


Metastatik Mide Karsinomlu Hastalarda Periton Metastazı Varlığının Prognostik Etkisi

Prognostic Effect of Peritoneal Metastasis in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma

Nebi Serkan Demirci 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Demirci NS. Prognostic Effect of Peritoneal Metastasis in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma. JAREM 2018; 8(2): 83-90. DOI: 10.5152/jarem.2017.1763

ÖZ

Amaç: Metastatik mide karsinomlu hastalarda periton metastazı varlığının prognozla ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2005 - Ağustos 2014 tarihleri arasında metastatik mide adenokarsinomu tanısı alan 87 hasta retrospektif olarak tarandı. Periton metastazı varlığının genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi incelendi. Periton metastazı varlığının diğer klinikopatolojik özelliklerle korelasyonu araştırıldı.

Bulgular: Tek değişkenli analizde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0-1 olan ($p=0,04$), histopatolojik olarak müsinöz komponent içermeyen ($p=0,043$) ve periton metastazı olmayan hastaların ($p=0,026$) genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı daha iyiydi. Çok değişkenli analizde, periton metastazı olan hastalar (HR,1,681; %95CI, 1,032-2,739; $p=0,037$) daha kötü genel sağ kalıma sahipti. Progresyonsuz sağ kalım, ECOG performans durumu ≥ 2 olan hastalarda hem tek değişkenli (8,1 ay - 5,5 ay, $p=0,001$) hem de çok değişkenli (HR, 2,228; %95CI, 1,397-3,553; $p=0,001$) analizde anlamlı olarak daha kötüydü.

Sonuç: Periton metastatik mide karsinomlu hastalar, periton metastazı olmayan hastalarla kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı daha kötü genel sağ kalım süresine sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik mide kanseri, periton metastazı, prognoz

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate of prognosis of the patients with peritoneal carcinomatosis in metastatic gastric carcinoma.

Methods: Eighty-seven patients diagnosed with metastatic gastric adenocarcinoma between January 2005 and August 2014 were retrospectively reviewed. The effect of peritoneal metastasis on overall survival and progression-free survival was assessed.

Results: In univariate analysis, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ($p=0.04$), histologic type ($p=0.04$) and site of metastasis ($p=0.02$) were significant prognostic factors for overall survival; favoring ECOG performance status 0-1, histopathologically without mucinous component, patients without peritoneal metastasis respectively. Patients with peritoneal metastasis (HR, 1.681; 95% CI, 1.032-2.739; $p=0.037$) had worse overall survival in multivariate analysis. ECOG PS ≥ 2 predicted inferior PFS in both univariate (8.1months versus 5.5 months, $p=0.001$) and multivariate analysis (HR, 2.228; 95% CI, 1.397-3.553; $p=0.001$).

Conclusion: The presence of peritoneal metastasis in patients with metastatic gastric carcinoma is associated with significantly shorter overall survival compared to patients without peritoneal metastasis.

Keywords: Metastatic gastric cancer, peritoneal metastasis, prognosis

ORCID IDs of the author: N.S.D. 0000-0001-5943-889X.

GİRİŞ

Mide karsinomu, dünya çapında en sık tanı konulan dördüncü ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık ikinci nedenidir (1). Tüm gastro-intestinal kanserler arasında en sık görülenlerden biri olup, oldukça kötü bir prognoza sahiptir (2, 3). Gastrektomi, halen tek küratif tedavi seçeneğidir. Operasyona rağmen hastaların %40-60'ında hastalık tekrarı görülmektedir (4). Bunun yanı sıra mide karsinomları, tanı anında genellikle ileri evrededirler.

Mide karsinomlu hastalarda en sık metastaz şekli ve nüks nedeni periton yayılımıdır (5). 1172 hastalık bir çalışmada, ameliyat edilmiş mide karsinomlu hastalarda, periton metastazı gelişerek hastalığın tekrarlama oranı %29 bulundu (6).

Periton metastazı sıklıkla ileri evre belirtisidir. Bu durum ya mevcut hastalığın progresyonu ya da hastalığın tekrarlama sonucu ortaya çıkar (7). Periton metastazının varlığı, mide karsinomlu hastalarda kötü prognoz belirtisidir. Literatürde, periton metastazı olan mide karsinomlu hastaların ortanca sağ kalımı 3-11 aydır (8-10). Bu hastalar için temel tedavi seçeneği sistemik kemoterapi uygulamasıdır. Etkinliği kanıtlanmış kemoterapi rejimleri sisplatin, kapesitabin, dosetaksel, irinotekan ve insan epidermal büyüme faktörü - 2 ekspresyonu yapan tümörlerde transtuzumab içeren kombine tedavilerdir (10, 11).

Periton ve/veya periton dışı metastazı olan mide kanserli hastalarda güncel kemoterapi rejimleri ile ortanca sağ kalım süresi 9-14 aya kadar uzamıştır (8, 11-14). Başka sistemik yayılımın olmadığı

durumlarda, sitoredüktif cerrahi, intraperitoneal hipertermik kemoterapi (HIPEC) ile bölgesel kontrol ve hatta sağ kalım artışı sağlanabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16).

Pek çok hastada periton metastazı varlığı, başlangıçta ya hiç bulgu vermez ya da bulgular çok sılıktır. Bu nedenle hastaların bir kısmında tanı ancak operasyon esnasında konulabilmektedir (17). Metastazın yaygınlığı ve dağılımı da hastalığın seyriyle korelasyon göstermektedir (18). Bu bağlamda, periton metastazları üç farklı kategoride değerlendirilmektedir. Üst abdominal bölgede lokal olarak bulunduğu P1, pek çok nodüler tutulum ile beraber transvers kolon distalinde olduğunda P2, peritonda yaygın tutulum olduğunda P3 olarak isimlendirilmektedirler (19). Küratif gastrektomi uygulanan hastaların %5-20' sinde periton metastazı mevcut olabilir (5, 7).

Biz bu çalışmamızda kendi merkezimizde takip edilen metastatik mide kanserli hastalarda, periton metastazı varlığının prognozla ilişkisini retrospektif olarak araştırdık.

YÖNTEMLER

Ocak 2005 - Ağustos 2014 tarihleri arasında sitolojik veya patolojik olarak metastatik mide adenokarsinomu tanısı alan, verilerine eksiksiz ulaşılabilen 87 hasta retrospektif olarak tarandı.

Hastaların tamamı 18 yaşından büyüktü. Öncesinde metastatik mide adenokarsinomu için kemoterapi alan, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu > 3 olan, ikinci bir kanseri olan, tanı esnasında merkezi sinir sistemi metastazı olan, DCF (sisplatin 60 mg/m² 1.gün, intravenöz infüzyon - dozetaksel 60 mg/m², 1.gün, intravenöz infüzyon, 5-fluorourasil 600 mg/m², 1-4 gün 21 günde bir döngü) kemoterapisi uygulanabilmesi için yeterli böbrek (serum kreatinin düzeyi < 1,5 mg/dL), karaciğer (ALT < normalin üst sınır x 2) ve hematolojik (lökosit sayısı ≥ 3500 ve mutlak nötrofil sayısı ≥ 1500) kapasitesi olmayan hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Metastaz bölgeleri BT (bilgisayarlı tomografi), MR (manyetik rezonans) görüntüleme veya PET-BT (pozitron emisyon tomografisi-BT) ile tespit edildi. Tanı esnasında, periton metastazı radyolojik olarak omental kek görünümü, peritonda tümör implantlarının varlığı ve/veya PET-BT de patolojik SUV-max değerlerinin varlığı ile gösterildi.

Hastaların yaş (<65 - ≥65 yıl), cinsiyet, ECOG performans durumu (0-1 - 2-3), sigara kullanımı, tedavi öncesindeki hemoglobin düzeyleri (<10 - ≥10 gr/dL), tümör diferansiyasyonu, müsün komponent varlığı ve metastaz bölgelerinin verileri retrospektif olarak tarandı. Hastalar, Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlılık tanımı ve literatürdeki önceki çalışmalar göz önüne alınarak, 65 yaş sınır kabul edilerek iki gruba ayrıldı (20-22).

Hastaların tamamında, ilk sıra tedavi olarak aynı palyatif kemoterapi rejimi (sisplatin 60 mg/m² 1.gün, intravenöz infüzyon - dozetaksel 60 mg/m², 1.gün, intravenöz infüzyon, 5-fluorourasil 600 mg/m², 1-4 gün 21 günde bir döngü, en fazla 6 kere) kullanıldı. Hastalar, yanıt durumu ve kemoterapi tolerasyonuna göre 2-6 kür kemoterapi aldı. Ortanca kemoterapi döngü sayısı 4 (aralık, 2-6)'tü. Tedavi başlangıcından 2-3 tedavi döngüsü sonrasında yanıt değerlendirildi. Bu duruma ek olarak, klinik kötüleşmesi olan hastalarda da kaçınıcı tedavi döngüsünde olduğuna bakılmaksızın tedavi yanıtı radyolojik olarak değerlendirildi. Radyolojik olarak hastalık progresyonu gösterildiği veya tedavi tolere edilemediği şartlarda tedavi sonlandırıldı.

Tedavi yanıtı RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versiyon 1.1'e göre BT veya MR görüntüleme kullanılarak yapıldı. Bu çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin ortanca, sıklık ve yüzdeleri belirlendi. Genel sağ kalım, metastatik evredeki tanı anından ölüme kadar olan süre, progresyonsuz sağ kalım ise ilk sıra tedavi (sisplatin 60 mg/m² 1.gün, intravenöz infüzyon - dozetaksel 60 mg/m², 1.gün, intravenöz infüzyon, 5-fluorourasil 600 mg/m², 1-4 gün 21 günde bir döngü, en fazla 6 kere)başlangıcından hastalığın progresyonuna kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağ kalım verileri Kaplan- Meier metodu kullanılarak analiz edildi ve istatistiksel olarak önemi, log-rank ile değerlendirildi. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde p değeri < 0,1 olan değişkenler kullanılarak, çok değişkenli cox regresyon analizi ile ileri değerlendirme yapıldı. İstatistiksel analizler için, Windows ile uyumlu SPSS 18 (Statistical Package for Statistical Sciences IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya toplam 87 hasta dahil edildi ve bu hastaların özellikleri Tablo 1' de gösterildi. Tanıdan itibaren ortanca takip süresi 13.9 (aralık, 1,58-71,62) aydı. Ortanca yaş 56 (aralık, 31-72) ve hastaların %70,1' i erkekti. Yirmi bir hasta, 65 yaşında veya daha büyüktü. Tedavi öncesinde hastaların %65,5'inin ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0-1'di. Tanı esnasında sigara kullanan hasta sayısı 50 (%57,5), kemoterapiye başlamadan önce alınan kan örneklerinde hemoglobin düzeyi <10 gr/dL olan hasta sayısı ise 22 (%34,5)' idi. Hastaların çoğunluğu (%89,7) orta ve kötü diferansiye tümöre sahipti. Histopatolojik olarak müsünöz komponent içeren hastaların yüzdesi %55,2' idi. On sekiz (%21) hastanın birden çok alanda metastazı vardı. Yirmi yedi (%31) hastada metastaz alanı periton iken, altmış (%69) hastada ise periton metastazı yoktu.Periton metastazı olan hastalar arasında altı hastada, birden fazla bölgede metastaz var iken, periton dışı metastazı olan hastalarda bu sayı on ikiydi (Şekil 1).

Sağ Kalım Verileri

Çalışmamızda sırasıyla ortanca genel sağ kalım ile progresyonsuz sağ kalım 13,9 ay ve 7,5 ay idi.

Tek değişkenli analiz yapılarak, hasta özellikleri ile genel sağ kalım ilişkisi gösterildi (Tablo 2). Sırasıyla ECOG performans durumu iyi olan (17,5 ay - 8,2 ay, p=0,04), histopatolojik olarak müsünöz komponent içermeyen (18,1 ay - 11,9 ay, p=0,043) ve periton metastazı olmayan hastaların (14,2 ay - 11,5 ay, p=0,026) genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı daha iyiydi. Yaş (13,9 ay - 13,8 ay, p=0,935), cinsiyet (14,4 ay - 13,8 ay, p=0,775), sigara kullanımı (11,5 ay - 14,4 ay, p=0,507), tedavi öncesi hemoglobin düzeyinin <10 olması (14,4 ay - 13,7 ay, p=0,603), karaciğerde metastaz varlığı (14,29 - 13,07 ay, p=0,201), birden fazla bölgede metastaz varlığı (14,29 - 11,13 ay, p=0,175), izole periton metastazı varlığı (11,9 - 13,9 ay, p=0,108) ve tümör diferansiyasyonu (15,7 - 13,83 ay, p=0,946) genel sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Çok değişkenli analizde periton metastazı olan hastalar anlamlı olarak daha kötü bir genel sağ ka-

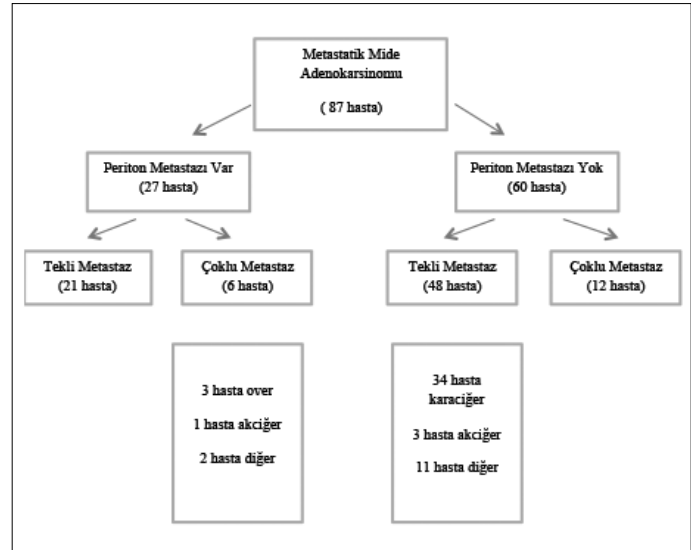
Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik özellikleri

Özellikler	Hastalar, n=87 (%)
Yaş, yıl	
Ortanca	56
Aralık	31-72
<65	66 (75,9)
≥65	21 (24,1)
Cinsiyet	
Erkek	61 (70,1)
Kadın	26 (29,9)
ECOG Performans durumu	
0-1	57 (65,5)
2-3	30 (34,5)
Sigara Kullanımı	
Var	50 (57,5)
Yok	37 (42,5)
Tedavi öncesi Hgb düzeyi	
<10 gr/dL	22 (65,5)
≥10 gr/dL	65 (34,5)
Diferansiyasyon	
İyi	9(10,3)
Orta/Kötü	78 (89,7)
Müsinöz Komponent	
Var	48 (55,2)
Yok	39 (44,8)
Metastaz Yeri	
Periton	27 (31)
Tekli metastaz	21 (24)
Çoklu metastaz*	6 (7)
Periton dışı	60 (69)
Tekli metastaz†	48 (55)
Çoklu metastaz*	12 (14)
Karaciğer Metastazı	
Var	42 (48,3)
Yok	45 (51,7)

*Üç hasta over, bir hasta akciğer, iki hasta diğer. †Otuz dört hasta karaciğer, üç hasta akciğer, on bir hasta diğer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

İlm süresine sahipti (HR,1,681; 95%CI, 1,032-2,739; p=0,037; Şekil 2a, Tablo 2).

Progresyonsuz sağ kalım süresi, ECOG performans durumu 0-1 olan hastalarda, hem tek değişkenli (8,1 ay - 5,5 ay, p=0,001) hem

**Şekil 1.** Hastaların, periton metastazı varlığına göre sınıflandırılmasının akış şeması

de çok değişkenli (HR, 2,228; 95%CI, 1,397-3,553; p=0,001) analizde anlamlı olarak daha uzundu. Buna karşın; yaş (7,5 ay - 7,2 ay, p=0,935), cinsiyet (7,6 ay - 6,8 ay, p=0,082), sigara kullanımı (7,6 ay - 7,2 ay, p=0,989), tedavi öncesi hemoglobin düzeyinin <10 olması (7,4 ay - 7,5 ay, p=0,756), karaciğerde metastaz varlığı (7,98 - 6,83 ay, P=0,379), birden fazla bölgede metastaz varlığı (7,55 - 6,96 ay, p=0,175), izole periton metastazı varlığı (7,4 - 7,5 ay, p=0,991), tümör diferansiyasyonu (7,5 ay - 7,4 ay, p=0,377), müsinöz komponent varlığı (7,1 ay - 7,7 ay, p=0,922) ve periton metastazı varlığı (6,8 ay - 7,6 ay, Şekil 2b, p=0,792) ile progresyonsuz sağ kalım süresi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 3).

Klinikopatolojik değişkenler ile periton metastazı varlığı arasındaki ilişki durumu incelendiğinde, periton metastazı olan hastalarda olmayanlara kıyasla, daha az sıklıkta karaciğer metastazı gözlenmiştir (p<0,001). Müsinöz komponent varlığının ise periton metastazı varlığı ile anlamlı olmaya yakın bir ilişkisi vardı (p=0,056, Tablo 4).

TARTIŞMA

Mide kansinomları, periton metastazı geliştiğinde prognozları oldukça kötüdür. Destek tedavisi ile ortanca sağ kalım süresi yaklaşık 4 ay iken, yoğun kemoterapi rejimleri ile bu süre 8-14 aya çıkabilmektedir (10, 23, 24). Mide, kolorektal, pankreas kanseri gibi pek çok kanser tipinde periton metastazı varlığı kötü prognozla ilişkilidir (24). Biz de bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak kendi hasta grubumuzda, periton metastazı olan hastaların genel sağ kalım süresini, diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak daha kısa olduğunu ortaya koyduk.

Çalışmamızın temel sınırlayıcı özellikleri retrospektif olması, progresyon sonrasında verilen tedavileri çalışmamızın içermemesidir. Ayrıca periton metastazının yaygınlığı hakkında bilgi verememizde yazımızın eksik yanıdır. Ancak hastalarımıza metastatik evrenini birinci basamağında aynı tedavi protokolünün uygulanmış olması, kısmen homojen bir çalışma grubu oluşmasını sağlamıştır.

Kan yolu ve lenfatik yolla yayılımdan farklı olarak periton metastazı, sıklıkla tümör hücrelerinin büyümesi ve doğrudan yayılımı

Tablo 2. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde, hasta özelliklerine göre genel sağ kalım verileri

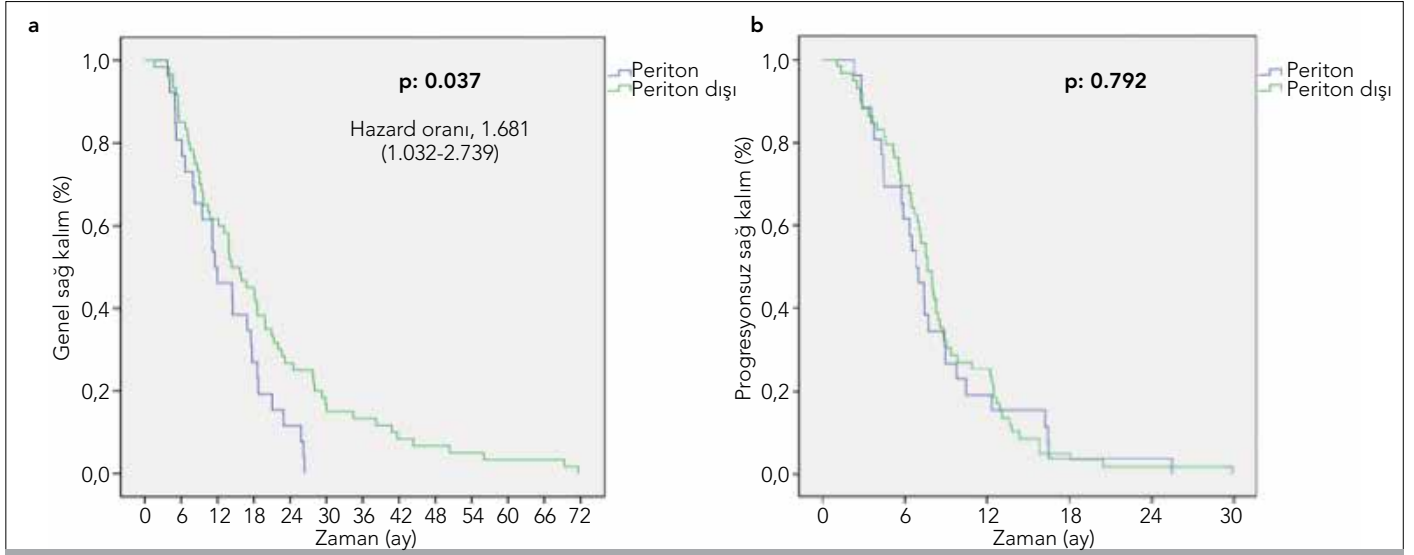
Hastalar	Ortanca N (%)	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		OS (ay)	OS p	Hazard oranı (95% CI)	OS p
Tüm gruplar	87	13,9			
Yaş, yıl					
Ortanca	56				
Aralık	31-72				
<65	66 (75,9)	13,99			
≥65	21 (24,1)	13,83	0,935		
Cinsiyet					
Erkek	61 (70,1)	14,42			
Kadın	26 (29,9)	13,89	0,775		
ECOG Performans durumu					
0-1	57 (65,5)	17,54			
2-3	30 (34,5)	8,24	0,04	1,557 (0,988-2,451)	0,056
Sigara Kullanımı					
Var	50 (57,5)	11,56			
Yok	37 (42,5)	14,42	0,507		
Tedavi öncesi Hgb düzeyi					
<10gr/dL	22 (34,5)	14,42			
≥10gr/dL	65 (65,5)	13,79	0,603		
Diferansiyasyon					
İyi	9 (10,3)	15,7			
Orta/Kötü	78 (89,7)	13,83	0,946		
Müsinöz Komponent					
Var	48 (55,2)	11,95			
Yok	39 (44,8)	18,16	0,043	1,721 (0,460-1,130)	0,153
Metastatik Hastalık					
Tekli metastaz	69 (79,3)	14,29			
Çoklu metastaz	18 (20,7)	11,13	0,175		
Metastaz Yeri					
Periton	27 (31)	11,56			
Periton dışı	60 (69)	14,29	0,026	1,681 (1,032-2,739)	0,037
İzole Periton Metastazı					
Evet	21 (24,1)	11,95			
Hayır	66 (75,9)	13,99	0,108		
Karaciğer Metastazı					
Var	42 (48,3)	14,29			
Yok	45 (51,7)	13,07	0,201		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb: hemogloblin; OS: genel sağ kalım

Tablo 3. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde, hasta özelliklerine göre progresyonsuz sağ kalım verileri

Hastalar	n (%)	Ortanca PFS (ay)	Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz	
			PFS p	Hazard oranı (%95 CI)	PFS p
Tüm gruplar	87	7,5			
Yaş, yıl					
Ortanca	56				
Aralık	31-72	7,55			
<65	66 (75,9)	7,22	0,935		
≥65	21 (24,1)				
Cinsiyet					
Erkek	61 (70,1)	7,65			
Kadın	26 (29,9)	6,83	0,082	1,410 (0,869-2,286)	0,164
ECOG Performans durumu					
0-1	57 (65,5)	8,11			
2-3	30 (34,5)	5,58	0,001	2,228 (1,397-3,553)	0,001
Sigara Kullanımı					
Var	50 (57,5)	7,65			
Yok	37 (42,5)	7,22	0,989		
Tedavi öncesi Hgb düzeyi					
<10 gr/dL	22 (65,5)	7,45			
≥10 gr/dL	65 (34,5)	7,55	0,756		
Diferansiyasyon					
İyi	9 (10,3)	7,55			
Orta/Kötü	78 (89,7)	7,45	0,377		
Müsinöz Komponent					
Var	48 (55,2)	7,16			
Yok	39 (44,8)	7,72	0,922		
Metastatik Hastalık					
Tekli metastaz	69 (79,3)	7,55			
Çoklu metastaz	18 (20,7)	6,96	0,946		
Metastaz Yeri					
Periton	27 (31)	6,83			
Periton dışı	60 (69)	7,65	0,792		
İzole Periton Metastazı					
Evet	21 (24,1)	7,42			
Hayır	66 (75,9)	7,55	0,991		
Karaciğer Metastazı					
Var	42 (48,3)	7,98			
Yok	45 (51,7)	6,83	0,379		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb: hemoglobin; PFS: progresyonsuz sağ kalım



Şekil 2. a, b. (a) Periton metastazı olan hastalar ile olmayanların genel sağ kalımlarının Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi, (b) Periton metastazı olan hastalar ile olmayanların progresyonsuz sağ kalımlarının Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Tablo 4. Hasta özellikleri ile periton metastazı varlığı ilişkisi

Faktör	Periton metastazı		p
	Var (n=27)	Yok (n=60)	
Yaş, yıl (<65/≥65)	21/6	45/15	0,779
Cinsiyet (E/K)	16/11	45/15	0,138
Diferansiyasyon (İyi/Orta-Kötü)	1/26	8/52	0,172
Müsin Varlığı (var/yok)	19/8	29/31	0,056
Karaciğer Metastazı (var/yok)	0/27	42/18	<0,001
Çoklu Metastaz (var/yok)	6/21	12/48	0,813
ECOG performans durumu (0-1/2-3)	17/10	40/20	0,737
Sigara Kullanımı (var/yok)	16/11	35/25	0,938
Tedavi öncesi Hgb düzeyi (<10/≥10)	7/20	14/46	0,794

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; E: erkek; K: kadın; Hgb: hemoglobin

sonucu oluşur. Batın içi tümör hücrelerinin miktarı ile periton invazyonu korele seyretmektedir (18). Periton metastazı gelişiminin ilk aşaması, tümör hücrelerinin birincil tümörden ayrılmasıdır. Lenfatik dolaşımın yetersizliği, hızlı tümör büyümesi gibi farklı pek çok mekanizma ile bu tümör hücreleri karın boşluğunda yayılır ve periton yüzeylerini invaze eder (7). Hücreler arası adezyon molekülleri aracılığıyla, peritonu oluşturan mezotel hücreleri ile tümör hücreleri arasında bağlanma gerçekleşir. Tümör hücreleri integrinlerle bağlanarak, mezotel hücrelerinde parçalanmaya neden olur ve böylece seroza altı doku invazyonu gerçekleşir. Bunun dışında serbest tümör hücreleri, doğrudan da hücre dışı matriks elemanları aracılığıyla omentumu infiltre edebilir (25).

Daha önce yukarıda bahsedildiği üzere, metastatik mide kanserli hastalarda, sistemik kemoterapi ile 8-14 aylık bir ortalama genel sağ kalım elde edilebilmektedir. Periton metastazı olduğu

durumlarda, sistemik kemoterapinin etkinliği azalmakta ve yanıt oranları %14-25' lerde kalmaktadır (9, 26, 27). Bu durumun nedeni intravenöz uygulanan kemoterapinin plazma - periton bariyeri nedeniyle periton dokusuna yeterince nüfuz edememesiyle ilgilidir (28).

Günümüzde, seçilmiş hastalarda sitoredüktif cerrahi ve periton boşluğuna kemoterapi uygulaması ile daha iyi sağ kalım sonuçları elde edilebilmektedir (29). Bu kombine tedavi şekilleri ile, periton metastazı olan mide kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %13-28 gibi değerlere ulaşabilmektedir. Bunun dışında, izole periton metastazı olan hastalarda, birincil tümör yerleşim yeri ameliyat ile çıkarıldığında, 18 aya kadar ulaşabilen ortalama genel sağ kalım süreleri elde edilmiştir (30-32).

Tan ve ark. (33) yapmış olduğu çalışmada, sistemik kemoterapi uygulanan metastatik mide kanserli hastalarda ortalama genel sağ kalım süresi 10.9 aydır. Periton metastazı varlığında bu süre 7 ay iken, izole periton metastazı varlığında ise 8.9 aydır. Thomassen ve ark. (34) periton metastazı olan hastalarda ortalama sağ kalım süresini 3.3 ay, izole periton metastazı olan hastalarda ise 4.6 ay olarak gösterdiler. Aynı çalışmada sistemik kemoterapi uygulanan periton metastatik hastalarda ortalama genel sağ kalım 7 ay iken, izole periton metastazı olan hastalarda ise bu süre 8 aydır.

Bizim çalışmamızda, periton metastazı olan hastalarda genel sağ kalım süresi, periton metastazı olmayan hastalara kıyasla daha kötü iken, progresyonsuz sağ kalım süresinde böyle bir durum söz konusu değildi. İzole periton metastazı olan hasta grubunda ise, hem genel hem de progresyonsuz sağ kalım farkı gösteremedik. Bunun muhtemel nedeni, progresyon sonrasında hastaların farklı sayıda ve sürede, çeşitli tedaviler almasının genel sağ kalım üzerindeki etkisi gibi görülmektedir. Bunun dışında, izole periton metastazı olan hastalarımızın, tüm hasta grubunun sadece %24,1'lik bölümünü oluşturması ve bu nedenle kıyaslanan iki grup arasındaki hasta sayısının oldukça farklı olması da genel ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinin bu şekilde belirlenmesinin nedeni olabilir.

Periton metastazı olan hastalarımızın patolojik örneklerinde müsin varlığı, olmayan hastalara göre istatistiksel farklılık olmasada daha sık görülmekteydi (Tablo 4). Bu durum, literatürde müsinöz adenokarsinomlarda periton metastazı sıklığının artması bilgisiyle uyumludur (7, 23, 24).

Literatürde bazı çalışmalarda ECOG performans durumunun iyi (0-1) olması ile sağ kalım arasında bir ilişki gösterilememiştir. Buna rağmen pek çok çalışma da iyi ECOG performans durumuna (0-1) sahip olan metastatik mide kanserli hastaların, daha iyi genel ve progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduğunu ortaya koymuştur (35, 36). Bu durumun nedeni, bu hasta grubunda tedavi devamlılığı ve doz yoğunluğunun daha iyi olması, ikinci basamak kemoterapi alma oranlarının yüksek olması ile açıklanabilir (36, 37). Gerçekten de bizim çalışmamızda da ECOG performans durumu 0-1 olan hastaların tek değişkenli analizde, hem genel hem de hastaliksız sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu. Ancak çok değişkenli analizde, bu durum sadece progresyonsuz sağ kalım süresi için geçerliydi. Klinik olarak genel sağ kalım süreleri incelendiğinde ise, istatistiksel olmasa da klinik olarak anlamlı şekilde, performansı daha iyi olan hastaların genel sağ kalımları daha uzundu.

Metastatik mide kanserli hastalarda periton metastazı varlığı sık görülen bir durumdur ve kötü prognozun göstergesidir. Bu çalışmada, periton metastazı olan mide adenokarsinomlu hastaların genel sağ kalım sürelerinin, bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu ortaya konuldu. Bunun yanı sıra, tedavi öncesinde performans durumu daha iyi olan hastalarda, progresyonsuz sağ kalım süresi istatistiksel olarak anlamlı, genel sağ kalım süresi ise istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olduğu gösterildi. Periton metastazı olan hasta grubunda, tek başına sistemik kemoterapi uygulamasına ek olarak, kombine tedavi şekilleri (HIPEC, geleneksel intraperitoneal kemoterapi, primer tümör cerrahisi vb.), hastalığın tedavisinde gündeme gelmelidir. Konu ile ilgili daha geniş hasta katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Teşekkür: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Nuriye Yıldırım Özdemir'e ve Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü hekimlerinden Sayın Dr. Gökmen Umut Erdem'e yardımları için teşekkürlerimi sunarım.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of University of Health Sciences Ankara Numune Training and Research Hospital.

Informed Consent: Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements: I thank to Prof. Dr. Nuriye Yıldırım Özdemir from Department of Medical Oncology, Health Sciences University Ankara Numune Training and Research Hospital and Dr. Gökmen Umut Erdem from Department of Medical Oncology Derince Training and Research Hospital for their valuable helps.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011; 61: 69-90. [CrossRef]
- Harewood GC. Treatment of gastric cancer. N England J Med 2006; 355: 1386. [CrossRef]
- Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 3493-8. [CrossRef]
- Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. Br J Surg 2006; 93: 205-9. [CrossRef]
- Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. Am J Surg 1999; 178: 256-62. [CrossRef]
- D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. Ann Surg 2004; 240: 808-16. [CrossRef]
- Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. Anticancer Res 1994; 14: 2131-4.
- Huang J, Zhao Y, Xu Y, Zhu Y, Huang J, Liu Y, et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget 2016; 7: 34824-31. [CrossRef]
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol 2008; 9: 215-21. [CrossRef]
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; 17: CD004064. [CrossRef]
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687-97. [CrossRef]
- Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007; 25: 3205-9. [CrossRef]
- Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1996-2004. [CrossRef]
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 261-7. [CrossRef]
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional

- study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-81. [\[CrossRef\]](#)
 17. Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 625-33. [\[CrossRef\]](#)
 18. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 602-6. [\[CrossRef\]](#)
 19. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Fujita H, Bando E, Taniguchi K, et al. Peritonectomy as a treatment modality for patients with peritoneal dissemination from gastric cancer. Multimodality therapy for gastric cancer: Springer; 1999. p. 71-80.
 20. Karve S, Lorenzo M, Liepa AM, Hess LM, Kaye JA, Calingaert B. Treatment Patterns, Costs, and Survival among Medicare-Enrolled Elderly Patients Diagnosed with Advanced Stage Gastric Cancer: Analysis of a Linked Population-Based Cancer Registry and Administrative Claims Database. *J Gastric Cancer* 2015; 15: 87-104. [\[CrossRef\]](#)
 21. Muro K, Cho JY, Bodoky G, Goswami C, Chao Y, Dos Santos LV, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterology hepatol* 2017 Sep 29. doi: 10.1111/jgh.14007. [Epub ahead of print] [\[CrossRef\]](#)
 22. Pant S, Patel M, Kurkjian C, Hemphill B, Flores M, Thompson D, et al. A Phase II Study of the c-Met Inhibitor Tivantinib in Combination with FOLFOX for the Treatment of Patients with Previously Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Distal Esophagus, Gastroesophageal Junction, or Stomach. *Cancer Invest* 2017; 35: 463-72. [\[CrossRef\]](#)
 23. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-7. [\[CrossRef\]](#)
 24. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000 ; 88: 358-63. [\[CrossRef\]](#)
 25. Ceelen WP, Bracke ME. Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2009; 10: 72-9. [\[CrossRef\]](#)
 26. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3905-15. [\[CrossRef\]](#)
 27. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-7. [\[CrossRef\]](#)
 28. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 53-63. [\[CrossRef\]](#)
 29. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692-8. [\[CrossRef\]](#)
 30. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 20-6. [\[CrossRef\]](#)
 31. Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, Foletto M, Ori C, Innocente F, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Suppl Tumori* 2003; 2: S54-7.
 32. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, FallaR, Sawa T, Katayama K, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996; 119: 437-44. [\[CrossRef\]](#)
 33. Tan HL, Chia CS, Tan GH, Choo SP, Tai DW, Chua CW, et al. Gastric peritoneal carcinomatosis - a retrospective review. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 121-8. [\[CrossRef\]](#)
 34. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134: 622-8. [\[CrossRef\]](#)
 35. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55. [\[CrossRef\]](#)
 36. Shitara K, Muro K, Matsuo K, Ura T, Takahari D, Yokota T, et al. Chemotherapy for patients with advanced gastric cancer with performance status 2. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3: 220-4.
 37. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-9. [\[CrossRef\]](#)