

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSER CERRAHİSİNDE ÖZELLEŞMENİN KLİNİK
SONUÇLARA ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. MURAT EMRE REİS

TRABZON 2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSER CERRAHİSİNDE ÖZELLEŞMENİN KLİNİK
SONUÇLARA ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. MURAT EMRE REİS
ORCID: 0000-0002-0316-6001

Tez Danışmanı
Prof. Dr. ALİ GÜNER

TRABZON 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayarak, özveriyle emek gösteren, her konuda destek verip yardımcı olan öncelikle sayın tez hocam Prof. Dr. Ali GÜNER'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Etem ALHAN, Prof. Dr. Adnan ÇALIK, Prof. Dr. Akif CİNEL, Prof. Dr. Nazım AĞAOĞLU, Prof. Dr. Serdar TÜRKYILMAZ, Prof. Dr. Serdar TOPALOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Arif USTA, Dr. Öğr. Üyesi Arif Burak ÇEKİÇ, Doç. Dr. Aydın AKTAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Dr. Mehmet ULUŞAHİN'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde bana her konuda destek olan ve hep yanımda olan eşime ve aileme, asistanlığım boyunca beraber çalıştığım ve ailemden daha çok vakit geçirdiğim değerli asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Murat Emre REİS

ÖZET

Amaç: Özelleşme bir konu üzerine yeterli ve etkin bilgi birikimine sahip olunması olarak tanımlanabilir ve özelleşmenin klinik sonuçlar üzerine olumlu yönde etki ettiği bildirilmiştir. Kanser cerrahisinde de özelleşme ile hastaların tanı ve tedavi süreci daha etkin olarak yönetilmekte ve daha başarılı klinik sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu çalışmada mide kanser cerrahisinde özelleşmenin kısa dönem ve uzun dönem klinik sonuçlara olan etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tez retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı (Clinical Trials kayıt numarası NCT05280665). Ocak 2010 - Aralık 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesine başvuran, mide adenokarsinomu tanısı almış ve küratif amaçla ameliyat edilen hastaların verileri değerlendirildi. Mide kanserinde özelleşme kriterleri gastrik kanser merkezlerinde eğitim almış olmak, yıllık gastrik kanser cerrahisi sayısının 21 ve üzeri olması, çalışma sürecinde primer gastrik kanser cerrahisi yapmak ve kendini gastrik kanser cerrahisi olarak tanımlamak kriterlerini kullandık. Özelleşmenin postoperatif sonuçlara etkisini analiz etmek için 30 gün mortalite, 90 gün mortalite, hastanede kalış süresi, komplikasyon oranları ve genel sağkalım verileri değerlendirildi. Ayrıca klinik sonuçlara etki edebilecek risk faktörleri analizi için lojistik regresyon ve cox regresyon analizleri yapıldı. Genel sağkalım için Kaplan-Meier risk analizi kullanıldı. Özelleşmeye ilave olarak ayrıca cerrah volümünün de klinik sonuçlar üzerine etkisi değerlendirildi ve 30 gün mortalite, 90 gün mortalite, hastanede kalış süresi, komplikasyon oranları ve genel sağkalım incelemeleri speşyalize yüksek volüm, non-speşyalize yüksek volüm ve non-speşyalize düşük volüm alt gruplarında da çalışıldı.

Bulgular: Speşyalize grupta (SG) 176, non-speşyalize grupta (NSG) 361 hasta olmak üzere toplam 537 hasta çalışmaya dahil edildi. 30 günlük mortalite açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (SG %1.7, NSG %4.4, $p=0.175$). 90 günlük mortalite açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (NSG %8.3, SG %2.3; $p=0.012$). Komplikasyon oranı SG’de daha düşüktü (NSG %43.2, SG %23.9; $p<0,001$). Hastanede kalış süresi SG’de daha kısaydı (NSG 9 (8-11) gün, SG 7 (7-10) gün; $p<0,001$). Multivariable regresyon

analizinde spesiyalizasyonun 30 günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi tespit edilmedi (OR=0.88 (0.10-19.00, p=0.915)). 90 günlük mortalite değerlendirmesinde ise spesiyalizasyonun azalmış mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (OR=0.15 (0.03-0.79, p=0.023)). Ayrıca hastanede kalış süresi (OR=2.29 (0.81-8.28, p=0.154)) ve komplikasyon görölme oranında artış (OR=0.53 (0.22-1.28, p=0.148)) açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Volümün de parametre olarak dahil edildiği değerlendirmede NS-low (non-spesiyalize-düşük volümlü) grubun NS-high (non-spesiyalize-yüksek volümlü) gruba kıyasla 90 gün mortaliteyi artırmakta olduğu (OR=2.98 (1.12-9.50, p=0.042)) gözlemlendi.

Kontrol grubunda (NSG) beş yıllık sağkalım %36.8 (%32-%42.2) idi. Çalışma grubunda (SG) ise beş yıllık sağkalım %52.7 (%45.1-%61.7) idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). Genel sağkalımda kontrol grubunda median süre 29 ay (23.9 ay–36.5 ay), çalışma grubunda 75.5 ay (51.5 ay–NA) olarak gözlemlendi. Non-spesiyalize düşük volümlü grupta beş yıllık sağkalım %35.4 (%29.5-%42.4) iken; non-spesiyalize yüksek volümlü grupta beş yıllık sağkalım %38.9 (%31.5-%48) olarak hesaplandı. Spesiyalize grup yüksek volümlü olarak değerlendirildi ve beş yıllık sağkalım %52.7 (%45.1-%61.7) bulundu.

Sonuç: Mide kanseri cerrahisinde özelleşme olsun ya da olmasın yüksek cerrah volümü postoperatif erken dönem sonuçlar üzerine olumlu etki edebilir. Özelleşme kısa dönem sonuçlara ilave olarak özellikle uzun dönem sağkalım üzerine olumlu etkiler göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Spesiyalizasyon, Özelleşme, Mortalite, Sağkalım

ABSTRACT

Objective: Specialization can be defined as having sufficient and effective knowledge on a subject, and it has been reported that specialization has a positive effect on clinical outcomes. With the specialization in cancer surgery, the diagnosis and treatment process of patients can be managed more effectively and more successful clinical results can be obtained. In this study, we aimed to evaluate the effect of specialization in gastric cancer surgery on short-term and long-term clinical outcomes.

Materials and Methods: The thesis was planned as a retrospective observational study (Clinical Trials registration number NCT05280665). The data of patients who were admitted to Karadeniz Technical University Farabi Hospital between January 2010 and December 2020, diagnosed with gastric adenocarcinoma and operated for curative purposes were evaluated. We used the criteria for specialization in gastric cancer, to be educated in gastric cancer centers, to have 21 or more annual gastric cancer surgeries, to perform primary gastric cancer surgery during the study period, and to define oneself as a gastric cancer surgeon. To analyze the effect of specialization on postoperative outcomes, 30-day mortality, 90-day mortality, hospital stay, complication rates, and overall survival data were evaluated. In addition, logistic regression and cox regression analyzes were performed for the analysis of risk factors that may affect clinical outcomes. Kaplan-Meier risk analysis was used for overall survival. In addition to specialization, the effect of surgeon volume on clinical outcomes was evaluated, and 30-day mortality, 90-day mortality, length of hospital stay, complication rates, and overall survival were evaluated for specialized high-volume, non-specialized high-volume, and non-specialized low-volume subgroups.

Results: A total of 537 patients, including 176 patients in the specialized group (SG) and 361 patients in the non-specialized group (NSG), were included in the study. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of 30-day mortality (SG 1.7%, NSG 4.4%, $p=0.175$). There was a statistically significant difference between the two groups in terms of 90-day mortality (NSG 8.3%, SG 2.3%; $p=0.012$). The complication rate was lower in SG (NSG 43.2%, SG

23.9%; $p < 0.001$). The hospital stay was shorter in SG (NSG 9 (8-11) days, SG 7 (7-10) days; $p < 0.001$). In the multivariable regression analysis, no significant effect of specialization on 30-day mortality was detected (OR=0.88 (0.10-19.00, $p=0.915$)). In the 90-day mortality evaluation, specialization was found to be an independent risk factor for decreased mortality (OR=0.15 (0.03-0.79, $p=0.023$)). In addition, no significant difference was found in terms of length of hospital stay (OR=2.29 (0.81-8.28, $p=0.154$)) and an increase in complication rate (OR=0.53 (0.22-1.28, $p=0.148$)). In the evaluation, in which volume was also included as a parameter, it was observed that the NS-low (non-specialized-low volume) group increased 90-day mortality compared to the NS-high (non-specialized-high volume) group (OR=2.98 (1.12-9.50, $p=0.042$)).

Five-year survival in the control group (NSG) was 36.8% (32%-42.2%). In the study group (SG), the five-year survival rate was 52.7% (45.1%-61.7%). There was a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.001$). The median duration of overall survival was 29 months (23.9 months–36.5 months) in the control group and 75.5 months (51.5 months–NA) in the study group. Five-year survival in the non-specialized low-volume group was 35.4% (29.5%-42.4%); Five-year survival in the non-specialized high-volume group was 38.9% (31.5%-48%). The specialized group was considered high-volume, and the five-year survival rate was 52.7% (45.1%-61.7%).

Conclusion: With or without specialization in gastric cancer surgery, high surgeon volume may have a positive effect on early postoperative outcomes. In addition to short-term results, specialization shows positive results especially on long-term survival.

Keywords: Gastric cancer, Specialization, Mortality, Survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mide.....	2
2.1.1. Mide Embriyolojisi	2
2.1.2. Midenin Histolojisi ve Fizyolojisi	2
2.1.3. Mide Anatomisi	3
2.2. Mide Kanserinin Tarihçesi	10
2.3. Mide Kanserinde İnsidans ve Mortalite	12
2.4. Mide Kanserinde Etiyoloji	13
2.4.1. Çevresel Faktörler	13
2.4.2. Kan Grubu ile İlişkisi.....	16
2.4.3. Sosyoekonomik Düzey ile İlişkisi	16
2.4.4. Genetik Faktörler	17
2.5. Midenin Prekanseroz Lezyonları.....	17
2.6. Mide Tümörleri	19
2.6.1. Benign Tümörler.....	19
2.6.2. Malign Tümörler.....	19

2.7. Mide Kanser Sınıflandırması.....	20
2.7.1. Lauren Sınıflaması.....	20
2.7.2. WHO Sınıflaması (2019).....	21
2.8. Mide Kanserinin Kliniği.....	23
2.9. Tanı Yöntemleri	24
2.9.1. Endoskopi	24
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	24
2.9.3. Laparoskopi	25
2.9.4. Manyetik Rezonans.....	25
2.9.5. Pozitron Emisyon Tomografi.....	25
2.9.6. Tümör Belirteçleri.....	26
2.9.7. Patoloji.....	26
2.10. Tarama	26
2.11. Evreleme	27
2.11.1. TNM Evreleme Sistemi	27
2.11.2. Japon Evreleme Sistemi	28
2.11.3. Mide Kanserlerinde Erken Evre ve İleri Evre.....	29
2.12. Mide Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri	29
2.12.1. Cerrahi Tedavi	29
2.12.2. Endoskopik Tedaviler	31
2.12.3. Radyoterapi	32
2.12.4. Kemoterapi.....	32
2.13. Mide Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler	33
2.13.1. Hasta İlişkili Faktörler	33
2.13.2. Tümör İlişkili Faktörler.....	34
2.13.3. Tedavi İlişkili Faktörler	36

2.14.	Mide Kanserlerinde Metastaz	36
2.15.	Kanser Cerrahisinde Özelleşme.....	37
3.	MATERYAL VE METOD.....	40
3.1.	Çalışma Planı.....	40
3.2.	İstatistiksel Analiz	43
4.	BULGULAR.....	45
4.1.	Hasta verileri	46
4.1.1.	Demografik Veriler.....	46
4.1.2.	Operatif Veriler.....	48
4.1.3.	Patolojik Veriler.....	49
4.1.4.	Postoperatif Sonuçlar.....	52
4.2.	Regresyon Analizleri.....	54
4.2.1.	30 Günlük Mortalite.....	54
4.2.2.	90 Günlük Mortalite.....	57
4.2.3.	Uzamış Hastanede Kalış	60
4.2.4.	Komplikasyon Verileri	63
4.3.	Sağkalım analizleri	69
4.3.1.	Sağkalım (Kaplan-Meier) Analizi	72
4.3.2.	2015 Yılı ve sonrası Kaplan-Meier Analizi.....	73
4.3.3.	Evrelere Göre Kaplan-Meier Analizi.....	74
4.3.4.	Cox Regresyon Analizi.....	77
4.4.	Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Klinik Sonuçlar Üzerine Etkileri	80
4.4.1.	Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Postoperatif Sonuçlara Etkisi	80
4.4.2.	Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi	82

4.4.3. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün 90 Günlük Mortalite
Üzerine Etkisi 85

4.4.4. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Genel Sağkalım Üzerine
Etkisi 88

4.4.5. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Evrelere Göre Genel
Sağkalım Üzerine Etkisi 89

4.4.6. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Evrelere Göre Cox
Regresyon Analizi 92

5. TARTIŞMA..... 95

6. SONUÇLAR..... 105

7. KAYNAKLAR 107

KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	American Joint Committee on Cancer
HP	Helicobacter pylori
UICC	Union for International Cancer Control
NNC	N-nitrozo Compounds
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
WHO	World Health Organization
EBV	Ebstein-Barr Virus
VKI	Vücut Kitle İndeksi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
JGCA	Japan Gastric Cancer Association
ECL	Enterocromaffin Like
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
ZES	Zollinger-Ellison Sendromu
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
CEA	Karsinoembriyogenik Antijen
CA	Karbonhidrat Antijeni
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
FDG	Floro 2 Deoksi Glukoz
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	Endoskopik Submukozal Diseksiyon

GITS	Gastrointestinal Tumor Study Group
RT	Radyoterapi
KT	Kemoterapi
İPK	İntraperitoneal Kemotreapi
LN	Lenf Nodu
ASA	American Society of Anesthesiologists
NSG	Non-spesiyalize Grup
SG	Spesiyalize Grup
KKY	Kronik Kalp Yetmezliği
DM	Diyabetes Mellitus
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
CRP	C-reaktif Protein
BUN	Kan üre azotu
LVI	Lenfovasküler İnvazyon
PNİ	Perinöral İnvazyon
OR	Odds Ratio
HR	Hazard Ratio
GSS	Genel Sağlık Sistemi
NS-high	Non-spesiyalize yüksek volümlü
NS-low	Non-spesiyalize düşük volümlü
S-high	Spesiyalize-yüksek volümlü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Midenin histolojik yapısı

Şekil 2. Midenin anatomik yapısı (Şematik)

Şekil 3. Midenin anatomik yapısı (Netter Anatomi Atlası)

Şekil 4. Midenin arteriyel dolaşımı

Şekil 5. Midenin venöz dolaşımı

Şekil 6. Perigastrik lenf nodu istasyonları

Şekil 7. Damar çevresi lenf nodu istasyonları

Şekil 8. Midenin inervasyonu

Şekil 9. TNM sınıflandırması T Kategorisi

Şekil 10. TNM sınıflandırması N Kategorisi

Şekil 11. TNM sınıflandırması M Kategorisi

Şekil 12. Distal gastrektomi spesmen diseksiyonu

Şekil 13. Hasta sayısı dağılımı

Şekil 14. Spesiyalizasyon 30 ve 90 günlük mortalite değerlendirmesi

Şekil 15. Spesiyalizasyon genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi

Şekil 16. 2015 ve yılı sonrası genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi

Şekil 17. Spesiyalizasyon evre-I gastrik kanser genel sağkalım

Şekil 18. Spesiyalizasyon evre-II gastrik kanser genel sağkalım

Şekil 19. Spesiyalizasyon evre-III gastrik kanser genel sağkalım

Şekil 20. Volüm ilişkili 30 ve 90 günlük mortalite değerlendirmesi

Şekil 21. Volüm ilişkili genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi

Şekil 22. Volüm ilişkili evre-I kanser genel sağkalım

Şekil 23. Volüm ilişkili evre-II kanser genel sağkalım

Şekil 24. Volüm ilişkili evre-III kanser genel sağkalım

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Mide adenokanseri için WHO sınıflandırması

Tablo 2. JGCA evreleme tablosu

Tablo 3. Demografik ve preoperatif klinik bilgiler

Tablo 4. Operatif bilgiler

Tablo 5. Patolojik bilgiler

Tablo 6. Postoperatif sonuçlar

Tablo 7. 30 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi

Tablo 8. 90 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi

Tablo 9. Uzamış hastanede kalış süresi için lojistik regresyon analizi

Tablo 10. Herhangi bir komplikasyon için lojistik regresyon analizi

Tablo 11. Grade 2 ve üzeri komplikasyonlar için logistik regresyon analizi

Tablo 12. Grade 3 ve üzeri komplikasyonlar için logistik regresyon analizi

Tablo 13. Genel sağkalım için Cox regresyon analizi

Tablo 14. Volüm ilişkili postoperatif sonuçlar

Tablo 15. Volüm ilişkili 30 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi

Tablo 16. Volüm ilişkili 90 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi

Tablo 17. Volüm ilişkili genel sağkalım için Cox regresyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özelleşme bir konu üzerine yeterli ve etkin bilgi birikimine sahip olunmasıdır. Günümüzde tıp dünyasında özelleşme ise bir hastalık üzerinde yetkin bilgi sahibi olunması olarak tanımlanmış ve son yıllarda özelleşme konusunun yararı üzerinde durulmaya başlanmıştır. Kanser cerrahisinde özelleşmeyle hastalıkların ve hastaların tanı, tedavi ve takip süreci standartize edilmiş, tanıdan tedaviye kadar geçen süreç efektif yönetilerek tedavi uyumu ve başarısı artırılmıştır. Cerrahi sonrası takip planının standartize edilmiş olması hastanın takip ve cerrahi sonrası tedavi sürecine uyumunu kolaylaştırmış, dolayısıyla hastaliksız sağkalım oranlarını artırmış ve nüks oranlarında azalmayı sağlamıştır (1-7).

Mide kanseri en sık görülen malignitelerden birisidir. Dünya genelinde kanser bağımlı ölümlerin en sık beşinci nedenidir (8, 9). Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hastalar geç tanı alabilmekte ve mide kanserinin biyolojisi nedeniyle hala kötü prognoz görülebilmektedir. Uygun tedavi edilen hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranları %20-30 olarak bildirilmiştir (10).

Gastrik kanser cerrahisinde speşiyalizasyon sayesinde cerrah volümü artmış, hastalığın tanı ve tedavi sürecinin yönetilmesi daha efektif hale gelmiş, postoperatif morbidite ve mortalite oranlarında düşüş sağlanmış ve genel sağkalımda iyileşme elde edilmiştir (1, 5, 7, 11-13).

Bu çalışmada mide kanser cerrahisinde özelleşmenin kısa dönem ve uzun dönem klinik sonuçlara olan etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide

Mide; düz kaslardan oluşan, hormonal ve enzimatik salgı fonksiyonu olan ve genişleyebilen bir sindirim sistemi organıdır. Özefagus ile duodenum arasında bulunan, yiyeceklerin geçici olarak büyük miktarda depolandığı organdır. Sindirimin ikinci fazında (çığnemeyi takiben) görev yapar. Normal bir yetişkinde 1500 ml sıvıyı içinde tutabildiği gibi, maksimum dört litre sıvı tutma kapasitesi vardır.

2.1.1. Mide Embriyolojisi

Embriyolojik hayatın 4. haftasında ön bağırsağın (foregut) orta kısmından gelişen mide, önceleri basit tübüler bir yapı şeklindedir. 4. hafta sonunda dilatasyona uğrayarak kendini belli eder. Bu genişleme sırasında mide ventrali sağa, dorsalı sola doğru rotasyon hareketi yapar. Bu rotasyon hareketiyle mide kraniali sola ve aşağı, kaudali sağa ve yukarı hareket eder, 7-8. hafta sonunda bu rotasyonla sol vagus siniri mide anterior duvarında, sağ nervus mide posterior duvarında seyredecek şekilde uzanır (14).

2.1.2. Midenin Histolojisi ve Fizyolojisi

Mide içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olarak dört tabakadan oluşmaktadır. Gıdaların birincil sindirimi ve depo görevini üstlenmektedir. Mide mukozası yüksek kolumnar epitel hücreleri ile örtülü olup midenin glandüler yapıları foveolar ve sekretuar olarak ikiye ayrılır. Foveolar yapı mukus salgılamından sorumlu hücreleri barındırırken sekretuar kısımda ise hormon ve enzim gibi maddelerin salgılamından sorumlu hücreler yer alır (Şekil 1).

Mide sekresyonu içeriğinde bulunan asit, pepsinojen, intrinsik faktör ve elektrolitler hem vagal uyarının hem de antrumdaki nöroendokrin G hücrelerinden salınan gastrinin kontrolündedir (15). Sekretin hidroklorik asit (HCl) salgılamını azaltır, intrinsik faktörü salgılamını artırır. Gastrin kan yoluyla, asetilkolin vagal yolla

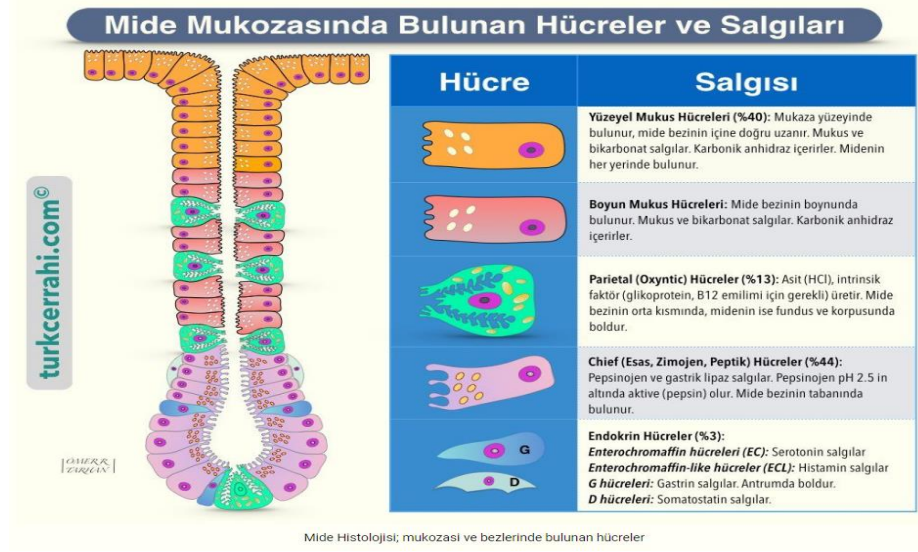
ve histamin lokal yolla asit sekresyonunu artırır. Gastrin asit salınımı için güçlü bir uyarandır. Prostaglandinler ve somatostatin ise asit salınımını azaltır (15).

Mide peristaltizmi myenterik plexuslar aracılığıyla 3 dakikalık aralıklarla tekrar ederken, sekresyonlar da lokal, parasempatik, sempatik ve hormonal uyarıların kontrolünde salınır. Günlük mide salgısı 1500 ml civarında olup, gastrik asit sekresyonu sefalik, gastrik ve intestinal faz olmak üzere üç fazda meydana gelmektedir. Mide parietal (oksintik) hücreleri HCl ve intrinsek faktör (IF), esas (peptik) hücreler pepsinojen salgılayarak mide sekresyonunun temelini oluşturur (15).

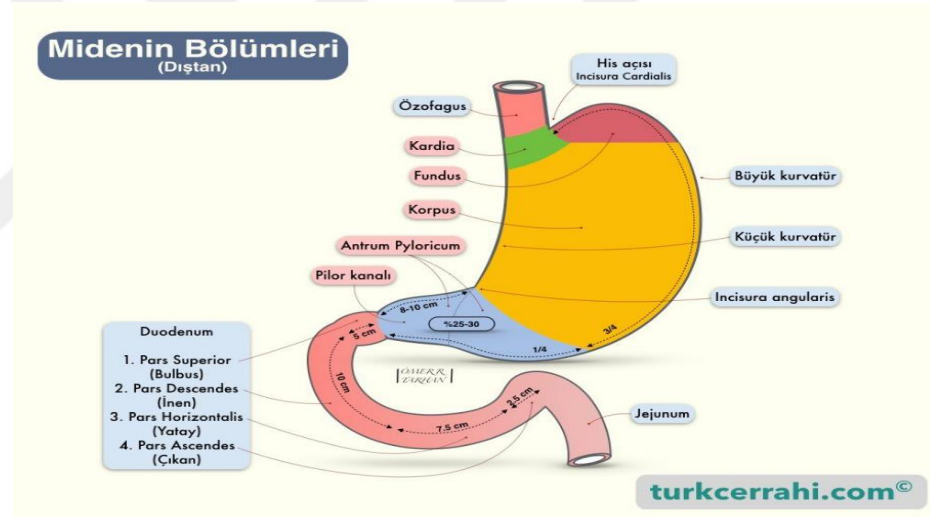
2.1.3. Mide Anatomisi

Mide, özofagus ile duodenum arasında, T11-L1 vertebra aralığında yerleşmiş olup, büyük kurvatur ve küçük kurvatur olmak üzere iki kenarı olan; kardiya, korpus, fundus, antrum ve pilor olmak üzere beş kısımdan oluşan bir sindirim sistemi organıdır. Kardiya midenin özofagusa birleştiği yer olup, fundus kardiyanın sol üst kısmında bulunur ve midenin süperior kısmını oluşturur. Korpus midenin orta kısmını temsil eder ve midenin alt 1/3 hizasına kadar uzanır. Mide 1/3 alt hizası ile pilor arasındaki alan da midenin antrumunu oluşturmaktadır (Şekil 2).

Midenin fundusu ile diyafragma, mide anterosüperior kısmı ve minör kurvatur ile karaciğer sol lobu, mide sol laterali ile dalak, bursa omentalis aracılığıyla mide posterioru ile pankreas, mide büyük kurvatur anterioru ile de transvers kolon yakın komşuluk içerisinde. Özofageal ve pilorik sfinkterler midenin giriş ve çıkışında iki koruyucu mekanizma olarak çalışır ve fizyolojik olarak kontrol edilir. Mide peristaltizmiyle birlikte mide boşalmasını sağlarken mide içeriğinin özofagusa regürjitasyonunun önlenmesine yardımcı olur (14).



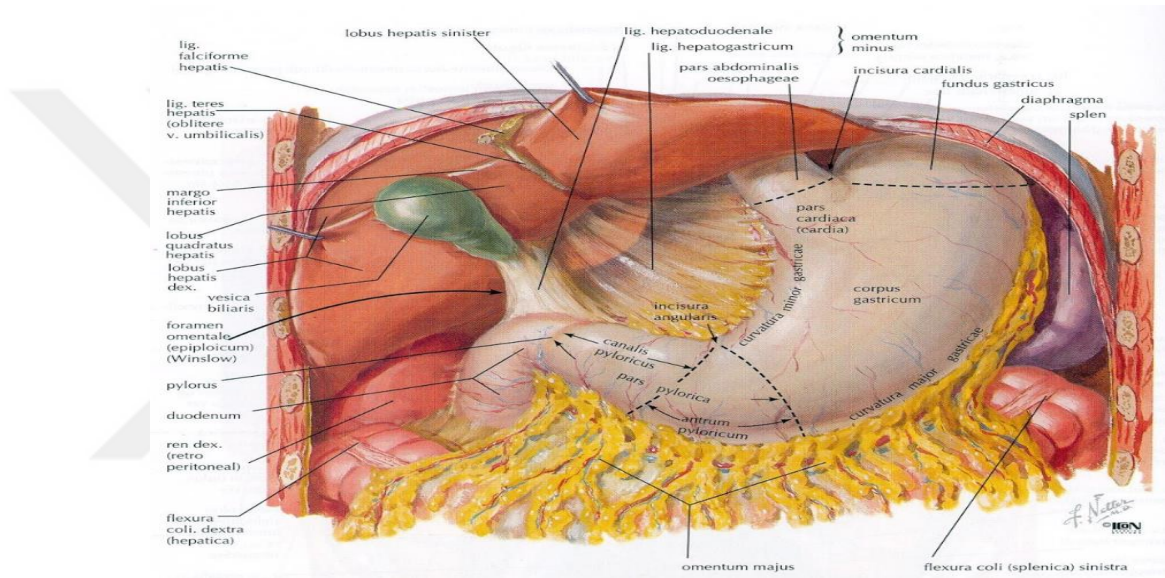
Şekil 1. Midenin histolojik yapısı (14) (www.turkcerrahi.com)



Şekil 2. Midenin anatomik yapısı (Şematik) (14) (www.turkcerrahi.com)

Mideyi batın içinde sabit tutan yapılar periton tarafından oluşturulan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlardır. Viseral periton karaciğeri örttükten sonra karaciğer inferiorundan mideye (hepatogastrik ligament, omentum minus) ve duodenum birinci kıtasına (hepatoduodenal ligament) kadar uzanır (Şekil 3). Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır. Anterior yaprak mide anteriorunu, kardiyayı ve abdominal özofagusu; posterior yaprak ise mide korpusunun posterior yüzünü örter (16).

Kardiya ve abdominal özofagusun posterioru ise peritonsuzdur. Kardiya ve abdominal özofagusun anteriorunu örten periton diyafragmaya bağlanarak gastrofrenik ligamenti, büyük kurvatur üzerinden dalağa ulaşan periton ise gastrosplenik ligamenti oluşturur. Transvers kolona bağlanan periton yaprağı gastrokolik ligamanı oluşturur. Transvers kolonu saran periton inferiora doğru serbest halde büyük omentumu oluşturur (16). Küçük ve büyük kurvaturdaki periton yaprakları arasındaki bağ doku içerisinde midenin damar, sinir ve lenf bezleri bulunur.



Şekil 3. Midenin anatomik yapısı (Netter Anatomi Atlası) (16)

Midenin Arteriyel Dolaşımı

Mide arteriyel dolaşım açısından zengin bir organ olup, tüm arterleri çölyak trunkustan köken alır. Çölyak trunkus üç dala ayrılır; sol gastrik, splenik ve ana hepatik arter. Midenin ana arterleri sol gastrik arter (a.gastrica sinistra), sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra), sol gastroepiploik arter (a.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiploik arter (a.gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik arterlerdir (a.gastrica breves) (Şekil 4).

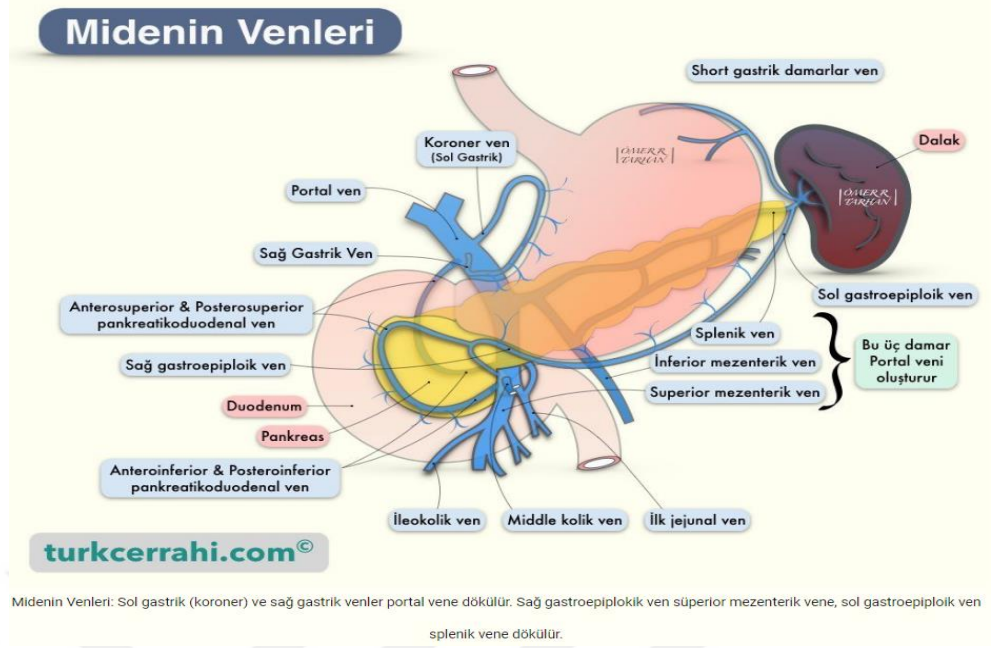
Sol gastrik arter kadavra incelemelerinin %90'ında çölyak trunkustan çıkıp kardiya hizasında mideye ulaşır burada kardioözofageal dalını verip sağ gastrik arterle anastomoz yaparken, splenik arterden (%4.5), arteria hepatica communis'ten

(%1.5) veya direkt aorttan (%2.5) da ayrılabilir. Sol gastrik arter, inferior frenik ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yaparak fundusun büyük kurvatur tarafını ve kardiyayı besler. %25 olasılıkla sol hepatik arter sol gastrik arterden dallanır (replace/aksesuar sol hepatik arter). Bu varyasyonla karşılaşıldığında diseksiyon ayrıca önem kazanır, çünkü sol gastrik arter bu varyasyonda kökten bağlanırsa karaciğer sol lob perfüzyonu bozulur, nekroz meydana gelebilir (14).

Sağ gastrik arter a. hepatica propriadan veya gastroduodenal arterden dallanır, pilora doğru seyredip küçük kurvatur boyunca süperiora uzanıp sol gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca dallara ayrılarak duodenum birinci bölümünü, midenin antero-inferior ve posterior tarafını besler.

Sağ gastroepiploik arter gastroduodenal arterin dalı olup, gastroduodenal arterden ayrıldığı yerde pilorik dalını verip büyük kurvatur boyunca uzanır ve mide anterior ve posterior yüzüne dallar verir. Sağ gastroepiploik arter sıklıkla sol gastroepiploik arterle anastomoz yapar (14).

Sol gastroepiploik arter splenik arterden dal olarak ayrılıp büyük kurvaturda soldan sağa doğru seyreder ve sağ gastroepiploik ile anastomoz yapar. Her iki gastroepiploik arter mide korpus anterior ve posteriorunu beslemektedir. Kısa gastrik arterler (aa. gastrica breves), splenik arterin dalak hilusuna girmeden önce verdiği dallar olup gastrosplenik ligament içinden mideye girerler.



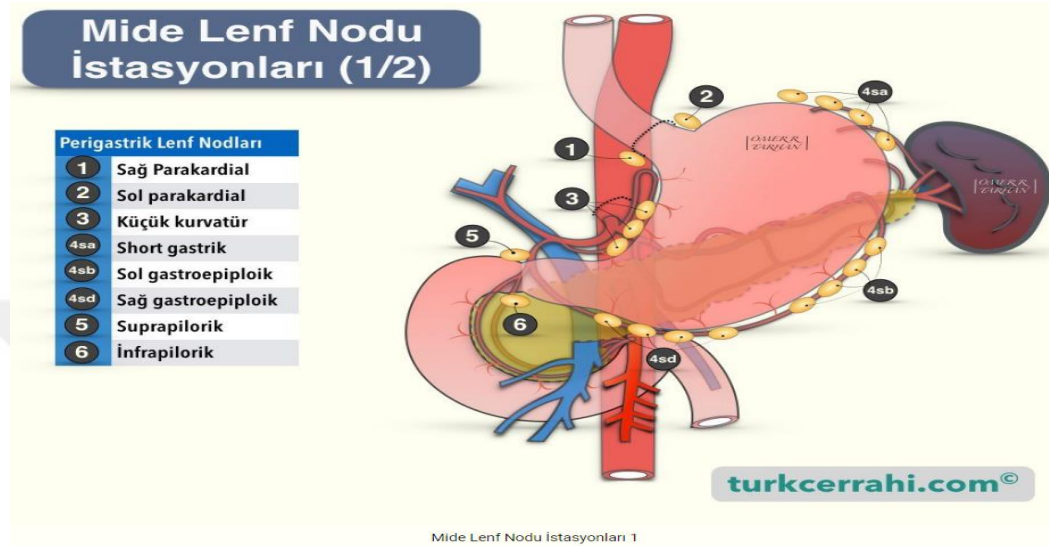
Şekil 5. Midenin venöz dolaşımı (14) (www.turkcerrahi.com)

Midenin Lenfatik Dolaşımı

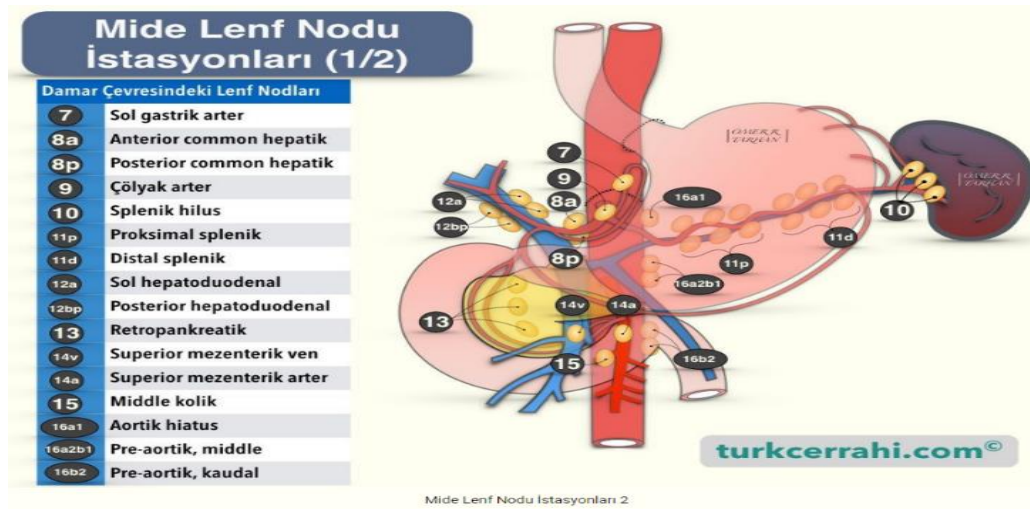
Midenin yaygın submukozal ağı nedeniyle mide kanseri hem mide duvarında tümörün lokalizasyonundan farklı bir alana direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf nodlarına metastaz yapabilir. Bu nedenle küratif tedaviler için lenf bezi bölgeleri anatomik olarak sınıflandırılıp numaralandırılmıştır ve cerrahi sırasında lenf bezi diseksiyonu bu sınıflandırmaya göre yapılmaktadır.

Mide kanserinde lenf bezi diseksiyonu için lenf düğümleri iki ana gruba ayrılmaktadır, perigastrik ve perivasküler lenf nodları. Cerrahi olarak lenf nodları; birinci grup (D1) 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 6, 7 lenf nodu istasyonlarıdır (Şekil 6-7), distal gastrektomide 2 nolu lenf nodları diseke edilmez. Proksimal gastrektomide ise D1 lenf nodu diseksiyonuna 5 ve 6 numaralı istasyonlar eklenmez. D1+ diseksiyon tanımlamasında distal gastrektomi yapılıyorsa D1'e ilave olarak 8a ve 9 numaralı istasyonlar, total gastrektomi yapılıyorsa 11p numaralı istasyon diseke edilir. D2 diseksiyon tanımlamasında ise D1+ diseksiyona ilave olarak distal gastrektomi yapılıyorsa 11p ve 12a, total gastrektomi yapılıyorsa 11d numaralı istasyon diseke edilir (17-19) (Şekil 7).

Pankreas posteriorundaki pankreatikoduodenal arterler çevresindeki lenf nodları seviye 13, mezenterik lenf bezleri seviye 14, transvers kolonu besleyen arter çevresindeki lenf bezleri seviye 15 ve uzak metastaz olarak kabul edilen paraaortik lenf nodları seviye 16 lenf nodları olarak adlandırılır (18).



Şekil 6. Perigastrik lenf nodu istasyonları (14) (www.turkcerrahi.com)

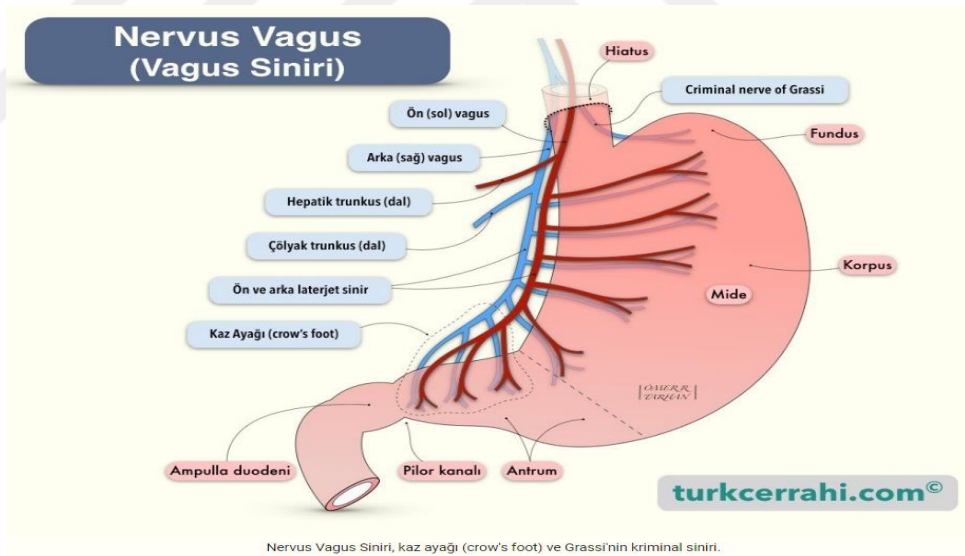


Şekil 7. Damar çevresi lenf nodu istasyonları (14) (www.turkcerrahi.com)

Midenin İnervasyonu

Midenin sinirsel uyarılması sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik inervasyon vagal sinirle, sempatik uyarılar çölyak plexus ile sağlanır. Parasempatik uyarı mide peristaltizmini ve salgısını artırırken, sempatik uyarılar mide peristaltizmini azaltır ve pilor sfinkterini gevşetirler. Torakal özofagusta ön (sol) ve arka (sağ) vaguslar özofagusa komşu seyreder, hiatustan sonra arka vagus mide arka yüzüne giden dallarla birlikte çölyak dalı ve gastrointestinal sistemin diğer organlarına giden lifler oluşturur. Ön vagus ise kardiya dalı verip hepatik dalına ayrılır ve küçük kurvatur boyunca mideye giden lifleri oluşturur (Şekil 8) (14).

Otonom sinir sisteminin en büyük sinir ağı olan çölyak plexus (pleksus solaris) mide posteriorunda abdominal aort anteriorunda adrenal bezler arasında yer alır. Mide serozasını arterlerle delerek myenterik (Auerbach) ve Meissner sinir ağlarını oluştururlar.



Şekil 8. Midenin inervasyonu (14) (www.turkcerrahi.com)

2.2. Mide Kanserinin Tarihçesi

19. yüzyılda Napoleon Bonaparte'ın ölümünden sonra yapılan otopsiyle birlikte Dr. Cruveilhier, mide ülserlerini sınıflamıştır (20). Dr. Cruveilhier daha sonra mide kanserinin anatomik tarifini, Dr. Bayle mide kanserinin klinik tablosunu

tanımlamış; Dr. Jules Emile Pean ise, mide malignitesi olduğu düşünülen hastasında ilk mide rezeksiyonunu yapmıştır. Hasta postoperatif beşinci günde ölmüştür. 6 Kasım 1880'de Ludwig R.Von Rydgier mide kanseri nedeniyle ikinci kez mide rezeksiyonu yapmış ancak bu hasta ise ameliyat gecesi ölmüştür (20).

İlk başarılı gastrektomi 22 Ocak 1881'de Dr. Theodore Billroth tarafından uygulanmıştır. Gastroduodenostomi yöntemi tercih edilen bu operasyonlarda, daha sonraki vaka serilerinde Billroth tarafından gastrojejunostomi yöntemi kullanılarak yapılmış ve bu operasyon Billroth II operasyonu olarak literatüre katılmıştır. Billroth vefatına kadar geçen 11 yıl içerisinde 257 gastrik rezeksiyon tamamlamış ve operasyonların mortalite oranı %54 olarak bildirilmiştir. Dr. Karl Schlatter ise total gastrektomiyi 1897 yılında tanımlamıştır. Hasta postoperatif dönemde iyi seyretmiş ancak beslenme ve intestinal motilite çalışmaları nedeniyle 14 ay boyunca hastanede kalmış ve tümör nüksü nedeniyle ölmüştür.

Türkiye'de Mim Kemal Öke, 1925'te prepilorik tümör için gastrektomi olgusunu yayınlamıştır. Dr. Burhanettin Toker 1930 yılında, Dr. Cafer Kankat 1937 yılında, Dr. Kazım İsmail Gürkan 1941 yılında ve Dr. Bedii Gorbon 1951 yılında mide kanserinde gastrektomi ile ilgili sonuçlarını yayınlamıştır. Dr. Allen 1951 yılında cerrahi materyallerin çoğunda proksimal sınırdaki tümör kaldığını ve bu nedenle ameliyatta proksimal cerrahi sınırın histopatolojik inceleme yapılarak tümörsüz sınıra ulaşılması gerektiğini belirtmiştir. Frozen çalışılmasının temelini oluşturan bu fikir güncel tıpta hala uygulanmaktadır.

Mide kanseri araştırmaları için ilk araştırma grubu 2001'de Japonya'da kurulmuş, yayınladıkları rehberler dünya çapında kabul edilmiş ve böylece mide kanserinde uygulanacak tedaviler konusunda ortak bir karara varılmıştır. Kanser evrelemesi konusundaki çalışmalar 20. yüzyılın 2. yarısında başlamış, 1977 yılında Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından TNM evreleme sistemi kabul edilmiştir. Düzenli aralıklarla güncellenen TNM evrelemesi en son 2022 yılı Ocak ayında yenilenmiştir (21).

20. yüzyılın son yarısında hem onkoloji alanındaki hem de radyoloji ve radyasyon onkoloji alanlarındaki gelişmeler ile mide kanseri tedavisinde multi disiplinler yaklaşımlar geliştirilmiş; mide kanserinde genel sağkalım oranı yükselmiş, aynı zamanda hastaların hayat kalitesinin artırılması ortak amaç olarak kabul edilmiştir (21). İlk kez 1984 yılında Japon gastroenterolog Tada tarafından erken evre iyi diferansiye mide kanserlerinde (T1N0) endoskopik mukozal rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Japonya ve Kore kökenli çalışmalarda minimal invaziv bir işlem olan endoskopik mukozal rezeksiyon, erken evre mide tümörlerinde cerrahi rezeksiyona eşdeğer sağkalımın yanı sıra mükemmel bir hayat kalitesi sağlamaktadır sonucuna ulaşılmıştır (22-24). Erken mide kanserlerinde minimal invaziv işlemlerde endoskopinin yanı sıra laparoskopik ve robotik cerrahi ile yapılan rezeksiyonlar ve diseksiyonlar da yer almaktadır (25).

2.3. Mide Kanserinde İnsidans ve Mortalite

Mide kanseri tüm dünyada her yıl 1 milyona yakın yeni vaka ve yılda yaklaşık 700000 ölüme sebep olmaktadır. Erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra; kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer ve endometrium kanserlerinden sonra gelmektedir (9).

Mide kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Özellikle Japonya ve Kolombiya gibi bazı ülkelerde mide kanseri sıklığı diğer ülkelere göre daha fazladır. İnsidans Japonya’da, Afrika’nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika’dan 65 kez daha fazladır (24, 26, 27). İnsidansın yüksek olduğu yerler Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya’dır. Japonya’daki son raporlara göre, H. pylori ile enfekte popülasyonda kümülatif mide kanseri insidansı erkeklerde %17 ve kadınlarda %7.7; H. pylori ile enfekte olmayan popülasyonda ise <%1 olarak tespit edilmiştir (27). Japonya’da kansere bağlı ölümlerde mide kanseri erkekler için birinci, kadınlar için ikinci sıradadır (19). Türkiye’de mide kanseri insidansı erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci kanser olup, görülme sıklığı 9.6/10.000, kadınlarda 5.7/100.000’dir. Türkiye’de erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda ise üçüncü sıradadır (sırasıyla 100.000’de 5.8 ve 3.7) (8, 23).

Cerrahi tekniklerde ve yoğun bakım koşullarındaki kaydedilen ilerlemelere rağmen son on yılda batı ülkelerinde mide kanserinin tedavi sonuçlarında anlamlı bir düzelme sağlanamamıştır. Bunun nedeni muhtemelen hastaların yarısından fazlasının lokal ileri evrede veya metastatik evrede teşhis edilmesidir (8, 23). Union for International Cancer Control (UICC) örgütü verilerine göre evre 1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %90'lara ulaşabilmekteyken, bu oran evre 3-4 tümörlerde ancak %10-30 civarındadır. Ortalama yaşam süresi küratif rezeksiyon sonrası 35-75 ay, palyatif rezeksiyon sonrası 7-11 ay, sadece eksploratif laparotomi yapıldığında yaklaşık 4 ay civarındadır (19, 28).

2.4. Mide Kanserinde Etiyoloji

Lauren sınıflandırılması ile mide kanserinin etiyolojisi ve oluşum mekanizmaları daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Dünya genelinde daha sık olan, yaşlı popülasyonda ve erkek cinsiyette daha sık gözlenen intestinal varyantın etiyolojisinde çevresel faktörlerin etkili olduğuna inanılmaktadır. Daha az görülen diffüz tip varyantın ise genç yaşta ve kadınlarda daha sık olduğu, mide proksimalinde daha sık görüldüğü ve prekanseröz bir lezyon temelinde oluşmadığı tespit edilmiştir. Bu varyantın ortaya çıkmasında genetik faktörlerin ön planda olduğu düşünülmektedir. Mide kanseri etiyolojisindeki risk faktörleri çevresel, genetik ve prekürsör lezyonlar olarak gruplanabilir (29).

2.4.1. Çevresel Faktörler

Gastrik kanser gelişimini etkileyen faktörler alt başlıklarda belirtilmiştir.

Diyet

Dünya genelinde yapılan birçok araştırma sonucunda mide kanseri açısından yüksek riskli olan bölgelerde, bireylerin karbonhidrattan zengin, proteinden fakir beslenme alışkanlıklarının olduğu tespit edilmiştir. Bu diyet alışkanlığı mide asit sekresyonunu artırıp, asit nötralizasyonuna engel olup mide mukozasında mekanik hasara neden olmaktadır (30).

Mide kanseri oluşumunda risk faktörü olduğu ispatlanan diğer bir faktör de diyetle yüksek miktarda tuz alınmasıdır. Aşırı tuzlanmış balık, tutsülenmiş et, salamura sebzeler, yiyeceklerle aşırı tuz alımı ile mide kanseri oluşumu arasında belirgin ilişki olduğu, geleneksel yöntemlerle hazırlanmış et, balık, turşu gibi besinlerin mide kanseri gelişme riskini %50-80 oranında arttırdığı gösterilmiştir (31).

Besinlerin hazırlanma şeklinin NNC formasyonu üzerinden kanser gelişmesini potansiyelize ettiği tespit edilmiştir. Mide, karaciğer ve böbrek kanseri riskini arttıran bir diğer kanserojen madde olan aflatoksin; küflenmiş kabuklu yemişlerde, küf mantarlarında, buğdaygiller ve çekirdek tohumlarında bol miktarda bulunmaktadır. Bu kanserojen madde oluşumunu engellemek için gıdaların kuru olarak saklanması ve kapalı ortamlarda depolanması gerekmektedir (31).

Mide kanseri etiyolojisindeki etkenler için Türkiye’de yapılmış olan bir vaka-kontrol çalışmasında turşu ve peynir gibi tuzlu gıdalar, soslar ve yüksek ısıda pişmiş yemeklerin fazla tüketilmesinin mide kanseri riskini arttırdığı tespit edilmiştir (31).

Helicobacter Pylori

Helicobacter pylori (HP) gram negatif mikroaerofilik spiral bir basildir. 1994 yılında HP Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından özellikle intestinal tip olmak üzere mide kanseri gelişimine neden olan karsinojenik bir mikroorganizma olarak kabul edilmiştir. HP, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Oluşan amonyak midede hücre proliferasyonunu uyarıp ve mutajen etki oluşturmaktadır. Mide kardiya bölgesi dışındaki gastrik karsinomların kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (27).

Avrupa’daki 11 ülkeyi, Amerika Birleşik Devletleri’ni (ABD) ve Japonya’yı da kapsayan uluslararası bir çalışmada HP ile enfekte nüfus ile HP enfeksiyonu tedavi edilmiş nüfus karşılaştırıldığında HP gastriti olan toplumlarda mide kanseri riski altı kat yüksek bulunmuştur (27). Türkiye kaynaklı bir çalışmada HP insidansı %81.8 olarak bulunmuştur (31).

Epstein Barr Virüs

Dünyada mide kanseri tanısı alan bireylerde %5-10 oranında EBV antikoru saptanması dikkat çekmiştir. Levine ve ark. yaptıkları bir çalışmada EBV ile mide adenokarsinomları arasında ilişkiyi araştırmış ve EBV ile enfekte olan sağlıklı kişilerin enfekte olmayanlara oranla mide kanserine yakalanma riskinin 4 kat fazla olduğunu bulmuşlardır (32).

Radyasyon Maruziyeti

Tedavi amaçlı da olsa radyasyonun kanserojen etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan bir araştırmada Hodgkin hastalığı nedeniyle radyoterapi alan insanlarda 12-14 yıl sonra mide kanseri geliştiği tespit edilmiştir (33).

Sigara

Sigara kullanımının mide kanseri etiyolojisinde rol aldığını gösteren birçok çalışma vardır, midede prostoglandin sentezini azalttığı ve mukoza bütünlüğünü bozduğu bilinmektedir. Mukoza üzerine yaptığı bu etkiyle midede gastrik ülser ve intestinal metaplaziye sebep olarak, kanser için prekürsör lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir (30).

Mesleki Maruziyet

Mide kanseri insidansı bazı iş ve meslek kollarında yüksek çıkmaktadır. Kömür, petrol, boya sanayi, metal endüstrisi, asbest ile ilgili iş gruplarında çalışanlarda karsinogene maruz kalmaya bağlı olarak mide kanseri gelişme daha yüksek tespit edilmiştir (34). Ayrıca aşçılık, marangozluk gibi toz ve yüksek sıcaklığa maruz kalınan meslek gruplarında ise diffüz tip mide kanseri gelişme riski yapılan çalışmalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (34).

Geçirilmiş Mide Cerrahisi

Benign nedenlerle yapılan mide cerrahisinden 15-20 yıl gibi bir süre sonra mide kanseri riski beş kat artmaktadır. Tersmette ve ark. 1999 yılında yaptıkları

çalışmayla geçirilmiş cerrahinin kanser riskini 1.5-3 kat arttırdığını bildirmişlerdir (35). Yine aynı çalışmada Billroth 2 (gastrojejunostomi) prosedürü uygulanan hastalarda, Billroth 1 (gastroduodenostomi) prosedürüne göre riskin daha fazla arttığı görülmüştür (35).

Alkol

2012 yılında yayınlanmış bir meta-analiz ile orta düzey alkol alımı ve mide kanseri arasında ilişki olmadığını tespit edilmiştir (36).

Obezite ve Gastroözofageal Reflü

Vücut kitle indeksinin (VKİ) artmasının bazı kanser tiplerinin oluşumunda risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (37). 9492 mide kanseri vakasını inceleyen bir meta-analizde VKİ'nin 25'ten büyük olması ile mide kanseri insidansı artışı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup bu ilişkinin doğru orantılı olduğu belirtilmiştir (38).

2.4.2. Kan Grubu ile İlişkisi

Genetik faktörlerin rolü ilk olarak kan grupları ve kronik gastrit ile yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. A kan grubuna sahip bireylerde diğer major kan gruplarına göre mide kanser insidansında yaklaşık %20'lik bir artış tespit edilmiştir. Benzer oranda pernisiyöz anemi insidansı da bu bireylerde daha fazladır. Bu ilişkinin kan grubu antijenleriyle ilişkili genler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (39).

2.4.3. Sosyoekonomik Düzey ile İlişkisi

Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde distal mide kanseri sıklığı yüksek bölgelere göre 2 kat daha fazladır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bölgelerde ise proksimal mide kanseri düşük bölgelere oranla daha sık görülür (9).

2.4.4. Genetik Faktörler

Mide kanserleri sporadik veya ailesel geçişli olabilir. Ailesel geçişli olanların genetik mutasyonları çalışmalarla daha net hale gelmiştir. CDH1'de otozomal dominant geçişli mutasyon sonucu herediter diffüz gastrik kanser gelişebilmekte, bu nedenle mutasyona sahip olan bireylere proflaktik gastrektomi önerilmektedir. Özellikle Uzakdoğu Asya'da görülen IL-10 ve IL-17 gen polimorfizmiyle E-cadherin molekülünde diferansiyasyon kayıpları, mide kanseri patogeneğinde genetik faktörleri oluşturmaktadır.

Lynch sendromu, Li fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, ailesel adenomatöz polipozis, midenin proksimal polipozisi sendromu ve ailesel intestinal tip mide kanseri sendromlarında mide kanseri kalıtsal özellik göstermektedir (30).

2.5. Midenin Prekanseroz Lezyonları

Mide polipleri

Midede hiperplastik ve adenomatöz olmak üzere iki tip polip görülmektedir. Gastrik poliplerin yaklaşık %80'i hiperplastik, %20'si ise adenomatöz poliptir (22). Hiperplastik poliplerin neoplastik olmadığı düşünülse de 1,5 cm' den büyük hiperplastik poliplerde karsinom gelişme riski mevcuttur. Mide adenomatöz poliplerinde de kolon poliplerinde olduğu gibi çapın 2 cm genişliği geçmesi karsinom riskini artırır. Eğer polipin boyutu 2 cm'den büyük ise insitu kanser riski anlamlı derecede artmaktadır (22).

Menetrier Hastalığı (Hipertrofik Gastropati)

Midenin fundusunda ve korpusunda, büyük kurvatur üzerinde dev mukozal pililer, azalmış asit sekresyonu, artmış mukus sekresyonu ve hipoalbüminemi ile karakterize çok nadir bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %10-15'inde mide kanseri geliştiği bildirilmiştir. Diffüz ve intestinal tip mide kanseri subtipleri benzer oranlarda görülmektedir (30).

Pernisiyöz Anemi

Pariyetal hücrelerdeki azalmayla birlikte görülen atrofik gastrit aklorhidriye sebep olmaktadır. Bu durum anaerobik bakterilerin kolonizasyonuna yol açar ve bakteriler gıdalardaki nitritleri karsinogenik nitrozo bileşiklerine dönüştürürler. Pernisiyöz anemi zeminde intestinal tipte kanser riski 3-5 kat artmıştır (30).

Kronik Peptik Ülser

Gastrik ülserlerin pre-kanseröz lezyonlar olduğu gösterilmiştir (30).

Kronik Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit glandüler epitelin pariyetal ve esas hücre kaybıyla seyreden progresif atrofisidir. Atrofik gastrit insidansının yüksek olduğu toplumlarda mide kanserinin de insidansı artmıştır.

Atrofide erken dönemde lamina propria fibrozisi sonucunda glandüler kayıp oluşur ve ileri dönemde metaplazik epitel gelişimine neden olur. HP enfeksiyonu sonucu oluşan atrofik gastrit genellikle antrum yerleşimlidir (30).

İntestinal Metaplazi

İntestinal fenotipte glandların görüldüğü mide mukozasındaki atrofi alanlarına intestinal metaplazi adı verilir. Metaplazik alanın genişlemesi kanser riskini daha da artırır (40).

Displazi

Mide kanseri gelişiminde son aşama olan displazi, kronik atrofik gastrit zemininde gelişir ve histopatolojik olarak iyi değerlendirilmelidir. Endoskopide saptanan lezyonların yaklaşık yarısı ülserasyon, %30'u polip, geri kalanları erozyon, plak ve skar dokusu olarak görülebilir. Hastaların büyük bir kısmında endoskopik görünüm normal olabilir.

Oluşan displazinin derecesine göre kanser riskinde %85'e kadar ulaşan artış bulunmaktadır (30). Endoskopik ve histopatolojik tanı konulan displazik lezyonların takiplerinde %40-75 oranında lezyonlarda spontan regresyon görülebilmektedir (29).

Yüksek derecede displazi tespit edilen grupta ise lezyonlar genellikle 2 cm'den büyük olup, basık-düz özellik taşımaktadır. Bu gruptaki lezyonların %25'i bir yıl içerisinde invaziv neoplaziye dönüşebilmektedir (41). Yüksek derecede displazi saptanan lezyonlara agresif yaklaşılmalı ve öncelikli olarak minimal invaziv yöntem olan endoskopik mukozal rezeksiyon denenmelidir (41).

2.6. Mide Tümörleri

Benign ve malign tümörler olarak iki grupta incelenebilir.

2.6.1. Benign Tümörler

Benign tümörler şu şekilde sınıflandırılabilir.

- Polipler
- Gastrik stromal tümörler
- Leiomyoma
- Lipoma
- Nörojenik tümörler
- Heterotopik pankreas
- Gastrik Leiomyoma
- Gastrik Lipom
- Nörojenik Tümörler
- Heterotopik Pankreas

2.6.2. Malign Tümörler

İntestinal tip karsinomlar genelde incisura angularis ve çevresinde bulunan antrum ve korpus mukozasında sınırlı ülser kitleler olarak görülürler. Kardiyaya sınırlı karsinomlar birçok noktada distal karsinomlardan farklılık gösterirler.

Distal kaynaklı tümörlerin insidansının daha da azaldığı görülmektedir. Aksine proksimal mide ve gastroözefageal bileşke tümörlerinin sıklığında bir artış söz konusudur. Kardiya yerleşimli karsinomlar distal karsinoma göre biyolojik olarak daha agresif seyreder ve daha kötü prognozludur. Proksimal tümörler lenf nodu metastazı, lenfatik damar invazyonu yapmaya ve mide serozasını aşmaya eğilimlidirler (42).

Mide malign neoplazmlarının tanımlanmasında birçok sınıflandırma yöntemi kullanılır. Lezyonlar histopatolojik olarak bu sınıflandırmalar üzerinden değerlendirilir.

2.7. Mide Kanseri Sınıflandırması

WHO sınıflaması (2019): Adenokanserler; papiller adenokarsinom, tübüler adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, zayıf koheziv karsinom, mikst tip adenokarsinomlar, adenoskuamöz, skuamöz hücreli, parietal hücreli, Paneth hücreli undifferansiye karsinomlar gibi alt gruplara ayrılmaktadır.

Lauren sınıflaması (1965): İntestinal tip, diffüz tip ve intermediyer tip olarak sınıflandırılmaktadır.

Borrmann sınıflaması (1926): Dört grupta incelenmektedir.

Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif).

Japan Gastric Cancer Association /JGCA (2011) 3. versiyon: Papiller, Tübüler, İyi-Orta-Az Diferansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Müsinöz adenokarsinomlar ve adenokarsinom dışı epitel kaynaklı olanlar (karsinoid, hepatoid, adenoskuamöz, skuamöz, undiferansiye), epitel kaynaklı olmayanlar (gastrointestinal stromal, düz kas kaynaklı, nörojenik) ve lenfomalar olarak incelenmektedir.

2.7.1. Lauren Sınıflaması

Lauren sınıflamasına göre mide kanserleri intestinal ve diffüz tip olarak iki gruba ayrılır. Mide kanserlerinin %70'i intestinal grup içindedir. Lauren sınıflamasına

göre mide kanserinin %25 kadarı hem intestinal hem de diffüz tip özelliklerini barındırır ve diffüz grup içerisinde değerlendirilir. Geniş alanda intestinal tip, bölgesel alanda diffüz görünümde olan tümörlerde ise netlik sağlanamamaktadır ve üçüncü, sınıflandırılmayan grup içerisinde değerlendirilir (40). Hem çevresel etkenler hem de genetik yatkınlık tümör oluşumunda etkilidir. Genel sağkalım diffüz tipte daha kötüdür (30).

2.7.2. WHO Sınıflaması (2019)

WHO sınıflamasına göre mide kanseri:

Adenokarsinomlar	
Tübüler adenokarsinom	Parietal hücreli adenokarsinom
Miks tip adenokarsinom	Papiller adenokarsinom
Mikropapiller karsinom	Mukoepidermoid karsinom
Müsinöz adenokarsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom
Zayıf koheziv karsinom	Hepatoid karsinom
Paneth hücreli karsinom	
Skumaöz hücreli karsinom	
Adenoskuamöz karsinom	
Undiferansiye adenokarsinom	
Gastroblastom	
Nöroendokrin tümörler	

Tablo 1. Mide adenokanseri için WHO sınıflandırması

Müsinöz Adenokarsinom

Tümör bölgesinin yarısından fazlasında hücre dışı müsin gölleri görülür. Yer yer taşlı yüzük hücresi saptanabilir. Bu hücreler baskın değildir, yüksek oranda tespit edilmez (29).

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Tümör bölgesinin yarısından fazlasında tek tek veya toplu olarak sitoplazma içi mûsin içeren tümör hücreleri bulunur. Stromada desmoplazi belirgin olarak görülür (29).

Tübüler Adenokarsinom

Tümör hücreleri genişlemiş, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklinde görülür. Buna ilaveten papiller oluşumlar da eşlik edebilir. Stromada lenfositik yayılıma eşlik eden az diferansiye ve çok köşeli kanser hücreleri tespit edilmesi durumunda medüller kanser olarak adlandırılır (29).

Midenin Nöroendokrin Tümörleri

Mukoza ve submukozaya sınırlı, benign özellik gösteren, damar invazyonu yapmayan, fonksiyonel olmayan tümörlerdir. Genellikle fundus mukozasında, kronik atrofik gastrit veya hipergastrinemiye bağlı gelişen enterokromafin benzeri (ECL) hücre kökenli tümörleridir (29, 30).

NET genelde yavaş gelişim gösterirler ve benign özellikli tümörlerdir ancak metastatik özellik gösteren malign türleri de tanımlanmıştır. Otoimmün kronik atrofik gastrit, Multipl Endokrin Neoplazi 1 (MEN1) ve Zollinger Ellison Sendromunun (ZES) bir parçası olarak gelişen tümörler genelde iyi seyirlidir. Benzer şekilde mukoza ve submukozayı aşmayan, damar invazyonu olmayan, 1 cm'in altında ve fonksiyonel olmayan tümörler iyi seyirlidir (29, 30).

Mide Lenfoması

Mide lenfoması mide kanserlerinin %5'ini oluşturur. Adenokanserlerden sonra midenin en sık görülen malignitesidir. Midede diffüz tutulum yapar. Primer gastrointestinal lenfomaların yaklaşık %45'i mide yerleşimlidir, kalan kısmı ince barsaklarda görülür. Primer mide lenfomaları B hücre kaynaklıdır ve *mucosa associated lymphoid tissue*'den (MALT) köken alır (43). Adenokanserlerden daha iyi prognoza sahiptir. HP eradikasyonu ile tümörde gerileme olduğu kanıtlanmıştır. Endoskopide kalınlaşmış mide mukozası ve hipertrofik mukozal katlantılar görülür.

MALT lenfomalarının çoğu evre I'de tespit edilir, tedavide HP eradikasyonu tek başına yeterli olabilir. Mide ile sınırlı evre I tümörlerin remisyon oranı %80'dir (43).

Midenin Mezenkimal Tümörleri

Midenin mezenkimal hücreli tümörleri genelde 60 ile 80 yaş arasında, her iki cinsiyette eşit oranda tespit edilir. Prognozda en önemli faktörler tümör çapı ve mitoz sayısıdır. 5 cm altındaki tümörlerde metastaz nadir görülürken, 10 cm'in üzerindeki tümörlerde metastaz sık olarak gözlemlenir (44).

2.8. Mide Kanserinin Kliniği

Mide kanserinin kliniğinde genellikle non-spesifik semptomlar olduğundan birçok hasta ileri evrede tanı alır. Hastaların çoğunun belirtileri arasında kilo kaybı (%22-61), iştahsızlık (%5-40), halsizlik, yorgunluk, epigastrik ağrı (%62-91), yemeklerden sonra olan belli belirsiz bir şişkinlik ile şiddetli ve sürekli ağrı arasında değişen sinsi bir üst abdominal rahatsızlık şikayeti vardır. Ayrıca mide yanması, bulantı, kusma (%6-40) ve buna benzer semptomlar görülebilir ve bu semptomların hiçbirisi mide kanserine özel değildir. Bununla birlikte %4-17 hasta da asemptomatiktir (45, 46). Kilo kaybı sık görülen bir belirtidir ve klinik olarak önemlidir (46).

Özofagogastrik bileşke ya da mide proksimal bölgedeki kitlelerde yutma güçlüğü görülebilir. Erken doyma ve bulantı semptomlarına sık rastlanır (46). Mide distalinde yerleşik kitlelerde veya metastatik kanserlerde mide çıkışında tıkanıklıklar görülebilir. Mikroskopik düzeyde saptanabilen gastrointestinal kanamalar da sık görülmektedir ancak hastaların %20'sinde melena, hematemez gibi gastrointestinal kanama bulguları görülebilir (46).

Rektovezikal boşluğa tümöral ekilime bağlı Blumer's shelf (cul de sac), overlere ekilime bağlı Krukenberg's tumor, periumblikal metastaza bağlı Sister Mary Joseph nodülü, ayrıca lenfatik yayılımına bağlı sol supraklaviküler Virchow nodülü ve sol aksiller Irish nodülü saptanabilir.

Laboratuvar bulguları olarak ise hemoglobin düşüklüğü, demir ve B12 eksikliği, karaciğer enzim artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, aklorhidri/hipoklorhidri, Karsinoembriyjenik antijen (CEA), Karbonhidrat antijeni (CA) 72-4 ve CA 19-9 tümör marker değerlerinde yükselme tespit edilebilir (47).

2.9. Tanı Yöntemleri

Mide kanser tanısında kullanılan yöntemler alt başlıklarda incelenecektir.

2.9.1. Endoskopi

Gastroskopi, mide kanseri tanısında en önemli yöntemdir. Lezyon tespit edilmesi durumunda biyopsi alınarak patolojik inceleme yapılır. Biyopsi %80-85 oranında doğru sonuç vermektedir. Fırçalama yöntemiyle doğruluk oranı %95'lere kadar çıkmaktadır (41, 48). Biyopsi sayısı arttıkça doğruluk oranı %98'e kadar yükselmekte, 1-2 biyopsi ile tanı oranı %50 iken 6-7 adet biyopsi ile %100'e yakın tanı koyulabilmektedir (23, 24, 41, 48).

Uzak doğuda ve Japonya'da endoskopi tarama yöntemi olarak kullanılmakta ve bu sayede mide kanseri vakalarının %35-50'si erken evrede tespit edilmektedir. Batı ülkelerindeki hastalarda ise mide kanseri daha ileri evrelerde tespit edilebilmektedir (49). Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile 3 mm'den büyük perigastrik lenf nodları tespit edilebilmekte ve tümörün invazyon derinliği tam olarak belirlenebilmektedir. Tümörün invazyonunun derinliği evre ve prognozla ilişkilidir. EUS'un tümör ve fibrotik doku ayrımını net yapamaması önemli dezavantajıdır (50).

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) mide kanser tanılı hastalarda kitlenin lokalizasyonunu belirlenmesi ve radyolojik evrelemesinin yapılmasında kullanılmaktadır. Bu inceleme mideye oral kontrast verilerek yapıldığında tümörün mide duvarındaki infiltrasyonu, mide ülseri ve hepatik metastazları gösterir. İncelemenin yeterli olabilmesi için intravenöz kontrast madde verilmesi gerekir (51).

Yan ve ark. 2009 yılında Çin’ de 790 hasta üzerinden yaptığı çalışmada T evresi için doğruluk oranı %74 (T1 %46, T2 %53, T3 %86 ve T4 %86), N evresi için doğruluk oranı %75 (N0 %76, N1 %69 ve N2 %80) olarak tespit edilmiştir. Lenf nodu metastazının saptanmasında sensitivite %86, spesifite %76, doğruluk oranları %82 olarak bulunmuştur (51).

Bilgisayarlı tomografide metastaz saptanmayan olguların %20’sine kadar olan bir kesimde operasyon esnasında metastaz bulgusuna rastlanabilmektedir. Metastaz açısından şüphede kalınan hastalarda diagnostik laparoskopi çoğu merkezde evreleme amacıyla kullanılmaktadır (50, 51).

2.9.3. Laparoskopi

BT’nin yetersiz kaldığı durumlarda laparoskopi evrelemeye yardımcı olabilir. Laparoskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve karaciğer gözlemlenir. Periton sıvısının analizi yapılabilir. Bu yüzden bazı ekoller laparoskopik peritoneal lavajın analiz edilmesini önermektedir. Yapılan pek çok çalışmada, peritoneal sitoloji sonucu pozitif olan hastaların prognozunun metastatik hastalarla benzer olduğu (3-9 ay) saptanmıştır (48, 50).

2.9.4. Manyetik Rezonans

Manyetik Rezonansın (MR) mide kanseri evrelemesinde kullanımı sınırlı olup BT incelemesi yapılamayan hamilelerde, iyotlu kontrast madde hipersensitivitesi olan vakalarda kullanılabilir. Karaciğer metastazını saptamada tomografiye göre daha duyarlıdır (52).

2.9.5. Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntülemesinin gastrointestinal kanserlerin değerlendirilmesinde kullanımı giderek artmaktadır. Bu incelemede hastalara Floro-2 Deoksi Glukoz (FDG) maddesi verilerek bu maddenin tutulumuna bakılır. Mide kanserlerinin yaklaşık yarısı FDG negatiftir (51). Özellikle taşlı yüzük hücreli alt tipinde FDG tutulumu olmamaktadır. Abdomen dışındaki metastazları

gösterebilmesi en önemli avantajıdır. Ancak pahalı bir yöntem olması kullanımını sınırlamaktadır. Buna ek olarak diğer evreleme yöntemlerinden üstünlüğü kanıtlanmamıştır (37, 50).

2.9.6. Tümör Belirteçleri

Karsinoembriyogenik antijen (CEA) serum düzeyleri mide kanserli hastalarda yüksek saptanabilmektedir. Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) mide kanserinde %42 duyarlılığa ve %58 negatif prediktif değere sahiptir. Bu iki parametre tanısal değer sahip olmayıp tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Chen ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında karbonhidrat antijeni 72-4 (CA 72-4)'ün mide kanserinin tespitinde en yüksek doğruluğa sahip tümör belirteci olduğu bildirilmiştir (47).

2.9.7. Patoloji

Mide kanserli hastaların çoğunda K-ras protoonkogen ve tümör growth factor belirteçlerinin anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir. İleri evre, derin invazyon, lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkilidir. P53 tümör supresör gen mutasyonu da mide kanser vakalarında yüksek oranda saptanmaktadır (30).

Mide kanseri çoğunlukla distal midede tespit edilse de son yıllarda proksimal mide kanser sayılarında artış vardır. Proksimal mide kanseri daha ileri yaşta ve çoğunlukla diffüz tipte olmakta, linitis plastica şeklinde görülmektedir. Mide kanserinde evreleme TNM sınıflaması ile olup, hastalık durumu değerlendirilmesi ve prognoz tayini yapılabilir (21).

2.10. Tarama

Mide kanseri açısından Japonya gibi yüksek riskli popülasyonlarda kanserin erken tanısı ve tam kür sağlanması için tarama programları yapılmaktadır (26). Erken evre mide kanserleri asemptomatiktir ancak ileri evrelerde klinik belirti vermeye başlarlar. Mide kanseri insidansı 40 yaşından sonra artmaktadır. Japonya, Kore gibi yüksek riskli bölgelerde 40 yaş üstünde tarama önerilmektedir (26). Ülkemizde mide

kanseri en sık 55-57 yaş gruplarında görüldüğünden 45 yaşında tarama yapılması önerilmektedir (8, 37).

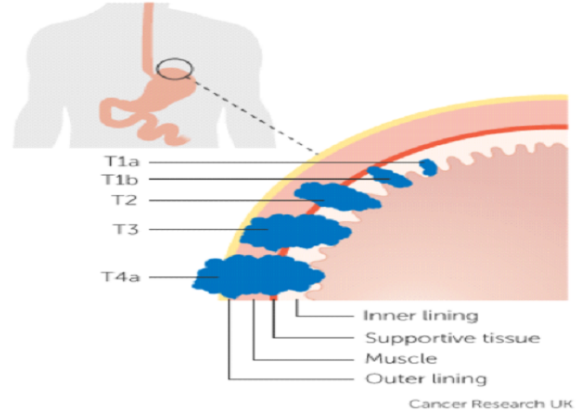
2.11. Evreleme

Mide kanserinde klinik evreleme için kullanılan sistemler alt başlıklarda incelenecektir.

2.11.1. TNM Evreleme Sistemi

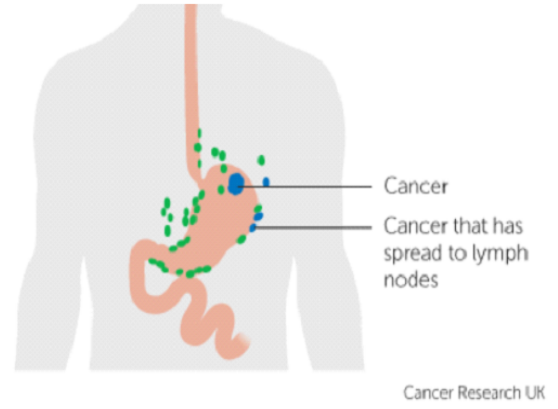
TNM evreleme sistemi ilk olarak 2002 yılında tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştır. 2019 yılında güncelleme yapılmıştır. Bu sisteme göre, T; tümör invazyon derinliğini (Şekil 9), N; lenf nodu tutulumunu (Şekil 10), M; ise metastazı (Şekil 11) göstermektedir. TNM evrelemesi kullanılarak yapılan araştırmaların sonucunda tutulan lenf nodu sayısı ve sağkalımın ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (48).

T1a	Mukozaya sınırlı tümör
T1b	Mukozayı aşmış ancak submukozaya sınırlı tümör
T2	Mide kas tabakasını invaze eden kitle
T3	Mide kas tabakasını aşmış, serozaya penetrasyon yapan kitle
T4a	Mide serozasını aşmış ancak herhangi bir organ invazyonu olmayan kitle
T4b	Mide serozasını aşmış ve çevre organlara invazyon yapmış kitle



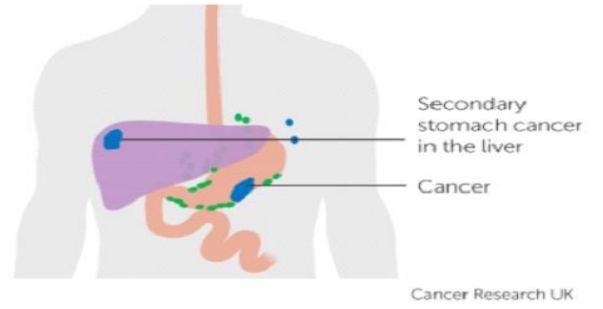
Şekil 9. TNM sınıflandırması T Kategorisi (21)

N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Mide komşuluğunda 1 veya 2 adet metastatik lenf nodu
N2	Komşu 3-6 adet lenf nodunda metastaz varlığı
N3a	Komşu 7-15 adet lenf nodunda metastaz varlığı
N3b	Komşu 16 veya daha fazla sayıda lenf nodunda metastaz varlığı



Şekil 10. TNM sınıflandırması N Kategorisi (21)

M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var



Şekil 11. TNM sınıflandırması M Kategorisi (21)

2.11.2. Japon Eveleme Sistemi

Mide karsinomu için Japonlar tarafından 1998 yılında kullanılmaya başlanan sınıflama, TNM evreleme sistemine göre daha ayrıntılıdır. Klinik, cerrahi ve patoloji özellikleri açısından ayrıntılı değerlendirme yapılır. Japon evreleme sistemi ve TNM evreleme sistemi arasında benzerlikler mevcuttur. Farklı olarak Japon evreleme sisteminde lenf nodu tutulumu değerlendirilmesinde primer tümörün anatomik konumuna bağlı olarak 16 lenf istasyonu mevcuttur (53) (Tablo 2).

	N0	N1	N2	N3
T1a (M), T1b (SM)	IA	IB	IIA	IIB
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a (SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b (SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1 (T veya N önemsiz)	IV			

Tablo 2. JGCA evreleme tablosu (53)

2.11.3. Mide Kanserlerinde Erken Evre ve İleri Evre

Erken mide kanseri, tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza ve/veya submukozaya sınırlı kanser olarak tanımlanır (21). Genellikle boyutları küçüktür. Lenfatik metastaz mukozayı aşmamış tümörlerde %5 civarında, submukozal tutulum gösteren tümörlerde %10-20 civarındadır. Japonya’ da mide malignitelerinin yarısından fazlasını erken evre mide kanserleri oluşturmaktadır. Avrupa’da bu oran çok düşüktür. Erken evre kanserlerde 5 yıllık sağkalım yaklaşık %90’dır (49).

2.12. Mide Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri

Mide kanser cerrahisinde uygulanabilen tedavi yöntemleri alt başlıklarda incelenmiştir.

2.12.1. Cerrahi Tedavi

Mide kanserlerinde potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Komplet rezeksiyon önerilmektedir ancak hangi cerrahi yöntemin (subtotal veya total gastrektomiye eklenen geniş lenfadenektomi) uygulanacağına iyi karar verilmelidir.

Cerrahide amaç tümörsüz dokuya ulaşmaktır (R0 rezeksiyon). Ancak hastaların yaklaşık yarısında R0 rezeksiyonda başarılı olunabilmektedir (7, 54).

Rezeksiyon sınıflamasının tanımı:

R0: Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonudur.

R1: İnkomplet rezeksiyon, mikroskopik olarak reziduel hastalık kalmasıdır.

R2: İnkomplet rezeksiyon, makroskopik olarak reziduel hastalık kalmasıdır.

Distal mide tümörlerinde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ve total gastrektomide sağkalımda benzer sonuçlar olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası morbidite daha azdır (55). Proksimal kanserlerde proksimal gastrektomi veya total gastrektominin önerilir. Operasyon öncesinde tercihen bilgisayarlı tomografi ile radyolojik evreleme yapılmalıdır. Tümörün proksimal ve distalinden en az 4 cm uzaklıkta sağlam cerrahi sınırlar sağlanacak şekilde rezeksiyon önerilmektedir (19). Kılavuzlarda, T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önerilmektedir. T4 tümörler ek olarak en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi rutinde önerilmemektedir (56).

Peritoneal tutulum, uzak metastaz ve lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) durumunda kitle anrezektabl kabul edilebilir. Anrezektabl kitlelerde acil cerrahi müdahale (kanama, perforasyon, obstrüksiyon) gerektirecek durum varsa palyatif cerrahi önerilir. Palyatif rezeksiyon operasyonunda lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir ve morbiditenin artmasına neden olabilir. Obstrüktif bulguların olması durumunda mideye gastrojejunostomi ile gastrik bypass uygulanabilir (19, 28).

Operasyonda bölgesel lenf istasyonlarını içerecek şekilde diseksiyon yapılmalıdır. Retrospektif bir çalışmaya göre lokal ileri mide kanserlerinde genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerinde olumlu etkileri vardır. Uzak doğu ekollerinde total gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu standart tedavidir (19).

Subtotal gastrektomide midenin yaklaşık %80'inin rezeksiyonu ve sağlam cerrahi sınır sağlanması gereklidir. Küçük kurvatur rezeksiyonlarında cerrahi sınır kardiyanın yaklaşık 2 cm altında olmalıdır. Rezidüel fundus majör olarak dalak

hilusundan gelen kısa gastrik arterlerden beslenir. Subtotal gastrektomi sadece distal tümörlerde uygulanabilir ve rezeksiyonun distal sınırı pilordan mümkün olduğunca uzakta olmalıdır (17, 19).



Şekil 12. Distal gastrektomi spesmen diseksiyonu (KTÜ Üst Gis Cerrahisi Arşivi)

2.12.2. Endoskopik Tedaviler

Güncel kullanılan endoskopik tedavi yöntemleri alt başlıklarda incelenecektir.

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD) erken evre mide kanserlerinde cerrahiye alternatif olabilir. EMR deneyimi erken evre kanserlerinin rutin tarama programlarıyla sıklıkla tespit edildiği uzak doğu ülkelerinde yüksektir (25). EMR'nin endikasyonları karsinoma in situ (Tis), T1a iyi veya orta derece diferansiye ve mukozaya sınırlı lezyonlar, ülser olmayan lezyonlar, lenf nodu tutulumu olmaması ve lenfovasküler invazyon olmamasıdır (57).

Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)

Erken mide kanserlerinde ESD ile en blok eksizyon yapılması EMR'ye göre kür açısından daha etkilidir (24). Endoskopik yöntemlerde uygun hasta seçimi önemlidir. Erken evre mide kanserinde lenf nodu metastazı riskini artıran durumlarda endoskopik yöntemler uygun değildir.

Endoskopik Palyatif Yaklaşımlar

Palyatif endoskopik yöntemler de mevcuttur. Tümöral kanamalara endoskopik ablasyon, obstruksiyonlarda stent uygulamasıyla pasajın açılması, proksimal kitlelere bağlı beslenememe durumlarında beslenmenin sağlanabilmesi için endoskopik perkutan enterogastrostomi tüpü örnek olarak verilebilir (8).

2.12.3. Radyoterapi

Mide kanser olgularında postoperatif ve preoperatif dönemlerde kullanılabilir.

Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Gastrointestinal sistem çalışma grubu (GITSG) tarafınca anrezektabl kitlesi olan hastalarda yapılan çalışmada kombine tedavi tek başına yapılan radyoterapi (RT) veya kemoterapi (KT) yöntemlerine göre daha üstün olarak tespit edilmiştir (58). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada preoperatif RT kullanılarak %79'a varan yüksek rezeksiyon oranı sağlanabildiği bildirilmiştir (58).

2.12.4. Kemoterapi

İleri evre mide kanserlerinde prognozun iyileştirilmesi ve operasyon sonrası mikrometastazların önlenmesi için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan KT rejiminden bağımsız olarak kemoterapinin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gözlemlenmiştir. KT rejimlerinde en sık kullanılan 5-fluorourasil (5- FU) ajanıdır (59). Tek ajanlarla yapılan monoterapi ile %15-20 civarında yanıt elde edilebilmektedir. 5-FU en yaygın kullanılan ajandır ve %20'lik bir yanıt oranı tespit edilmiştir. Tek ajanlarla nadiren tam yanıt sağlanır ve parsiyel regresyonlar görece olarak daha kısadır (59).

Ülkemizde en sık kullanılan kemoterapi kombinasyon rejimleri 5-FU-sisplatin, ECF ve DCF rejimleridir (8).

Mide kanser hastalarında nükslerin yaklaşık yarısı mide lokalizasyonunda veya çevresindeki lenf nodlarında görülmektedir. Bu nedenle mide kanserlerinde intraperitoneal kemoterapi (İPK) tedavi modalitesi araştırılmaktadır.

2.13. Mide Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler

Prognoz üzerine etkili faktörler hasta, tümör ve tedavi ilişkili faktörler olarak incelenmiştir.

2.13.1. Hasta İlişkili Faktörler

Hasta ilişkili faktörler yaş, cinsiyet, obezite, kan gurubu ve laboratuvar parametreleri olmak üzere gruplandırılmıştır.

Yaş

Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda görülür ve genellikle 60 yaş üzerinde pik yapar. Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç yaş ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, dolayısıyla yaş prognostik bir faktör olarak değerlendirilmemiştir (60).

Cinsiyet

Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza net etkisi olduğu tespit edilememiştir (61).

Obezite

Obez kişilerdeki karsinogenik etkinin mekanizması net değildir. Yapılan bir meta analizde VKİ değerinin 25 ve üzerinde olması şeklinde tanımlanan fazla vücut ağırlığının mide kanseri görülme riskini artırdığı belirtilmiştir (38).

Kan grubu

A kan grubu bireylerde mide kanseri sıklığı diğer kan grubuna sahip bireylere göre daha fazla görülmektedir. 5-yıllık sağkalım A kan grubuna sahip hastalarda %19 civarındadır ve 0 kan grubuna sahip hastalara göre daha iyidir (39).

Laboratuvar parametreleri

Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olması postoperatif iyileşme sürecini etkileyeceğinden prognozu olumsuz yönde değiştirebilir. Ayrıca hastanın genel durumu ve ek hastalıkları da bağımsız risk faktörüdür. Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin prognoz üzerine etkisi tespit edilememiştir (61).

2.13.2. Tümör İlişkili Faktörler

Mide kanserlerinde prognozu belirleyen faktörlerden tümör ile ilişkili olanlar alt başlıklarda belirtilmiştir.

Makroskopik tip

Ülserler ağrı ve kanamaya gibi semptomlar nedeniyle erken tanı alabilir, bu durum iyi prognoz ile ilişkilendirilebilir. Ülseratif kanserlerde prognoz daha iyi, infiltratif tip kanserlerde ise prognoz daha kötü seyretmektedir (61).

Tümörün büyüklüğü

Küçük olan tümörler genellikle büyük tümörlere göre daha iyi prognozludur. Büyük tümörlerde daha derin invazyon görülebilmekte, bu da prognozun kötü olmasına neden olabilmektedir. Retrospektif bir çalışmada tümör büyüklüğünün

prognoz ile ilişkisi incelenmiş, tek değişkenli analizde tümör çapı anlamlı bir belirteç olarak bulunmuşken, çok değişkenli analizde fark tespit edilememiştir (62).

Tümör lokalizasyonu

Proksimal tümörler çoğunlukla ileri evrededir ve distal tümörlere göre daha kötü prognozludur. Proksimal tümörler genellikle kötü diferansiyedir, mediastinal ve periözefageal lenf nodu tutulumu yapabilirler ve bu nedenle ileri evrede tanı alırlar. Postoperatif mortalite ve morbidite proksimal tümörlerde distal tümörlere oranla daha fazladır. Antrum tümörlerinde obstrüksiyon kliniğine bağlı erken teşhis iyi prognoz belirteçidir (63).

Evre

Evre prognoz tayininde en önemli etkidir. İnvazyon derinleştikçe metastaz riski artmaktadır. Tümörün invaziv davranışı tümörün yapısı ile direkt ilişkilidir. Evre IV mide kanserinde 5-yıllık sağkalım %20'nin altında olmakta, hastalar tanı anında genellikle evre III veya IV olduğundan dolayı radikal cerrahi şansını yitirmektedir. 5-yıllık sağkalım evre IA'da %90, evre IB'de % 80, evre II'de % 65, evre IIIA'da % 50, evre IIIB'de % 30 ve evre IV de % 5 civarındadır (61).

Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi

Lauren sınıflamasına göre intestinal tip kanserler diffüz kanserlere göre daha iyi prognozludur ve iyi diferansiye tümörler az diferansiye tümörlerle karşılaştırıldığında daha iyi prognozludur (40).

Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf nodlarının bölgesi ve lenf nodu sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağkalımı belirgin şekilde etkiler. 5-yıllık sağkalım lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ortalama %50 iken, lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %10 civarındadır (61).

Perinöral invazyon

Seroza invazyonu olmayan hastalarda perinöral invazyon olmamasının perinöral invazyon olması durumuna göre anlamlı derecede daha iyi prognoz göstergesi olduğu tespit edilmiştir (29).

2.13.3. Tedavi İlişkili Faktörler

Mide kanser cerrahisinde prognozu belirleyen tedavi ilişkili faktörler alt başlıklarda incelenecektir.

Cerrahi

Mide kanserlerinde hastalar genellikle ileri evre olduklarında tespit edildiğinden küratif cerrahi ihtimali azalmaktadır. İleri evre kanserlerde palyatif cerrahi, bypass gibi cerrahi yöntemler uygulanabilir. Erken mide kanserlerinde endoskopik mukozal rezeksiyon yöntemi başarıyla uygulanmaktadır (23). R0 rezeksiyon (küratif rezeksiyon) prognoz üzerine en etkili faktörlerden biridir. Küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişirken, küratif olmayan rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi uygulanan olgularda beklenen ortalama yaşam süresi 3-5 aydır (55).

Lenfadenektomi

Ameliyat yapılan merkez ve cerrah deneyimi beklenen sağkalım üzerine olumlu etkilidir. D2 lenf nodu diseksiyonunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir (17, 54, 64).

2.14. Mide Kanserlerinde Metastaz

Mide kanserleri hematojen, lenfojen, peritoneal ve direkt invazyon olarak metastaz yapabilirler (46).

2.15. Kanser Cerrahisinde Özelleşme

Özelleşme bir konu üzerine yeterli ve etkin bilgi birikimine sahip olunmasıdır. Günümüzde tıp dünyasında özelleşme ise bir hastalık üzerinde yetkin bilgi sahibi olunması olarak tanımlanmış ve son yıllarda özelleşme konusunun yararı üzerinde durulmaya başlanmıştır. Başlangıçta branşlaşma olarak tanımlanmış bu durum yıllar içerisinde dahili ve cerrahi bölümlerin yan dallara ayrılmasına evrilmiştir. Genel cerrahide bu alanlar travmatoloji, meme-endokrin cerrahisi ve gastrointestinal sistem cerrahisi gibi yan dalların oluşmasını sağlamıştır. Bu branşlaşma hastalıklara farklı bir bakış açısı ve yaklaşım getirmiş ve hastalıkların yönetiminde daha efektif olunmasını sağlamıştır. Son yıllarda ise bu branşlar içerisinde hastalıklar ve organ sistemleri üzerine özelleşme yaklaşımı gelişmiştir. Pankreas cerrahisi, kolorektal cerrahi, mide cerrahisi, meme cerrahisi, over cerrahisi gibi birçok organ üzerine özelleşme yaygınlaşmıştır.

Kanser cerrahisinde özelleşmeyle hastalıkların ve hastaların tanı, tedavi ve takip süreci standartize edilmiş, tanıdan tedaviye kadar geçen süreç efektif yönetilerek tedavi uyumu ve başarısı artırılmıştır. Operasyonların şematize edilmiş olması ve belli standartları sağlaması postoperatif kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite sonuçlarında iyileşme sağlamıştır. Cerrahi sonrası takip planının standartize edilmiş olması hastanın takip ve cerrahi sonrası tedavi sürecine uyumunu kolaylaştırmış, dolayısıyla hastalıksız sağkalım oranlarını artırmış ve nüks oranlarında azalmayı sağlamıştır (1-7).

Ovaryen kanserler üzerine yapılan bir çalışmada jinekolojik onkologlar tarafınca operasyon yapılan hastalarda, jinekologlar ve genel cerrahlara oranla daha agresif ancak kılavuzlara uygun cerrahi yapıldığı, bu nedenle hastalıksız sağkalım ve sağkalımın jinekolojik onkolog grubunda daha iyi olduğu tespit edilmiştir (6). Ayrıca özelleşmiş cerrahlar tarafınca daha çok lenf nodu diseksiyonu yapıldığı ve daha ileri evre hastaların başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir (11).

Pankreatik kansere yönelik yapılan çalışmalarda cerrah ve hastanenin hasta volüm sayısının artmasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Hastanede opere edilen hasta sayısındaki artış için ölüm oranında %1 düşüş tespit edilmiştir (2, 65).

Kolorektal kanserler için birçok çalışma mevcuttur. Özelleşmiş cerrahlar ile özelleşmemiş cerrahların karşılaştırılması yapılan çalışmalarda özelleşmiş cerrahların tedavi ettiği hastalarda anlamlı derecede daha yüksek oranda sağkalım olduğu tespit edilmiştir (66, 67). 30 günlük mortalite özelleşmiş cerrahlar için %6.4, diğer cerrahlar için %10,2 olarak tespit edilmiştir. 5 yıllık hastalıksız sağkalım kolon kanseri için özelleşmiş cerrahlarda %89.8; genel cerrahlarda %83,2 düzeyinde bulunmuştur. Rektal kanser için bu oranlar sırasıyla %90.5'e karşılık %82.6 olarak gözlemlenmiştir (3).

Meme kanseri cerrahisinde ise meme cerrahlarının ameliyat ettiği hastalarda genel sağkalımın %83.8'e karşılık olarak genel cerrahlarda %75.6, hastalıksız sağkalımın ise %80.7'ye karşılık %72 olduğu bildirilmiştir. Meme cerrahları meme koruyucu cerrahiyi daha sık uygulamış, hastalarda daha sık radyoterapi kullanılmış ve meme cerrahlarının hastaları sistemik tedaviye başlama ve devam etme konusunda daha uyumlu olarak gözlemlenmiştir (5).

Özefageal kanser için cerrahın yıllık vaka sayısında her on birimlik artışla birlikte postoperatif mortalitede %40'lık, postoperatif ölümden ise %8'lik bir düşüş gözlemlenmiştir. Yüksek hasta volümlü cerrahların hastalarının preoperatif dönemde daha iyi incelendiği ve daha uygun tedavi aldığı tespit edilmiştir (2).

Mide kanseri en sık görülen malign kanserlerden biridir (8, 9). Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hastalar geç tanı alabilmekte ve mide kanserinin biyolojisi nedeniyle hala kötü prognoz görülebilmektedir. Uygun tedavi edilen hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranları %20-30 civarındadır (10). Cerrahi tekniklerde sağlanan gelişmeler ve hastalık yönetiminin iyileştirilmesiyle birlikte hastalığın klinik sonuçlarında düzelme olmuş ve mortalitede azalma sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda mide cerrahı tanımlaması oluşturulmuş ve mortalitenin cerrahın hasta volümünün artışıyla orantılı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (4, 7, 12, 13).

Mide kanseri cerrahisinde çoğunlukla cerrah hasta sayısı ve hastane hasta sayısı çalışmaları vardır. CRITICS çalışmasında hastane volümü üzerine yapılan post-hoc analizde yüksek volümlü hastanelerde düşük volümlü hastanelere göre sağkalımda %13.1 artış sağlandığı görülmüştür (49). Yüksek volümlü hastane tanımı olarak yıllık rezeksiyon sayısı ≥ 21 sayısı belirlenmiştir (4). Ayrıca yüksek volümlü

hastanelerde yıllık vaka sayısı arttıkça mortalitede azalma olduğu tespit edilmiş, başka bir çalışmada ise orta ve yüksek volümlü hastanelerin mortalite oranlarının düşük volümlü hastanelere göre daha iyi olduğu görülmüştür (68).

Mide kanseri cerrahisindeki çalışmaların çoğunluğu hastane volümü ve cerrah volümü üzerine yoğunlaşmıştır. Cerrah volümüyle ilgili birçok çalışma bulunurken, özelleşmesi üzerine Japonya merkezli bahsedilen çalışma dışında veri bulunmamaktadır (7). Liang et. al yaptıkları çalışmada “spesiyalize cerrah” tanımlamasını standartize etmişler ve arandıkları özellikleri şu şekilde belirtmişlerdir: cerrahın mide kanseri ile ilgilenen bir birimde çalışıyor olması, Japonya’da gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu üzerine eğitim almış olması, yıllık yaptığı gastrik kanser cerrahisi sayısının 50 üzerinde olması ve D2 lenf nodu diseksiyonu tecrübesinin olduğunu intraoperatif fotoğraflarla kanıtlaması (7).

Çalışmamızda hastaları spesiyalize grup hastaları ve non-spesiyalize grup hastaları olarak gruplandırdık. Spesiyalize grup cerrahlarının tanımlanmasında Japonya veya Kore’de gastrik kanser merkezlerinde eğitim almış olmak, yıllık gastrik kanser cerrahisi sayısının 21 ve üzeri olması, çalışma sürecinde primer gastrik kanser cerrahisi yapmak ve kendini gastrik kanser cerrahisi olarak bildirmek kriterlerini kullandık. Spesiyalizasyonun 30 günlük mortalite, 90 günlük mortalite, hastanede kalış süresi, komplikasyon oranları ve sağkalım üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

3. MATERYAL VE METOD

Materyal ve metod incelemesi çalışma planı ve istatistiksel analiz alt başlıklarında incelenmiştir.

3.1. Çalışma Planı

Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı ve protokolü 08.08.2021 tarihinde oluşturuldu. Tez protokolü hazırlandıktan sonra öncelikli olarak akademik kurula tezin uygunluğu için başvuruldu. 28.10.2021 tarihli 77235568 sayılı akademik kurul uygunluk kararı alındıktan sonra başhekimliğe veri kullanım izni için başvuruldu. 09.11.2021 tarihli 2021-25322 EBYS Kurum kayıt numaralı başhekimlik izni sonrasında etik kurul başvurusu yapıldı. 03.02.2022 tarihli 2022/12 protokol numaralı etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma ClicalTrials veri tabanına kaydedildi (NCT05280665). Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesinde yürütüldü.

Ocak 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'ne başvurmuş ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme için değerlendirme kriterleri:

- Mide adenokanser tanısı almış olmak
- Klinik evre I-III mide kanseri hastaları
- Küratif amaçlı cerrahi tedavi uygulanan hastalar (Klinik M0 olan ve elektif cerrahi yapılan hastalar)

Çalışma dışı bırakılan hastalar:

- 18 yaşından küçük olmak
- Acil cerrahi tedavi uygulanan
- Rezeksiyon yapılmayan
- Palyatif amaçlı gastrektomi uygulanan
- Eş zamanlı ikinci primer malignitesi olan
- Torakotomi gerektiren

Primer sonlanım noktası olarak 30 günlük mortalite belirlendi. Sekonder sonlanım noktaları olarak ise 90 günlük mortalite, komplikasyon oranları, hastanede kalış süresi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kullanım oranları, operatif yaklaşım (total/subtotal gastrektomi, D1/D2 lenf nodu diseksiyonu), patolojik veriler (total lenf nodu, metastatik lenf nodu, proksimal marjin, patolojik evreleme), genel sağkalım verileri incelendi.

Otuz günlük mortalite; 30 gün içinde veya hasta taburcu olmadıysa hastanede kaldığı süre içerisinde görülen mortalite olarak tanımlandı. 90 günlük mortalite ise 90 gün içinde görülen mortalite olarak belirlendi. Komplikasyon oranları hastanede kaldığı süreç içerisinde görülen komplikasyonlar üzerinden değerlendirildi (Clavien-Dindo sınıflaması). Operatif yaklaşım; uygulanan cerrahi prosedürü, hastanede kalış süresi ve hastanın yatışından taburculuğuna kadar geçen süreyi tanımlamaktadır.

Veriler kategorize edilerek incelendi.

Hasta ile ilgili veriler: Yaş, cinsiyet, komorbidite, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru, geçirilmiş cerrahi ve daha önce kanser tanısı olup olmadığı.

Operasyon öncesi veriler: Hastanın radyolojik evrelemesi, endoskopik incelemesi, patoloji sonuçları, laboratuvar parametreleri (tam kan sayımı (hemogloblin, platelet, nötrofil, lenfosit, monosit), biyokimyasal parametreler (glukoz, BUN, kreatinin, albümin, AST, ALT, amilaz, CRP)), neoadjuvan kemoterapi alıp almadığı.

Operasyon ile ilgili veriler: Operasyon tarihi, yapılan operasyon, uygulanan lenfadenektomi, preoperatif amaç, intraoperatif amaç, ek cerrahi prosedür, frozen çalışılma durumu, sitoloji çalışılma durumu, operasyonu yapan cerrah.

Patoloji ile ilgili veriler: Tümör boyutu, histolojik alt tipi, invazyon durumu, proksimal ve distal cerrahi sınırlar, patolojik yanıt, çıkarılan lenf nodu sayısı, patolojik evrelemesi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu.

Postoperatif veriler: 30 gün mortalite, 90 gün mortalite, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar (sistemik (serebro vasküler olay, atelektazi, pnömoni, aritmiler, kardiyak iskemi, kolesistit, karaciğer ilişkili komplikasyonlar, böbrek ilişkili

komplifikasyonlar, pankreas ilişkili komplifikasyonlar, tromboz/emboli) ve cerrahi komplifikasyonlar (anastomoz ilişkili, barsak ilişkili, pankreas ilişkili ve yara yeri ilişkili komplifikasyonlar)).

Takip verileri: adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi, ölüm tarihi, ölüm tespit edilmediyse son takip tarihi ve genel sağkalım verileri.

Hasta verileri incelendikten sonra hastalar speşiyalize cerrahlar tarafından opere edilen ve non-speşiyalize cerrahlar tarafından opere edilen hastalar olarak gruplandırıldı. Speşiyalize cerrahlar (7);

- Japonya veya Kore’de gastrik kanser merkezlerinde eğitim almış olan
- Yıllık gastrik kanser cerrahisi sayısının 21 ve üzeri olan
- Çalışma sürecinde primer gastrik kanser cerrahisi yapan ve kendini gastrik kanser cerrahı olarak bildiren şekilde tanımlandı.

Çalışmada cerrah volümünün klinik sonuçlara etki edebileceği de öngörüldüğünden ayrı bir sınıflama ile cerrahlar yüksek ve düşük volümlü olarak sınıflandırıldı. Yıllık vaka ortalaması 21 hasta ve üzeri olan cerrahlar yüksek volümlü cerrahlar olarak tanımlandı. Cerrah volümü ve speşiyalizasyon değerlendirmesi için cerrahlar non-speşiyalize düşük volümlü, non-speşiyalize yüksek volümlü ve speşiyalize yüksek volümlü olarak gruplandırıldı.

Veriler Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi hasta veri tabanı üzerinden 609.790 Gastrektomi, radikal, total; 609.791 Gastrektomi, radikal, subtotal; 609.792 Gastrektomi radikal, total, laparoskopik; 609.800 Gastrektomi, subtotal; 609.801 Gastrektomi subtotal, laparoskopik; 609.810 Gastroenterostomi; 609.830 Gastrotomi/gastrostomi (cerrahi); 609.850 Midede wedge rezeksiyonu; 609.851 Midede wedge rezeksiyonu, laparoskopik; 609.860 Mideden benign tümör eksizyonu; 604.070 Laparatomi kodları ve C16 Mide malign neoplazmi ve alt tanı kodları kullanılarak bilgi işlem yardımıyla alındı. 1943 hasta ve verilerine ulaşıldı.

Hastalar uygunluk kriterleri açısından değerlendirildi. Genel cerrahi kliniği dışında operasyona alınan, wedge rezeksiyon ve benign nedenlerle cerrahi yapılan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Gastrektomi kodu ile operasyon notu olan 745 hastanın 63’ü gastrik kanser ilişkili olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Değerlendirme dışı bırakılacak hastalar dışlandıktan sonra kalan hastaların verileri FileMaker veritabanı sistemine kaydedildi. Takiben hasta verileri hastane sistemi ve FileMaker veri tabanı kullanılarak tamamlandı ve teyit edildi.

Veri taramasında tespit edilen eksikliklerden hastaların demografik verileri ile ilgili olanlar öncelikli olarak arşiv dosya taraması yapılarak giderilmeye çalışıldı. Sonrasında genel sağlık sistemi (GSS) taraması yapıldı ve eksik veriler giderildi. Pre-operatif laboratuvar parametreleri, evreleme için yapılan görüntülemeler ve patolojik tanı hastane sisteminde olanlar kaydedildikten sonra eksik olanlar arşiv taraması ile tamamlanarak kaydedildi. Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi verileri ile komorbidite verileri epikrizler, anamnez bilgileri, konsültasyon notları, ilaç ve radyoterapi raporları değerlendirilerek kaydedildi ve veri tabanına eklendi.

Post-operatif verilerden 30 ve 90 günlük mortalite verileri hastane ölüm bildirim sistemi incelenerek tamamlandı. Eksiklikler ve genel sağkalım süresi verileri GSS kullanılarak kaydedildi. Hastanede kalış süresi hastane veri tabanından elde edildi. Komplikasyon verileri ise epikrizler, anamnez bilgileri ve konsültasyon notları değerlendirilerek kaydedildi. Patoloji verileri hastane sisteminden elde edildi, raporların bir kısmında TNM evrelemesi mevcut değildi. Evreleme son kılavuzlara uygun olacak şekilde yapıldıktan sonra veri tabanına kaydedildi. Neoadjuvan yanıt değerlendirmesi bahsedilmeyen patoloji raporları bilinmiyor olarak kabul edildi. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verileri epikrizler, anamnez bilgileri, konsültasyon notları, ilaç ve radyoterapi raporları değerlendirilerek kaydedildi ve veri tabanına eklendi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde açık kaynak istatistiksel programlama dili R yazılımı (R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) kullanıldı. Sayısal verilerin sunumunda dağılımlarına göre ortalama $\pm$ standart sapma ya da median (Q1-Q3) kullanıldı. Kategorik veriler n (%) olarak sunuldu. İki grup karşılaştırılmasında sayısal veriler için t-testi ya da Mann-Whitney testi uygulandı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Chi-square ya da Fisher testi kullanıldı.

Postoperatif mortalite gibi kategorik sonuç içeren verilerin risk faktör değerlendirilmesinde logistic regression testi kullanıldı (uni- ve multivariable).

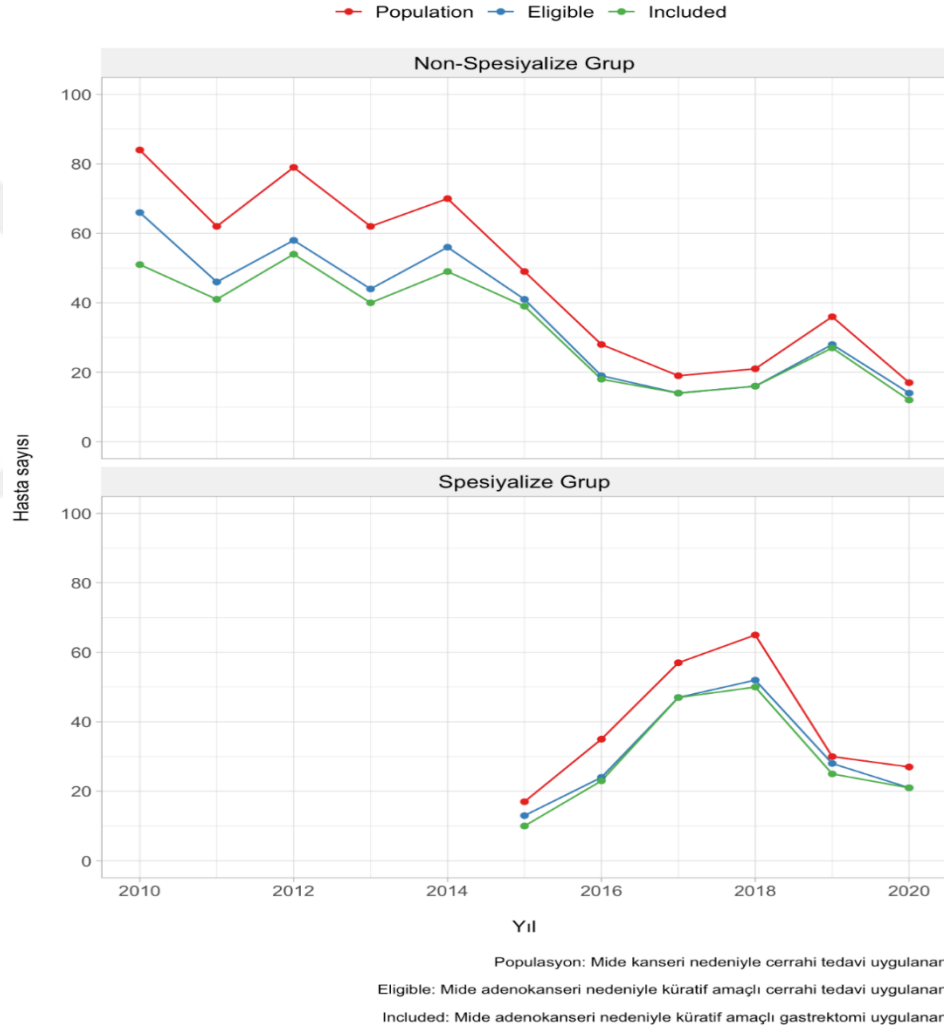
Genel sağkalım verileri için hastalar ölmüş ise ölüm tarihinde, yaşıyorsa genel sağlık sigorta sisteminden son kontrolün yapıldığı tarihte sansürlendi. Sağkalım grafikleri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilip log-rank testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım için risk faktörlerinin bakılmasında Cox regression testi kullanıldı (uni- ve multivariable).

Univariable regresyon analizinde p değeri 0.250'nin üzerinde olanlar ve klinik olarak ilişkili olabileceği bilinen parametreler multivariable analize dahil edildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi ve tüm testler çift- taraflı olarak değerlendirildi.

Protokol oluşturma aşamasında örneklem sayısı hesaplanırken; özelleşmenin 30 günlük mortaliteyi %10 dan %2 ye düşüreceği öngörülerek yapılan örneklem sayısı hesabında (grup dağılımlarının eşit [1:1] varsayılarak) 274 hastanın (her grupta 137 hasta) 0.05 tip-I hata oranı ve %80 güç ile yeterli olacağı saptandı (7).

4. BULGULAR

Ocak 2010 – Aralık 2020 tarihleri arasında mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen toplam 758 hasta çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Çalışmaya uygun olarak belirlenen mide adenokanseri nedeniyle küratif amaçla ameliyat edilen 587 hasta dışlama kriterleri açısından değerlendirildi. Sonuç olarak 537 hasta analize dahil edildi. Hasta dağılımının zamansal değişim grafiği Şekil 13’te verilmiştir.



Şekil 13. Hasta sayısı dağılımı

4.1. Hasta verileri

Hasta verileri demografik, operatif, patolojik veriler ve postoperatif sonuçlar başlıkları altında incelenmiştir.

4.1.1. Demografik Veriler

Analize dahil edilen hastaların ameliyat öncesi demografik ve klinik verileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tüm hastaların yaş aralığı median 65 yaş (56-74) iken, non-spesiyalize grup (NSG) içerisinde yaş dağılımı 66 (57-76), spesiyalize grup (SG) içerisinde yaş dağılımı 65 (56-72) idi. Her iki grubun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. NSG'deki erkeklerin sayısı 242 (%67) iken, SG'deki erkeklerin sayısı 121 (%68.8) idi. Tüm çalışma grubunda erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına göre daha fazlaydı (363 erkek, 174 kadın).

NSG ve SG grupları beraber incelendiğinde en çok hasta sayısının ASA-II grubunda olduğu (283), en az hasta sayısının da ASA-IV grubunda olduğu (15) görüldü. ASA-II hasta sayısı anlamlı derecede daha fazla idi (%52.7).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 346'sının (%64.4) komorbid bir hastalığı olduğu tespit edildi. Komorbiditeler açısından NSG ve SG arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Her iki grup içerisinde en sık gözlenen komorbidite hipertansiyon idi (%42.3).

Neoadjuvan kemoterapi NSG grubunda 22 (%6.1), SG grubunda 43 (%24.4) hastada kullanılmıştı. Toplamda 65 (%12.1) hastada neoadjuvan kemoterapi kullanıldığı gözlemlendi. Neoadjuvan tedavi kullanımı açısından NSG ve SG arasında anlamlı fark görüldü ($p < 0.001$).

Her iki grup biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Tam kan incelemesinde median nötrofil ve trombosit değerlerinin NSG hastalarında (4.4 ve 262) SG hastalarına (3.9 ve 235) göre daha yüksekti ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 3. Demografik ve preoperatif klinik bilgiler					
		Tüm hastalar (n = 537)	NSG (n = 361)	SG (n = 176)	p-değeri
Yaş (yıl)		65 (56 - 74)	66 (57 - 76)	65 (56 - 72)	0.061
Cinsiyet	Erkek	363 (67.6)	242 (67)	121 (68.8)	0.764
	Kadın	174 (32.4)	119 (33)	55 (31.2)	
ASA	ASA-I	106 (19.7)	89 (24.7)	17 (9.7)	<0.001
	ASA-II	283 (52.7)	175 (48.5)	108 (61.4)	
	ASA-III	133 (24.8)	84 (23.3)	49 (27.8)	
	ASA-IV	15 (2.8)	13 (3.6)	2 (1.1)	
Kororbidite		346 (64.4)	224 (62)	122 (69.3)	0.120
İskemik kalp hastalığı		65 (12.1)	37 (10.2)	28 (15.9)	0.081
Hipertansiyon		227 (42.3)	156 (43.2)	71 (40.3)	0.590
KKY		38 (7.1)	22 (6.1)	16 (9.1)	0.275
DM		92 (17.1)	62 (17.2)	30 (17)	1.000
Akciğer hastalığı		62 (11.5)	41 (11.4)	21 (11.9)	0.959
Kronik böbrek		9 (1.7)	6 (1.7)	3 (1.7)	1.000
Kronik karaciğer		5 (0.9)	1 (0.3)	4 (2.3)	0.075
Nörolojik hastalık		20 (3.7)	15 (4.2)	5 (2.8)	0.609
Diğer kororbidite		115 (21.4)	63 (17.5)	52 (29.5)	0.002
Neoadjuvan terapi		65 (12.1)	22 (6.1)	43 (24.4)	<0.001
Albumin (g/dL)		3.9 (3.6-4.2)	3.9 (3.6-4.2)	3.9 (3.6-4.1)	0.756
ALT		13 (9-20)	13 (9-20)	12 (8-19.2)	0.192
Amilaz		68 (52 - 89)	68 (51 - 88)	68 (53-91.2)	0.211
AST		19 (16 - 24)	19 (16 - 24)	19 (16 - 26)	0.117
CRP (mg/L)		5.8 (2.1 - 10)	6.7 (3-11.7)	4.7 (1.8 - 9.6)	0.060
Glukoz		102 (90-123)	101 (90-123)	102 (92-124)	0.513
Hemoglobin		12 (11-13.6)	12 (10-13.8)	12 (11-13.5)	0.686
BUN		16.5 (13 - 20)	16.5 (13 - 20)	16.8 (13 - 20)	0.483
Kreatinin		0.8 (0.7 - 1)	0.8 (0.7 - 1)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.179
Lenfosit		1.7 (1.4-2.2)	1.7 (1.3-2.2)	1.9 (1.5-2.2)	0.008
Lökosit		7 (5.8 - 8.4)	7.2 (5.8 - 8.4)	6.6 (5.7 - 8.2)	0.105
Monosit		0.6 (0.4-0.7)	0.6 (0.4-0.7)	0.6 (0.5-0.7)	0.014
Nötrofil		4.3 (3.3 - 5.6)	4.4 (3.4 - 5.7)	3.9 (3.2 - 5.1)	0.004
Trombosit		254 (206-312)	262 (212-317)	235 (189-292)	0.005

NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, KKY: Kronik kalp yetmezliği, DM: Diabetes mellitus, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-reaktive protein, BUN: Kan üre azotu

4.1.2. Operatif Veriler

Hastaların operasyona ait bilgileri Tablo 4'te verilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalarda laparoskopik yaklaşım toplamda 4 hastada (%0.7) tercih edilmiş, 537 hastada (%99.3) ise açık yaklaşım tercih edilmiştir. SG ve NSG gruplarında operatif yaklaşım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Gastrektomi genişliği açısından hastalar subtotal ve total olarak iki grupta incelendi. NSG içerisinde 180 hastada (%49.9) subtotal, 181 hastada total (%50.1) gastrektomi uygulandığı görüldü. SG içerisinde 109 hastada (%61.9) subtotal, 67 hastada (%38.1) ise total gastrektomi uygulandığı tespit edildi. SG subtotal gastrektomi yaklaşımını anlamlı düzeyde daha çok uygulamıştı. SG'de 17 (%9.7) hastaya, NSG'de 12 (%3.3) hastaya splenektomi uygulanmıştı. Gruplar arasında splenektomi tercihi açısından anlamlı fark vardı ($p = 0.004$).

İntraoperatif sitoloji çalışılması ve cerrahi sınırın frozen materyali olarak gönderilmesi SG'de sırasıyla 103 (%58.5) ve 61 (%34.7) hastada, NSG'de ise 2 (%0.6) ve 23 (%6.4) hastada uygulanmıştı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.001$, $p < 0.001$).

SG'de kombine rezeksiyon 20 hastada (%11.4), NSG'de 13 hastada (%3.6) hastada uygulanmıştı. Her iki grup arasında anlamlı fark görüldü ($p = 0.001$).

Tablo 4. Operatif bilgiler					
		Tüm hastalar (n = 537)	NSG (n = 361)	SG (n = 176)	p-değeri
Yaklaşım	Laparoskopik	4 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.6)	1.000
	Konvansiyonel	533 (99.3)	358 (99.2)	175 (99.4)	
Gastrektomi yöntemi	Subtotal	289 (53.8)	180 (49.9)	109 (61.9)	0.011
	Total	248 (46.2)	181 (50.1)	67 (38.1)	
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	328 (61.1)	328 (90.9)	0 (0)	<0.001
	D1+/D2	209 (38.9)	33 (9.1)	176 (100)	
Splenektomi		29 (5.4)	12 (3.3)	17 (9.7)	0.004
Pankreatektomi		4 (0.7)	2 (0.6)	2 (1.1)	0.840
İntraoperatif sitoloji		105 (19.6)	2 (0.6)	103 (58.5)	<0.001
İntraoperatif frozen		84 (15.6)	23 (6.4)	61 (34.7)	<0.001
Kombine rezeksiyon		33 (6.1)	13 (3.6)	20 (11.4)	0.001

NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup

4.1.3. Patolojik Veriler

Hastaların patoloji sonuç bilgileri Tablo 5’te verilmiştir.

Patolojik spesmenler lauren tiplendirilmesi açısından değerlendirildiğinde 251 hastanın (%46.7) verilerinin olduğu, 286 hastanın (%53.3) verisinin eksik olduğu tespit edildi. 251 hastada 123 hasta intestinal tip (%22.9), 113 hasta diffüz tip (%21) ve 15 hasta mikst tip (%2,8) idi. SG’de en sık intestinal tip (%45.5), NSG’de en sık diffüz tip (%19.7) görüldü.

Çıkarılan lenf nodu (LN) sayıları incelendiğinde SG’de median 43 LN (32.8-54), NSG’de ortalama 15 LN (10-23) çıkarıldığı tespit edildi. İki grup arasında çıkarılan lenf nodu sayısı açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Çıkarılan lenf nodları arasında metastatik olanlar ayrı olarak incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.712$).

Lenfovasküler invazyon (LVİ) açısından eksik veri olmasına rağmen 245 hastada (%45.6) LVİ mevcuttu ve bu hastaların 185’i (%51.2) NSG’de, 60’ı (%34.1) SG’deydi. Her iki grup arasında LVİ açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).

Sitoloji alışılması SG’de 103 hastada (%58.5), NSG’de 2 (%0.6) hastada yapılmıştı. Sitoloji SG’de belirgin oranda daha fazla kullanılmıştı ($p<0.001$). Patolojik olarak M1 evre hasta sayısı NSG’de 4 (%1.1) iken SG’de 11 (%6.2) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.002$).

Proksimal marjın pozitifliği NSG’de 361 hastanın 24’ünde (%6.6) mevcutken, SG’de 176 hastanın 3’ünde (%1.7) tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.024$). Distal marjın pozitifliği, tümör boyutu, R rezeksiyon durumu, T ve N evreleri arasında her iki grup açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Patolojik evrelemede 537 hastanın 113’ Evre-I (%21), 151’i Evre-II (%28.1), 258’i Evre-III (%48) ve 15’i Evre-IV (%2.8) idi. Her iki grupta da Evre-III hasta sayısı daha fazlaydı ($p=0.002$).

Adjuvan kemoterapi kullanımı açısından SG ve NSG arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.304$). Adjuvan radyoterapi kullanımı NSG’de 76 hastada (%21.1), SG’de 22 hastada (%12.5) mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ($p=0.001$).

Tablo 5. Patoloji ile ilgili bilgiler					
		Tüm hastalar (n = 537)	NSG (n = 361)	SG (n = 176)	p-değeri
Lauren	Diffüz	113 (21)	71 (19.7)	42 (23.9)	<0.001
	İntestinal	123 (22.9)	43 (11.9)	80 (45.5)	
	Mikst	15 (2.8)	5 (1.4)	10 (5.7)	
	(Eksik veri)	286 (53.3)	242 (67)	44 (25)	
Çıkarılan LN sayısı		21 (13 - 36)	15 (10 - 23)	43 (32.8 - 54)	<0.001
Metastatik LN sayısı		2 (0 - 7)	2 (0 - 7)	2 (0 - 8)	0.712
LVİ	Var	245 (45.6)	185 (51.2)	60 (34.1)	<0.001
	(Eksik veri)	28 (5.2)	28 (7.8)	0 (0)	
PNİ	Var	162 (30.2)	106 (29.4)	56 (31.8)	0.480
	(Eksik veri)	62 (11.5)	62 (17.2)	0 (0)	
Tümör boyutu (cm)		4.5 (3 - 7)	5 (3 - 7)	4.5 (2.5 - 6)	0.082
Proksimal	Negatif	510 (95)	337 (93.4)	173 (98.3)	0.024
	Pozitif	27 (5)	24 (6.6)	3 (1.7)	
Distal marjin	Negatif	521 (97)	349 (96.7)	172 (97.7)	0.687
	Pozitif	16 (3)	12 (3.3)	4 (2.3)	
Sitoloji	Yapılmadı	432 (80.4)	359 (99.4)	73 (41.5)	<0.001
	Benign	97 (18.1)	2 (0.6)	95 (54)	
	Şüpheli	2 (0.4)	0 (0)	2 (1.1)	
	Malign	6 (1.1)	0 (0)	6 (3.4)	
R durumu	R0	492 (91.6)	329 (91.1)	163 (92.6)	0.679
	R1/2	45 (8.4)	32 (8.9)	13 (7.4)	
pT evresi	T0	4 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.7)	0.014
	T1	75 (14)	43 (11.9)	32 (18.2)	
	T2	62 (11.5)	44 (12.2)	18 (10.2)	
	T3	234 (43.6)	151 (41.8)	83 (47.2)	
	T4	162 (30.2)	122 (33.8)	40 (22.7)	
pN evresi	N0	185 (34.5)	122 (33.8)	63 (35.8)	0.151
	N1	92 (17.1)	62 (17.2)	30 (17)	
	N2	111 (20.7)	84 (23.3)	27 (15.3)	
	N3	149 (27.7)	93 (25.8)	56 (31.8)	
M evresi	M0	522 (97.2)	357 (98.9)	165 (93.8)	0.002
	M1	15 (2.8)	4 (1.1)	11 (6.2)	
Patolojik evre	Evre I	113 (21)	70 (19.4)	43 (24.4)	0.002
	Evre II	151 (28.1)	104 (28.8)	47 (26.7)	
	Evre III	258 (48)	183 (50.7)	75 (42.6)	

Tablo 5. Patoloji ile ilgili bilgiler				
	Tüm hastalar (n = 537)	NSG (n = 361)	SG (n = 176)	p-değeri
Evre IV	15 (2.8)	4 (1.1)	11 (6.2)	
Adjuvan KT	305 (56.8)	199 (55.1)	106 (60.2)	0.304
Adjuvan RT	98 (18.2)	76 (21.1)	22 (12.5)	0.001
(Eksik veri)	64 (11.9)	64 (17.7)	0 (0)	

NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, LN: Lenf nodu, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

4.1.4. Postoperatif Sonuçlar

Hastaların postoperatif sonuçlarının verisi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Hastalar 30 günlük mortalite açısından değerlendirildiklerinde NSG’de 16 hastada (%4.4) ilk 30 gün içerisinde mortalite mevcuttu. SG’de ise 3 hastada (%1.7) mortalite olduğu görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.175$). 90 günlük mortalite değerlendirildiğinde NSG’de 30 hastada (%8.3) mortalite gözlemlenirken SG’de 4 (%2.3) hasta mortal seyretti. Her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p = 0.012$). 30 günlük ve 90 günlük mortalitenin her iki grup karşılaştırması Şekil 14’te verilmiştir.

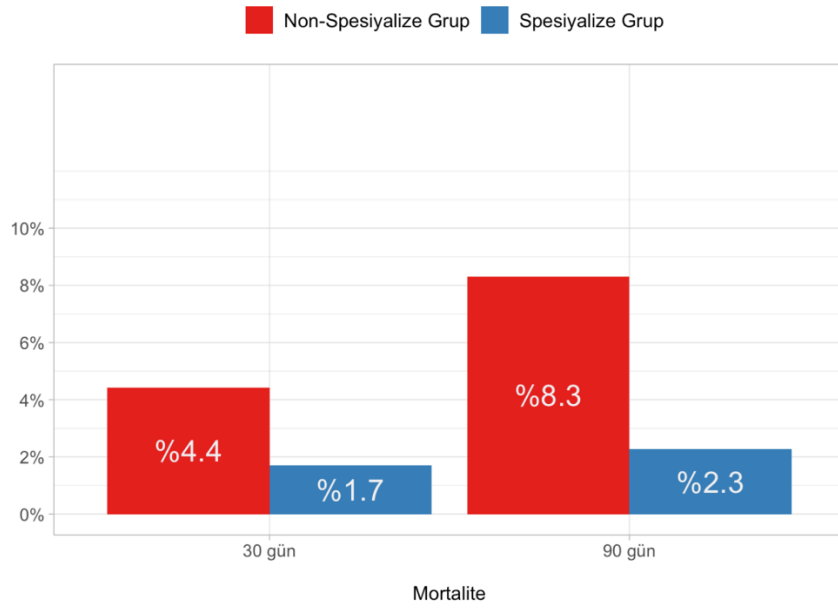
Hastanede kalış süreleri açısından yapılan değerlendirmede NSG’de median hastanede kalış süresi 9 gün (7-11) iken SG’de 7 gün (7-10) olduğu tespit edildi ve anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.001$).

Hastalar hastanede yatış sürecinde görülen postoperatif komplikasyonlar açısından Clavien-Dindo skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde grade 2 ve üzeri komplikasyonlar NSG’de 135 hastada (%37.4), SG’de 33 hastada (%18.8) mevcutken, grade 3 ve üzeri komplikasyonlar NSG’de 32 hastada (%8.9), SG’de 6 hastada (%3.4) görüldü. Ayrıca hastalar görülen tüm komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde NSG’de toplam 156 hastada (%43.2) komplikasyon görülürken SG’de 42 hastada (%23.9) komplikasyon mevcuttu. Her iki grup arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$).

Tablo 6. Postoperatif sonuçlar				
	Tüm hastalar (n = 537)	NSG (n = 361)	SG (n = 176)	p-değeri
30 gün mortalite	19 (3.5)	16 (4.4)	3 (1.7)	0.175
90 gün mortalite	34 (6.3)	30 (8.3)	4 (2.3)	0.012
Hastanede kalış (gün)	9 (7 - 10)	9 (7 - 11)	7 (7 - 10)	<0.001
Komplikasyon [†]	198 (36.9)	156 (43.2)	42 (23.9)	<0.001
≥ Grade-2 komplikasyon [†]	168 (31.3)	135 (37.4)	33 (18.8)	<0.001
≥ Grade-3 komplikasyon [†]	38 (7.1)	32 (8.9)	6 (3.4)	0.033
Maksimum Clavien-Dindo [†]				0.001
Grade-0	339 (63.1)	205 (56.8)	134 (76.1)	
Grade-1	30 (5.6)	21 (5.8)	9 (5.1)	
Grade-2	130 (24.2)	103 (28.5)	27 (15.3)	
Grade-3a	12 (2.2)	10 (2.8)	2 (1.1)	
Grade-3b	4 (0.7)	2 (0.6)	2 (1.1)	
Grade-4a	6 (1.1)	6 (1.7)	0 (0)	
Grade-5	16 (3)	14 (3.9)	2 (1.1)	
Takip süresi (ay)	33.9 (13.1-65.6)	27.2 (10.6-80)	39.2 (23-58)	0.117

[†]Hastanede yatış süresince

NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup



Şekil 14. Spesiyalizasyon 30 ve 90 günlük mortalite değerlendirmesi

4.2. Regresyon Analizleri

Verilerin regresyon analizleri alt başlıklarda incelenmiştir.

4.2.1. 30 Günlük Mortalite

30 günlük mortalite için lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

ASA skorunun III-IV olması OR=3.06 (1.21-7.85, p=0.017), anemi varlığı OR=3.88 (1.46-12.16, p=0.010), çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olması OR=0.30 (0.12-0.77, p=0.012) tek değişken olarak değerlendirildiğinde 30 günlük mortalite üzerinde anlamlı etkiye sahipti.

Hipoalbüminemi varlığı OR=5.48 (1.87-17.47, p=0.003) ve metastatik lenf nodu varlığı OR=6.47 (1.50-46.74, p=0.027) 30 günlük mortalite üzerine etkiliyken; ASA, çıkarılan lenf nodu sayısı, T ve M evresi ve spesiyalizasyon durumu multivariable analizde 30 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi.

Sonuçlar spesiyalizasyon açısından değerlendirildiğinde NSG’de 361 hastanın 16’sında (%4.4) ilk 30 gün içinde mortalite gözlemlenirken SG’de 176 hastanın 3’ünde (%1.7) ilk 30 gün içerisinde mortalite gözlemlendi. Spesiyalizasyonun 30 günlük mortalite üzerine etkili olmadığı gözlemlendi. (Univariable analiz: OR= 0.37 (0.09-1.14, p=0.0122) ve multivariable analiz: OR=0.88 (0.10-19.00, p=0.915)).

Tablo 7. 30 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 518)	Var (n = 19)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	244 (97.6)	6 (2.4)	-	-
	≥65	274 (95.5)	13 (4.5)	1.93 (0.75-5.56, p=0.190)	0.84 (0.28-2.70, p=0.757)
Cinsiyet	Erkek	353 (97.2)	10 (2.8)	-	-
	Kadın	165 (94.8)	9 (5.2)	1.93 (0.75-4.86, p=0.162)	2.14 (0.76-6.04, p=0.145)
ASA	ASA I-II	380 (97.7)	9 (2.3)	-	-
	ASA III-IV	138 (93.2)	10 (6.8)	3.06 (1.21-7.85, p=0.017)	2.33 (0.81-6.73, p=0.111)
Hipoalbuminemi	Normal	426 (98.4)	7 (1.6)	-	-
	Hipoalbuminemi	92 (88.5)	12 (11.5)	7.94 (3.11-21.85, p<0.001)	5.48 (1.87-17.47, p=0.003)
Anemi	Normal	301 (98.4)	5 (1.6)	-	-
	Anemi	217 (93.9)	14 (6.1)	3.88 (1.46-12.16, p=0.010)	2.25 (0.73-7.82, p=0.173)
Neoadjuvan	Yok	456 (96.6)	16 (3.4)	-	-
	Var	62 (95.4)	3 (4.6)	1.38 (0.31-4.29, p=0.618)	-
Gastrektomi	Subtotal	279 (96.5)	10 (3.5)	-	-
	Total	239 (96.4)	9 (3.6)	1.05 (0.41-2.65, p=0.916)	-
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	313 (95.4)	15 (4.6)	-	-
	D1+/D2	205 (98.1)	4 (1.9)	0.41 (0.11-1.14, p=0.115)	0.80 (0.04-5.84, p=0.851)
Kombine rezeksiyon	Yok	487 (96.6)	17 (3.4)	-	-
	Var	31 (93.9)	2 (6.1)	1.85 (0.29-6.85, p=0.425)	-
Tümör boyutu	<5 cm	265 (96.7)	9 (3.3)	-	-
	≥5 cm	253 (96.2)	10 (3.8)	1.16 (0.46-2.97, p=0.746)	-

Tablo 7. 30 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 518)	Var (n = 19)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Çıkarılan LN sayısı	≤15	153 (93.3)	11 (6.7)	-	-
	>15	365 (97.9)	8 (2.1)	0.30 (0.12-0.77, p=0.012)	0.30 (0.08-0.97, p=0.053)
pT evresi	T0-T2	139 (98.6)	2 (1.4)	-	-
	T3-T4	379 (95.7)	17 (4.3)	3.12 (0.88-19.82, p=0.132)	0.77 (0.16-5.70, p=0.764)
pN evresi	N0	183 (98.9)	2 (1.1)	-	-
	N pozitif	335 (95.2)	17 (4.8)	4.64 (1.31-29.49, p=0.041)	6.47 (1.50-46.74, p=0.027)
M evresi	M0	504 (96.6)	18 (3.4)	-	-
	M1	14 (93.3)	1 (6.7)	2.00 (0.11-10.83, p=0.514)	-
Spesiyalizasyon	NSG	345 (95.6)	16 (4.4)	-	-
	SG	173 (98.3)	3 (1.7)	0.37 (0.09-1.14, p=0.122)	0.88 (0.10-19.00, p=0.915)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

4.2.2. 90 Günlük Mortalite

90 günlük mortalite sonuçlarının lojistik regresyon değerlendirmesi Tablo 8'de verilmiştir.

Yaşın 65 yaş üzerinde olması OR=3.60 (1.63-9.13, p=0.003), ASA skorunun III-IV olması OR=2.84 (1.40-5.76, p=0.004), anemi varlığı OR=2.25 (1.12-4.72, p=0.026) tek değişken olarak değerlendirildiğinde 90 günlük mortalite üzerinde anlamlı etkiye sahipti.

Yapılan çoklu değişken incelemesinde hipoalbuminemi varlığının OR=2.87 (1.22-6.76, p=0.015) artmış mortalite ile ilişkili olduğu; çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olmasının OR=0.31 (0.12-0.74, p=0.011) ve speşyalize grubun OR=0.15 (0.03-0.79, p=0.023) azalmış mortaliteyle ilişkili olduğu tespit edildi.

SG'de 176 hastanın 4'ünde (%2.3) ilk 90 gün içinde mortalite görülürken NSG'de 361 hastanın 30'unda (%8.3) mortalite görüldü. Speşyalizasyonun 90 gün mortalite oranını azalttığı gözlemlendi. (Univariable analiz: OR=0.26 (0.08-0.66, p=0.012) ve multivariable analiz: OR=0.15 (0.03-0.79, p=0.023)).

Tablo 8. 90 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi

		Yok (n = 503)	Var (n = 34)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	243 (97.2)	7 (2.8)	-	-
	≥65	260 (90.6)	27 (9.4)	3.60 (1.63-9.13, p=0.003)	2.42 (0.99-6.60, p=0.064)
Cinsiyet	Erkek	343 (94.5)	20 (5.5)	-	-
	Kadın	160 (92.0)	14 (8.0)	1.50 (0.73-3.03, p=0.261)	1.66 (0.74-3.63, p=0.209)
ASA	ASA I-II	372 (95.6)	17 (4.4)	-	-
	ASA III-IV	131 (88.5)	17 (11.5)	2.84 (1.40-5.76, p=0.004)	1.83 (0.81-4.12, p=0.141)
Hipoalbuminemi	Normal	415 (95.8)	18 (4.2)	-	-
	Hipoalbuminemi	88 (84.6)	16 (15.4)	4.19 (2.04-8.56, p<0.001)	2.87 (1.22-6.76, p=0.015)
Anemi	Normal	293 (95.8)	13 (4.2)	-	-
	Anemi	210 (90.9)	21 (9.1)	2.25 (1.12-4.72, p=0.026)	0.99 (0.42-2.35, p=0.988)
Neoadjuvan	Yok	445 (94.3)	27 (5.7)	-	-
	Var	58 (89.2)	7 (10.8)	1.99 (0.77-4.55, p=0.124)	2.99 (0.95-8.80, p=0.052)
Gastrektomi	Subtotal	274 (94.8)	15 (5.2)	-	-
	Total	229 (92.3)	19 (7.7)	1.52 (0.76-3.09, p=0.244)	1.59 (0.70-3.63, p=0.267)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	302 (92.1)	26 (7.9)	-	-
	D1+/D2	201 (96.2)	8 (3.8)	0.46 (0.19-1.00, p=0.063)	1.89 (0.44-6.96, p=0.357)
Kombine rezeksiyon	Yok	474 (94.0)	30 (6.0)	-	-
	Var	29 (8.9)	4 (12.1)	2.18 (0.62-6.00, p=0.168)	2.20 (0.52-7.99, p=0.248)
Tümör boyutu	<5 cm	258 (94.2)	16 (5.8)	-	-
	≥5 cm	245 (93.2)	18 (6.8)	1.18 (0.59-2.40, p=0.633)	-

Tablo 8. 90 günlük mortalite için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 503)	Var (n = 34)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Çıkarılan LN sayısı	≤15	145 (88.4)	19 (11.6)	-	-
	>15	358 (96.0)	15 (4.0)	0.32 (0.16-0.64, p=0.001)	0.31 (0.12-0.74, p=0.011)
pT evresi	T0-T2	137 (97.2)	4 (2.8)	-	-
	T3-T4	366 (92.4)	30 (7.6)	2.81 (1.08-9.58, p=0.057)	1.25 (0.40-4.85, p=0.717)
pN evresi	N0	177 (95.7)	8 (4.3)	-	-
	N pozitif	326 (92.6)	26 (7.4)	1.76 (0.82-4.24, p=0.171)	2.36 (0.93-6.64, p=0.086)
M evresi	M0	489 (93.7)	33 (6.3)	-	-
	M1	14 (93.3)	1 (6.7)	1.06 (0.06-5.52, p=0.957)	-
Spesiyalizasyon	NSG	331 (91.7)	30 (8.3)	-	-
	SG	172 (97.7)	4 (2.3)	0.26 (0.08-0.66, p=0.012)	0.15 (0.03-0.79, p=0.023)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

4.2.3. Uzamış Hastanede Kalış

Uzamış hastanede kalış süresi için yapılan lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 9’da verilmiştir.

Tek değişken açısından değerlendirildiğinde hipoalbuminemi varlığı OR=1.96 (1.23-3.11, p=0.004), anemi varlığı OR=1.51 (1.02-2.25, p=0.039), D2 lenfadenektomi yapılmış olması OR=0.55 (0.36-0.84, p=0.006), çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olması OR=0.56 (0.37-0.85, p=0.006), T3-T4 evre mide kanseri olması OR=1.83 (1.13-3.04, p=0.016) ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. SG hastalarında hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu görüldü OR=0.64 (0.41-0.99, p=0.049). Yapılan çoklu değişken incelemesinde yaşı 65 yaş üzerinde olması OR=1.87 (1.20-2.92, p=0.006) ve total gastrektomi yapılmış olması OR=1.74 (1.13-2.68, p=0.012) uzamış hastanede kalış ile ilişkili bulundu.

NSG’de 98 hastada (%27.1), SG’de 34 hastada (%19.3) uzamış hastanede kalış süresi tespit edildi. Spesiyalizasyonun uzamış hastanede kalış süresi üzerine anlamlı etkisi tespit edilmedi (Univariable analiz: OR=0.64 (0.41-0.99, p=0.049) ve multivariable analiz: OR=2.29 (0.81-8.28, p=0.154)).

Tablo 9. Uzamış hastanede kalış süresi için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 405)	Var (n = 132)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	207 (82.8)	43 (17.2)	-	-
	≥65	198 (69.0)	89 (31.0)	2.16 (1.44-3.29, p<0.001)	1.87 (1.20-2.92, p=0.006)
Cinsiyet	Erkek	283 (78.0)	80 (22.0)	-	-
	Kadın	122 (70.1)	52 (29.9)	1.51 (1.00-2.26, p=0.049)	1.52 (0.99-2.35, p=0.057)
ASA	ASA I-II	292 (75.1)	97 (24.9)	-	-
	ASA III-IV	113 (76.4)	35 (23.6)	0.93 (0.59-1.44, p=0.757)	-
Hipoalbuminemi	Normal	338 (78.1)	95 (21.9)	-	-
	Hipoalbuminemi	67 (64.4)	37 (35.6)	1.96 (1.23-3.11, p=0.004)	1.56 (0.92-2.64, p=0.096)
Anemi	Normal	241 (78.8)	65 (21.2)	-	-
	Anemi	164 (71.0)	67 (29.0)	1.51 (1.02-2.25, p=0.039)	1.18 (0.74-1.85, p=0.485)
Neoadjuvan	Yok	351 (74.4)	121 (25.6)	-	-
	Var	54 (83.1)	11 (16.9)	0.59 (0.29-1.13, p=0.130)	0.54 (0.25-1.12, p=0.113)
Gastrektomi	Subtotal	229 (79.2)	60 (20.8)	-	-
	Total	176 (71.0)	72 (29.0)	1.56 (1.05-2.32, p=0.027)	1.74 (1.13-2.68, p=0.012)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	234 (71.3)	94 (28.7)	-	-
	D1+/D2	171 (81.8)	38 (18.2)	0.55 (0.36-0.84, p=0.006)	0.40 (0.11-1.12, p=0.111)
Kombine rezeksiyon	Yok	382 (75.8)	122 (24.2)	-	-
	Var	23 (69.7)	10 (30.3)	1.36 (0.60-2.87, p=0.432)	-
Tümör boyutu	<5 cm	211 (77.0)	63 (23.0)	-	-

Tablo 9. Uzun hastanede kalış süresi için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 405)	Var (n = 132)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Çıkarılan LN sayısı	≥5 cm	194 (73.8)	69 (26.2)	1.19 (0.80-1.77, p=0.383)	-
	≤15	111 (67.7)	53 (32.3)	-	-
	>15	294 (78.8)	79 (21.2)	0.56 (0.37-0.85, p=0.006)	0.62 (0.38-1.02, p=0.062)
pT evresi	T0-T2	117 (83.0)	24 (17.0)	-	-
	T3-T4	288 (72.7)	108 (27.3)	1.83 (1.13-3.04, p=0.016)	1.65 (0.99-2.84, p=0.060)
pN evresi	N0	143 (77.3)	42 (22.7)	-	-
	N pozitif	262 (74.4)	90 (25.6)	1.17 (0.77-1.79, p=0.464)	-
M evresi	M0	395 (75.7)	127 (24.3)	-	-
	M1	10 (66.7)	5 (33.3)	1.56 (0.48-4.46, p=0.428)	-
Spesiyalizasyon	NSG	263 (72.9)	98 (27.1)	-	-
	SG	142 (80.7)	34 (19.3)	0.64 (0.41-0.99, p=0.049)	2.29 (0.81-8.28, p=0.154)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

4.2.4. Komplikasyon Verileri

Hastaların hastanede kalış sürecinde görülen postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirilmesinin lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

Spesiyalizasyon durumu tek değişken olarak incelendiğinde komplikasyon görülme oranında anlamlı azalma olduğu görüldü OR=0.41 (0.27-0.61, $p<0.001$). Ayrıca tümör boyutunun 5cm ve üzerinde olmasının tek değişken olarak değerlendirildiğinde komplikasyon riskini artırdığı gözlemlendi OR=1.47 (1.04-2.10, $p=0.032$).

Hastalar görülen herhangi bir komplikasyon açısından değerlendirildiğinde yaşı 65 yaş üzeri olması OR=2.04 (1.35-3.10, $p=0.001$), hipoalbuminemi varlığı OR=2.20 (1.31-3.73, $p=0.003$), kombine rezeksiyon yapılması OR=2.98 (1.20-7.67, $p=0.020$) ve anemi varlığı OR=1.69 (1.10-2.58, $p=0.016$) komplikasyon riskini artırırken; hastaların neoadjuvan kemoterapi almış olmasının komplikasyon riskini azalttığı gözlemlendi OR=0.19 (0.08-0.41, $p<0.001$).

NSG'de 156 hastada (%43.2), SG'de 42 hastada (%23.9) komplikasyon tespit edildi. Spesiyalizasyonun komplikasyon görülme oranına anlamlı etkisi olduğu tespit edilmedi (Univariable analiz: OR=0.41 (0.27-0.61, $p<0.001$) ve multivariable analiz: OR=0.53 (0.22-1.28, $p=0.148$)).

Tablo 10. Herhangi bir komplikasyon için lojistik regresyon analizi

		Yok (n = 339)	Var (n = 198)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	186 (74.4)	64 (25.6)	-	-
	≥65	153 (53.3)	134 (46.7)	2.55 (1.77-3.69, p<0.001)	2.04 (1.35-3.10, p=0.001)
Cinsiyet	Erkek	228 (62.8)	135 (37.2)	-	-
	Kadın	111 (63.8)	63 (36.2)	0.96 (0.66-1.39, p=0.825)	0.86 (0.56-1.30, p=0.470)
ASA	ASA I-II	257 (66.1)	132 (33.9)	-	-
	ASA III-IV	82 (55.4)	66 (44.6)	1.57 (1.06-2.31, p=0.023)	1.22 (0.77-1.91, p=0.390)
Hipoalbuminemi	Normal	294 (67.9)	139 (32.1)	-	-
	Hipoalbuminemi	45 (43.3)	59 (56.7)	2.77 (1.80-4.31, p<0.001)	2.20 (1.31-3.73, p=0.003)
Anemi	Normal	215 (70.3)	91 (29.7)	-	-
	Anemi	124 (53.7)	107 (46.3)	2.04 (1.43-2.92, p<0.001)	1.69 (1.10-2.58, p=0.016)
Neoadjuvan	Yok	285 (60.4)	187 (39.6)	-	-
	Var	54 (83.1)	11 (16.9)	0.31 (0.15-0.59, p=0.001)	0.19 (0.08-0.41, p<0.001)
Gastrektomi	Subtotal	193 (66.8)	96 (33.2)	-	-
	Total	146 (58.9)	102 (41.1)	1.40 (0.99-2.00, p=0.059)	1.40 (0.93-2.10, p=0.109)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	185 (56.4)	143 (43.6)	-	-
	D1+/D2	154 (73.7)	55 (26.3)	0.46 (0.32-0.67, p<0.001)	0.97 (0.41-2.24, p=0.946)
Kombine rezeksiyon	Yok	322 (63.9)	182 (36.1)	-	-
	Var	17 (51.5)	16 (48.5)	1.67 (0.81-3.39, p=0.157)	2.98 (1.20-7.67, p=0.020)
Tümör boyutu	<5 cm	185 (67.5)	89 (32.5)	-	-
	≥5 cm	154 (58.6)	109 (41.4)	1.47 (1.04-2.10, p=0.032)	0.98 (0.63-1.51, p=0.926)

Tablo 10. Herhangi bir komplikasyon için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 339)	Var (n = 198)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Çıkarılan LN sayısı	≤15	89 (54.3)	75 (45.7)	-	-
	>15	250 (67.0)	123 (33.0)	0.58 (0.40-0.85, p=0.005)	0.83 (0.52-1.32, p=0.430)
pT evresi	T0-T2	97 (68.8)	44 (31.2)	-	-
	T3-T4	242 (61.1)	154 (38.9)	1.40 (0.94-2.13, p=0.105)	1.04 (0.64-1.70, p=0.865)
pN evresi	N0	114 (61.6)	71 (38.4)	-	-
	N pozitif	225 (63.9)	127 (36.1)	0.91 (0.63-1.31, p=0.600)	-
M evresi	M0	327 (62.6)	195 (37.4)	-	-
	M1	12 (80.0)	3 (20.0)	0.42 (0.09-1.34, p=0.182)	0.85 (0.18-3.09, p=0.823)
Spesiyalizasyon	NSG	205 (56.8)	156 (43.2)	-	-
	SG	134 (76.1)	42 (23.9)	0.41 (0.27-0.61, p<0.001)	0.53 (0.22-1.28, p=0.148)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

Clavien-Dindo grade 2 ve üzeri komplikasyonlar açısından değerlendirmenin lojistik regresyon sonuçları Tablo 11’de verilmiştir.

ASA skoru OR=1.77 (1.19-2.63, $p=0.005$), çıkarılan lenf nodu sayısı OR=0.52 (0.35-0.76, $p=0.001$), D2 diseksiyon durumu OR=0.44 (0.29-0.65, $p<0.001$) ve spesiyalizasyon durumunun OR=0.39 (0.25-0.59, $p<0.001$) komplikasyon oranına istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü.

Hastalar grade 2 ve üzeri komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 65 yaş üzeri olunması OR=2.43 (1.57-3.81, $p<0.001$), hipoalbuminemi varlığı OR=1.77 (1.05-3.02, $p=0.034$), anemi varlığı OR=1.81 (1.16-2.83, $p=0.009$) ve kombine rezeksiyon yapılmasının OR=5.05 (1.94-13.92, $p=0.001$) komplikasyon görülme oranını artırdığı; neoadjuvan kemoterapinin ise azalmış komplikasyon oranı OR=0.14 (0.05-0.34, $p<0.001$) ile ilişkili olduğu tespit edildi.

NSG’de 135 hastada (%37.4), SG’de 33 hastada (%18.8) grade 2 ve üzeri komplikasyon tespit edildi. Spesiyalizasyonun komplikasyon görülme oranına anlamlı etkisi olduğu tespit edilmedi (Univariable analiz: OR=0.39 (0.25-0.59, $p<0.001$) ve multivariable analiz: OR=0.49 (0.20-1.28, $p=0.134$)).

Tablo 11. Grade 2 ve üzeri komplikasyonlar için lojistik regresyon analizi

		Yok (n = 369)	Var (n = 168)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	202 (80.8)	48 (19.2)	-	-
	≥65	167 (58.2)	120 (41.8)	3.02 (2.05-4.51, p<0.001)	2.43 (1.57-3.81, p<0.001)
Cinsiyet	Erkek	250 (68.9)	113 (31.1)	-	-
	Kadın	119 (68.4)	55 (31.6)	1.02 (0.69-1.51, p=0.911)	0.92 (0.59-1.41, p=0.690)
ASA	ASA I-II	281 (72.2)	108 (27.8)	-	-
	ASA III-IV	88 (59.5)	60 (40.5)	1.77 (1.19-2.63, p=0.005)	1.38 (0.86-2.19, p=0.175)
Hipoalbuminemi	Normal	315 (72.7)	118 (27.3)	-	-
	Hipoalbuminemi	54 (51.9)	50 (48.1)	2.47 (1.59-3.84, p<0.001)	1.77 (1.05-3.02, p=0.034)
Anemi	Normal	232 (75.8)	74 (24.2)	-	-
	Anemi	137 (59.3)	94 (40.7)	2.15 (1.49-3.12, p<0.001)	1.81 (1.16-2.83, p=0.009)
Neoadjuvan	Yok	312 (66.1)	160 (33.9)	-	-
	Var	57 (87.7)	8 (12.3)	0.27 (0.12-0.56, p=0.001)	0.14 (0.05-0.34, p<0.001)
Gastrektomi	Subtotal	208 (72.0)	81 (28.0)	-	-
	Total	161 (64.9)	87 (35.1)	1.39 (0.96-2.00, p=0.079)	1.35 (0.88-2.07, p=0.173)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	204 (62.2)	124 (37.8)	-	-
	D1+/D2	165 (78.9)	44 (21.1)	0.44 (0.29-0.65, p<0.001)	1.02 (0.41-2.42, p=0.974)
Kombine rezeksiyon	Yok	352 (69.8)	152 (30.2)	-	-
	Var	17 (51.5)	16 (48.5)	2.18 (1.06-4.44, p=0.031)	5.05 (1.94-13.92, p=0.001)
Tümör boyutu	<5 cm	199 (72.6)	75 (27.4)	-	-
	≥5 cm	170 (64.6)	93 (35.4)	1.45 (1.01-2.10, p=0.046)	0.96 (0.60-1.51, p=0.851)

Tablo 11. Grade 2 ve üzeri komplikasyonlar için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 369)	Var (n = 168)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Çıkarılan LN sayısı	≤15	96 (58.5)	68 (41.5)	-	-
	>15	273 (73.2)	100 (26.8)	0.52 (0.35-0.76, p=0.001)	0.73 (0.45-1.18, p=0.194)
pT evresi	T0-T2	103 (73.0)	38 (27.0)	-	-
	T3-T4	266 (67.2)	130 (32.8)	1.3 2(0.87-2.05, p=0.197)	1.00 (0.60-1.69, p=0.997)
pN evresi	N0	124 (67.0)	61 (33.0)	-	-
	N pozitif	245 (69.6)	107 (30.4)	0.89 (0.61-1.30, p=0.541)	-
M evresi	M0	356 (68.2)	166 (31.8)	-	-
	M1	13 (86.7)	2 (13.3)	0.33 (0.05-1.21, p=0.147)	0.72 (0.10-3.09, p=0.695)
Spesiyalizasyon	NSG	226 (62.6)	135 (37.4)	-	-
	SG	143 (81.2)	33 (18.8)	0.39 (0.25-0.59, p<0.001)	0.49 (0.20-1.28, p=0.134)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

Clavien-Dindo grade 3 ve üzeri komplikasyonlar açısından değerlendirmenin lojistik regresyon sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Tekli değişkenler açısından inceleme yapıldığında yaşın 65 yaş ve üzerinde olması OR=2.59 (1.27-5.72, p=0.012), anemi varlığının OR=2.74 (1.39-5.63, p=0.004) ve spesiyalizasyonun OR=0.36 (0.13-0.83, p=0.026) anlamlı sonuçları olduğu görüldü.

Hastalar grade 3 ve üzeri komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde ASA skorunun III-IV olmasının OR=2.15 (1.00-4.64, p=0.049), hipoalbuminemi varlığının OR=2.67 (1.19-5.97, p=0.016), kombine rezeksiyon yapılmasının OR=3.97 (1.14-13.02, p=0.025) ve T evresinin T3-T4 olmasının OR=5.35 (1.45-34.73, p=0.030) artmış komplikasyon oranı ile ilişkili olduğu; çıkarılan lenf nodunun 15 üzerinde olmasının OR=0.35 (0.14-0.81, p=0.017) azalmış komplikasyon oranı ile ilişkili olduğu tespit edildi.

NSG’de 32 hastada (%8.9), SG’de 6 hastada (%3.4) grade 3 ve üzeri komplikasyon tespit edildi. Spesiyalizasyonun komplikasyon görülme oranına anlamlı etkisi olduğu tespit edilmedi (Univariable analiz: OR=0.36 (0.13-0.83, p=0.026) ve multivariable analiz: 0.29 (0.07-1.37, p=0.102)).

4.3. Sağkalım analizleri

Sağkalım analizleri alt başlıklarda (tüm hastalarda, 2015 sonrası opere edilen hastalarda, evre alt gruplarında) incelenmiştir.

Tablo 12. Grade 3 ve üzeri komplikasyonlar için lojistik regresyon analizi

		Yok (n = 499)	Var (n = 38)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	240 (96.0)	10 (4.0)	-	-
	≥65	259 (90.2)	28 (9.8)	2.59 (1.27-5.72, p=0.012)	1.40 (0.62-3.36, p=0.429)
Cinsiyet	Erkek	336 (92.6)	27 (7.4)	-	-
	Kadın	163 (93.7)	11 (6.3)	0.84 (0.39-1.69, p=0.637)	0.84 (0.36-1.80, p=0.656)
ASA	ASA I-II	371 (95.4)	18 (4.6)	-	-
	ASA III-IV	128 (86.5)	20 (13.5)	3.22 (1.65-6.33, p=0.001)	2.15 (1.00-4.64, p=0.049)
Hipoalbuminemi	Normal	413 (95.4)	20 (4.6)	-	-
	Hipoalbuminemi	86 (82.7)	18 (17.3)	4.32 (2.18-8.53, p<0.001)	2.67 (1.19-5.97, p=0.016)
Anemi	Normal	293 (95.8)	13 (4.2)	-	-
	Anemi	206 (89.2)	25 (10.8)	2.74 (1.39-5.63, p=0.004)	1.28 (0.58-2.90, p=0.539)
Neoadjuvan	Yok	439 (93.0)	33 (7.0)	-	-
	Var	60 (92.3)	5 (7.7)	1.11 (0.37-2.72, p=0.836)	-
Gastrektomi	Subtotal	272 (94.1)	17 (5.9)	-	-
	Total	227 (91.5)	21 (8.5)	1.48 (0.76-2.91, p=0.247)	1.17 (0.54-2.56, p=0.683)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	300 (91.5)	28 (8.5)	-	-
	D1+/D2	199 (95.2)	10 (4.8)	0.54 (0.24-1.10, p=0.103)	1.66 (0.39-5.90, p=0.460)
Kombine rezeksiyon	Yok	472 (93.7)	32 (6.3)	-	-
	Var	27 (81.8)	6 (18.2)	3.28 (1.16-8.06, p=0.015)	3.97 (1.14-13.02, p=0.025)
Tümör boyutu	<5 cm	260 (94.9)	14 (5.1)	-	-
	≥5 cm	239 (90.9)	24 (9.1)	1.86 (0.95-3.78, p=0.073)	0.96 (0.44-2.14, p=0.928)

Tablo 12. Grade 3 ve üzeri komplikasyonlar için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 499)	Var (n = 38)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Çıkarılan LN sayısı	≤15	144 (87.8)	20 (12.2)	-	-
	>15	355 (95.2)	18 (4.8)	0.37 (0.19-0.71, p=0.003)	0.35 (0.14-0.81, p=0.017)
pT evresi	T0-T2	139 (98.6)	2 (1.4)	-	-
	T3-T4	360 (90.9)	36 (9.1)	6.9 (2.1-43.1, p=0.008)	5.35 (1.45-34.73, p=0.030)
pN evresi	N0	173 (93.5)	12 (6.5)	-	-
	N pozitif	326 (92.6)	26 (7.4)	1.15 (0.58-2.41, p=0.699)	-
M evresi	M0	485 (92.9)	37 (7.1)	-	-
	M1	14 (93.3)	1 (6.7)	0.94 (0.05-4.86, p=0.950)	-
Spesiyalizasyon	NSG	329 (91.1)	32 (8.9)	-	-
	SG	170 (96.6)	6 (3.4)	0.36 (0.13-0.83, p=0.026)	0.29 (0.07-1.37, p=0.102)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

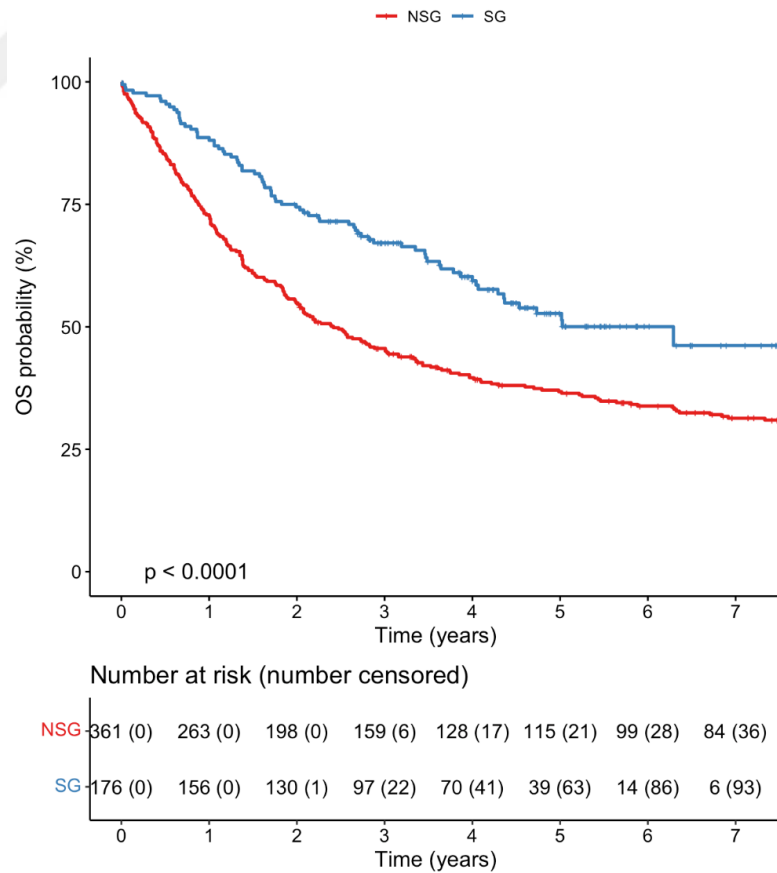
4.3.1. Sağkalım (Kaplan-Meier) Analizi

Genel sağkalımın Kaplan-Meier değerlendirmesinin sonucu Şekil 15'te verilmiştir.

Kontrol grubu (NSG) toplam hasta sayısı 361, çalışma grubu (SG) toplam hasta sayısı 176'dır. Kontrol grubunda (NSG) bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %72.6 (%68.1-%77.3), üç yıl sonunda %45.6 (%40.7-%51) ve beş yıl sonunda ise %36.8 (%32-%42.2) olduğu görüldü. Çalışma grubunda (SG) ise bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %88.1 (%83.4-%93), üç yıl sonunda %67.1 (%60.5-%74.5) ve beş yıl sonunda ise %52.7 (%45.1-%61.7) olduğu tespit edildi.

Genel sağkalımda kontrol grubunda median süre 29 ay (23.9 ay–36.5 ay) iken bu sürenin çalışma grubunda 75.5 ay (51.5 ay–N/A) olduğu gözlemlendi.

Her iki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.



Şekil 15. Spesiyalizasyon genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi

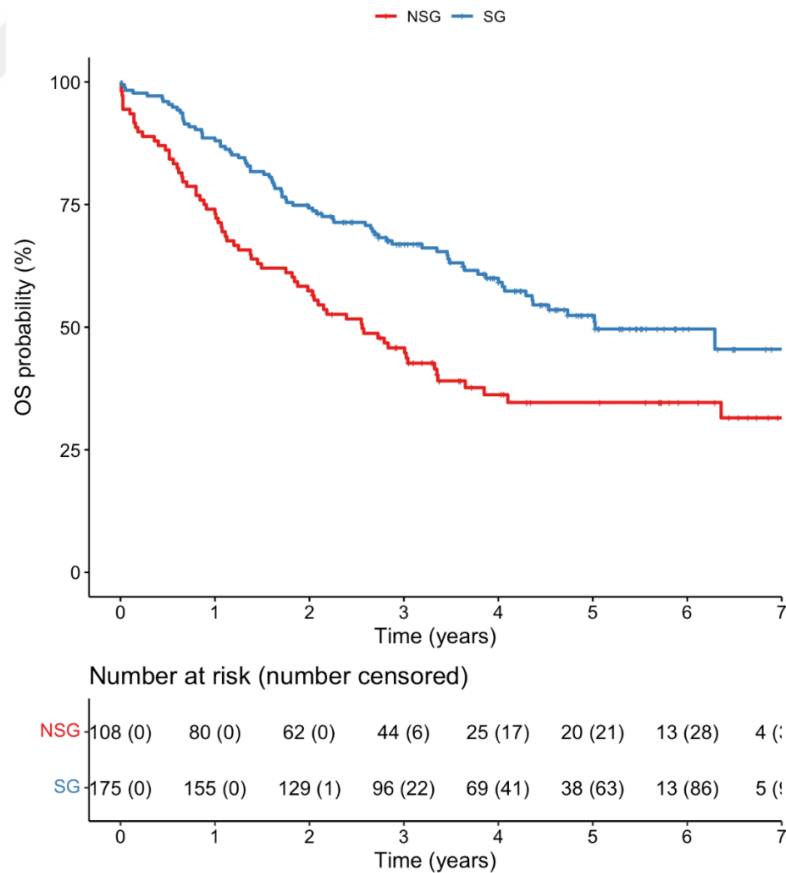
4.3.2. 2015 Yılı ve sonrası Kaplan-Meier Analizi

2015 yılı ve sonrası ameliyat edilen hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi Şekil 16’da verilmiştir.

Kontrol grubu (NSG) hasta sayısı 108, çalışma grubu (SG) hasta sayısı 175’dir. Kontrol grubunda (NSG) bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %73.1 (%65.2-%82), üç yıl sonunda %45.8 (%37.2-%56.3) ve beş yıl sonunda ise %34.6 (%26.2-%45.8) olduğu görüldü. Çalışma grubunda (SG) ise bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %88 (%83.3-%92.9), üç yıl sonunda %66.9 (%60.2-%74.4) ve beş yıl sonunda ise %52.4 (%44.7-%61.4) olduğu tespit edildi.

Genel sağkalımda kontrol grubunda median süre 30.7 ay (22.5 ay–40.3 ay) iken bu sürenin çalışma grubunda 60.3 ay (51.5 ay–N/A) olduğu gözlemlendi.

Her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark mevcuttu.



Şekil 16. 2015 ve yılı sonrası genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi

4.3.3. Evrelere Göre Kaplan-Meier Analizi

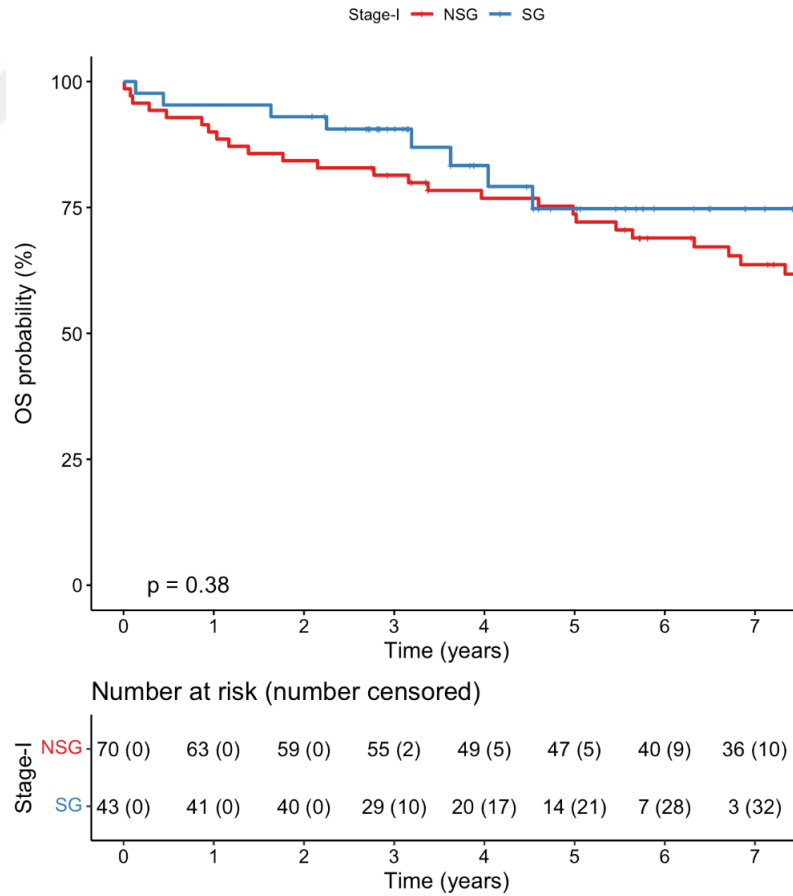
Patolojik evrelere göre genel sağkalım değerlendirildiğinde:

Evre-I gastrik kanser genel sağkalım sonuçları Şekil 17’de verilmiştir.

Kontrol grubunda (NSG) hasta sayısı 70, çalışma grubunda (SG) 43’tür. Kontrol grubunda (NSG) bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %90 (%83.2-%97.3), üç yıl sonunda %81.4 (%72.8-%91.1) ve beş yıl sonunda ise %73.7 (%63.9-%84.9) olduğu görüldü. Çalışma grubunda (SG) ise bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %95.3 (%89.3-%100), üç yıl sonunda %90.6 (%82.2-%99.8) ve beş yıl sonunda ise %74.8 (%60.4-%92.5) olduğu tespit edildi.

Genel sağkalımda kontrol grubunda median süre 119 ay (97.7 ay–N/A) iken bu süre çalışma grubunda evre I hastalar için tespit edilemedi.

Her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark görülmedi.



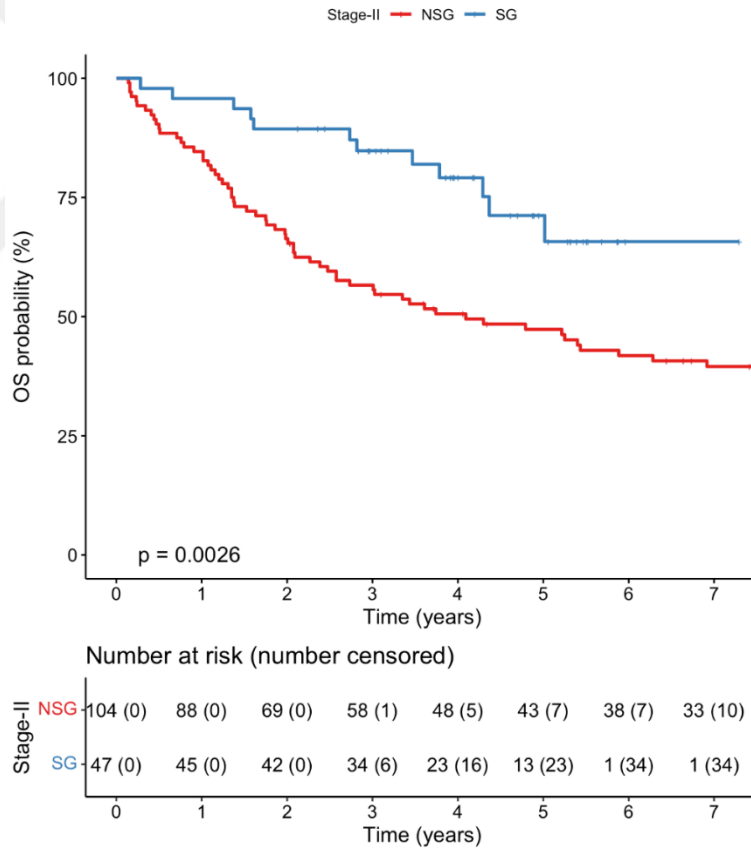
Şekil 17. Spesiyalizasyon evre-I gastrik kanser genel sağkalım

Evre-II gastrik kanser genel sağkalım sonuçları Şekil 18’de verilmiştir.

Kontrol grubunda (NSG) hasta sayısı 104, çalışma grubunda (SG) 47’dir. Kontrol grubunda (NSG) bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %84.6 (%78-%91.8), üç yıl sonunda %56.6 (%47.8-%67) ve beş yıl sonunda ise %47.3 (%38.5-%58.1) olduğu görüldü. Çalışma grubunda (SG) ise bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %95.7 (%90.1-%100), üç yıl sonunda %84.8 (%75-%95.8) ve beş yıl sonunda ise %71.2 (%57.5-%88.2) olduğu tespit edildi.

Genel sağkalımda kontrol grubunda median süre 49.1 ay (30.9 ay–90.2 ay) iken bu süre çalışma grubunda evre II hastalar için tespit edilemedi.

Her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark tespit edildi.



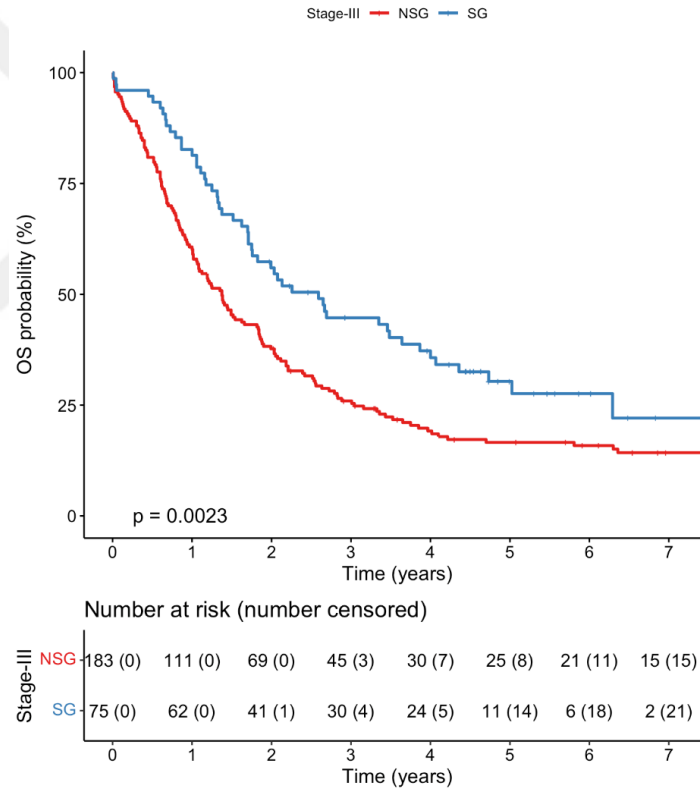
Şekil 18. Spesiyalizasyon evre-II gastrik kanser genel sağkalım

Evre-III gastrik kanser genel sağkalım sonuçları Şekil 19’da verilmiştir.

Kontrol grubunda (NSG) hasta sayısı 183, çalışma grubunda (SG) 75’dir. Kontrol grubunda (NSG) bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %60.1 (%53.4-%67.6), üç yıl sonunda %25.9 (%20.3-%33.2) ve beş yıl sonunda ise %16.6 (%11.8-%23.2) olduğu görüldü. Çalışma grubunda (SG) ise bir yıl sonunda hesaplanan genel sağkalımın %81.3 (%73-%90.6), üç yıl sonunda %44.7 (%34.7-%57.7) ve beş yıl sonunda ise %30.4 (%21.1-%43.7) olduğu tespit edildi.

Genel sağkalımda kontrol grubunda median süre 16.5 ay (13 ay–22 ay) iken bu sürenin çalışma grubunda 31.1 ay (21 ay-48 ay) olduğu görüldü.

Her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark tespit edildi.



Şekil 19. Spesiyalizasyon evre-III gastrik kanser genel sağkalım

4.3.4. Cox Regresyon Analizi

Genel sağkalım için yapılan Cox regresyon analiz sonuçları Tablo 13'te verilmiştir.

Tümör boyutunun 5 cm ve üzerinde olmasının HR=1.53 (1.23-1.90, $p<0.001$), hipoalbuminemi varlığının HR=1.59 (1.23-2.05, $p<0.001$) ve ASA skorunun III-IV olmasının HR=1.37 (1.08-1.73, $p=0.008$) tek değişken olarak genel sağkalımı azalttığı tespit edildi. Hastalar genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde 65 yaş ve üzeri olunması HR=1.39 (1.08-1.80, $p=0.012$), total gastrektomi yapılmış olması HR=1.61 (1.29-2.02, $p<0.001$), patolojik evrenin 2 ve üzeri olmasının genel sağkalım oranını düşürdüğü; adjuvan kemoterapi varlığının HR=0.64 (0.48-0.85, $p=0.002$) genel sağkalımı artırdığı tespit edildi.

Patolojik evrelendirmede genel sağkalımın en düşük evre 3 grubunda olduğu HR=5.74 (3.78-8.73, $p<0.001$) görüldü.

NSG'de 361 hastanın %67.2'sinde, SG'de 176 hastanın %32.8'sinde çalışmanın sonlandırma tarihinde mortalite olduğu gözlemlendi. Spesializasyonun genel sağkalıma istatistiksel açıdan anlamlı etkisi mevcuttu (Univariable analiz: HR=0.57 (0.44-0.74, $p<0.001$) ve multivariable analiz: HR=0.56 (0.42-0.74, $p<0.001$)).

Tablo 13. Genel sağkalım için Cox regresyon analizi				
		n (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Yaş	<65	250 (46.6)	-	-
	≥65	287 (53.4)	1.55 (1.25-1.93, p<0.001)	1.39 (1.08-1.80, p=0.012)
Cinsiyet	Erkek	363 (67.6)	-	-
	Kadın	174 (32.4)	0.86 (0.68-1.08, p=0.199)	0.92 (0.72-1.17, p=0.494)
ASA	ASA I-II	389 (72.4)	-	-
	ASA III-IV	148 (27.6)	1.37 (1.08-1.73, p=0.008)	1.15 (0.90-1.47, p=0.251)
Hipoalbuminemi	Normal	433 (80.6)	-	-
	Hipoalbuminemi	104 (19.4)	1.59 (1.23-2.05, p<0.001)	1.20 (0.89-1.61, p=0.228)
Anemi	Normal	306 (57.0)	-	-
	Anemi	231 (43.0)	1.45 (1.17-1.80, p=0.001)	1.13 (0.88-1.45, p=0.330)
Neoadjuvan	Yok	472 (87.9)	-	-
	Var	65 (12.1)	1.17 (0.83-1.65, p=0.379)	1.29 (0.86-1.93, p=0.225)
Gastrektomi	Subtotal	289 (53.8)	-	-
	Total	248 (46.2)	1.91 (1.54-2.37, p<0.001)	1.61 (1.29-2.02, p<0.001)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	328 (61.1)	-	-
	D1+/D2	209 (38.9)	0.64 (0.51-0.82, p<0.001)	-
Tümör boyutu	<5 cm	274 (51.0)	-	-
	≥5 cm	263 (49.0)	1.53 (1.23-1.90, p<0.001)	0.94 (0.74-1.20, p=0.615)
Çıkarılan LN sayısı	≤15	164 (30.5)	-	-
	>15	373 (69.5)	0.71 (0.57-0.89, p=0.003)	-

Tablo 13. Genel sağkalım için Cox regresyon analizi				
		n (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
pT evresi	T0-T2	141 (26.3)	-	-
	T3-T4	396 (73.7)	3.06 (2.28-4.11, p<0.001)	-
pN evresi	N0	185 (34.5)	-	-
	N pozitif	352 (65.5)	2.64 (2.05-3.40, p<0.001)	-
M evresi	M0	522 (97.2)	-	-
	M1	15 (2.8)	1.15 (0.57-2.31, p=0.704)	-
Adjuvan KT	Yok	232 (43.2)	-	-
	Var	305 (56.8)	1.07 (0.87-1.33, p=0.513)	0.64 (0.48-0.85, p=0.002)
Patolojik evre	Evre-I	113 (21.0)	-	-
	Evre-II	151 (28.1)	1.92 (1.31-2.81, p=0.001)	1.91 (1.26-2.92, p=0.003)
	Evre-III	258 (48.0)	4.66 (3.30-6.60, p<0.001)	5.74 (3.78-8.73, p<0.001)
	Evre-IV	15 (2.8)	3.13 (1.46-6.73, p=0.003)	4.00 (1.79-8.93, p=0.001)
Spesiyalizasyon	NSG	361 (67.2)	-	-
	SG	176 (32.8)	0.57 (0.44-0.74, p<0.001)	0.56 (0.42-0.74, p<0.001)
NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, HR: Hazard ratio				

4.4. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Klinik Sonuçlar Üzerine Etkileri

Özelleşmenin klinik sonuçlarının incelenmesini tamamladıktan sonra literatür taramasında sıkça karşılaştığımız cerrah volümünün değerlendirmesini spezialize ve non-spezialize düşük volümlü cerrahlarla yüksek volümlü cerrahların karşılaştırmasını yaparak inceledik.

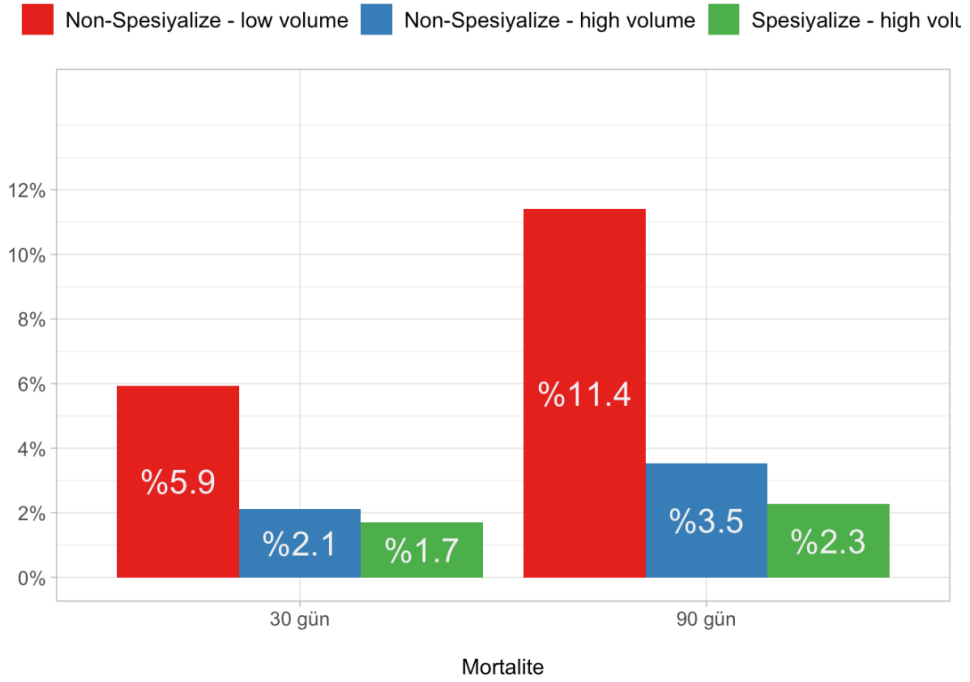
4.4.1. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Postoperatif Sonuçlara Etkisi

Hastaların postoperatif sonuçlarının verisi Tablo 14’te gösterilmiştir.

Postoperatif verilerde 30 günlük mortalite değerlendirmesinde non spezialize düşük volümlü (NS-low) grupta 13 (%5.9), non spezialize yüksek volümlü (NS-high) grupta 3 (%2.1) ve spezialize yüksek volümlü (S-high) grupta 3 (%1.7) hastada 30 gün içerisinde mortalite gözlemlendi. Gruplar arasında 30 günlük mortalite açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0.044$). 90 günlük mortalite incelemesinde NS-low grupta 25 (%11.4), NS-high grupta 5 (%3.5) ve S-high grupta 4 (%2.3) hastada 90 gün içerisinde mortalite tespit edildi. İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$). Volüm ilişkili 30 ve 90 günlük mortalite karşılaştırması sonuçları Şekil 20’de verilmiştir.

Hastanede kalış süresi NS-low grupta 9 (8-11), NS-high grupta 9 (7-10) ve S-high grupta 7 (7-10) gündü. Komplikasyon değerlendirmesinde NS-low grupta 103 (%47), NS-high grupta 53 (%37.3) ve S-high grupta 42 (%23.9) hastada komplikasyon gözlemlendi. Yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($(p<0,001)$, $(p<0,001)$).

Tablo 14. Postoperatif sonuçlar				
	NS-low (n = 219)	NS-high (n = 142)	S-high (n = 176)	p-değeri
30 gün mortalite	13 (5.9)	3 (2.1)	3 (1.7)	0.044
90 gün mortalite	25 (11.4)	5 (3.5)	4 (2.3)	<0.001
Hastanede kalış (gün)	9 (8 – 11)	9 (7 – 10)	7 (7 – 10)	<0.001
Komplikasyon [†]	103 (47)	53 (37.3)	42 (23.9)	<0.001
≥Grade-2 komplikasyon [†]	92 (42)	43 (30.3)	33 (18.8)	<0.001
≥Grade-3 komplikasyon [†]	24 (11)	8 (5.6)	6 (3.4)	0.011
Clavien-Dindo [†]	Grade-0	116 (53)	89 (62.7)	<0.001
	Grade-1	11 (5)	10 (7)	
	Grade-2	68 (31.1)	35 (24.6)	
	Grade-3a	9 (4.1)	1 (0.7)	
	Grade-3b	2 (0.9)	0 (0)	
	Grade-4a	2 (0.9)	4 (2.8)	
	Grade-5	11 (5)	3 (2.1)	
Takip süresi (ay)	25 (8.6–84.3)	32.8 (13.4 – 75)	39 (23.2–58)	0.109
[†] Hastanede yatış süresince NSG: Non-Spesiyalize Grup, SG: Spesiyalize Grup				



Şekil 20. Volüm ilişkili 30 ve 90 günlük mortalite değerlendirmesi

4.4.2. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

30 günlük mortalite için lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 15'te verilmiştir.

Çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olması OR=0.30 (0.12-0.77, p=0.012), anemi varlığı OR=3.88 (1.46-12.16, p=0.010) ve ASA skorunun III-IV olması OR=3.06 (1.21-7.85, p=0.017) tekli değişkenler açısından anlamlı sonuçlar olarak tespit edildi.

Çoklu değişken incelemesinde hipoalbuminemi varlığı OR=5.43 (1.84-17.40, p=0.003) ve lenf nodu pozitifliği OR=6.65 (1.56-47.50, p=0.024) 30 günlük mortalite riskini artırmaktadır.

NS-low grupta 13 hastada (%5.9), NS-high grupta 3 hastada (%2.1), S-high grupta 3 hastada (%1.7) 30 gün içerisinde mortalite gözlemlendi. Spesiyalizasyon durumunun volüm ilişkili 30 günlük mortalite değerlendirmesinde sonuç üzerine anlamlı etkisi yoktu (Univariable analiz: OR=0.80 (0.15-4.40, p=0.791) ve multivariable analiz: OR=1.80 (0.16-46.93, p=0.662)).

Tablo 15. Spesiyalizasyon ve cerrah volümünün 30 günlük mortalite üzerine etkisi için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 518)	Var (n = 19)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	244 (97.6)	6 (2.4)	-	-
	≥65	274 (95.5)	13 (4.5)	1.93 (0.75-5.56, p=0.190)	0.79 (0.26-2.58, p=0.686)
Cinsiyet	Erkek	353 (97.2)	10 (2.8)	-	-
	Kadın	165 (94.8)	9 (5.2)	1.93 (0.75-4.86, p=0.162)	2.21 (0.77-6.27, p=0.133)
ASA	ASA I-II	380 (97.7)	9 (2.3)	-	-
	ASA III-IV	138 (93.2)	10 (6.8)	3.06 (1.21-7.85, p=0.017)	2.32 (0.80-6.74, p=0.117)
Hipoalbuminemi	Normal	426 (98.4)	7 (1.6)	-	-
	Hipoalbuminemi	92 (88.5)	12 (11.5)	7.94 (3.11-21.85, p<0.001)	5.43 (1.84-17.40, p=0.003)
Anemi	Normal	301 (98.4)	5 (1.6)	-	-
	Anemi	217 (93.9)	14 (6.1)	3.88 (1.46-12.16, p=0.010)	2.25 (0.72-7.90, p=0.177)
Neoadjuvan	Yok	456 (96.6)	16 (3.4)	-	-
	Var	62 (95.4)	3 (4.6)	1.38 (0.31-4.29, p=0.618)	-
Gastrektomi	Subtotal	279 (96.5)	10 (3.5)	-	-
	Total	239 (96.4)	9 (3.6)	1.05 (0.41-2.65, p=0.916)	-
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	313 (95.4)	15 (4.6)	-	-
	D1+/D2	205 (98.1)	4 (1.9)	0.41 (0.11-1.14, p=0.115)	0.78 (0.04-5.92, p=0.833)
Kombine rezeksiyon	Yok	487 (96.6)	17 (3.4)	-	-

Tablo 15. Spesiyalizasyon ve cerrah volümünün 30 günlük mortalite üzerine etkisi için lojistik regresyon analizi					
		Yok (n = 518)	Var (n = 19)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Tümör boyutu	Var	31 (93.9)	2 (6.1)	1.85 (0.29-6.85, p=0.425)	-
	<5 cm	265 (96.7)	9 (3.3)	-	-
	≥5 cm	253 (96.2)	10 (3.8)	1.16 (0.46-2.97, p=0.746)	-
Çıkarılan LN sayısı	≤15	153 (93.3)	11 (6.7)	-	-
	>15	365 (97.9)	8 (2.1)	0.30 (0.12-0.77, p=0.012)	0.32 (0.08-1.02, p=0.066)
pT evresi	T0-T2	139 (98.6)	2 (1.4)	-	-
	T3-T4	379 (95.7)	17 (4.3)	3.12 (0.88-19.82, p=0.132)	0.83 (0.18-6.06, p=0.828)
pN evresi	N0	183 (98.9)	2 (1.1)	-	-
	N pozitif	335 (95.2)	17 (4.8)	4.64 (1.31-29.49, p=0.041)	6.65 (1.56-47.50, p=0.024)
M evresi	M0	504 (96.6)	18 (3.4)	-	-
	M1	14 (93.3)	1 (6.7)	2.00 (0.11-10.83, p=0.514)	-
Spesiyalizasyon-volüm	NS-high	139 (97.9)	3 (2.1)	-	-
	NS-low	206 (94.1)	13 (5.9)	2.92 (0.92-12.92, p=0.099)	2.65 (0.75-12.60, p=0.162)
	S-high	173 (98.3)	3 (1.7)	0.80 (0.15-4.40, p=0.791)	1.80 (0.16-46.93, p=0.662)
NS-high: Non-Spesiyalize-yüksek volümlü grup, NS-low: Non-Spesiyalize-düşük volümlü grup, S-high: Spesiyalize-yüksek volümlü grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio					

4.4.3. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün 90 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

90 günlük mortalite için lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 16’da verilmiştir.

Yaşın 65 yaş ve üzerinde olması OR=3.60 (1.63-9.13, p=0.003), ASA skorunun III-IV olması OR=2.84 (1.40-5.76, p=0.004) ve anemi varlığı OR=2.25 (1.12-4.72, p=0.026) tekli değişkenler açısından artmış risk ile ilişkili bulundu.

Çoklu değişkenlerle yapılan incelemede hipoalbuminemi varlığı OR=2.83 (1.19-6.76, p=0.018) ve NS-düşük volümlü grupta olmak OR=2.98 (1.12-9.50, p=0.042) 90 günlük mortalite riskinde anlamlı artışa neden olurken; çıkarılan lenf nodu sayısının 15’ten fazla olması OR=0.34 (0.13-0.84, p=0.023) mortalite riskinde azalmayla ilişkili bulundu.

NS-low grupta 25 hastada (%11.4), NS-high grupta 5 hastada (%3.5), S-high grupta 4 hastada (%2.3) 90 gün içerisinde mortalite gözlemlendi. Spesiyalizasyon durumunun volüm ilişkili 90 günlük mortalite değerlendirmesinde sonuca anlamlı etkisi yoktu (Univariable analiz: OR=0.64 (0.16-2.45, p=0.508) ve multivariable analiz: OR=1.80 0.35 (0.06-2.29, p=0.263)). NS-low grupta 90 günlük mortalite diğer gruplara göre anlamlı düzeyde fazlaydı (Univariable analiz: OR=3.53 (1.43-10.66, p=0.012) ve multivariable analiz: OR=2.98 (1.12-9.50, p=0.042)).

Tablo 16. Spesiyalizasyon ve cerrah volümünün 90 günlük mortalite üzerine etkisi için lojistik regresyon analizi

		Yok (n = 503)	Var (n = 34)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Yaş	<65	243 (97.2)	7 (2.8)	-	-
	≥65	260 (90.6)	27 (9.4)	3.60 (1.63-9.13, p=0.003)	2.42 (0.97-6.67, p=0.068)
Cinsiyet	Erkek	343 (94.5)	20 (5.5)	-	-
	Kadın	160 (92.0)	14 (8.0)	1.50 (0.73-3.03, p=0.261)	1.75 (0.78-3.90, p=0.169)
ASA	ASA I-II	372 (95.6)	17 (4.4)	-	-
	ASA III-IV	131 (88.5)	17 (11.5)	2.84 (1.40-5.76, p=0.004)	1.79 (0.78-4.07, p=0.164)
Hipoalbuminemi	Normal	415 (95.8)	18 (4.2)	-	-
	Hipoalbuminemi	88 (84.6)	16 (15.4)	4.19 (2.04-8.56, p<0.001)	2.83 (1.19-6.76, p=0.018)
Anemi	Normal	293 (95.8)	13 (4.2)	-	-
	Anemi	210 (90.9)	21 (9.1)	2.25 (1.12-4.72, p=0.026)	1.00 (0.42-2.39, p=0.995)
Neoadjuvan	Yok	445 (94.3)	27 (5.7)	-	-
	Var	58 (89.2)	7 (10.8)	1.99 (0.77-4.55, p=0.124)	2.61 (0.83-7.70, p=0.089)
Gastrektomi	Subtotal	274 (94.8)	15 (5.2)	-	-
	Total	229 (92.3)	19 (7.7)	1.52 (0.76-3.09, p=0.244)	1.73 (0.75-4.03, p=0.198)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	302 (92.1)	26 (7.9)	-	-
	D1+/D2	201 (96.2)	8 (3.8)	0.46 (0.19-1.00, p=0.063)	1.90 (0.43-7.18, p=0.364)
Kombine rezeksiyon	Yok	474 (94.0)	30 (6.0)	-	-
	Var	29 (87.9)	4 (12.1)	2.18 (0.62-6.00, p=0.168)	1.98 (0.48-7.01, p=0.309)

Tablo 16. Spesiyalizasyon ve cerrah volümünün 90 günlük mortalite üzerine etkisi için lojistik regresyon analizi

		Yok (n = 503)	Var (n = 34)	OR (univariable)	OR (multivariable)
Tümör boyutu	<5 cm	258 (94.2)	16 (5.8)	-	-
	≥5 cm	245 (93.2)	18 (6.8)	1.18 (0.59-2.40, p=0.633)	-
Çıkarılan LN sayısı	≤15	145 (88.4)	19 (11.6)	-	-
	>15	358 (96.0)	15 (4.0)	0.32 (0.16-0.64, p=0.001)	0.34 (0.13-0.84, p=0.023)
pT evresi	T0-T2	137 (97.2)	4 (2.8)	-	-
	T3-T4	366 (92.4)	30 (7.6)	2.8 (1.08-9.58, p=0.057)	1.30 (0.41-5.01, p=0.674)
pN evresi	N0	177 (95.7)	8 (4.3)	-	-
	N pozitif	326 (92.6)	26 (7.4)	1.76 (0.82-4.24, p=0.171)	2.48 (0.97-6.99, p=0.068)
M evresi	M0	489 (93.7)	33 (6.3)	-	-
	M1	14 (93.3)	1 (6.7)	1.06 (0.06-5.52, p=0.957)	-
Spesiyalizasyon – volüm	NS-high	137 (96.5)	5 (3.5)	-	-
	NS-low	194 (88.6)	25 (11.4)	3.53 (1.43-10.66, p=0.012)	2.98 (1.12-9.50, p=0.042)
	S-high	172 (97.7)	4 (2.3)	0.64 (0.16-2.45, p=0.508)	0.35 (0.06-2.29, p=0.263)

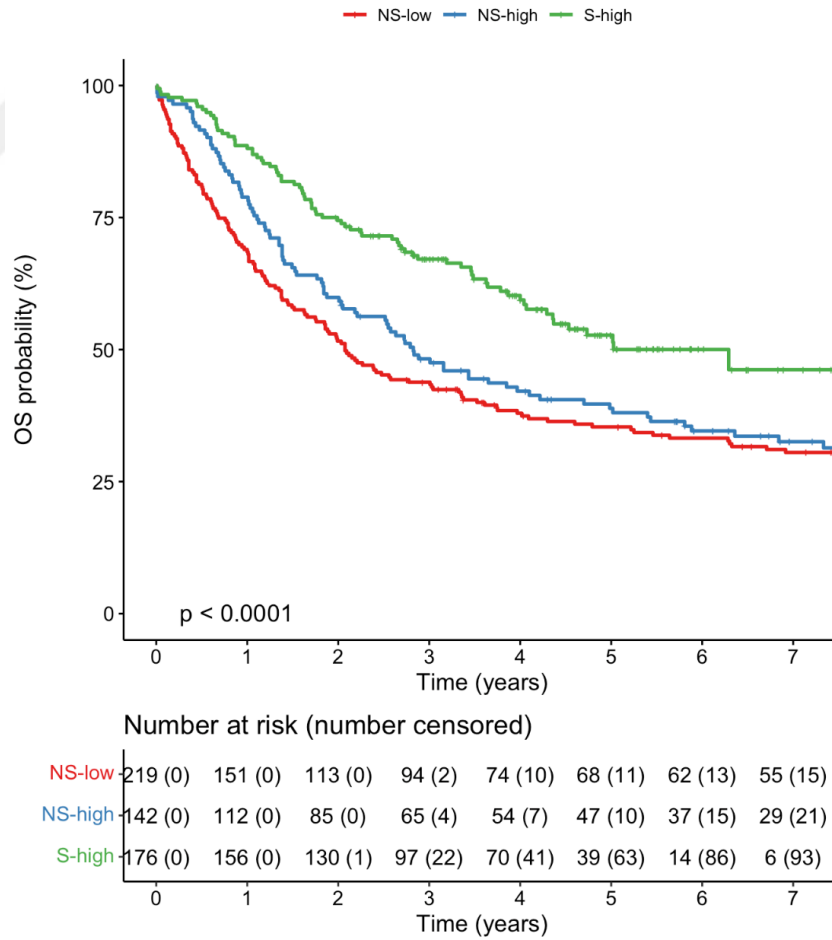
NS-high: Non-Spesiyalize-yüksek volümlü grup, NS-low: Non-Spesiyalize-düşük volümlü grup, S-high: Spesiyalize-yüksek volümlü grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, LN: Lenf nodu, OR: Odds ratio

4.4.4. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Genel sağkalımın volüm ilişkili Kaplan-Meier incelemesi sonuçları Şekil 21’de verilmiştir.

NS-low grup analizinde bir yıllık %68.5 (%62.6-%74.9), üç yıllık %43.8 (%37.7-%50.9) ve beş yıllık sağkalım %35.4 (%29.5-%42.4) olarak tespit edildi. NS-high grupta bir yıllık %78.9 (%72.4-%85.9), üç yıllık %48.2 (%40.6-%57.3), beş yıllık sağkalım %38.9 (%31.5-%48) olarak hesaplandı. Spesiyalize grup yüksek volümlü olarak değerlendirildi ve bir yıllık %88.1 (%83.4-%93), üç yıllık %67.1 (%60.5-%74.5) ve beş yıllık sağkalım %52.7 (%45.1-%61.7) bulundu.

Median sağkalım NS-low grupta 24.9 ay, NS-high grupta 33.9 ay, S-high grupta 75.5 aydı.



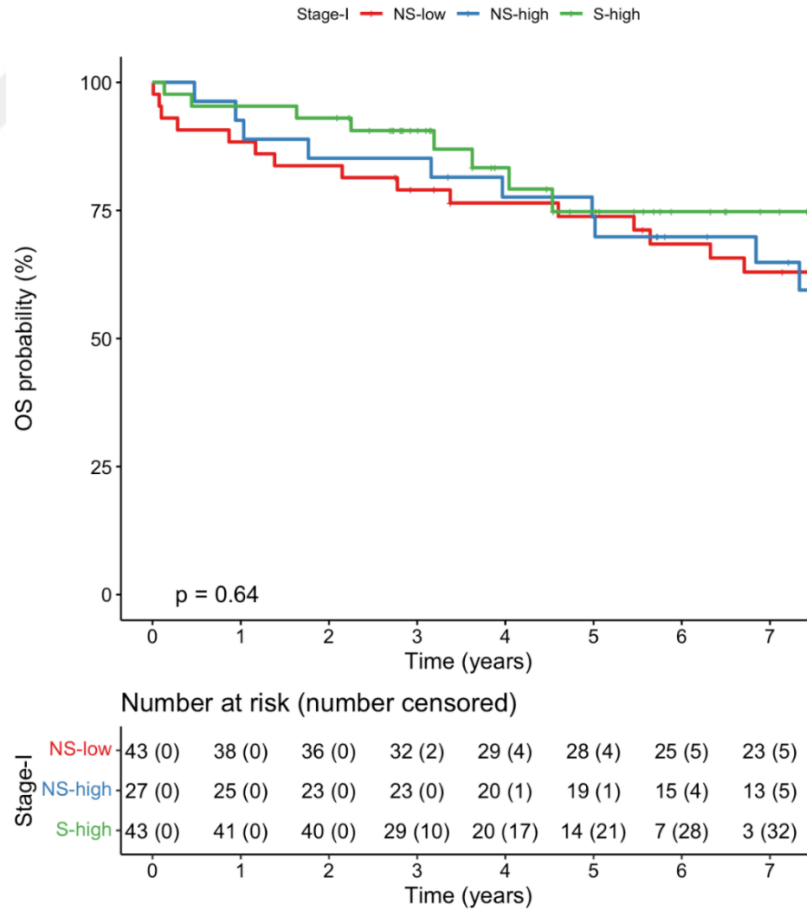
Şekil 21. Volüm ilişkili genel sağkalım Kaplan-Meier değerlendirmesi

4.4.5. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Evrelere Göre Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Evrelere göre sağkalımın volüm ilişkili Kaplan-Meier incelemesi sonuçları Şekil 22, Şekil 23 ve Şekil 24’te verilmiştir.

Evre-I

NS-low grupta bir yıllık %88.4 (%79.3-%98.5), üç yıllık %79 (%67.7-%92.2) ve beş yıllık sağkalım %73.8 (%61.6-%88.4) olarak tespit edildi. NS-high grupta bir yıllık %92.6 (%83.2-%100), üç yıllık %85.2 (%72.8-%99.7) ve beş yıllık sağkalım %73.7 (%58.7-%92.5) olarak hesaplandı. S-high grupta bir yıllık %95.3 (%89.3-%100), üç yıllık %90.6 (%82.2-%99.8) ve beş yıllık sağkalım %74.8 (%60.4-%92.5) bulundu.

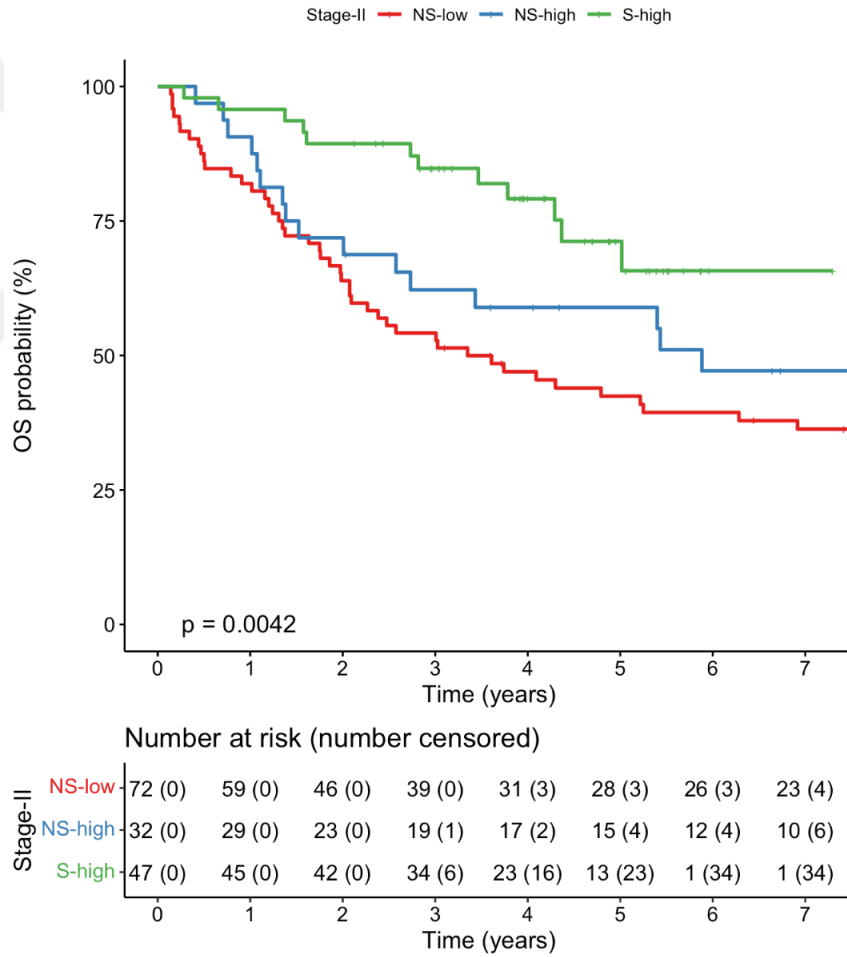


Şekil 22. Volüm ilişkili evre-I kanser genel sağkalım

Evre-II

NS-low grupta bir yıllık %81.9 (%73.5-%91.3), üç yıllık %54.2 (%43.8-%67) ve beş yıllık sağkalım %42.4 (%32.3-%55.7) olarak tespit edildi. NS-high grupta bir yıllık %90.6 (%81.1-%100), üç yıllık %62.2 (%47.4-%81.6) ve beş yıllık sağkalım %58.9 (%44-%78.9) olarak hesaplandı. S-high grupta bir yıllık %95.7 (%90.1-%100), üç yıllık %84.8 (%75-%95.8) ve beş yıllık sağkalım %71.2 (%57.5-%88.2) bulundu.

Median sağkalım evre-II için NS-low grupta 40.2 ay, NS-high grupta 70.6 ay iken, S-high grupta hesaplanamadı.

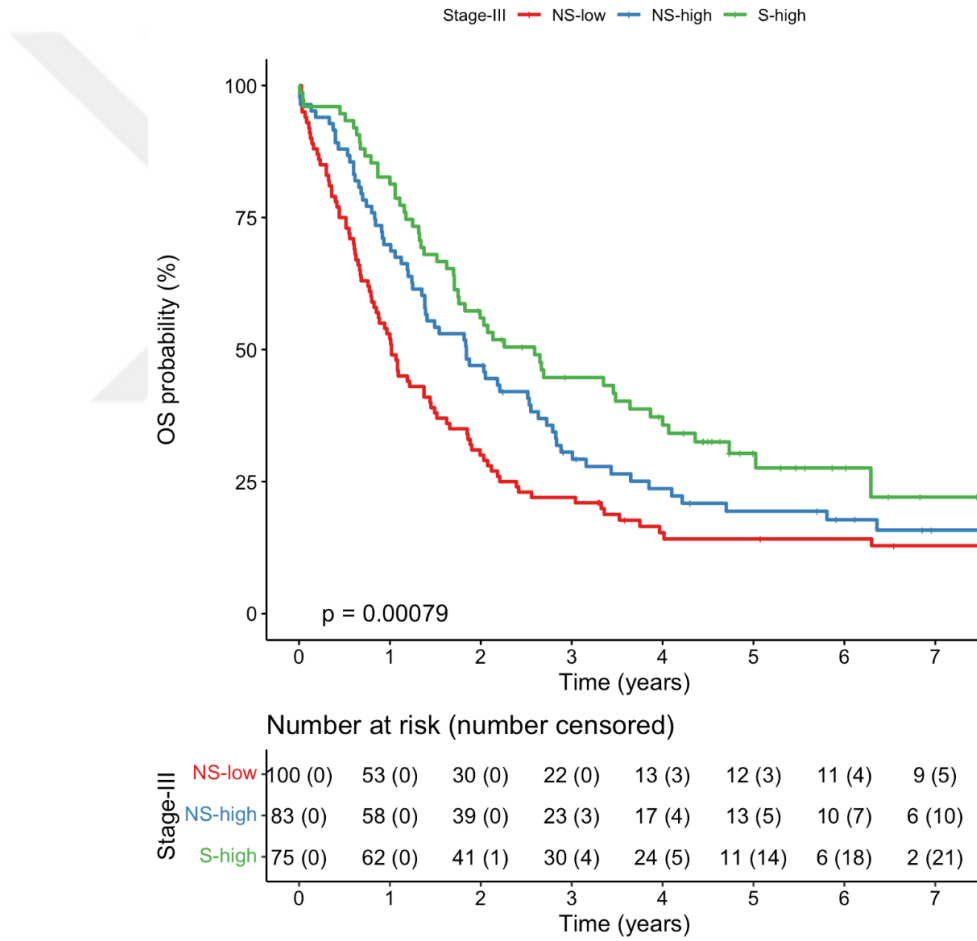


Şekil 23. Volüm ilişkili evre-II kanser genel sağkalım

Evre III

NS-low grupta bir yıllık %52 (%43-%62.8), üç yıllık %22 (%15.2-%31.8) ve beş yıllık sağkalım %14.1 (%8.6-%23.2) olarak tespit edildi. NS-high grupta bir yıllık %69.9 (%60.7-%80.5), üç yıllık %30.6 (%22-%42.5) ve beş yıllık sağkalım %19.4 (%12.3-%30.7) olarak hesaplandı. S-high grupta bir yıllık %81.3 (%73-%90.6), üç yıllık %44.7 (%34.7-%57.7) ve beş yıllık sağkalım %30.4 (%21.1-%43.7) bulundu.

Median sağkalım evre-III hastalar için NS-low grupta 12.2 ay, NS-high grupta 22.1 ay, S-high grupta 31.1 aydı.



Şekil 24. Volüm ilişkili evre-III kanser genel sağkalım

4.4.6. Spesiyalizasyon ve Cerrah Volümünün Evrelere Göre Cox Regresyon Analizi

Genel sağkalımın volüm ilişkili Cox regresyon analizi Tablo 17’de verilmiştir.

Tekli değişkenler açısından yapılan değerlendirmede ASA skorunun III-IV olması HR=1.37 (1.08-1.73, p=0.008), hipoalbuminemi varlığı HR=1.59 (1.23-2.05, p<0.001), tümör boyutunun 5cm üzerinde olması HR=1.53 (1.23-1.90, p<0.001) ve metastatik lenf nodu varlığı HR=2.64 (2.05-3.40, p<0.001) genel sağkalımı azaltırken D2 lenfadenektomi artırmıştı HR=0.64 (0.51-0.82, p<0.001).

Hastalar genel sağkalım açısından çoklu değişkenlerle değerlendirildiğinde yaşı 65 yaş ve üzerinde olması HR=1.42 (1.10-1.84, p=0.008), total gastrektomi yapılmış olması HR=1.70 (1.36-2.12, p<0.001), patolojik evrenin evre 2 ve üzeri olmasının ve NS-düşük volümlü grupta içinde olmanın HR=1.35 (1.04-1.73, p=0.022) genel sağkalımın azalmasıyla ilişkili olduğu; adjuvan kemoterapi kullanılmasının HR=0.66 (0.50-0.87, p=0.003) ve S-yüksek volümlü grup içinde olmanın HR=0.70 (0.51-0.95, p=0.022) sağkalımı artırdığı tespit edilmiştir.

NS-low grupta 219 hastanın %40.8’inde, NS-high grupta 142 hastanın %26.4’ünde ve S-high grupta 176 hastanın %32.8’inde çalışmanın sonlandırma tarihinde mortalite olduğu görüldü. Spesiyalizasyonun genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu tespit edildi (Univariable analiz: HR=0.62 (0.46-0.83, p=0.002) ve multivariable analiz: HR=0.70 (0.51-0.95, p=0.022)). Spesiyalizasyonun olmaması ve düşük volümlü grupta olmanın genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu sonucuna varıldı (Univariable analiz: HR=1.14 (0.89-1.47, p=0.301) ve multivariable analiz: HR=1.35 (1.04-1.73, p=0.022)).

Tablo 17. Spesiyalizasyon ve cerrah volümünün genel sağkalım üzerine etkisi için Cox regresyon analizi

Değişken		n (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
Yaş	<65	250 (46.6)	-	-
	≥65	287 (53.4)	1.55 (1.25-1.93, p<0.001)	1.42 (1.10-1.84, p=0.008)
Cinsiyet	Erkek	363 (67.6)	-	-
	Kadın	174 (32.4)	0.86 (0.68-1.08, p=0.199)	0.94 (0.74-1.19, p=0.617)
ASA	ASA I-II	389 (72.4)	-	-
	ASA III-IV	148 (27.6)	1.37 (1.08-1.73, p=0.008)	1.16 (0.91-1.48, p=0.241)
Hipoalbuminemi	Normal	433 (80.6)	-	-
	Hipoalbuminemi	104 (19.4)	1.59 (1.23-2.05, p<0.001)	1.26 (0.96-1.67, p=0.101)
Neoadjuvan	Yok	472 (87.9)	-	-
	Var	65 (12.1)	1.17 (0.83-1.65, p=0.379)	-
Gastrektomi	Subtotal	289 (53.8)	-	-
	Total	248 (46.2)	1.91 (1.54-2.37, p<0.001)	1.70 (1.36-2.12, p<0.001)
Lenfadenektomi	Bilinmiyor	328 (61.1)	-	-
	D1+/D2	209 (38.9)	0.64 (0.51-0.82, p<0.001)	-
Tümör boyutu	<5 cm	274 (51.0)	-	-
	≥5 cm	263 (49.0)	1.53 (1.23-1.90, p<0.001)	0.96 (0.76-1.22, p=0.749)
pT evresi	T0-T2	141 (26.3)	-	-
	T3-T4	396 (73.7)	3.06 (2.28-4.11, p<0.001)	-
pN evresi	N0	185 (34.5)	-	-
	N pozitif	352 (65.5)	2.64 (2.05-3.40, p<0.001)	-

Tablo 17. Spesiyalizasyon ve cerrah volümünün genel sağkalım üzerine etkisi için Cox regresyon analizi				
Değişken		n (%)	HR (univariable)	HR (multivariable)
M evresi	M0	522 (97.2)	-	-
	M1	15 (2.8)	1.15 (0.57-2.31, p=0.704)	-
Adjuvan KT	Yok	232 (43.2)	-	-
	Var	305 (56.8)	1.07 (0.87-1.33, p=0.513)	0.66 (0.50-0.87, p=0.003)
Patolojik evre	Evre-I	113 (21.0)	-	-
	Evre-II	151 (28.1)	1.92 (1.31-2.81, p=0.001)	1.89 (1.24-2.89, p=0.003)
	Evre-III	258 (48.0)	4.66 (3.30-6.60, p<0.001)	5.73 (3.78-8.69, p<0.001)
	Evre-IV	15 (2.8)	3.13 (1.46-6.73, p=0.003)	4.32 (1.95-9.56, p<0.001)
Spesiyalizasyon- volüm	NS-high	142 (26.4)	-	-
	S-high	176 (32.8)	0.62 (0.46-0.83, p=0.002)	0.70 (0.51-0.95, p=0.022)
	NS-low	219 (40.8)	1.14 (0.89-1.47, p=0.301)	1.35 (1.04-1.73, p=0.022)
NS-low: Non-Spesiyalize - düşük volümlü grup, NS-high: Non-Spesiyalize – yüksek volümlü grup, S-high: Spesiyalize - yüksek volümlü grup, ASA: American Society of Anesthesiologists, KT: Kemoterapi, HR: Hazard ratio				

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada mide kanser cerrahisinde özelleşmenin klinik sonuçlara etkisini araştırdık. Araştırmamızda hastaları gastrik kanser cerrahları tarafından ameliyata alınan ve gastrik kanser cerrahı olmayan cerrahlar tarafından ameliyata alınan hastalar olarak gruplandırdık. Gastrik kanser cerrahı tanımlamasında ise Japonya veya Kore’de gastrik kanser merkezlerinde eğitim almış olmak, çalışma sürecinde primer gastrik kanser cerrahisi yapmak ve kendini gastrik kanser cerrahı olarak bildirmek, yıllık gastrik kanser cerrahisi sayısının 21 ve üzeri olması kriterlerini kullandık. Bu kriterler literatür taraması temel alınarak oluşturuldu (4, 7).

Tezde amacımız 30 günlük mortaliteyi belirlemek ve spezialize grupta mortalite değerlendirmesi yapmaktı. Sonuçlar 30 günlük mortalite açısından değerlendirildiğinde spezialize grup (%1.7) ve non-spezialize grup (%4.4) arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak sayısal anlamda belirgin fark mevcuttu. NSG’de 16, SG’de 3 hastada postoperatif 30 gün içerisinde mortalite gözlemlenmişti. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilememesinin nedeni hasta sayısındaki yetersizlik nedeniyle grup sayılarının eşitlenemiyor olması olabilir. Ayrıca 30 gün içerisinde mortalite görülen hastalarda metastatik lenf nodu ve hipoalbuminemi varlığı da mortalitede artışla ilişkili bulundu. Yapılan çalışmalarda hipoalbuminemi (37, 69) ve lenf nodu metastazı (62) varlığında mortalite riskinin arttığı saptanmıştır.

Ji et. al yaptıkları çalışmada cerrah volümündeki artışın 30 günlük mortalite oranını düşürdüğünü tespit etmiş (12), Iwatsuki et. al da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (70). Mamidanna et. al ise çalışmalarında cerrah volümündeki artışın yıllık mortaliteyi gastrektomi açısından %7.2 azalttığını tespit etmişlerdir (65). Callahan et. al yaptıkları çalışmada gastrik cerrahları yıllık 21 ve üzeri operasyon yapan cerrahlar olarak tanımlamış ve mortalitede anlamlı düşüş tespit etmişlerdir (4). Bahsi geçen çalışmalarda cerrahlar volüm açısından değerlendirilmiş, özelleşme açısından kategorize edilmemiştir.

Hastalar 90 günlük mortalite açısından değerlendirildiğinde spesiyalize grup (%2.3) ve non-spesiyalize grup (%8.3) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Literatürde 90-günlük mortalite değerlendirilmesine yönelik çalışmalar mevcut olmamakla birlikte Xirasagar et. al tarafınca yapılan çalışmada hastalar altı aylık mortalite açısından değerlendirilmiş ve cerrah volümündeki artışın mortalitede azalmayla ilgili olduğu tespit edilmiştir (71). Mukai et. al yaptıkları derlemede benzer sonuçlara ulaşmış ancak hastalar minimum altı ay sonunda değerlendirilmiştir (60).

Genel incelemede hastalarda neoadjuvan kemoterapi kullanımı spesiyalize grupta non spesiyalize gruba göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Güncel tedavi modaliteleri spesiyalize grupta daha sık kullanıldığından bu sonuca ulaşılmış olabilir. Avrupa ülkelerinde neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılmasının (%37) tek başına cerrahi yapılmasına (%17) göre genel sağkalım oranını artırdığını gösteren çalışma mevcuttur (72). Perioperatif kemoterapi (neoadjuvan) agresif gastrik kanserlerde umut vaat edici bir yöntem olarak bildirilmiştir (72). Hastalar genellikle geç evrede tespit edilebildiğinden neoadjuvan kemoterapi ileri evre ve/veya agresif seyirli gastrik kanserler için daha olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (8, 42, 48). Japon kılavuzlarına göre, Japonya’da gastrik kanser genellikle erken evrede tespit edildiğinden, neoadjuvan kemoterapinin kullanımı klinik olarak agresif mide kanserleriyle sınırlıdır (72). Ayrıca batı ülkelerinde neoadjuvan kemoterapide FLOT4 kullanımının (%45) ECF/SOX rejimine (%36) oranla beş yıllık sağkalımı anlamlı derecede artırdığı tespit edilmiştir (73).

Non-spesiyalize grupta adjuvan radyoterapi kullanımının daha sık olduğunu gördük. Adjuvan kemoradyoterapi kullanımının hastalıksız sağkalımı artırdığı, lokorejyonel nüks oranını azalttığını belirten çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, cerrahiye alındığında lenf nodu pozitifliği olan ve lauren subgrup intestinal tip gastrik kanser hastalarda kemoradyoterapinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (44). Lee et. al yaptıkları çalışmada ise D2 lenfadenektomi yapılan hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin hastalıksız sağkalıma (rekürrens) anlamlı etkisi olmadığını tespit etmişler ancak cerrahiye alındığında metastatik lenf nodu olduğu bilinen hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin hastalıksız sağkalımı sadece adjuvan kemoterapiye oranla anlamlı düzeyde artırdığını belirtmişlerdir (74).

Hastalar operatif veriler açısından incelendiğinde her iki grupta da daha çok subtotal gastrektomi yapıldığı görüldü. D2 lenfadenektomi sadece spezialize grupta yapılmıştı ve özelleşme kriterlerinden biriydi (7, 17). Bu nedenle de çıkarılan lenf nodu sayısı spezialize grupta anlamlı oranda daha fazla çıkmış olabilir. Literatür taramasında gastrik kanserin efektif tedavisinde perigastrik (D1) lenfadenektominin yetersiz olduğu, perivasküler (D2) lenfadenektomi yapılması gerektiğini bildiren birçok çalışma mevcuttur (11, 17, 54). Bu çalışmalarda D2 lenfadenektominin mortaliteyi azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı, hastalıksız sağkalım oranlarında iyileşme sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.

Spezialize grupta daha fazla kombine rezeksiyon yapılmıştı. Bu durum D2 lenfadenektomi sırasında 10 nolu istasyonun çıkarılması için splenektomi yapılması nedeniyle olabilir. 10 nolu istasyon dalak hilusundaki lenf nodlarını temsil etmekte olup bu lenf nodlarının çıkarılması için operasyona ek olarak splenektomi yapılması gerekebilmektedir. Bu yöntemin uygulanması klinik olarak total veya proksimal gastrektomi vakalarında mümkündür (17, 54, 64). Yu et. al 2006 yılındaki çalışmalarında 10 nolu istasyonla birlikte yapılan splenektominin genel sağkalıma etkisi olmadığı tespit etmiş ve morbidite artışına neden olduğu belirtmişlerdir. Dalak hilusunda veya splenik arter düzeyinde metastatik lenf nodu varlığında dahi bu lenf nodlarının çıkarılmasının genel sağkalıma olumlu etkisi olmadığı söylemişlerdir (56). Huang et. al 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise T3 proksimal mide tümörlerinde total gastrektomiye splenektomi eklenmesinin genel sağkalımı artırdığını ancak morbiditenin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (75).

Spezialize grupta belirgin sayıda daha çok intraoperatif frozen ve intaoperatif sitoloji çalışılmıştı. Bu durumu güncel tedavi modalitelerinin uygulanmasıyla alakalı olarak değerlendirdik. Sarela et. al yaptıkları çalışmada rezektabl mide kanserlerinde laparoskopik evreleme yapmışlar ve 10 yıllık sonuçlarını yayınlamışlardır. Sonuçlarda radyolojik olarak metastatik olmayan, rezektabl mide kanserlerinde yapılan laparoskopik sitolojiyle hastaların %31'inin M1 evre olduğunu tespit etmişlerdir. Malign sitoloji tespit edilen hastaların önemli bir kısmının tümör yerleşiminin gastroözefageal junction olduğunu (%42), ≥ 1 cm patolojik lenf nodunun hastaların %49'unda görüldüğünü ve %63 hastada T3-T4 evre tümör olduğunu belirtmişlerdir (76). Patolojik sonuçlarda tespit edilen spezialize

grupta non-spesiyalize gruba göre daha çok M1 evre hasta olmasının çalışılan intraoperatif sitolojilerde malign sitoloji tespit edilmesiyle alakalı olduğunu düşündük.

Non-spesiyalize grupta spesiyalize gruba göre daha fazla proksimal marjin cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu ve bu durumu spesiyalize grupta non spesiyalize gruba oranla daha fazla intraoperatif frozen çalışılmış olmasıyla ilişkilendirdi. Frozen çalışılmasının proksimal marjin pozitifliğini tespit ederek genel sağkalımı artırdığını bildirilmiştir. Bu çalışmada gastroözefageal junction tümörlerinde ve evre III hastalığı olan hastalarda marjin pozitifliğinin daha sık görüldüğü, frozen çalışılmasıyla marjin pozitifliği tespit edilip re-rezeksiyon yapılan hastaların marjin negatif olan hastalarla benzer genel sağkalıma sahip olduğu belirtilmiştir (77).

Operasyona alınan hastalar daha çok T3 evresindeydi ve patolojik sonuçlarda hastalar daha çok evre-III olarak tespit edildi. Mide kanser taraması ülkemizde rutin olarak yapılmadığından hastalar daha geç evrede tanı alıyor ve operasyona alınıyor olabilir (8). Benzer sonuçlar Avrupa verilerinde de gözlemlenmiştir (23, 57). Mide kanser olgularını erken evrede tespit edebilmek için Japonya ve Kore gibi uzak doğu ülkelerinde rutin kanser taraması programları uygulanmaktadır (26, 45). Erken evre mide kanserlerinde cerrahi dışında tedavi yöntemleri de uygulanabilmekte ve bu durum hem mortalite hem de morbidite üzerine olumlu etki edebilmektedir (17, 24-26, 37, 45). Erken evre gastrik kanserlerde genel sağkalım sonuçları iyi olduğundan mide kanserini erken evrede tespit etmek için tarama çalışmaları planlanabilir.

Hipoalbuminemi varlığının 30 ve 90 günlük mortalitede artış ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Aynı şekilde hypoalbuminemi durumunun artmış komplikasyon oranıyla ilişkili olduğunu gözlemledik. Mortalite oranında artış, komplikasyon görülme riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Benzer şekilde hypoalbumineminin komplikasyon riskinde artışa neden olduğunu Guner et. al ve Acher et. al yaptıkları çalışmalarda tespit etmişlerdir (37, 69). Albümin hastanın preoperatif beslenme durumunu değerlendirmede kullanılabilen bir parametredir (8, 37). Albümin bu değerlendirmede tek başına anlamlı bir parametre olmayıp hastalar için VKİ, Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) formu, sarkopeni değerlendirmesi yapılabilir (78, 79). Bu değerlendirme hastanın mevcut fiziksel performansı hakkında

bilgi vererek tedavi yönetimi planı oluşturulmasında yardımcı olabilir. Ayrıca postoperatif mortalite ve morbidite hakkında ön görüş sağlanmasını kolaylaştırabilir (8).

Çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olmasının 30 günlük mortalite üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi tespit edilmedi ancak 90 günlük mortalitede anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi. Bu durumun küratif cerrahinin başarısıyla ilgili olduğunu düşündük. Benzer sonuçları Liang et. al yaptıkları çalışmada (7) ve Han et. al yaptıkları çalışmada elde etmişlerdir (17). Çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olmasının ayrıca Clavien-Dindo skorlamasına göre grade 3 ve üzeri komplikasyon görülme riskini artırdığını tespit ettik. Bu durum lenfatik kaçağa bağlı olarak gelişmiş olabilir. Kaas et. al yaptıkları çalışmada retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılan gastrektomi sonrasında görülen lenfatik kaçaktan bahsetmişlerdir (80). Ayrıca Sheng-Zhang et. al yaptıkları çalışmada D3 lenfadenektomi sonrası D2 lenfadenektomiye göre lenfatik kaçak riskinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (18).

Hastanede kalış süresi açısından her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ve spezialize grupta hastanede kalış süresi daha kısaydı. Callahan et. al ve Ji et. al yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdi (4, 12). Hastalar uzamış hastanede kalış süresi açısından değerlendirildiğinde yaşı 65 yaş ve üzerinde olmasının uzamış yatışla ilişkili olduğunu tespit ettik. Bu durum hastaların iyileşme sürecinin yaşa bağlı değişmesi, postoperatif komplikasyon riskinin daha fazla olmasıyla alakalı olabilir. Kawaguchi et. al yaptıkları çalışmada yaşlılarda görülen komplikasyonların hastanede kalış süresini uzattığı sonucuna varmışlar (81), benzer şekilde Acher et. al artan yaşla birlikte hastaların eve gönderilememe durumunun ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (69).

Sunulan çalışmada ayrıca total gastrektomi yapılan hastaların hastanede kalış süresi distal gastrektomili hastalara göre daha uzun olarak tespit edildi. Bu durum uzamış cerrahi süresi ve postoperatif iyileşme süreciyle alakalı olabilir. Parise et. al yaptıkları çalışmada cerrahi süresinin 195 dakika üzerinde olmasının uzamış hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (82). Claassen et. al

benzer şekilde total gastrektominin uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (42).

Komplikasyonlar açısından değerlendirme yapıldığında ileri yaş, hipoalbuminemi ve anemi varlığının artmış komplikasyon riskiyle ilişkili olduğunu, neoadjuvan kemoterapi kullanılmasının komplikasyon görülme riskini azalttığını tespit ettik. İleri yaş, hipoalbuminemi ve anemi yara ve anastomoz iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilediğinden komplikasyon oranı bu gruplarda yüksek tespit edilmiş olabilir. Guner et. al hipoalbuminemi ve aneminin komplikasyon riskinde artışa neden olduğunu tespit etmişler (37); benzer şekilde Acher et. al ileri yaş, hipoalbuminemi ve yetersiz beslenme durumunun artmış komplikasyonla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (69). Neoadjuvan kemoterapinin komplikasyon riskini azaltması neoadjuvan tedavilerini tamamlayabilen hastaların daha zinde ve fiziksel olarak daha güçlü olmasıyla alakalı olabilir. Acher et. al ve Claassen et. al yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir (42, 69).

Kombine rezeksiyon (eş zamanlı splenektomi, pankreatektomi ve/veya kolektomi) yapılmasının Clavien-Dindo skorlama sistemine göre grade 2 ve üzeri komplikasyonlar için artmış risk ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Pankreatektomi yapılması pankreatik fistül, intraabdominal abse gibi komplikasyonlara; splenektomi yapılması ise kanama, intraabdominal hematoma veya intraabdominal abse gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden morbidite riski artmaktadır. Bu sonuçlar Claassen et. al ve Hartgrink et. al tarafınca yapılan çalışmalarla benzer sonuç göstermektedir (42, 54). Ayrıca Papenfuss et. al yaptıkları çalışmada kombine rezeksiyon sonrası görülebilen komplikasyonlardan bahsetmişlerdir (55).

Hastalar Clavien-Dindo grade 3 ve üzeri komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde ASA skorunun III-IV olması, kombine rezeksiyon yapılmış olması, çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olması ve patolojik evrenin T3-T4 olmasını artmış risk ile ilişkili bulduk. ASA skorunun yüksekliği hastanın genel durumu, komorbid hastalıkları ve yaşı ile ilgili olup postoperatif süreçte yara iyileşmesi zayıf olduğundan komplikasyon görülme riski artıyor olabilir (81). Çıkarılan lenf nodu sayısının 15 üzerinde olması lenfatik diseksiyon alanının genişlemesine bağlı lenfore ve lenfösel gelişebilir (18). Lenfore medikal takiple

yönetilebilirken lenfözel gelişmesi durumunda girişimsel müdahale gerekebilmektedir (18, 80). Patolojik evre T3-T4 olan ileri evre mide kanserlerinde tümör boyutunun büyük olması ek organ rezeksiyonu gerektirebildiğinden komplikasyon görülme oranını artırıyor olabilir (62).

Genel sağkalım değerlendirmesinde özelleşmenin genel sağkalımda belirgin artışa neden olacağı ön görüşümüzü, yaptığımız literatür taramasıyla destekledik (1-3, 7, 13, 49, 66, 67, 70, 83). Beş yıllık genel sağkalım non-spesiyalize grupta (NSG) %36.8 (%32-%42.2) iken spesiyalize grupta %52.7 (%45.1–61.7) idi. SG’de genel sağkalımın artışının hastaların operatif ve postoperatif süreç yönetiminin standartize edilmesi, komplikasyon oranının daha düşük olması, küratif cerrahi sonuçlarının daha başarılı olması ile alakalı olduğunu düşündük. Benzer şekilde Liang et. al yaptıkları çalışmada beş yıllık sağkalım değerlendirmesinde SG’de %50.7, NSG’de %37.2 sonuçlarını elde etmişlerdir (7). Enzinger et. al cerrah volümüyle genel sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edememişler, hastane volüm artışının ve D2 lenfadenektomi uygulanmasının genel sağkalımı artırdığını belirtmişlerdir (68). Earle et. al ovarian kanser üzerine yaptıkları çalışmada özelleşmenin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine belirgin anlamlı etkisi olduğundan bahsetmişlerdir (11). Claassen et. al çalışmalarında hastane volümünün yüksek olmasının hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı artırdığını belirtmişlerdir (49). Ayrıca kolorektal kanserde özelleşme üzerine yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (1, 3). Bu sonuçlar göz önüne alındığında gastrik kanserde spesiyalizasyonun genel sağkalımı anlamlı oranda artıracak ve hastanın takip ve tedavi sürecini olumlu etkileyeceği aşıkardır.

Adjuvan kemoterapinin genel sağkalımı artırdığını tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuç literatür taramasında tespit ettiğimiz sonuçlarla benzerdi. D’Ugo et. al 2020 yılında yaptıkları sistematik review çalışmasında cerrahi sonrası kemoterapi uygulanmasının sadece cerrahi uygulanmasına göre sağkalımı anlamlı derecede artırdığını tespit etmişlerdir (48). CLASSIC çalışmasında lokal ileri evre gastrik kanserler üzerine çalışılmış, gastrektomi ve D2 lenfadenektomi sonrası kemoterapi uygulanan hastalarda üç yıllık hastalıksız sağkalım %74 iken sadece cerrahi ve D2 lenfadenektomi yapılan hastalarda bu oran %59 olarak tespit edilmiştir (84). ACTS-GC çalışmasında da lokal ileri evre mide kanserleri incelenmiş, gastrektomi ile D2

lenfadenektomi yapılan ve kemoterapi uygulanan hastaların üç yıllık sağkalım oranı sadece cerrahi ve D2 lenfadenektomi yapılan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (85). INT-0116 çalışmasında $\geq T3$ evre ve/veya lenf nodu pozitif mide kanserleri incelenmiş, cerrahi ve adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların genel sağkalım sonuçlarında sadece cerrahi yapılanlara göre belirgin artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır (86).

İleri patolojik evrenin sağkalım ile ters orantılı olduğunu gözlemledik. İleri evre mide kanserlerinin genel sağkalım süresi kısa olmakta, başarılı cerrahi ve adjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi rejimlerine rağmen nüksler görülebilmekte ve genel sağkalım süresi kısalabilmektedir. Yapılan çalışmalar genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresini iyileştirebilmek için yeni tedavi modaliteleri oluşturmaya yoğunlaşmıştır (48, 49, 63, 84, 86). INT-0116 çalışmasında ileri evre mide kanserlerine sadece cerrahi uygulanmasıyla median genel sağkalım süresi 27 ay, cerrahi ve kemoterapi uygulanmasıyla ise bu süre 36 ay olarak tespit edilmiştir (86). Farklı kemoterapi rejimleriyle farklı sağkalım süreleri elde edildiğini belirten çalışmanın yanı sıra (44) farklı kemoterapi rejimlerine radyoterapi eklenmesiyle daha iyi genel sağkalım sağlandığını belirten çalışma da mevcuttur (59).

Beş yıllık genel sağkalım evreler açısından değerlendirildiğinde ise evre-I hastaların sağkalımında her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmezken evre-II ve evre-III hastaların genel sağkalımında her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Liang et. al yaptıkları çalışmada hastaları benzer şekilde evrelerine göre ayrıca incelemişler ve evre-I hastalar için her iki grup arasında anlamlı fark olmadığını, evre-II ve evre-III hastalar için anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir (7). Ji et. al ise yaptıkları çalışmada genel sağkalımı total popülasyon üzerinden değerlendirmiş, olumlu sonuçlar elde etmişler ancak hastaları evreler açısından kategorize etmemişlerdir (12).

Spesiyalizasyon ve cerrah volümü açısından değerlendirme planlandı ve non-spesiyalize grup düşük volümlü ve yüksek volümlü olarak kendi içinde iki gruba ayrıldı. Spesiyalize grup yüksek volümlü olarak kabul edildi. 30 günlük ve 90 günlük mortalitede, hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyonlarda düşük volümlü gruba göre anlamlı fark mevcuttu. Yüksek volümlü grupta ve spesiyalize grupta bu

riskte azalma tespit edildi. Özelleşmenin ve cerrah volümünün yüksek olması mortalitede ve komplikasyon oranlarında azalma; hastanede kalış süresinde kısalma sağlamaktadır (4, 7, 12, 60, 70, 83).

Genel sağkalım açısından değerlendirme yapıldığında total gastrektomi yapılmış olması, ileri yaş ve ileri patolojik evre düşük genel sağkalım oranıyla ilişkiliyken adjuvan kemoterapi kullanılması ve yüksek volümlü ve/veya spesiyalizasyon genel sağkalım oranında artış ile ilişkili bulundu. Literatür taramasında da benzer sonuçlar elde edilmiş; ileri yaş, total gastrektomi ve ileri patolojik evre düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (55, 62, 69). Ayrıca cerrah volümünün artışı ve/veya spesiyalizasyonun genel sağkalımı artırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (7, 12, 13, 71). Genel sağkalım evreler açısından değerlendirildiğinde cerrah volümünün ve spesiyalizasyonun evre-II ve evre-III kanserler için genel sağkalıma anlamlı katkısı olduğu ancak evre-I kanserlerde sonuca anlamlı etkisinin olmadığını tespit ettik. Yapılan çalışmalarda özelleşmenin ve cerrah volümünün özellikle evre-II ve evre-III kanserler için anlamlı sonuçlar sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7, 12, 13).

Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli yürütülen bir çalışma olması en önemli kısıtlılıklarıdır. Çalışmanın tarih aralığı Ocak 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arası olarak belirlenmiş; 2010 ve 2019 yıllarında WHO gastrik kanser sınıflamasında, 2011 ve 2020 yıllarında JGCA sınıflamasında ve 2016 yılında NCCN tedavi kılavuzunda birtakım değişiklikler olmuştur. Bu değişikliklerin klinik uygulamalara yansması için belli bir süre geçmiş; klinik uygulamaya yerleşmesinden sonra da tanı ve tedavi modaliteleri değişmiştir. Merkezimizde 2015 yılı öncesinde neoadjuvan kemoterapi uygulaması nadir olarak kullanılmış, 2015 yılı sonrasında daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Patolojik sonuçların değerlendirilmesinde preparatların farklı patologlar tarafından değerlendirilmesi nedeniyle özellikle 2015 yılı öncesinde belli bir standardizasyon sağlanamamış ve verilerde eksiklikler gözlemlenmiştir.

Çalışma planında özelleşmenin 30 günlük mortaliteyi %10 dan %2 ye düşüreceği öngördük ve yaptığımız örneklem hesabında 274 hastanın yeterli olacağı saptadık. Her ne kadar planlanan hasta sayısının çok üzerinde hasta sayısına ulaşılsa

da sonuçta anlamlı fark tespit edilememesinin nedeni her iki grupta karşılaştırma yapılacak hasta sayısındaki azlık nedeniyle oluşan tip-II hata olabileceği kanaatindeyiz.



6. SONUÇLAR

- Çalışmaya dahil olan hastalarda postoperatif 30 günlük mortalite oranı NSG’de %4.4 ve SG’de %1.7’dir. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- Çalışmada 90 günlük mortalite oranları NSG %8.3, SG %2.3’tür ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur.
- Hastanede kalış süreleri NSG’de 9 (7-11) gün, SG’de 7 (7-10) gündür. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur.
- Komplikasyon oranları değerlendirildiğinde NSG’de %43.2, SG’de %23.9 oranında komplikasyon görülmüş ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir.
- Lojistik regresyon analizinde tekli değişkenler incelendiğinde spesiyalizasyon durumunun 30 günlük mortalite üzerine etkisi gözlemlenmemiş, ancak 90 günlük mortalite, komplikasyon oranları ve hastanede kalış süresi üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür.
- Çoklu değişkenlerin incelenmesinde de spesiyalizasyon durumu 30 günlük mortalite, hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranları için bağımsız faktör olarak gözlemlenmemiştir.
- Çoklu değişkenlerin değerlendirilmesinde spesiyalizasyon durumunun 90 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.
- Genel sağkalım incelemesinde NSG’de median sürenin 29 ay iken SG’de 75.5 ay olduğu gözlemlendi. Cox regresyon analizinde spesiyalizasyonun genel sağkalımı bağımsız olarak anlamlı derecede artırdığı tespit edildi.
- Evre-I mide kanserli hastalarda spesiyalizasyon durumunun genel sağkalım üzerine etkisi gözlenmedi. Spesiyalizasyonun sağkalım üzerine olumlu etkisi özellikle evre-II ve evre-III hastalarda gözlemlendi.
- Volümün de dahil edildiği değerlendirmede 30 günlük mortalite incelemesinde NS-low grupta %5.9, NS-high grupta %2.1 ve S-high grupta %1.7 oranında mortalite gözlemlendi.
- 90 günlük mortalite NS-low grupta %11.4, NS-high grupta %3.5 ve S-high grupta %2.3 oranındaydı.

- Lojistik regresyon analizinde 30 günlük mortalite tekli ve çoklu değişkenler açısından değerlendirildiğinde volüm yüksekliğinin veya speşiyalizasyon durumunun anlamlı etkisi bulunmadı. Ancak 90 günlük mortalite değerlendirmesinde düşük volümlü olmanın hem tekli hem de çoklu değişkenler açısından değerlendirmede mortaliteyi anlamlı derecede artırdığı görüldü.
- Volüm ilişkili değerlendirmede median sağkalım NS-low grupta 24,9 ay, NS-high grupta 33,9 ay, S-high grupta 75,5 aydı. Cerrah volümünün artışı ve speşiyalizasyon durumu genel sağkalımı bağımsız olarak anlamlı derecede artırmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Archampong D, Borowski DW, Dickinson HO. Impact of surgeon volume on outcomes of rectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg-J R Coll Surg E*. 2010;8(6):341-52.
2. Bachmann MO, Alderson D, Peters TJ, Bedford C, Edwards D, Wotton S, et al. Influence of specialization on the management and outcome of patients with pancreatic cancer. *Brit J Surg*. 2003;90(2):171-7.
3. Barbas AS, Turley RS, Mantyh CR, Migaly J. Effect of surgeon specialization on long-term survival following colon cancer resection at an NCI-designated cancer center. *J Surg Oncol*. 2012;106(3):219-23.
4. Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. *Ann Surg*. 2003;238(4):629-36; discussion 36-9.
5. Dooley WC, Bong JJ, Parker J. Mechanisms of Improved Outcomes for Breast Cancer between Surgical Oncologists and General Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3248-51.
6. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):422-36.
7. Liang YX, Wu LL, Wang XN, Ding XW, Liang H. The positive impact of surgeon specialization on survival for gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Gastric Cancer*. 2015;18(4):859-67.
8. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2017;2:31.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
10. SEER. SEER Stomach Cancer 2022 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>].

11. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer I.* 2006;98(3):172-80.
12. Ji J, Shi L, Ying X, Lu X, Shan F. Associations of Annual Hospital and Surgeon Volume with Patient Outcomes After Gastrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(13):8276-97.
13. Yu W, Yun YK, Whang I, Choi GS. The surgeon's expertise-outcome relationship in gastric cancer surgery. *Cancer Res Treat.* 2005;37(3):143-7.
14. TurkCerrahi. Turkcerrahi Mide Anatomisi web sayfası TurkCerrahi web sayfası: TurkCerrahi; 2022 [Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>].
15. Kim T-H, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. *Development.* 2016;143(4):554-65.
16. Netter FH. Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank: Elsevier health sciences; 2014.
17. Han SU, Hur H, Lee HJ, Cho GS, Kim MC, Park YK, et al. Surgeon Quality Control and Standardization of D2 Lymphadenectomy for Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Observational Study (KLASS-02-QC). *Ann Surg.* 2021;273(2):315-24.
18. Sheng-Zhang L, Hong-Fei T, Zhong-Lin N, Yao-Jun Y, Tao Y, Wei Z. Treatment and prevention of lymphorrhea after radical gastrectomy of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(4):613-6.
19. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021;24(1):1-21.
20. Billroth T. Offenes schreiben an herrn Dr. L. Wittelshöfer über die erste mit günstigen ausgänge ausgeführte pylorusresection. *Wien Med Wochenschr.* 1881;31:162-6.
21. UK CRC. TNM Staging for Gastric Cancer Cancer Research Co UK web page: Cancer Research Co UK; 2022 [TNM staging]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/stages/tnm-staging>.

22. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4):570-80.
23. Hulagu S, Senturk O, Aygun C, Kocaman O, Celebi A, Konduk T, et al. Endoscopic submucosal dissection for premalignant lesions and noninvasive early gastrointestinal cancers. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011;17(13):1701.
24. Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, Kondo F, Ooka Y, Kato K, et al. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2009;41(09):746-50.
25. Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Digestive Endoscopy*. 2020;32(2):180-90.
26. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(1):1-8.
27. Kawai S, Wang C, Lin Y, Sasakabe T, Okuda M, Kikuchi S. Lifetime incidence risk for gastric cancer in the *Helicobacter pylori*-infected and uninfected population in Japan: A Monte Carlo simulation study. *International Journal of Cancer*. 2022;150(1):18-27.
28. Yildirim R, Candas B, Usta AA, Turkyilmaz S, Calik A, Guner A. Efficacy of stomach-partitioning on gastric emptying in patients undergoing palliative gastrojejunostomy for malign gastric outlet obstruction. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26(5):678-84.
29. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterology Clinics*. 2013;42(2):261-84.
30. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2012;4(7):156.

31. Yassibas E, Arslan P, Yalcin S. Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey. 2012.
32. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *International journal of cancer*. 1995;60(5):642-4.
33. Sentani K, Oue N, Sakamoto N, Nishisaka T, Fukuhara T, Matsuura H, et al. Positive immunohistochemical staining of γ H2AX is associated with tumor progression in gastric cancers from radiation-exposed patients. *Oncology reports*. 2008;20(5):1131-6.
34. Gürel S, Yerci Ö, Filiz G, Dolar E, Yilmazlar T, Nak S, et al. High expression of multidrug resistance-1 (MDR-1) and its relationship with multiple prognostic factors in gastric carcinomas in patients in Turkey. *Journal of international medical research*. 1999;27(2):79-84.
35. Tersmette AC, Offerhaus GJA, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer research*. 1990;50(20):6486-9.
36. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of oncology*. 2012;23(1):28-36.
37. Guner A, Kim SY, Yu JE, Min IK, Roh YH, Roh C, et al. Parameters for Predicting Surgical Outcomes for Gastric Cancer Patients: Simple Is Better Than Complex. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3239-47.
38. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*. 2009;45(16):2867-73.
39. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *American journal of epidemiology*. 2010;172(11):1280-5.
40. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical

classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965;64(1):31-49.

41. Dinis-Ribeiro M, Areia M, De Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(01):74-94.
42. Claassen YHM, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, van Sandick JW, van Grieken NCT, et al. Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(5):613-9.
43. Memik F, Dolar E. *Klinik Gastroenteroloji*. İstanbul:: Nobel Tıp Kitabevi. 2004:113-21.
44. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial(☆). *Ann Oncol*. 2021;32(3):368-74.
45. Kong S-H, Park DJ, Lee H-J, Jung HC, Lee KU, Choe KJ, et al. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004;34(1):1-7.
46. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet*. 2016;388(10060):2654-64.
47. Chen X-Z, Zhang W-K, Yang K, Wang L-L, Liu J, Wang L, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population. *Molecular biology reports*. 2012;39(9):9031-9.
48. D'Ugo D, Agnes A, Grieco M, Biondi A, Persiani R. Global updates in the treatment of gastric cancer: a systematic review. Part 2: perioperative management, multimodal therapies, new technologies, standardization of the surgical treatment and educational aspects. *Updates Surg*. 2020;72(2):355-78.

49. Claassen YHM, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, van Sandick JW, et al. Effect of Hospital Volume With Respect to Performing Gastric Cancer Resection on Recurrence and Survival Results From the CRITICS Trial. *Ann Surg.* 2019;270(6):1096-102.
50. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. *The MD Anderson surgical oncology handbook*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
51. Yoon H, Lee DH. New approaches to gastric cancer staging: beyond endoscopic ultrasound, computed tomography and positron emission tomography. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(38):13783.
52. Choi J-I, Joo I, Lee JM. State-of-the-art preoperative staging of gastric cancer by MDCT and magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(16):4546.
53. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):101-12.
54. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2069-77.
55. Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, Attwood K, Nurkin S, Malhotra U, et al. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):3008-14.
56. Yu W, Choi G, Chung H. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Journal of British Surgery.* 2006;93(5):559-63.
57. Aslan F, Alper E, Cekic C, Yurtlu DA, Ekinci N, Arabul M, et al. Endoscopic submucosal dissection in gastric lesions: the 100 cases experience from a tertiary reference center in West. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2015;50(3):368-75.
58. Zhang Z-X, Gu X-Z, Yin W-B, Huang G-J, Zhang D-W, Zhang R-G. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report

- on 370 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1998;42(5):929-34.
59. Cats A, Sikorska K, Verheij M. Adjuvant therapy in resectable gastric cancer- the CRITICS trial - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):e331.
 60. Mukai Y, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Are treatment outcomes in gastric cancer associated with either hospital volume or surgeon volume? *Ann Gastroenterol Surg*. 2017;1(3):186-92.
 61. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer*. 1993;72(7):2089-97.
 62. Martin RC, 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg*. 2002;236(2):159-65.
 63. Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, Morano F, Kim ST, Park SH, et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Asian Gastric Cancer Patients Enrolled in the ARTIST Trial. *Oncology*. 2019;97(1):38-43.
 64. Cuschieri A, Joypaul V, Fayers P, Cook P, Fielding J, Craven J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Lancet*. 1996;347(9007):995-9.
 65. Mamidanna R, Ni Z, Anderson O, Spiegelhalter SD, Bottle A, Aylin P, et al. Surgeon Volume and Cancer Esophagectomy, Gastrectomy, and Pancreatectomy: A Population-based Study in England. *Ann Surg*. 2016;263(4):727-32.
 66. Bachmann MO, Alderson D, Edwards D, Wotton S, Bedford C, Peters TJ, et al. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Brit J Surg*. 2002;89(7):914-22.
 67. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thompson MR. Evidence of the effect of 'specialization' on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Brit J Surg*. 2003;90(5):583-92.

68. Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, McCoy S, Hundahl SA, Macdonald JS, et al. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg.* 2007;245(3):426-34.
69. Acher AW, Squires MH, Fields RC, Poultides GA, Schmidt C, Votanopoulos KI, et al. Can the risk of non-home discharge after resection of gastric adenocarcinoma be predicted: a seven-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):207-16.
70. Iwatsuki M, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Yoshida K, Konno H, et al. Effect of hospital and surgeon volume on postoperative outcomes after distal gastrectomy for gastric cancer based on data from 145,523 Japanese patients collected from a nationwide web-based data entry system. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):190-201.
71. Xirasagar S, Lien YC, Lin HC, Lee HC, Liu TC, Tsai J. Procedure volume of gastric cancer resections versus 5-year survival. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(1):23-9.
72. Yamashita K, Hosoda K, Niihara M, Hiki N. History and emerging trends in chemotherapy for gastric cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery.* 2021;5(4):446-56.
73. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57.
74. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):268-73.
75. Huang CM, Wang JB, Lu HS, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Prognostic impact of splenectomy on advanced proximal gastric cancer with No. 10 lymph node metastasis. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(22):2757-62.

76. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg.* 2006;191(1):134-8.
77. Watanabe A, Adamson H, Lim H, McFadden AF, McConnell YJ, Hamilton TD. Intraoperative frozen section analysis of margin status as a quality indicator in gastric cancer surgery. *J Surg Oncol.* 2023;127(1):66-72.
78. Erkul O, Cekic AB, Cansu A, Yildirim R, Guner A. Effects of Sarcopenia on Postoperative Outcomes in Patients Who Underwent Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Surg Res.* 2022;274:196-206.
79. Guner A. The efficacy of clinical pathway in gastric cancer surgery. *Turk J Surg.* 2020;36(1):39-47.
80. Kaas R, Rustman LD, Zoetmulder FA. Chylous ascites after oncological abdominal surgery: incidence and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(2):187-9.
81. Kawaguchi Y, Akaike H, Shoda K, Furuya S, Hosomura N, Amemiya H, et al. Is surgery the best treatment for elderly gastric cancer patients? *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(11):1351-60.
82. Parise P, Cinelli L, Ferrari C, Cossu A, Puccetti F, Garutti L, et al. Early Red Flags Associated with Delayed Discharge in Patients Undergoing Gastrectomy: Analysis of Perioperative Variables and ERAS Protocol Items. *World J Surg.* 2020;44(1):223-31.
83. Damhuis RAM, Meurs CJC, Dijkhuis CM, Stassen LPS, Wiggers T. Hospital volume and post-operative mortality after resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(4):401-5.
84. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9813):315-21.
85. Terashima M, Ichikawa W, Ochiai A, Kitada K, Kurahashi I, Sakuramoto S, et al. TOP2A, GGH, and PECAM1 are associated with hematogenous, lymph node, and peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients enrolled in the ACTS-GC study. *Oncotarget.* 2017;8(34):57574-82.

86. Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1754-61.

