

Mide Kanserinde Küratif Cerrahi Sonrası Nüks Gelişimini Etkileyen Faktörler

FACTORS AFFECTING RECURRENCE AFTER CURATIVE RESECTION FOR GASTRIC CARCINOMA

Dr. Mesut ATLI, Dr. Murat KOLOĞLU, Dr. Çınar YASTI, Dr. Mustafa SARYAL,
Dr. Uğur GÖZALAN, Dr. Nuri Aydın KAMA

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Cerrahi Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Mide kanserli olgularda genel, sistemik, lokal ve peritoneal nüks gelişiminde etkili olan klinik ve patolojik faktörlerin araştırılması.

Durum Değerlendirilmesi: Küratif cerrahiye rağmen mide kanseri hastalarında sıklıkla nüks oluşturabilir. Nüks gelişiminde etkili olan klinik ve patolojik faktörlerin belirlenmesiyle daha etkili tedavi protokolleri belirlenebilir.

Yöntem: Ekim 1991 ve Şubat 2001 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği'nde potansiyel küratif cerrahi uygulanan 102 mide kanserli hasta çalışmaya alındı. Toplam 25 klinikopatolojik parametre tek değişkenli (ki-kare, student-t testi, Kaplan-Meier ve log rank testi) ve çok değişkenli analizlerle (lojistik regresyon ve Cox regresyon analizleri) değerlendirilmiştir. Genel nüks oranı ile loko-rejyonel, sistemik ve peritoneal nüks oranına etki eden faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

Çıkarımlar: Ortalama 31.4 ay (6-125 ay) olan takip süresinde 44 (%43.1) hastada nüks gelişti. Çok değişkenli analizlerde tümörün rezektabilitesi ve tutulan lenf nodu oranı nüks gelişiminde en önemli bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca lenf nodu tutulum durumu (1992 TNM ve 1997 TNM), nöral ve vasküler invazyon durumu da önemli etkisi olan faktörlerdir. Lenfadenektomi genişliği loko-rejyonel nüksler üzerine etkili görünmektedir; tümörün invazyon derinliği ve Bormann sınıflaması ise peritoneal nükslere etkili bulunmuştur.

Sonuç: Mide kanserine bağlı nükslerin önlenmesi tümörün tanı anındaki evresine olduğu kadar, yapılan cerrahi işlemin etkinliğine de bağlıdır. Erken tanının önemi zaten bilinmektedir. Tümöre R0 rezeksiyon yapılması ve tutulan lenf nodu oranının %20'den küçük olması nüksleri azaltmaktadır. Genişletilmiş lenfadenektomi (D2) ile R0 rezeksiyon şansını arttırmak ve lenf nodu tutulum yüzdesini düşürmek mümkün olacağından, daha iyi hastalıklı sağ kalım sonuçları elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, nüks, lenf diseksiyonu.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the clinical and pathological factors associated with general, systemic, local or peritoneal tumor recurrence in gastric cancer patients.

Introduction: Many gastric cancer patients die of recurrences even after a curative resection. Identification of clinical or pathological factors responsible for recurrence will enable utilizing more effective treatment protocols. A total of 102 gastric cancer patients who underwent a potentially curative gastric resection between October 1991 and February 2001 at the 4th Department of Surgery, Ankara Numune Education and Research Hospital were included in this study. Twenty five clinicopathologic factors were analyzed by univariate (chi-square test, student-t test, Kaplan-Meier and log rank tests) and multivariate (logistic regression and Cox regression analyses) analyses to determine their effect on overall, local-regional, systemic and peritoneal recurrence rates.

Of the 102 patients 44 (43.1%) had recurrences during the mean follow-up period of 31.4 months (6-125 months). According to multivariate analyses, resectability and metastatic lymph node ratios were found to be the most significant independent factors. Lymph node status (1992 TNM and 1997 TNM), neural and vascular invasion were also significant factors. Extent of lymphadenectomy seemed to effect local-regional recurrence rates; invasion depth and Bormann type affected peritoneal recurrence rates.

Conclusion: Gastric cancer recurrence rates mainly depend on the stage of the tumor and the importance of early diagnosis is a well known factor. On the other hand efficacy of the surgical management is another important factor. R0 resection and metastatic lymph node ratio below 20% decreases recurrence rates. D2 lymphadenectomy is closely associated with R0 resection rate and metastatic lymph node rate and seems to be necessary for decreasing recurrence rates and for reliable staging.

Keywords: Gastric carcinoma, recurrence, lymphadenectomy.

GİRİŞ

Son zamanlarda etkili adjuvan kemoterapi ve radyoterapi protokollerine bağlı olarak alınan olumlu sonuçlara^[1] rağmen mide kanseri tedavisinin esasını halen küratif cerrahi oluşturmaktadır. Ancak, küratif cerrahi uygulanan olgularda bile sağkalım sonuçları hastalığın evresiyle de ilgili olmak üzere çoğu zaman yüz güldürücü değildir. Nitekim, küratif cerrahiye takiben olguların %40'ının postoperatif gelişen sistemik, peritoneal veya lokal nükslere bağlı olarak kaybedildiği bildirilmektedir^[2]. Nüks mide kanseri olgularında kemoradyoterapinin sağkalım üzerine olumlu etkisi olmamakta, tek umut olabilecek küratif cerrahi de olguların çoğunda uygulanmamaktadır. Nüks gelişiminde etkili olan klinik ve patolojik faktörlerin belirlenmesi halinde, nüks gelişimini engelleyebilecek ya da geciktirebilecek farklı tedavi protokolleri belirlenebilir; takip protokollerindeki değişiklik sonucu nüksler erken tanınarak cerrahi tedavi mümkün kılınabilir. Bu düşünceden yola çıkarak bu çalışmada, mide kanserli olgularda genel, sistemik, lokal ve peritoneal nüks gelişiminde etkili olan klinik ve patolojik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 1991 ile Şubat 2001 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği'nde toplam 210 mide kanserli hasta ameliyat edildi. Bunlardan 160 hastaya potansiyel küratif veya palyatif rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon yapılan 160 hastadan potansiyel küratif cerrahi uygulanan 102'si çalışmaya alındı. Potansiyel küratif cerrahi, geride gözle görülür tümör dokusu bırakılmayan cerrahi girişim olarak tanımlandı.

Buna göre geride hiç tümör dokusu kalmamış olan (R0) ve geride mikroskopik tümör dokusu kalmış olan veya kalmış olması muhtemel (R1) hastalar çalışmaya alınırken, geride makroskopik tümör kalmış olan (R2) hastalar çalışmaya alınmadı. Potansiyel küratif cerrahi uygulanmasına rağmen belli kriterlere uymayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi: **1.** Hastalığa bağlı kaybedildikleri halde nüks durumları tam olarak belirlenemeyenler, **2.** Takipleri tam olmayanlar, **3.** Nüks gelişmemiş olan, ancak 36 aylık takip süresini henüz tamamlamamış olanlar, **4.** Cerrahi mortalite gelişen hastalar çalışmaya dışı bırakıldılar.

Bu dönem içerisinde 22 cerrahi komplikasyon ve 14 cerrahi mortalite görülmüştür. Çalışmanın ilk yıllarında mide kanseri olgularına ameliyata giren cerrahın tercihine bağlı olarak D1 veya D2 mide rezeksiyonu uygulandı. D2 diseksiyon yapılan hastalarda sağkalım avantajının belirginleşmesi ve kliniğimizde bu konudaki tecrübenin artması üzerine yaygın peritoneal tutulumu ve uzak metastazı olmayan hastalarda D2 diseksiyon son yıllarda rutin olarak uygulanılmaya başlandı. D1 mide rezeksiyonunda mide ve omentumla birlikte Japon Mide Kanseri Araştırma Topluluğu (JRS GC) sınıflamasına göre^[3] N1 diye nitelenen perigastrik lenf bezleri piyese dahil edildi; total gastrektomi olgularında 1-6. istasyon lenf bezleri, subtotal gastrektomi olgularında 3-6. istasyon lenf bezleri çıkartıldı. D2 rezeksiyon uygulanan olgularda ise aynı sınıflamaya göre tümör yerleşimine bağlı olarak tanımlanan N2 grubu lenf bezleri (7-12. istasyonlar) dişee edildi. Postoperatif adjuvan kemoterapinin, hastanemiz Medikal Onkoloji Bölümü'nün önerileri doğrultusunda potansiyel küratif rezeksiyon yapılmış tüm hastalara verilmesi planlandı, ancak hastaların bir kısmı bu tedaviyi kabul etmedi ve bir kısmı da sadece ilk dozlarını alıp ilaç tedavisini bi-

raktı. Ayrıca R0 rezeksiyon yapıldığı kabul edilen 70 yaş ve üzerindeki hastalara kemoterapi verilmemiştir. Sadece önerilen protokolü tam olarak alan hastalar kemoterapi almış olarak kabul edildi. Sonuçta 102 hastanın 49'una 5-FU + FA protokolü uygulandı.

Hastalar TNM 1992 ve TNM 1997 sistemlerine göre evrelendirildi. Bu iki evrelemede temel fark 1992'de tutulan lenf nodu lokalizasyonunun, 1997'de ise tutulan lenf nodu sayısının dikkate alınmasıdır. Ek olarak, çıkarılan piyesteki lenf nodları içerisinde tümör tutulumu olanların oranı da hesaplandı; bu parametre lenf nodu diseksiyonunun genişliği ile direkt olarak ilişkilidir. Makroskopik sınıflamada Bormann, mikroskopik sınıflamada Lauren klasifikasyonları kullanıldı. Rezektabilite tanımlaması yapılırken, tümörden itibaren sağlam cerrahi sınırın her yönde 3 cm'den fazla olduğu, tutulan lenf nodu oranının %20'nin altında olduğu ve rezeksiyon sınırları ile peritoneal lavaj sitolojisinde malign hücre saptanmayan hastalara R0 rezeksiyon yapıldığı kabul edildi. Bu şartları sağlamayan, geride mikroskopik tümör kalmış olabilecek ancak makroskopik tümör olmayan hastalara R1 rezeksiyon yapıldığı, geride makroskopik tümör kalmış olan hastalara da R2 rezeksiyon yapıldığı kabul edildi^[4].

Hastalar ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir fizik muayene, rutin kan tetkikleri, tümör belirleyicileri (CEA ve CA 19-9), P-A akciğer grafisi, ultrasonografi, ilk yıl 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir bilgisayarlı tomografi ve endoskopi yapılarak takip edildi. Bazı hastalar şikayetleri olması üzerine kontrol zamanından önce yatırılarak tetkik edilmiştir. Takiplerine zamanında gelmeyen hastalar telefonla çağrılarak ve yine kliniğe yatırılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma kapsamındaki tüm hastaların nüksleri yukarıdaki tetkikler ile veya çeşitli nedenlerle yapılan laparotomilerde saptanmıştır ve bu nüksler, loko-rejyonel (anastomoz hattı, mide güdümü, ameliyat lojunda ekstralüminal), peritoneal (peritoneal karsinomatozis, sitolojik olarak doğrulanmış malign assit) ve sistemik (karaciğer ve akciğer gibi uzak organ tutulumları) nüksler olarak sınıflandırılmışlardır.

Tüm veriler özel mide kanseri takip formlarına ve SPSS for Windows 9.0 istatistik programına kaydedilmiştir. Tüm nükslerin bir arada değerlendirildiği genel nüks oranına etki eden ve ayrı ayrı loko-rejyonel, peritoneal, sistemik nüks oranlarına etkisi olan klinik ve patolojik faktörler tek değişkenli (uni-

variate) ve çok değişkenli (multivariate) analizlerle ardışık olarak değerlendirilmişlerdir. Tek değişkenli analizlerde ki-kare, Fisher kesin ki-kare ve student t testleri kullanılarak nüks gelişimine anlamlı etkisi bulunan ($p < 0.05$) ve sınırda anlamlı olan ($p = 0.05 - 0.07$) faktörler, çok değişkenli analizde lojistik regresyon testi ile değerlendirilmişlerdir. Ayrıca hastalısız sağkalım analizleri yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde Kaplan-Meier ve log-rank testleri ile hastalısız sağkalıma anlamlı etkisi olduğu veya sınırda anlamlı olduğu saptanan parametreler, çok değişkenli analizde Cox regresyon testi ile değerlendirilmişlerdir. Bu analizlerle genel, loko-rejyonel, peritoneal ve sistemik nüks oranlarına etki eden bağımsız değişkenler saptanmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada istatistiksel değerlendirmeye alınan parametreler aşağıdadır:

- Yaş
- Cinsiyet
- Subtotal veya total gastrektomi yapılmış olması
- Mide ile beraber ek organ rezeksiyonu yapılmış olması
- Lenf nodu diseksiyon genişliği (D1/D2)
- Postoperatif adjuvan kemoterapi
- Postoperatif komplikasyonlar
- Perioperatif kan transfüzyonu
- Tanı anında assit saptanması
- Tümörün çapı
- Tümör olan bölgede mide duvar kalınlığı
- Tümörün en yakın cerrahi sınıra makroskopik uzaklığı
- Cerrahi sınırda mikroskopik tümör olması
- Peritoneal lavaj sitolojisi
- Tümörün invazyon derinliği (T)
- 1992 evrelemesine göre lenf nodu tutulum durumu (N-1992)
- 1997 evrelemesine göre lenf nodu tutulum durumu (N-1997)
- Tutulan lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına oranı (%20 veya daha az, %20'den fazla)
- Histopatolojik olarak tümörün vasküler invazyon yapmış olması
- Histopatolojik olarak tümörün nöral invazyon yapmış olması
- Tümör diferansiyasyonu
- Tümör lokalizasyonu (proksimal, orta, distal, linitis plastika)

- Bormann sınıflaması
- Lauren sınıflaması
- Tümörün rezektabilitesi (R0: geride mikroskopik tümör dahi yok, R1: geride mikroskopik tümör var veya olması ihtimali yüksek)

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan toplam 102 hastanın yaş ortalaması 60.6 (36-82), 80'i (%78.4) erkek, 22'si (%21.6) kadındı. Hastaların 46'sına (%45.1) total, 56'sına (%54.9) subtotal gastrektomi yapılmış, 40 hastada (%39.2) tümör invazyonu şüphesi ile dalak ve kolon gibi komşu organ rezeksiyonları da yapılmıştır. Hastaların 53'üne (%52.0) D1, 49'una (%48.0) D2 lenfadenektomi uygulandı. Hastaların %48'ine postoperatif adjuvan kemoterapi verilmiştir. Ortalama 31.4 ay (6-125 ay) olan takip süresinde 44 (%43.1) hastada nüks gelişti (Tablo 1). Nüks gelişimi 44 hastanın 40'ında postoperatif 24 ay içerisinde, geri kalan 4 hastada ise 34., 36., 43., 70. aylarda saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 33'ü bu yazı yazılmakta iken hayattaydı. Nüks gelişen 44 hastadan yalnızca 3 tanesi yaşamaktadır; sadece lokal nüks gelişen biri 105. ayda, sistemik ve lokal nüks gelişen biri 27. ayda, sistemik nüks gelişen biri de 24. ayda hayattadır. Yüz beş aylık takip süresini tamamlamış olan olguda 70. ayda endoskopide anastomoz hattında nüks belirlenmiş ve nüks tümör cerrahi girişim uygulanarak çıkartılabilmektedir. Yirmi yedi aylık takibi olan hastanın ise 21. ayda karaciğer metastazı ve hepatoduodenal ligament komşuluğunda nüks kitlesi saptanmış, tıkanma sarılığı gelişince perkütan transhepatik biliyer kateter yerleştirilmiştir; bu hastanın genel durumu bozuktur. 24 aylık takibi olan hastanın 22. ayda akciğer metastazları saptanmıştır ve bu hastanın da genel durumu bozuktur. Yukarıda bahsedilen hasta dışında, ilk olarak sadece loko-rejyonel nüks saptanan 9 hasta daha vardır, bunların 7'sinde hepatoduodenal ligament lokalizasyonunda ve 2'sinde ise çölyak trunkus komşuluğunda nüks kitle ortaya çıkmıştır. Bu hastaların 5'ine cerrahi eksplorasyon yapılmış ancak nüks kitle çıkarılamamıştır, diğer 4 hastanın tomografik olarak kitlelerinin rezeksiyona müsait olmadığı anlaşılmıştır. Hastaların 5'inde daha sonra sistemik metastazlar da çıkmıştır. İlk nüks olarak sistemik veya peritoneal nüks gelişenlerde herhangi bir cerrahi girişim yapılmamıştır.

Nükslerin ameliyat sonrası ilk saptandıkları

Tablo 1. Toplam 102 mide kanseri olgusunda gelişen nükslerin dağılımı.

Nüks	Sayı
Loko-rejyonel	10
Peritoneal	15
Sistemik	9
Lokorejyonel + Sistemik	9
Peritoneal + Sistemik	1
Toplam	44

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların evrelere göre dağılımları

EVRE	1992 TNM	1997 TNM
I	%11.8	%10.8
II	%23.5	%24.5
IIIa	%31.4	%28.4
IIIb	%29.4	%22.5
IV	%3.9	%13.8

süreler incelenmiş ve ortanca nüks gelişim süresi 12.5 ay olarak saptanmıştır; buna göre 12.5 aydan önceki nüksler "erken" ve 12.5 aydan sonraki nüksler "geç" olarak sınıflandırılmıştır. Sistemik nükslerin %68.4'ü erken nüks, peritoneal nükslerin %26.7'si erken nüks ve loko-rejyonel nükslerin %50.0'si erken nüks şeklinde ortaya çıkmıştır. Sistemik nüksler ortalama 10.7 ayda, peritoneal nüksler ortalama 17.5 ayda ve loko-rejyonel nüksler ortalama 19.9 ayda saptanmışlardır.

Çalışmaya alınan hastaların evre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Analizde kullanılan parametrelerden tek değişkenli analizlerde anlamlı veya sınırdan anlamlı bulunan ve çok değişkenli analizlere alınan parametreler Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir. Çok değişkenli analizlerin sonuçları ise Tablo 5'te görülmektedir; toplam 8 çok değişkenli analiz sonuçları ayrı ayrı verilmiştir. Görüleceği gibi "rezektabilite" parametresi 6 analizde en anlamlı faktör olarak bulunmuştur, yani R0 rezeksiyon yapılabiliriyorsa nüks oranı belirgin olarak düşmektedir. Bunun yanında tutulan lenf nodu oranı, lenf nodu tutulum durumu (1992 TNM ve 1997 TNM), vasküler ve nöral invazyon parametreleri de oldukça anlamlı bulunmuştur. Analizlerin 7'sin-

Tablo 3. Ki-kare ve student-t testlerinde anlamlı bulunan ve lojistik regresyon analizine dahil edilen parametreler

Parametre	NÜKS		p	
	Var N (%)	Yok N (%)		
Yaş		Ortalama 58.4	Ortalama 62.3	0.06
Nöral invazyon	Yok Var	35 (40.7) 9 (56.3)	51 (59.3) 7 (43.7)	0.05
Vasküler invazyon	Yok Var	36 (41.9) 8 (50.0)	50 (58.1) 8 (50.0)	0.07
Cerrahi sınıra uzaklık		Ortalama 1.6 cm	Ortalama 2.6 cm	0.01
İnvazyon derinliği (T)	T1 T2 T3 T4	0 (0.0) 3 (42.9) 26 (38.8) 15 (68.2)	6 (100.0) 4 (57.1) 41 (61.2) 7 (31.8)	0.01
Lenf nodu tutulumu (1992 N)	N0 N1 N2	9 (22.5) 21 (53.8) 14 (60.9)	31 (77.5) 18 (46.2) 9 (39.1)	0.003
Lenf nodu tutulumu (1997 N)	N0 N1 N2 N3	9 (22.5) 12 (34.3) 6 (37.5) 6 (54.5)	31 (77.5) 23 (65.7) 10 (62.5) 5 (45.5)	0.002
Tutulan lenf nodu oranı	<%20 >%20	21 (33.9) 23 (57.5)	41 (66.1) 17 (42.5)	0.01
Bormann sınıflaması	Tip 1 Tip 2 Tip 3 Tip 4	1 (10.0) 8 (47.1) 30 (44.8) 5 (62.5)	9 (90.0) 9 (52.9) 37 (55.2) 3 (37.5)	0.06
Lauren sınıflaması	İntestinal Diffüz	22 (39.3) 22 (47.8)	34 (60.7) 24 (52.2)	0.06
Lenfadenektomi genişliği	D1 D2	25 (47.2) 19 (38.8)	28 (52.8) 30 (61.2)	0.05
Rezektabilite	R0 R1	11 (22.9) 33 (61.1)	37 (77.1) 21 (38.9)	<0.001

de mutlaka lenf nodu durumu ile ilgili bir parametre anlamlı çıkmış görünmektedir. Lenfadenektomi genişliği ise sınırda anlamlı olmakla birlikte loko-rejyonel nükslere etkili bulunmuştur. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta, geniş lenfadenektomi yapılması durumunda lenf nodu tutulum durumu (gerek 1992 gerek 1997 TNM için) daha sağlıklı belirlenebilmekte, tutulan lenf nodu oranı daha düşük olmakta ve R0 rezeksiyon şansı artmaktadır. Bütün bu parametreleri etkilemesi nedeniyle lenfadenektomi genişliği de önemli bir faktör ka-

bul edilmelidir. Tümörün invazyon derinliği ve Bormann tipi ise peritoneal nükslerde etkili bulunmuştur.

Yaptığımız analizlerde erken ve geç nüks gelişen hastalardaki özelliklerin oldukça farklı olduğunu saptadık. Tablo 6'da görüleceği gibi, erken nüks gelişen hastalarda tümör invazyon derinliği daha fazla, lenf nodu tutulumu daha ileri, tutulan lenf nodu oranları daha yüksek, vasküler ve nöral invazyon daha fazladır. Retrospektif olarak bakıldığında, erken nüks gelişen hastaların daha az bir

Tablo 4. Kaplan-Meier ve log rank testinde anlamlı bulunan ve Cox regresyon analizine dahil edilen parametreler

Parametre		N	Ortalama Hastalısız Sağkalım (ay)	p
Cerrahi sınır	Negatif	88	71.4	0.06
	Pozitif	14	29.9	
Nöral invazyon	Yok	86	70.4	0.04
	Var	16	19.7	
Vasküler invazyon	Yok	86	69.1	0.06
	Var	16	31.6	
İnvazyon derinliği (T)	T1	6	Tüm hastalar yaşıyor	0.006
	T2	7	53.4	
	T3	67	58.9	
	T4	22	20.1	
Lenf nodu tutulumu (1992 N)	N0	40	93.4	0.0004
	N1	39	49.6	
	N2	23	22.1	
Lenf nodu tutulumu (1997 N)	N0	40	93.4	0.003
	N1	35	59.8	
	N2	16	55.4	
	N3	11	30.9	
Tutulan lenf nodu oranı	<%20	62	78.2	0.003
	>%20	40	41.5	
Bormann sınıflaması	Tip 1	10	102.0	0.04
	Tip 2	17	66.4	
	Tip 3	67	56.7	
	Tip 4	8	22.9	
Lenfadenektomi genişliği	D1	53	56.5	0.04
	D2	49	69.3	
Rezektabilite	R0	48	96.6	<0.0001
	R1	54	26.9	

kısmına D2 lenfadenektomi yapılmış olduğu ve R0 rezeksiyon oranının daha düşük olduğu anlaşılmıştır.

Birbiriyle yakın ilişkili olan rezektabilite, tutulan lenf nodu oranı ve lenfadenektomi genişliğinin hastalısız sağkalım üzerine etkisi Şekil 1, 2 ve 3'teki sağkalım eğrilerinde görülmektedir.

TARTIŞMA

Küratif cerrahiye rağmen mide kanseri olgularının büyük bir kısmı gelişen nüksler nedeniyle kaybedilmektedir. Nitekim, serimizdeki hastaların da %43'ünde nüks belirlenmiş ve bu hastalar nüks saptandıktan sonra ortalama 4.3 ayda (2-17 ay)

kaybedilmiştir. Serimizdeki 44 nüks gelişen hastanın 42'sinin nüksleri 36 ay içinde gelişmiştir; buradan yola çıkarak bir hastada "nüks yok" diyebilmek için 36 ayı nüksüz geçirmiş olması gerektiğini ve bu şekilde yapılan analizlerin daha sağlıklı olacağını düşündük. Bu nedenle henüz nüks saptanamayan hastalardan 3 yıllık takip süresini tamamlamayanları çalışmaya almadık, böylece daha gerçekçi bir oran ortaya çıkmakla birlikte nüks oranımız yüksek gibi gözükmektedir. Daha önce yapılan araştırmalar incelendiğinde bu seride olduğu gibi mide kanserinde cerrahi tedavi sonrası en sık peritoneal ve sistemik nüksler gelişmektedir^[2,5,6]; günümüz tedavi imkanlarıyla bu olguların tedavi edilebilmeleri mümkün olamamaktadır.

Tablo 5. Lojistik regresyon ve Cox regresyon analizi sonucu, genel, loko-rejyonel, peritoneal ve sistemik nüks oranlarına anlamlı etkisi saptanan bağımsız parametreler

	Lojistik regresyon	p	Cox regresyon	p
Genel	Rezektabilite	0.003	Rezektabilite	<0.0001
	Lenf nod tutulumu (1997 N)	0.03	Nöral invazyon	0.004
			Tutulan lenf nodu oranı	0.01
			İnvazyon derinliği (T)	0.01
			Vasküler invazyon	0.04
Loko-rejyonel	Lenf nod tutulumu (1997 N)	0.04	Rezektabilite	0.007
	Nöral invazyon	0.05	Nöral invazyon	0.02
	Lenfadenektomi genişliği	0.05	Lenf nod tutulumu (1992 N)	0.03
			Lenfadenektomi genişliği	0.05
Peritoneal	Tutulan lenf nodu oranı	0.02	Rezektabilite	0.002
	Bormann sınıflaması	0.05	Tutulan lenf nodu oranı	0.003
			Vasküler invazyon	0.01
			İnvazyon derinliği (T)	0.02
			Lenf nod tutulumu (1997 N)	0.02
Sistemik	Rezektabilite	0.04	Rezektabilite	0.003
	Lenf nod tutulumu (1992 N)	0.05	Nöral invazyon	0.01

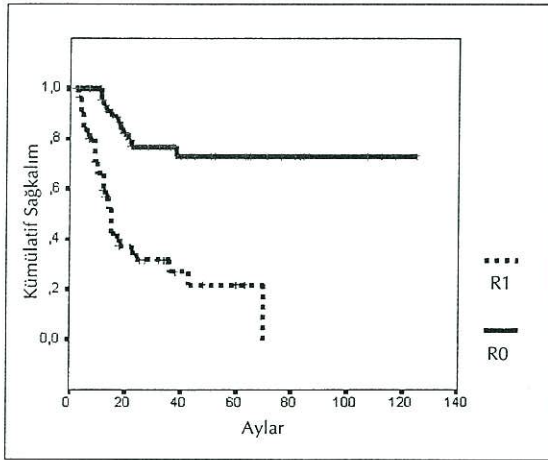
Lokal nüksler için de çoğu zaman aynı durum söz konusudur. Lokal nüks belirlenen 15 olgunun ameliyat edildiği bir seride^[7] hiçbirine radikal cerrahi uygulanamamıştır. Bir başka seride^[6] 508 nüks mide kanseri olgusundan ancak 19'ü yapılan cerrahi girişimden faydalanabilmiştir. Bu sonuçlara benzer olarak bizim serimizde de nüks nedeniyle yapılan cerrahiden sadece lokal nüksü olan 1 olgu fayda görmüştür; bu olgu takibinin 105'inci ayında halen hayatını hastalısız sürdürmektedir. Genel olarak ikincil cerrahi girişimlerden alınan olumsuz sonuçlar nedeniyle sıkı takiple nükslerin

erken tanınmasındansa, nüks gelişiminin engellenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır^[6,7]. Fakat yine de mide kanseri olgularının cerrahi girişim sonrası yakın takip edilmesi gerektiği, özellikle endoskopiyle belirlenen anastomoz hattındaki nükslerin serimizdeki olguda olduğu gibi cerrahi tedavisinin mümkün olabileceği görüşündeyiz.

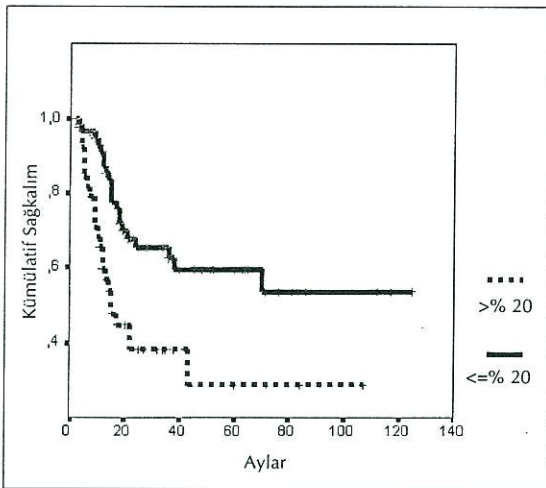
Çalışmamızda nüks gelişiminde rol oynayan tümöre ait klinikopatolojik faktörler araştırıldığında rezektabilite, lenf nodu metastazları ve diseksiyonu ile ilgili parametreler ve tümörün biyolojik davranışını ilgilendiren invazyon derinliği, nöral

Tablo 6. Erken ve geç nüks gelişen olguların klinikopatolojik özellikleri

Parametre	Erken Nüks (12.5 aydan önce)	Geç Nüks (12.5 aydan sonra)	p
İnvazyon derinliği (T)	%45.5 (T4)	%22.7 (T4)	0.01
Lenf nodu tutulumu (1992 N)	%40.9 (N2)	%22.7 (N2)	0.004
Lenf nodu tutulumu (1997 N)	%18.2 (N3)	%9.1 (N3)	0.009
Tutulan lenf nodu oranı	%68.2 (>%20)	%36.4 (>%20)	0.002
Vasküler invazyon	%27.3 (var)	%9.1 (var)	0.06
Nöral invazyon	%27.3 (var)	%13.6 (var)	0.07
Lenfadenektomi genişliği	%31.8 (D2)	%54.5 (D2)	0.06
Rezektabilite	%86.4 (R1)	%63.6 (R1)	<0.001

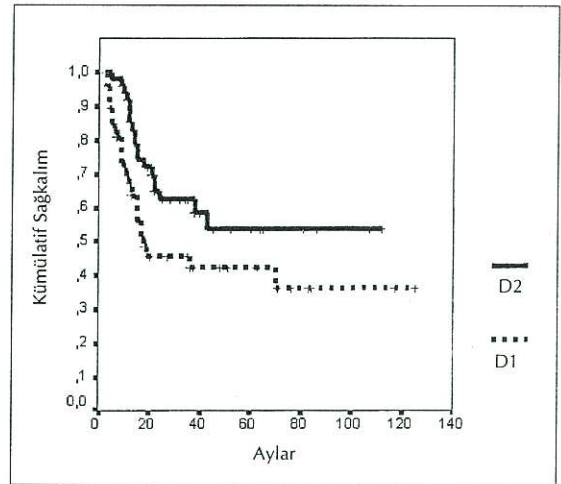


Şekil 1. Rezektabiliteye göre hastalısız sağ kalım eğrileri



Şekil 2. Tutulan lenf nodu oranına göre hastalısız sağ kalım eğrileri

ve vasküler invazyon gibi parametreler anlamlı bulunmuştur. İleri evre tümörden bahsederken lenfatik metastaz varlığı ve bunun derecesi ön plana çıkmaktadır; metastatik lenf bezi sayısı ve oranındaki artış loko-rejyonel, peritoneal ve sistemik nüks olasılığını arttırmakta ayrıca nüksün ortaya çıkmasında belirleyici olmaktadır. Aynı konuda yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır^[2,5-8]. Metastatik lenf bezi oranı mide kanserinde en önemli bağımsız prognostik göstergelerden biridir. Siewert ve arkadaşları^[9] 1654 mide kanserli hastada sağ kalımı etkileyen faktörleri araştırmışlar, R0 rezeksiyon yapılan hastalarda lenf nodu tutulum oranının %20'nin üzerinde olmasının en önemli kötü prognostik gösterge olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada genişletilmiş



Şekil 3. Lenfadenektomi genişliğine göre hastalısız sağ kalım eğrileri

lenfadenektomi yapılan hastalarda lenf nodu tutulum oranının düşürülebileceği ve bu sayede sağ kalımın uzatılabileceği vurgulanmıştır. Lenf bezi metastazı olan olgularda genişletilmiş lenfatik diseksiyonun yeri halen tartışmalı olmasına rağmen, serimizde sınırlı lenfatik diseksiyon (D1) nüks gelişiminde etkili bir faktör olarak bulunmuştur. Bu çalışma göstermektedir ki, D2 diseksiyon özellikle loko-rejyonel nüks gelişme ihtimalini azaltmakta, D2 lenfadenektomiye rağmen gelişen nüksler de geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu sonucu destekleyen çalışmalarında Gunderson ve Sosin "second-look" amacıyla ameliyat edilen 77 hastadan 69'unda lenfatik nüks belirlemiş ve daha önce D2 diseksiyon yapılsaydı bu nükslerin önüne geçilebileceğini vurgulamışlardır^[10]. Yine diğer bir çalışmada D0 ve D1 diseksiyon yapılan olgularda nüksün daha sık ve erken geliştiği gözlenmiş bu da sağ kalımı olumsuz etkilemiştir^[8]. Genişletilmiş lenfatik diseksiyon nüks gelişimini engellerken beklenildiği üzere sağ kalımı da olumlu etkilemektedir. Nitekim daha önce kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada ortalama sağ kalım D1 grubunda 25 ay, D2 grubunda ise 46 ay ($p < .05$) olarak bulunmuştur^[11]. Kliniğimizde yapılan ve rezeksiyon yapılan tüm hastaların değerlendirilerek mide kanseri için prognostik bir skorlamanın geliştirildiği başka bir çalışmada da, D2 diseksiyon yapılmasının hem genel hem de hastalısız sağ kalımı olumlu etkilediği saptanmıştır^[12].

Genişletilmiş lenfatik diseksiyona rağmen özellikle peritoneal nükslerin önlenmesinde başarısız olmaktadır^[6]. Çalışmamızda tümörün invazyon

derinliği, lenf nodu tutulum durumu ve oranı, vasküler invazyon, Bormann sınıflaması ve en önemlisi de rezektabilite peritoneal nüks gelişimini etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise özellikle seroza tutulumunun önemli olduğu vurgulanmaktadır^[5,6]. Seroza invazyonu olan 141 hastanın değerlendirildiği prospektif randomize çalışmada intraperitoneal hipertermik kemoterapi uygulamasıyla peritoneal nüks gelişiminde anlamlı derecede azalma ve buna bağlı olarak sağkalım sürelerinde artma olduğu gözlenmiştir^[13]. Peritoneal nüks gelişme ihtimali yüksek olan, yani seroza tutulumu ve Lauren diffüz tip tümörü olan hastalarda bu tedavi yöntemi kullanılarak iyi sonuçlar alınabilir.

Serimizde adjuvan kemoterapinin nüks gelişiminin azalması yönünde olumlu etkisi gözlenmemiştir; kemoterapi parametresi tek değişkenli analizlerde dahi anlamlı bulunmamıştır. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada^[11] adjuvan kemoterapinin hastalısız ve genel sağkalımı olumlu etkilediğinin gösterilmesi umut vericidir. Ayrıca, nüks gelişme ihtimali yüksek ileri evre tümörlerde neoadjuvan kemoterapi uygulanarak daha iyi sonuçlar alınabilir; bu olgularda küratif cerrahi şansı artırılabilir ve adjuvan tedavi protokolü tümörün kemoterapiye verdiği cevaba göre düzenlenebilir. Nitekim yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, mide kanseri hastalarının %70'i evre II-IA iken neoadjuvan kemoterapiyi (2 kür CPT-11 + sisplatin) takiben bu oran %37'ye düşmüştür^[14].

Çalışmamız sonucunda ileri evre ve R0 rezeksiyon yapılamayan mide kanseri hastalarında nüks gelişiminin daha sık ve daha erken olduğu bulunmuştur. Tümörün erken tanısının kür şansını artırması mide kanserinde olduğu gibi tüm gastrointestinal sistem kanserleri için geçerlidir. R0 rezeksiyon yapılabilmesi nüks gelişimini önlemede en önemli parametre gözükmektedir. Rezektabilite, tutulan lenf nodu oranı ve lenfadenektomi genişliği birbirleriyle direkt ve yakından ilişkili parametrelerdir. Geniş lenfadenektomi yapıldığında tutulan lenf nodu oranı düşmekte ve R0 rezeksiyon şansı artmaktadır. Analizlerde bu parametreler birbirine paralel olmakla birlikte, rezektabilite tümörün cerrahi sınıra uzaklığı, cerrahi sınırdaki lenfatik tutulum ve periton sitolojisi gibi parametrelere de bağlı olduğundan diğerlerinden daha anlamlı çıkmaktadır. Sağkalım eğrilerinde de R0 rezeksiyon yapılan, tutulan lenf nodu oranı %20'nin altında olan ve D2 lenfadenektomi yapılan hastaların has-

talıksız sağkalımlarının belirgin daha iyi olduğu görülmektedir (Şekil 1, 2, 3). Bu nedenle yaygın peritoneal tutulumu ve uzak metastazı olmayan hastalarda genişletilmiş lenfatik diseksiyon uygulanmalıdır. Lokal ileri evre tümörü olan hastalarda daha iyi sonuçlar alınabilmesi için küratif cerrahiye ek olarak yardımcı tedavi yöntemleri kullanılmalı ve daha etkili yöntemlerinin bulunması konusunda çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
2. Otsuji E, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H: Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer. *World J Surg* 2001; 25: 1373-1376.
3. 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.
4. Siewert JR, Fink U, Sendler A et al. Gastric cancer. *Curr Probl Surg* 1997; 34: 837-939.
5. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K: Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 353-357.
6. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS: Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 236-242.
7. Huguier M, Houry S, Lacaine F: Is the follow-up of patients operated on for gastric carcinoma of benefit to the patient? *Hepato-Gastroenterol* 1992; 39: 14-16.
8. Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, et al: Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 255-261.
9. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al: Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-461.
10. Douglas HO: R2 dissection in the treatment of gastric malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 1993; 2: 413-431.
11. Reis E, Kama NA, Doganay M, Atli M, Dolapci M: Long-term survival is improved by an extended lymph node dissection in potentially curable gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol* 2002; 49: 1167-1171.
12. Kologlu M, Kama NA, Reis E et al. A prognostic score for gastric cancer. *Am J Surg* 2000; 179: 521-526.
13. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T: Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 529-534.
14. Newman E, Marcus SG, Potmesil M, et al: Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 212-223.

YAZARLARIN KATKILARININ BELİRLENMESİ

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Dr. Nuri Aydın KAMA, Dr. Mesut ATLI

Verilerin elde edilmesi:

Dr. Çınar YASTI, Dr. Mustafa SARYAL

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Dr. Mesut ATLI, Dr. Murat KOLOĞLU

Yazının kaleme alınması:

Dr. Mesut ATLI, Dr. Uğur GÖZALAN

İstatistik Değerlendirme:

Dr. Mesut ATLI, Dr. Murat KOLOĞLU

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Nuri Aydın KAMA

Uzmanlar Tıp Grubu

3. cadde, 41. Sokak, 3/1

Bahçelievler, 06500 Ankara

Tel: 03123122829

Fax: 03123092829

E-mail: nak4ceranur@superonline.com