

Mide Kanserli Hastalarda Prognozda Tümör Boyutu Etkin mi?

Is Tumor Size Effective in Gastric Cancer Prognosis?

Berrin Benli Yavuz,
Gül Kanyılmaz,
Meryem Aktan,
Mehmet Koç

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp
Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

Geliş Tarihi/Received: 03 Temmuz 2017
Kabul Tarihi/Accepted: 11 Aralık 2017

Öz

Amaç: Mide kanseri tanısıyla postoperatif kemoradyoterapi uygulanan hastalarda tümör boyutunun ve preoperatif albumin düzeyinin prognozla ilişkisini belirlemek amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Klinikopatolojik özellikleri analiz edildi. 15.1.2010-31.12.2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 199 olgu çalışmaya dahil edildi. Birincil sonlanım noktaları genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalım(HS) idi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 20,43 ay idi. Uzak metastaz 50 (%25.1) hastada gelişirken, 102 hasta (%51,3) hayatta idi. Çok değişkenli analizlerde ileri evre, sigara içimi, tümör boyutunun 8cm. den büyük olması, operasyon öncesi albumin değerinin 3,5 g/dl nin altında olması GS üzerine olumsuz etkili olarak bulundu. Lenfovasküler invazyon (LVI) ve tümör boyutunun, HS üzerine olumsuz etkileri gösterildi. İstatistiki analiz için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 21 versiyonu kullanıldı.

Sonuç: Gelişen tedavilere rağmen halen prognozu kötü olan mide kanseri hastalarda bilinen prognostik faktörlere ilave faktörlerin belirlenmesi, tedavi modalitelerinin seçimi ve hasta yaşam sürelerini tahmin etmekte kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, prognoz, tümör boyutu, albumin

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the prognosis value of tumor size and preoperative albumin levels in gastric cancer patients treated with postoperative chemoradiotherapy.

Patients and Methods: Patients records reviewed retrospectively. Clinicopathologic features were analyzed. 199 patients who applied to our clinic between 15.1.2010-31.12.2016 were included in this study. The primary end points of this study were to evaluate the overall survival (OS) and the disease free survival(DFS).

Results: Mean follow up time was 20.43 months. Distant metastases developed in 50 patients and 102 patients were alive. In multivariate analyses , advanced T stage, history of smoking, preoperative albumin level less than 3.5 gr/dl and tumor size more than 8 cm were found to have poor prognostic effect on OS. Lymphovascular invasion (LVI) and tumor size were showed negative effects on DFS. For statistical analyses SPSS(statistical package for social sciences) 21.0 statistical package was used.

Conclusions: Despite recent treatment modalities the prognosis of gastric cancer is still poor and novel prognostic factors together with the current ones may be helpful to predict decision of proper treatment modalities and survival of the patients

Keywords: Gastric cancer, prognosis, tümör size, albumin

GİRİŞ

Mide kanseri en sık görülen kanserler arasında dördüncü, kanser ölümlerinin ise en sık ikinci sebebidir (1). Erken evrelerde genellikle asemptomatik olup, çoğu hasta ileri evrelerde tanı alabilmektedir. Ülkemizde Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 verilerine göre, mide kanserleri erkeklerde 5. en sık, kadınlarda ise 6.sık görülen tümör olup, tanıda %29'u lokalize, %43.4'ü bölgesel yayılım ve %27.6'sı uzak metastaza sahiptir (2). Mide kanserlerinde adjuvan tedaviler ve yeni tedavi rejimlerine rağmen prognoz halen kötü olup, 5 yıllık sağkalım %20'ler düzeyindedir (3).

Mide kanserlerinde, en önemli prognostik faktör tümör yaygınlığıdır. Tutulu lenf nod sayısı, yaş, grad, histolojik tip, diffuz tip, LVI bilinen prognostik faktörler içinde sayılabilir. Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde küratif kemoradyoterapi uygulanan mide kanserli

hastalarda yeni prognostik faktörleri araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan 199 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. NEÜ, Meram Tıp Fakültesi yerel etik kurulu 2017/971 karar sayılı izni ile 18 yaş üstü, mide kanseri tanısı alan, tanı anında uzak metastazları olmayan, operasyon öncesi kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) almayan, takip süresi 6 aydan uzun olan hastalar dahil edildi. 15 lenf nodundan daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların N evresi NX olarak belirtildi ve bu hastaların TNM evresi hesaplanmadı. Hasta verileri,

Yazışma Adresi: Berrin Benli Yavuz, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya
e-posta: berrin_yavuz@hotmail.com
Atif yapmak için: Yavuz BB, Kanyılmaz G, Aktan M, Koç M. Mide Kanserli Hastalarda Prognozda Tümör Boyutu Etkin mi? Selcuk Med J 2018;34(2): 51-54

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

demografik özellikleri, operasyon prosedürleri, patolojik bulgular, adjuvan tedavileri ve sağkalımları kaydedildi. Hastalarımızın tümüne 3 boyutlu konformal radyoterapi ve eş zamanlı KT uygulandı. İzlem süresi yaşayan hastalar için, tanı tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen süre, ölen hastalar için tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son kontrol ve ya ölüm tarihine kadar geçen süre; hastalısız sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son kontrol ve ya ilk başarısızlık (lokal ve/veya uzak) tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiki analiz, SPSS 21 versiyonu ile yapıldı. Olguların sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım yöntemi ile hesaplandı. Prognostik faktörlerin sağkalım eğrileri ile karşılaştırılmasıyla yapılan tek değişkenli analizlerde Log-rank testi kullanıldı ve bu analizde anlamlı faktörler Cox-regresyon analizi kullanılarak incelendi. Farklılıklar için, $p < 0.05$ düzeyi istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

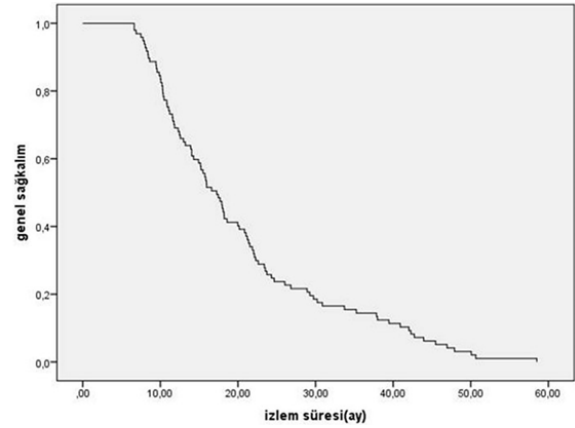
BULGULAR

Hasta, tümör özellikleri

199 hasta retrospektif olarak incelendi. Olguların 155(%77.9)'i erkek, 44(%22.1)'ü kadındı. Median yaş 57.97(24-85) yıl olarak tespit edildi. 57(%28.6) hastada taşlı yüzük hücreli komponent mevcuttu. Hastalarımızın %50.8(n=101)'i sigara kullanmıştı. Cerrahi yöntem olarak 98(%49.2) hastaya total gastrektomi, 101(%50.8) hastaya subtotal gastrektomi uygulanmıştı. Hasta ve tümör karakteristikleri Tablo-1' de özetlenmiştir. Hastaların operasyon öncesi albumin değerleri ortalama 3.7(2.0-4.9) gr/dl idi. Tümör boyutu ortalama 5.83 cm(1-16), çıkarılan lenf nod sayısı ortalama 22.15(0-56) adet olarak bulunmuştur.

Sağkalım analizi

Ortalama takip süresi 20.43 ay(6.64-58.51) idi. Takip süresince 50(%25.1) hastada uzak metastaz, 6(%3) hastada lokal nüks tespit edildi. Takip süresinin sonunda 103(%51.8) hasta hayatta idi. Hastalarda 1,2,3 yıllık sağkalım oranları sırası ile %68, %24 ve %14 idi (Şekil-1). 1 yıllık hastalısız sağkalım %40 ve 2 yıllık hastalısız sağkalım %6 idi (Şekil-2). Tek değişkenli analizlerde yaş, tümör yeri, çıkarılan lenf nod sayısı, cinsiyet bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak ileri T evre($p=0.02$) ve lenf nod tutulumunun olması($p=0.04$), sigara içimi($p=0.023$), tümör boyutunun 8 cm üzerinde olması($p=0.014$), preoperatif albumin değerinin 3.5 g/dl'nin altında olması($p=0.005$) genel sağkalım üzerine olumsuz

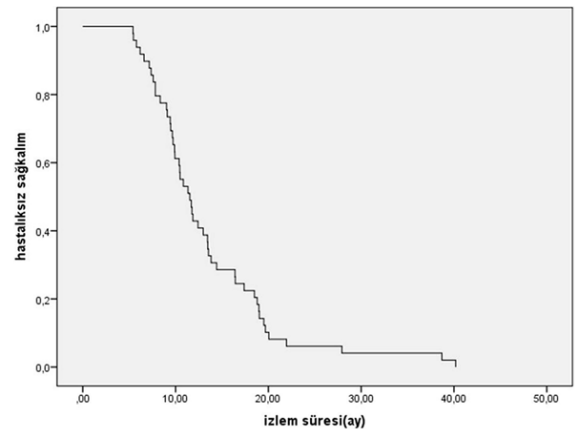


Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi

etkili idi. Çok değişkenli analizlerde ise GS üzerine, sigara içimi, tümör boyutu, Tvre, preoperatif albumin değerinin 3.5 g/dl'nin altında olması anlamlı idi (Tablo-2). Tümör boyutunun 8 cm'nin altında olması($p=0.008$), taşlı yüzük hücreli komponentin varlığı($p=0.027$) ve LVI pozitifliği($p=0.026$) HS üzerine etkili iken, çok değişkenli analizlerde ise LVI ve tümör boyutunun etkili olduğu bulundu (Tablo-3).

TARTIŞMA

Mide kanseri, her ne kadar insidansı azalma eğilimi olsa da, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada olması nedeni ile günümüzde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dolayısı ile mide kanserlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi, hastaların sağ kalımlarının tahmin edilmesi ve hastaya en uygun stratejilerin belirlenmesi için önemlidir. Bizim çalışmamızda da hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelenmiştir. Tek değişkenli



Şekil 2. Hastalısız sağkalım eğrisi

Tablo 1. Hasta ve tümör özellikleri

Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	155	77.9
Kadın	44	22.1
Yaş		
≤65	135	67.8
>65	64	32.2
Sigara kullanımı		
Var	101	50.8
Yok	98	49.2
Perinöral invazyon		
Var	123	61.8
Yok	76	38.2
Lenfovasküler invazyon		
Var	106	53.3
Yok	93	46.7
T evre		
T1-2	22	11.1
T3-4	177	88.9
N evre		
N0	27	13.6
N1	28	14.1
N2	31	15.6
N3	65	32.7
NX	48	24.1
Operasyon şekli		
Total gastrektomi	98	49.2
Subtotal gastrektomi	101	50.8
Tümör Boyutu		
≤8 cm	157	78.9
>8 cm	42	21.1
Operasyon öncesi albumin		
≤3.5 gr/dl	57	28.6
>3.5 gr/dl	142	71.4
Uzak metastaz		
Var	50	25.1
Yok	149	74.9
Lokal nüks		
Var	6	3
Yok	193	97

analizlerde tümör yerleşimi, yaş, cinsiyet ve PNI (perinöral invazyon)'un GS ve HS üzerine etkisi tespit edilememiştir.

Tümör çapı, akciğer ve meme gibi pek çok hastalığın evrelemesinde kullanılmaktadır. Bununla beraber mide kanserlerinde tümör çapının prognostik önemi tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda farklı cutoff değerleri belirtilmiştir. Liu et al. (4), tümör büyüklüğü olarak 8 cm altı ve üstü olarak sınıflama yapmışlar ve büyüklüğün T4a evre mide kanserlerinde bağımsız prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir. Zhao et al. (5), tümör boyutu olarak 5 subgrup olarak incelediklerinde, tümör boyutunun mide kanser progresyonu ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu görüşün aksine Yokoto et al. (6), hastaları <2cm,

Tablo 2. Çok değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine etki eden faktörler

	P değeri	95% CI
Sigara içimi	0.048	1.004-2.414
Tümör boyutu	0.033	1.046-2.895
Preoperatif albumin	0.009	0.359-0.862
T evre	0.011	1.243-5.486

2-7 cm ve >7cm olarak sınıflandırmışlar ve tümör büyüklüğünün prognostik öneminin olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda biz de tümör çapının <8cm ve >8cm olan hastalarda GS ve HS üzerine prognostik etkili olduğunu tespit ettik.

Sigara içiminin, akciğer, kolon, prostat kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmesine rağmen, mide kanserli hastalarda sağ kalım oranlarına etkisi tartışmalıdır. Han et al. (7), evre 3-4 mide kanserli erkek hastalarda teşhiste sigara içiminin kötü sağkalım ve kanser rekürrensi ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Sigara içiminin tam etki mekanizması bilinmemekle beraber, sigaranın invitro mide mukozası üzerine karsinojenik etkisi olduğu gösterilmiştir (8). Campos et al. (9), sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da GS üzerine sigara içiminin bağımsız bir faktör olduğunu tespit ettik.

Literatürde cerrahi öncesi albumin değerlerinin sağ kalımla ilişkisi araştırılmıştır. Albumin düzeyinin düşük olmasının prognozla ilişkili olduğu ve sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (10-12). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak cerrahi öncesi albumin değeri 3.5 g/dl'den düşük olan hastalarda sağ kalım 14.88 ay iken, yüksek olan hastalarda 22.39 ay olarak tespit edildi(p=0.001).

Tümör invazyon derinliği ve nodal tutulum mide kanserlerinde en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu negatif hastalarda Tvreinin bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir. Saito et al. (14), 3 ve ya 4 ten fazla lenf nod tutulumunun olmasının bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda da, literatüre uyumlu olarak evre 1-2 tümürlü hastalarda genel sağkalım 34.2 aya karşılık, evre 3-4 tümürlü hastalarda 18.8 ay olarak bulundu(p=0.025) ve nodal

Tablo 3. Çok değişkenli analizlerde hastalıksız sağkalım üzerine etki eden faktörler

	p değeri	95%CI
Taşlı yüzük hücreli komponent	0.037	1.050-4.587
Tümör boyutu	0.012	1.222-5.065
Lenfovasküler invazyon	0.008	1.245-4.398

evrenin de prognoza etkisi tespit edildi.

Lenfovasküler invazyon, mide kanseri gibi bazı kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Dicken et al. (15), LVI'nun sağkalım için bağımsız bir faktör olduğunu ve ileri T ve N evre ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Literatürde çoğu çalışmada da, sağkalım ve rekürrenste LVI'nun etkili olduğu gösterilmiştir (16-18). Bu çalışmada da, LVI'nun hastalısız sağkalım üzerine hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde etkili olduğu gösterildi.

Taşlı yüzük hücreli komponent varlığı, mide kanserlerinde kötü prognostik özellik sayılmakla beraber, bu konuda yapılan çalışmalar tartışmalı kalmaktadır. Lu et al. (19), taşlı yüzük hücreli histolojinin kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak çalışmamızda, GS üzerine etkisini tespit edemezken, HS için bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; mide kanserli hastalarda bilinen prognostik faktörler dışında yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önem taşımaktadır. Hastaların prognozunu önceden tahmin ederek daha kompleks ve bireyselleşmiş tedaviler verilebilmesi ve sağkalımların artması hedeflenmektedir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Berrin Benli Yavuz, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya
e-posta: berrin_yavuz@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA-Cancer J Clin 2015;65:87-108.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara-2017.
3. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23(5):700-13.
4. Liu HG, Liang H, Deny JY, et al. The prognostic analyses of tumor size in T4a stage gastric cancer. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2013;51(3):230-4.
5. Zhao LY, Zhang WH, Chen XZ, et al. Prognostic significance of tumor size in 2405 patients with gastric cancer. Medicine 2015;94(50):e2288.
6. Yokoto T, Ishiyama S, Saito T, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? Anticancer Res 2002;22(6B):3673-7.
7. Han MA, Kim YW, Choi IJ, et al. Association of smoking history with cancer recurrence and survival in stage III-IV

- male gastric cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22(10):1805-12.
8. Tayler R, Piper DW. The carcinogenic effect of cigarette smoke. The effect of cigarette smoke on human gastric mucosal cells in organ culture. Cancer 1977;39(6):2520-3.
9. Campos F, Carrasquilla G, Koriyoma C, et al. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. World Gastroenterol 2006;12(36):5772-9.
10. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14(2):381-9.
11. Liu N, Liang H, Zhang RP, et al. Prognostic significance of preoperative serum albumin level in patients with gastric cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2011;14(2):100-3.
12. Sun H, He B, Nie Z, et al. A nomogram based on serum bilirubin and albumin levels predicts survival in gastric cancer patients. Oncotarget 2017;8:41305-18.
13. Zhou Y, Cui JG, Huang F, et al. Prognostic factors for survival in node-negative gastric cancer patients who underwent curative resection. Scand J Surg, 2017.
14. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, et al. Prognostic significance of level and number of lymph node metastases in patients with gastric cancer. Ann Surg Oncol 2007;14:1688-93.
15. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer. Ann Surg 2006;243(1):64-73.
16. Zhao LY, Chen XL, Wang YG, et al. A new predictive model combined of tumor size, lymph nodes count and lymphovascular invasion for survival prognosis in patients with lymph node-negative gastric cancer. Oncotarget 2016;7(44):72300-10.
17. Li P, He HQ, Zhu CM, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: A large retrospective study from Southern China. BMC Cancer 2015;15:370.
18. Lu M, Yang Z, Feng Q, et al. The characteristics and prognostic value of signet ring cell histology in gastric cancer: A retrospective cohort study of 2199 consecutive patients. Medicine 2016;95(27):e4052.