskobik olarak tespit edilebilen tüm tümör dokusunun çıkarılabildiği ve rezeksiyon sınırlarında rezidüel tümör dokusunun bulunmadığı olgular küratif rezeksiyon grubuna, makroskobik olarak bütün tümör dokusunun çıkarılmadığı ve/veya rezeksiyon sınırlarında rezidüel tümör tespit edilen olgular palyatif rezeksiyon grubuna alındı.

Hastaların uzun evredeki durumları, takip muayenele-ri sırasında veya telefonla öğrenildi. Rezektif işlem yapılan 33, palyatif işlem yapılan 46 hastaya uzun evreli takipte ulaşılamadı. Ayrıca 5 hastanın nüks dışı sebeplerle (2'si miyokard enfarktüsü, 2'si kalp yetmezliği, 1'i intihar) vefat ettikleri öğrenildi. Uzun evreli takip sonuçlarının değerlendirilmesinde, ulaşılamayan ve nüks dışı sebepler sonucu vefat edenler dikkate alınmamıştır.

İstatistik değerlendirme: Bivariate değerlendirme olarak değişkenler arası ilişkiler, Spearman korelasyon katsayısı ile yorumlandı. Gruplar arası farklılıklar, chi-square (χ^2) testi ile denetlendi.¹² Anlamlı değişkenlerin etkinlik düzeyleri OR (Odds Ratio) açıklanmıştır. Multivariate (çok değişkenli) çözümlemede Logistic-Regresyon analizi kullanılarak bağımsız predictor değişkenler saptanmıştır. Sağkalım analizinde ise Kaplan-Meier ve Log-Rank testleri kullanılmıştır.¹³

BULGULAR

Tüm hastalarda, hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 7. dekat, ikinci en sık görüldüğü yaş grubu, 6. dekatdır. En genç hastalar, 23'er yaşlarında bir kadın ve bir erkek, en yaşlı hasta 88 yaşında bir erkek hastadır. Yaş ortalaması 60,3'dür. Hastaların 263'ü (%64,1) erkek, 146'sı (%35,6) kadın olup, erkek/kadın oranı: 1,8/1'dir. Rezektif cerrahi işlem yapılan hastalarda, en genç hasta 25, en yaşlı hasta 88 yaşında olup, yaş ortalaması 61,7'dir. Bu grubunun 168'i (%60,4) erkek, 110'u (%39,5) kadın, erkek/kadın oranı: 1,5/1'dir. Palyasyon sağlayıcı ameliyat (gastro-jejunostomi, ostomi) ve eksploratris laparotomi + biyopsi yapılan hastalar grubunda en genç hastalar 23, en yaşlı hasta 85 yaşında olup, yaş ortalaması 57,6'dır. Bu grubun 95'i (%71,9) erkek, 37'si (%28) kadın olup, erkek/kadın oranı: 2,5/1'dir. Nonrezekabl

olgular grubunda, yaş ortalaması daha düşüktür ve erkek hasta oranı yükselmiştir.

Hastaların 307'sinde (%75) ağrı, en sık semptomdu. Diğer semptom ve bulgular; 219'ünde (%53,5) kilo kaybı, 197'inde (%48,2) dispepsi, 182'inde (%44,5) bulantı/kusma, 157'sinde (%38,5) iştahsızlık, 92'inde (%22,5) hematemez/melena, 62'inde (%15,1) disfaji, 41'inde (%10) palpabl kitle idi. 2 hastada (%0,5) izah edilemeyen ateş, 2'inde (%0,5) tümör perforasyonuna bağlı akut batın bulguları vardı. En erken semptom dispepsi olup, en kısa 6 ay, en uzun 10 senedir mevcuttu. 33 olguda (%8) mide-duodenum grafisi çekilmeyip, sadece gastroskopik biyopsi ile teşhis konulmuş, 20 olguda (%4,8) gastroskopik biyopside karsinom tespit edilmemiş, 8 olguda (%1,9) mide-duodenum grafileri normal bulunmuş 5 olguda (%1,2) peptik ülser ön tanısına varılmıştır.

Hastalarda en sık olarak tespit edilen kan grubu 186 (%45,5) olguda A.Rh(+)'dir. Tümörler, rezektif cerrahi işlem uygulanan hastaların 54'ünde (%19,4) kardial, 69'ünde (24,8) korpus, 137'inde (%49,8) antrum ve 18'inde (%6,4) tüm mide lokalizasyonlu idi. 54 kardial karsinomlu hastanın 5'inde (%9,4) tümör fundusu da işgal etmişti. 3 (%1) hasta, daha önce peptik ülser sebebiyle distal subtotal gastrektomi geçirmiş ve tümör kalan mide güdüğünde ortaya çıkmıştır. 2 hastada (%0,7) karsinom, korpusda 2 ayrı odakta tespit edildi. 409 hastaya uygulanan ameliyatlarda Tablo I'de gösterilmiştir. 104 (%25,4) hastada rezeksiyon; splenektomi ile birlikte yapılmıştır. Bunların 56'sı (%53,8) küratif rezeksiyonlarda, 48'i (%46,1) palyatif rezeksiyonlarda uygulanmıştır. Splenektomi yapılan küratif rezeksiyonların 6'sında (%10,7) distal gastrektomi, 8'inde (%14,2) proksimal gastrektomi, 42'sinde (%75) total gastrektomi uygulanmıştır. Splenektomi yapılan palyatif rezeksiyon hastalarının 3'ünde (%6,2) distal gastrektomi, 7'sinde (%14,5) proksimal gastrektomi, 38'inde (%79,1) total gastrektomi uygulanmıştır. 35 (%12,5) hastada distal özofagus da rezeksiyon sınırlarına katılmıştır. Distal özofajektomi 18 (%51,4) hastada küratif, 17 (%48,5) hastada palyatif rezeksiyonlarda uygulanmıştır. Distal özofajektomi, küra-

tif rezeksiyonların 13'ünde (%72,2) proksimal gastrektomi, 5'inde (%27,7) total gastrektomi ile, palyatif rezeksiyonların 8'inde (%47,1) proksimal, 9'unda (%52,9) total gastrektomi ile birlikte uygulanmıştır. Ayrıca 7 hastada komşu organ invazyonu sebebiyle distal veya kaudal pankreatektomi, 9 hastada karaciğerden segmentektomi, 5 hastada parsiyel veya total transvers kolon rezeksiyonu uygulanmıştır.

Tablo I. Hastalara Uygulanan Ameliyatlara

Cerrahi Tedavi Tipi	No	%
a- Küratif Rezeksiyonlar		
Subtotal Distal Gastrektomi	84	54,5
Subtotal Proksimal Gastrektomi	16	10,3
Total Gastrektomi	51	33,1
Lokal Eksizyon	3	1,9
Toplam	154	100
b- Palyatif Rezeksiyonlar		
Subtotal Distal Gastrektomi	56	45,1
Subtotal Proksimal Gastrektomi	10	8,1
Total Gastrektomi	58	46,7
Toplam	124	100
c- Palyatif Cerrahi İşlemler		
Gastro-Jejunostomi	57	63,3
Gastrostomi	16	17,7
Jejunostomi	17	18,8
Toplam	90	100
d- Laparotomi + Biopsi		
Genel Toplam	409	

Ameliyat tarihinden itibaren 1 ay içinde vefat edenler, cerrahi mortalite kapsamına alınmıştır. Cerrahi mortalite tüm hastalarda 35 (% 8,5), küratif rezeksiyon yapılanlarda 11 (%7), palyatif rezeksiyon yapılanlarda 13 (%10,5), palyasyon sağlayıcı ameliyat yapılanlarda 7 (% 7,7) ve laparotomi+biyopsi yapılanlarda 4 (% 9,7)'dür. Cerrahi mortalite kapsamındaki küratif rezeksiyon olgularının, 6'sında (%54,5) N₁, 5'inde (%45,4) N₂ seviyesinde lenf nodülü disseksiyonu, 10'unda (%90,9) splenektomi, palyatif rezeksiyon olgularının 2'sinde (%15,3) N₁, 12'sinde (%84,6) N₂ seviyesinde lenf nodülü disseksiyonu, 9 olguda (%69,2) splenektomi, uygulanmıştır. Bu kapsama giren küratif rezeksiyon olgularından 1, palyatif rezeksiyon olgularından 5'inde subtotal distal gastrektomi,

diğerlerinde 8'i distal özofajektomi ile birlikte olmak üzere, proksimal veya total gastrektomi yapılmıştır. Netice olarak, N₂ nodül disseksiyonu, splenektomi, proksimal veya total gastrektomi yapılanlarda, cerrahi mortalite daha yüksektir. Rezeke olgularda ölüm sebepleri: Fistül/sepsis (No:7), KOAH (No:6), miyokard enfarktüsü (No:3), kalp yetmezliği (No:3) subaraknoid kanama (No:2), serebral emboli (No:2), postoperatif kanama (No:1) nonrezeke olgularda vefat sebepleri: kalp yetmezliği (No:4), fistül / sepsis (No:3), KOAH (No:2), serebral embolidir (No:2).

Rezeksiyon uygulanan olgularda, tümörlerin makroskobik tip ve lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir. En sık karşılaşılan, tümör lokalizasyonu antrum, en sık tespit edilen fugatif tipdir. Erken mide kanseri (EGC) 9 (%2,2) olguda tespit edilmiş olup, bunların 5'i Tis (Carcinoma in situ), 4'ü T₁'dir. Japanese Research Society For Gastric Cancer'in (14) tanımlamasına uygun olarak EGC'lerin 6'sı depressed (çökük) (Tip-III), 2'si protruded (kabarık) (Tip-II), 1'i flat (yassı) (Tip-I)'dir.

Küratif rezeksiyonlar olgu grubunda Lauren sınıflamasına⁹ göre, antrum ve kardial lokalizasyonlarında İntestinal tipin, kardial ve tüm mide lokalizasyonlarında diffüz tipin çoğunlukta olduğu buna karşılık WHO sınıflamasına¹⁰ göre tüm mideyi tutan tümörler haricinde, diğer lokalizasyonlarda adenokarsinom tipinin çoğunlukta olduğu anlaşılmıştır (Tablo III). Palyatif rezeksiyonlar olgu grubunda, bütün lokalizasyonlarda, en sıklıkla tespit edilen diffüz tipdir. WHO sınıflamasına göre yapılan ayırmada, tüm mideyi tutan tümörlerde Taşlı yüzük hücreli karsinom, diğer lokalizasyonlarda adenokarsinom, diğer tiplerden daha sıklıkla tespit edilmiştir (Tablo III).

Küratif rezeksiyon grubu hastaların 93'ü (% 60,3) erkek, 61'i (%39,6) kadın olup, tüm hastalarda ortalama sürvi 57,3 ay, 5 yıllık sürvi % 58'dir. Bu gruptaki erkeklerde ortalama sürvi 54,5 ay, 5 yıllık sürvi %51,8; kadınlarda ortalama sürvi 61,1 ay, 5 yıllık sürvi %66,6'dır. Palyatif rezeksiyon grubu hastaların 79'u (%63,7) erkek, 45'i(%36,2) kadın olup, tüm hastalarda

ortalama sürvi 24,5 ay, 5 yıllık sürvi %12,5'dir. Bu gruptaki erkek hastalarda, ortalama sürvi 23,6 ay, 5 yıllık sürvi %11,7, kadın hastalarda ortalama sürvi 26 ay, 5 yıllık sürvi %13,7'dir. Palyasyon sağlayıcı ameliyat grubundan 1 hasta 24 ay, 1 hasta 20 ay, biyopsi yapılan gruptan da 1 hasta 12 ay yaşadı. Nonrezektabl hastalarda ortalama sürvi 5,5 ay, 5 yıllık sürvi %0'dır.

Küratif ve palyatif rezeksiyon geçiren hastalarda, çeşitli klinik ve patolojik faktörlerin sürvi üzerine olan etkileri, ortalama sürvi ve 5 yıllık sürvi hesapları yapılarak araştırılmıştır. Ayrıca bu faktörlerin sürvi üzerine etkileri istatistik analizleri yapılarak değerlendirilmiştir. (Tablo IV ve Tablo V) Küratif rezeksiyonlar için univariate değerlendirmede evre, grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, tümör penetrasyon derecesi, metastatik nodül seviyesi ve metastatik nodül sayısı faktörlerinin anlamlı olduğu saptanmıştır. Logistic Regresyon testi kullanılarak yapılan multivariate değerlendirmede, evre, grade, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, metastatik nodül seviyesi, metastatik nodül sayısı ve tümör penetrasyon derecesi çok anlamlı, vasküler invazyon anlamlı olarak saptanmıştır.

Palyatif rezeksiyon grubunda, univariate değerlendirme sonucunda evre, perinöral invazyon, metastatik nodül seviyesi, metastatik nodül sayısı ve splenektomi anlamlı bulunmuş-

sa da, Logistic Regresyon testi ile yapılan multivariate değerlendirmede sadece metastatik nodül seviyesi anlamlı bulunmuştur. (p=0,05).

TARTIŞMA

Batı ülkelerinde mide karsinomlu hastaların prognoz sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Buna karşılık, Japonya'dan alınan sonuçlarda hastalığın tüm evrelerindeki sağkalım sonuçlarında dengeli bir düzelme görülmektedir.^{15,16,17} Batı dünyasından bazı yazarlar, genişletilmiş lenf nodülü disseksiyonu uygulayarak sağkalım yükseldiğini göstermişlerdir.^{18,19,20,21} Ancak bazı batılı yazarlar, genişletilmiş lenf nodülü disseksiyonun yapıldığı R₂ rezeksiyonu uygulanmasının, cerrahi morbidite ve mortaliteyi arttırması yanısıra sağkalım üzerinde de etkili olmadığını, Japonya'da ve Batı dünyasındaki mide karsinomlarının farklı biyolojik formları aksettirdiğini, Japonların ileri sürdükleri, hatta standardize ettikleri genişletilmiş lenf nodülü disseksiyonun tartışmalı, hatta kabul edilemez olduğunu belirtmişlerdir.^{5,22,24} Bu iki görüşün farklı olması, dört sebebe bağlanmıştır. Küratif cerrahinin uniform olarak tanımlanmasının eksikliği, evreleme sistemlerindeki farklılıklar, yapılan araştırmaların tipindeki (retrospektif/prospektif) farklılıklar, analitik metodların uygun şekilde tatbik edilmemesi olduğu ileri sürülmüştür.^{5,25,26}

Tablo II. Rezektif Cerrahi İşlem Yapılan Olgularda Makroskopik Tip ve Lokalizasyonlarına Göre Mide karsinomlarının Dağılımı

Makroskopik Tip	Tümör Lokalizasyonu							
	Antrum		Korpus		Kardia		Tüm Mide	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Küratif Rezeksiyonlar								
Fungatif	34	(40,9)	9	(26,4)	17	(58,6)	1	(14,3)
İnfiltratif	13	(15,6)	10	(29,4)	5	(17,2)	4	(57,1)
Ülseratif	17	(20,2)	4	(11,7)	4	(13,7)	-	
Ülsero infiltratif	20	(24)	11	(32,3)	3	(10,3)	2	(28,5)
Toplam	84		34		29		7	
Palyatif Rezeksiyonlar								
Fungatif	18	(33,9)	13	(37,1)	11	(48)	1	(9)
İnfiltratif	14	(26,1)	12	(34,2)	5	(16)	7	(63,6)
Ülseratif	5	(9,4)	-		-		-	
Ülsero infiltratif	16	(30,1)	10	(28,5)	9	(36)	3	(27,2)
Toplam	53		35		25		11	

Tablo III. Küratif Rezeksiyon Olgularında Mikroskopik Tip ve Tümör Lokalizasyonlarının Dağılımı

Makroskopik Tip	Tümör Lokalizasyonu							
	Antrum		Korpus		Kardia		Tüm Mide	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Lauren Sınıflaması								
İntestinal	47	(55,9)	12	(35,2)	16	(55,1)	1	(14,3)
Diffüz	26	(30,9)	15	(44,1)	11	(37,9)	6	(85,7)
Sınıflandırılmayanlar	11	(13,1)	7	(20,5)	2	(6,8)	-	
Toplam	84		34		29		7	
WHO Sınıflaması								
Adenokarsinom	51	(60,7)	5	(44,1)	18	(62)	1	(14,3)
Müsinöz	14	(16,6)	4	(11,7)	2	(6,8)	-	
İndiferansiye	10	(11,9)	8	(23,5)	6	(20,6)	3	(42,8)
Taşlı yüzük hücreli	7	(8,3)	5	(14,7)	2	(6,8)	3	(42,8)
Adenoskuamöz	2	(2,3)	2	(5,8)	1	(3,4)	-	
Toplam	84		34		29		7	

Tablo IV. Palyatif Rezeksiyon Olgularında Mikroskopik Tip ve Tümör Lokalizasyonlarının Dağılımı

Makroskopik Tip	Tümör Lokalizasyonu							
	Antrum		Korpus		Kardia		Tüm Mide	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Lauren Sınıflaması								
İntestinal	20	(37,7)	15	(42,8)	8	(32)	2	(18,1)
Diffüz	25	(47,1)	16	(45,7)	12	(48)	9	(81,8)
Sınıflandırılmayanlar	8	(15,1)	4	(11,4)	5	(20)	-	
Toplam	53		35		25		11	
WHO Sınıflaması								
Adenokarsinom	20	(37,7)	22	(62,8)	13	(52)	2	(18,1)
Müsinöz	7	(13,2)	4	(11,4)	6	(24)	1	(9)
İndiferansiye								
Karsinom	12	(22,6)	3	(8,5)	2	(8)	3	(27,2)
Taşlı yüzük hücreli	13	(24,5)	6	(17,1)	4	(16)	5	(45,4)
Adenoskuamöz	1	(1,9)	-		-		-	
Toplam	53		35		25		11	

Bu çalışmada, küratif rezeksiyon olgularında, Evre-I ve IV'lerde ortalama sağkalım (81,4/27,1) ve 5 yıllık sağkalımdaki (%188,2/ %3,7) büyük farklar açıkça görülmektedir. Bu durum ünivariate ve multivariate analizde de çok anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Palyatif rezeksiyon olgularında ise Evre-II/IV'lerde ortalama sağ kalım 45,6/17,3 ve 5 yıllık sağkalım 28,5/3,7 olup, istatistik analiz sonuçları anlamlılığa yakın değerler vermiştir (p=0,06). Birçok araştırmada hastalık evresinin en önemli faktör olduğu ileri sürülmüştür.^{5,8,17,26}

Küratif rezeksiyon olgularımızda Grade-I/IV'lerde ortalama sağkalım 15,5/48, 5 yıllık sağkalım 75/43,9 olup, analiz sonuçları da an-

lamlı bulunmuştur (p=0,02). Palyatif rezeksiyonlarda, aynı grade'lerde ortalama sağkalım 34/28,8 ve 5 yıllık sağkalım 50/10,2 ise de istatistik sonuçları anlamlı değildir.

Küratif rezeksiyon olgularımızda, Vaskuler-Lenfatik-Perinöral invazyon (+/-)'liğine göre ortalama sağkalım değerleri sırasıyla 45,3/60,7-51,6/83,7-50,8/66,8 ve 5 yıllık sağkalım değerleri 31,5/60,6-48,1/89,3-43,5/76,4 olup, analiz sonuçları da anlamlı bulunmuştur (p=0,04 p=0,00007, p=0,000). Her bir invazyonun sağkalımı etkilediği açıkça görülmektedir. Palyatif rezeksiyon olgularında ise ortalama sağkalımda bir fark yoksa da 5 yıllık sağkalımda açık farklar mevcuttur (8,6/14-10,8/25-9,2/25).

Ancak istatistik analiz sonuçlarında sadece perinöral invazyon anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,07$). Mikroinvazyonların sağkalıma etkileri konusunda vasküler invazyonu²⁷, vasküler/lenfatik invazyonu²⁸ ve perinöral invazyonu²⁹ bağımsız prediktor olarak tanımlayan araştırmalar mevcuttur.

Küratif rezeksiyon olgularımızda T_1/T_2 'lerin ortalama sağkalımı 86,5/39,4 ve 5 yıllık sağkalımı 100/23 olup, ünivariate ve multivariate analizde anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$) Palyatif rezeksiyonlarda ise T_2/T_4 'ün ortalama sağkalımı 16,3/25, 5 yıllık sağkalımı 10/10 olup, istatistik analiz sonuçları anlamlı değil-

Tablo V. Küratif Rezeksiyon Olgularında Klinikopatolojik Faktörlerin Sağkalım ile Bağlantısı (AD: Anlamlı Değil)

Prognostik faktör	Hasta sayısı (%)	Ortalama Sağkalım (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	P değeri
<u>Yaş</u>				
<40	6(3,9)	50,6	50	AD
40-49/50-59/60-69	18(11,7)/34(22)/66(42,8)	60,1/62/50,6	60/66,6/48,2	
>70	30(19,5)	56,9	62,5	
<u>Cinsiyet</u>				
Erkek/Kadın	93(60,3)/61(39,6)	54,5/61,1	51,8/66,6	AD
<u>Tümör lokalizasyonu</u>				
Kardia/Korpus	29(18,8)/34(22)	50,7/61,8	40/73,3	AD
Antrum/Tüm mide	84(54,5)/7(4,5)	64,5/24,6	67,6/0	
<u>Evre</u>				
I/II	18(11,7)/42(27,3)	81,4/72,9	88,2/81,6	$p=0,000$
III/IV	85(55,1)/9(5,8)	47,4/27,1	41,9/3,7	
<u>Komşu organ invazyonu</u>				
Var/Yok	20(12,9)/134(87)	36,3/52,2	30,7/60,1	AD
<u>Grade</u>				
I/II	26(16,8)/51(33,1)	75,5/5/64	75/66,6	$p=0,029$
III/IV	76(49,3)/1(0,6)	48/0	43,9/0	
<u>Makroskopik Tip</u>				
Fugatif /İnfiltratif	61(39,6)/32(20,7)	56/51,6	54,9/58,6	AD
Ülseratif/Ülseroinfiltran	25(16,2)/36(23,4)	60,7/48,3	58,3/59,3	
<u>Lauren Sınıflaması</u>				
İntestinal / Diffüz	77(50)/77(50)	61/54,6	61,7/52,9	AD
<u>WHO Sınıflaması</u>				
Adeno Ca/Müsinöz	85(55,8)/20(12,9)	63,9/59,4	72,1/44,4	AD
Taşlı yüzük h/İndiffe	17(11)/27(17,5)	50,6/53,8	72,4/45,8	
Adenosquamöz	5(2,6)	68,6	50	
<u>Vasküler İnvazyon</u>				
Var/Yok	23(14,9)/131/60,7	45,3/60,7	31,5/60,6	$p=0,004$
<u>Lenfatik İnvazyon</u>				
Var/Yok	124(80,5)/30(19,4)	51,6/83,7	48,1/89,3	$p=0,000$
<u>Perinöral invazyon</u>				
Var/Yok	94(61)/60(38,9)	50,8/66,8	43,5/76,4	$p=0,00008$
<u>Tümör Penetrasyonu</u>				
T_1/T_2	9(5,8)/29(18,8)	86,5/68,1	100/76	$p=0,009$
T_3/T_4	99(64,2)/17(11)	54,7/39,4	52,8/23	
<u>Metastatik Nodül Seviyesi</u>				
$N_0/N_1/N_2$	44(28,5)/70(45,4)/40(25,9)	75,7/58,1/32,6	85/59,3/18,7	$p=0,000$
<u>Metastatik Nodül Sayısı</u>				
0/1-4/>5	46(29,8)/51(33,1)/57/37	76,9/56,9/45,1	85/60/32,6	$p=0,000$
<u>Ameliyat</u>				
Proksimal gastrektomi	16(10,3)	58,3	50	AD
Distal Gastrektomi	87(56,4)	60,4	62,1	
Total Gastrektomi	51(33,1)	47,5	45,6	
<u>Splenektomi</u>				
Var/Yok	56(36,3)/98(63,6)	45,2/59,6	45,2/68,2	AD

Tablo VI. Palyatif Rezeksiyon Olgularında Klinikopatolojik Faktörlerin Sağkalım ile Bağlantısı (AD: Anlamlı Değil)

Prognostik faktör	Hasta sayısı (%)	Ortalama Sağkalım (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	P değeri
<u>Yaş</u>				
<40	4(3,2)	32	0	
40-49/50-59/60-69	13(10,5)/41(33)/47(37,9)	27,2/25,3/25,6	20/12/16,1	AD
>70	19(15,3)	13,8	0	
<u>Cinsiyet</u>				
Erkek/Kadın	79(63,7)/45(36,2)	23,6/26	11,7/13,7	AD
<u>Tümör lokalizasyonu</u>				
Kardia/Korpus	25(20,1)/35(28,2)	18/25,4	6,6/4,5	
Antrum/Tüm mide	53(42,7)/11(8,9)	26,8/31,3	18,9/16,6	AD
<u>Evre</u>				
I/II	0(0)/8(6,4)	0/45,6	0/28,5	AD
III/IV	64(51,6)/52(41,9)	37,4/17,3	15,5/3,7	
<u>Komşu organ invazyonu</u>				
Var/Yok	56(45,1)/68(54,8)	22,6/28,4	8,8/15,2	AD
<u>Rezidüel Tümör</u>				
Var /Yok	68(54,8)/56(45,1)	29,1/16,1	16,9/3,4	AD
<u>Grade</u>				
I/II/III/IV.....	6(4,8)/33(26,6)/80(64,5)/5(4)	34/26/24,8/3	50/8/10,2/0	AD
<u>Makroskopik Tip</u>				
Fugatif /Infiltratif	43(34,6)/38(30,6)	26,6/23,1	14,3/13	AD
Ülseratif/Ülseroinfiltran	5(4)/38(30,6)	16/25	0/11,5	
<u>Lauren Sınıflaması</u>				
İntestinal / Diffüz	44(35,5)/80(64,5)	26,6/21,8	13,8/11,7	AD
<u>WHO Sınıflaması</u>				
Adeno Ca/Müsinöz	57(45,9)/19(15,3)	31,6/23,5	16,6/8,3	AD
Taşlı yüzük h/İndiffe	28(22,5)/19(15,3)	20,3/28,1	6,2/6,1	
Adenosquamöz	1(0,8)	15	0	
<u>Vasküler İnvazyon</u>				
Var/Yok	35(28,2)/89(71,7)	23/26,3	8,6/14	AD
<u>Lenfatik İnvazyon</u>				
Var/Yok	113(91,1)/11(8,8)	23,9/36,5	10,8/25	AD
<u>Perinöral invazyon</u>				
Var/Yok	96(77,4)/28(22,6)	23,1/24,4	9,2/25	AD
<u>Tümör Penetrasyonu</u>				
T ₁ /T ₂ /T ₃ /T ₄	0/14(11,2)/59(47,5)/51(41,1)	0/16,3/27,9/25	0/10/20,6/10	AD
<u>Metastatik Nodül Seviyesi</u>				
N ₀ /N ₁ /N ₂	12(9,6)/25(20,1)/87(70,1)	55,4/33/16,7	40/21,7/2,7	p=0,02
<u>Metastatik Nodül Sayısı</u>				
0/1-4/>5	12(9,6)/19(15,3)/93(75)	55,4/33,6/17,5	40/23,5/3,7	AD
<u>Ameliyat</u>				
Proksimal gastrektomi	10(8)	18,2	0	AD
Distal Gastrektomi	56(45,1)	29,4	25,8	
Total Gastrektomi	58(46,7)	15,9	8	
<u>Splenektomi</u>				
Var/Yok	48(38,7)/76(61,2)	33,7/26,3	3,7/25	AD

dir. Tümör penetrasyon derinliğinin bağımsız sağkalım prediktör'ü olduğunu savunan araştırmacılar mevcuttur.^{15,30,31,32}

Metastatik nodül seviyesi ve sayısı küratif rezeksiyon olgularımızda ileri derecede anlamlı (p=0,000 ve p=0,000) palyatif rezeksiyon ol-

gularımızda ise nodül seviyesi anlamlı (p=0,002) ve nodül sayısı anlamlılığa yakın (p=0,06) bulunmuştur. Bir kısım araştırmalar metastatik lenf nodülü seviyesi ve sayısının hastaların sağkalımı tayin eden başlıca faktörlerden biri olduğunu, mutlaka genişletilmiş lenf nodülü disseksiyonu yapılmasını,^{8,16,17,19,21,28,33} karşı

görüşte olanlar, genişletilmiş lenf nodülü diseksiyonunun peroperatif morbidite ve mortaliteyi arttırdığını, sağkalımı azalttığını ileri sürmüşlerdir.^{22-25,34}

Yıllardır tartışılan konulardan biri de, splenektominin mide karsinomu olgularında gerekli olup olmadığıdır. Küratif rezeksiyon olgularımızda splenektominin de ilave edilmesi ile ortalama sağkalım 45,2 ve 5 yıllık sağkalım 45,2 olup, splenektomi yapılmayan olgularda ise ortalama sağkalım 59,6 ve 5 yıllık sağkalım 68,2'dir. İstatistik analiz sonuçları da anlamlı bulunmamıştır. Bir kısım araştırmacılar peroperatif morbiditeyi ve mortaliteyi arttırdığını sağkalım azalttığını öne sürerek splenektomi yapılmasına karşıdır.^{6,30,34,36} Bazı yazarlar ise splenektominin zorunlu olduğu görüşündedirler.^{17,19}

ÖZET

Teşhis ve tedavideki ilerlemelere rağmen mide karsinomu, halen başlıca ölüm sebeplerinden biridir. Biz bu çalışmada, rezektif işlem yapılan olgularda klinikopatolojik faktörlerin 5 yıllık sürvi üzerine olan etkisini inceledik.

1989-1993 yılları arasında cerrahi tedavi geçirmiş tüm hastaların klinik bulguları kayıtlardan elde edildi. Patoloji bulguları ise mevcut histopatolojik slaytlardan ve raporlardan detaylı olarak öğrenildi.

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalında, 1989-1993 yılları arasında 409 mide karsinomlu hasta ameliyat edilmiştir. 409 hasta 4 gruba ayrılmıştır. Küratif rezeksiyon grubu (no:154), palyatif rezeksiyon grubu (no:124), palyatif gastrojejunostomi (no: 57) ve besleyici ostomi grubu (no=33), laparotomi + biyopsi grubu (no:41).

Küratif rezeksiyon geçiren hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %58, palyatif rezeksiyon geçirenlerin %12,5 ve non rezektabl tümörlü hastalarının ise %0'dır. Klinikopatolojik faktörler ve 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki ilişkiler univariate ve multivariate analiz ile değerlendirilmiştir. Küratif rezeksiyon olgularında, 5 yıllık sağkalım logistik regresyon ile multivariate analizi uygulandığı zaman, evre, grade, vaskü-

ler/lenfatik/perinöral invazyon tümör invazyon, derinliği, metastatik nodüllerin seviyeleri ve sayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Palyatif rezeksiyon olgularında istatistiksel olarak anlamlı tek prognostik faktör metastatik nodüllerin seviyeleridir.

Bu çalışma, mide karsinomlu hastaları tedavi eden klinisyenler için en önemli rolün erken teşhis, rezektabl tümörlerin radikal cerrahisi ve detaylı patolojik muayene olduğunu gösterir.

KAYNAKLAR

1. Holdstock G, Bruce S. Endoscopy and Gastric Cancer. Gut 1981; 22: 673-676.
2. Sakita T. Study on Early Gastric Cancer Throughout Japan. Gastrointest Endosc 1983; 25: 317-343.
3. Akoh JA, Sedgwick DM, Macintyre İMC. Improving Results in the Treatment of Gastric cancer: An 11-year audit. Br.J.Surg 1991; 78: 349-351.
4. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and Prognosis of Gastric Carcinoma Cancer 1992; 70: 1030-1037.
5. Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Søreide O. Norwegian Multicentre Study of Survival and Prognostic Factors in Patient Undergoing Curative Resection for Gastric Carcinoma. Br.J.Surg 1993; 80: 475-478.
6. Roder J, Böttcher K, Siewert R, Busch R, Hermanek P. Prognostic Factors in Gastric Carcinoma. Cancer 1993; 72: 2089-2097.
7. Öhman U, Emas S, Rubio C. Relation between Early and Advanced Gastric Cancer. Am.J.Surg 1980; 140:351-355.
8. Msika S, Chastang C, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Lymph Node Involvement as the only Prognostic Factor In Curative Resected Gastric Carcinoma: A Multivariate Analysis. World J.Surg 1989; 13:118-123.
9. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal-type carcinomas. An attempt at histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
10. Hamilton SR, Aaltonen L. A pathology and genetics of tumours of digestive system. World Health Organisation (WHO). Classification of tumours. Lyon IARC Press 2000; 38.
11. Hermanek P, Sabon LH. UICC.TNM Classification of malignant tumors. 4 th ed. 2 nd rev.Berlin: Springer 1982.
12. Mantel H. Chi-square tests with one degree of freedom: Extension of the Mantel-Haenzel procedure. JAMA 1963; 58: 609-616.

13. Kaplan EI, Meior P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
14. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J.Surg* 1981; 11: 127-139.
15. Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion: Univariate and multivariate Analysis. *Arch Surg* 1989; 124: 1061-1063.
16. Kodama Y, Suqimachi K, Soejima K, Matsusaka T. Evaluation of Extensive Lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 1981; 5: 241-248.
17. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery. In Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-425.
18. Arak A, Kull K. Factors influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer. A regional study of 406 patients over a ten year period. *Acta Oncol* 1994; 33: 913-920.
19. Siewert JR, Kastlmeier R, Busch R, Böttcher K, Roder JD. Benefits of D₂ lymph node dissection for patients with gastric cancer and pNo, pN, lymph node metastases. *Br J Surg* 1996; 83: 1144-1147.
20. Viste A, Svanes K, Janssen CW, Mauntmann MH. Prognostic significance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg* 1994; 160: 497-502.
21. de Manzoni G, Verlato G, Guqlielmi A, Laterza E. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br.J.Surg* 1996; 83:1604-1607.
22. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP. Gastric Carcinoma: Does lymph node dissection alter survival? *J.Am.Coll Surg* 1996; 183: 616-624.
23. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R₁ and R₂ gastrectomy for gastric carcinoma. *Br.J.Surg* 1988; 75:110-112.
24. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermaus I. Randomized comparison of morbidity after D₁ and D₂ dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-748.
25. Cuschieri A. Gastrectomy for gastric cancer: Definitions and objectives. *Br.J.Surg* 1986; 73: 513-514.
26. Soreide O, Lillestol J, Viste A, Bjerkeset T. Factors influencing survival in patients with cancer of stomach: A multivariate analysis. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1982; 148: 367-372.
27. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hammel G. Incidence and prognostic significance of vascular invasion. *Int J.Cancer* 1991; 49: 203-207.
28. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994; 118: 804-810.
29. Tanaka A, Watomabe T, Okuna K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994; 73:550-555.
30. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, Takahashi I, Korenaga D. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric carcinoma. *Cancer* 1991; 126: 359-364.
31. Abc S, Shirashi M. Serosal invasion as the single prognostik indicator in Stage-IIIa gastric cancer. *Surgery* 1991; 109: 582-586.
32. Ovaska J, Kruuno O, Saario I, Schröder T. Surgical treatment of gastric carcinoma. *Am J.Surg* 1989; 158: 467-471.
33. Gall FP, Hermenek P. Die systematische erweiterte lymphknoten dissektion in der kuravitem therapic des magen carcinomas. *Der Chirurg* 1993; 64:1024-1031.
34. Adachi Y, Kamakvra T, Mori M, Maehara Y. Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 837-841.
35. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: Adverse effect of Elective splenectomy on long term survival. *J.Am Coll Surg* 1997; 185: 177-184.
36. Griffith JP, Sue Ling HM, Martin I, Dixon MF. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut* 1995; 36: 684-696.