



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

MİDE KANSERİ SEBEBİYLE YAPILAN TOTAL GASTREKTOMİLİ OLGULARIN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

Dr. Kuntay KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Cem Kaan PARSAK

ADANA-2017



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

MİDE KANSERİ SEBEBİYLE YAPILAN TOTAL GASTREKTOMİLİ OLGULARIN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

Dr. Kuntay KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Cem Kaan PARSAK

ADANA-2017

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık tezimin her aşamasında emeğini ve tecrübelerini esirgemeyen, sabırla yol gösteren çok kıymetli hocam Prof. Dr. Cem Kaan PARSAK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görev yapan saygıdeğer hocalarıma,

Yoğun eğitim sürecimde birlikte yürüdüğüm, acısıyla tatlısıyla birçok güzel anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm genel cerrahi ailesine,

Bugünlere gelmemde emeği geçen tüm öğretmenlerime,

Hayatım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim oğulları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem ve babama, tüm kalbini her zaman yanımda hissettiğim canım kardeşime ve dünyalar tatlısı biricik yeğenim Göksu'ya,

Hayatıma girdiği günden bu yana sevgisini hissettiğim, bu zorlu süreçte hep destek olan canım eşime, varlığıyla yorgunluğumu unutturan, gülüşüyle enerji veren, evimizin neşe ve mutluluk kaynağı bir tanecik oğlum Kaan'ıma, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kuntay KAPLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
Anahtar kelimeler: Mide kanseri, LN Diseksiyonu,	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mide Kanseri	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Histoloji	2
2.1.3. Anatomi	3
2.1.4 İnsidans	5
2.1.5 Etyoloji	6
2.1.6 Prekanseroz Lezyonlar	8
2.1.6.1 Gastrik Polipler	8
2.1.6.2 Menetrier Hastalığı (Hipertrofik Gastropati)	8
2.1.6.3 Parsiyel Mide Rezeksiyonu	9
2.1.6.4 Pernisiyöz Anemi.....	9
2.1.6.5 Familial Adenomatöz Polipozis	9
2.1.6.6 Kronik Atrofik Gastrit Ve İntestinal Metaplazi	9
2.1.6.7 Gastrik Epitelyal Displazi	10
2.1.7 Patolojik İnceleme	10
2.1.7.1.Erken mide kanseri	10
2.1.7.2 İlerlemiş Mide Kanseri	11
2.1.7.3 Mide Kanserinin Mikroskopisi	12
2.1.7.4 Mideye Metastaz Yapan Kanserler:.....	13
2.1.7.5 Diğer Mide Kanserleri	14
2.1.8 Mide Kanserinde Tanı	15
3.MATERYAL ve METOD	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇ:.....	46
7.KAYNAKLAR	48
7.EKLER.....	55
8.ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. TNM EVRELEMESİ (2010).....	20
Tablo 2. UICC'ye göre TNM sınıflaması	21
Tablo 3. Komplikasyonlar [93].....	30
Tablo 4. Ameliyat tipine göre numerik veriler demografik özellikleri.....	33
Tablo 5. Ameliyat tipine göre kategorik veriler demografik özellikler	34
Tablo 6. Operasyon süresi ve LN sayısına ilişkin özellikler	35
Tablo 7. Ameliyat tipi ile kan tansfüzyonu ilişkisi.....	35
Tablo 8. Ameliyat tipi ile CEA ilişkisi	36
Tablo 9. Ameliyat tipine göre komplikasyonlar	37
Tablo 10. Ameliyat tipi ile mortalite arasındaki ilişki	37
Tablo 11. Ameliyat tipine göre mortalite gün oranları.....	38
Tablo 12. Tümör yerleşimi ile mortalite ilişkisi	38
Tablo 13. Mortalite ile yaş oran ilişkisi	38
Tablo 14. Mortalite ile Cinsiyet ilişkisi	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mide kanserinde çok basamaklı patogenezi modeli [24].....	7
Şekil 2. Erken evre mide kanseri makroskopik sınıflaması [24]	11
Şekil 3. Midenin lenf nodu istasyonları [72]	22
Şekil 4: Lenf nodu diseksiyonlarının (D1-D2-D3) kompartmanlara göre ayrılması	29



KISALTMA LİSTESİ

BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyogenik antijenin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstain-Barr virüsü
EUS	Endoultrasonografi
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
HbA1c	Hemoglobin A1c
HP	Helicobacter Pylori
KAG	Koroner Anjiografi
JRSGC	Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği
PBPS	Proteine Bağlı Polisakkarid
UIAC	Uluslararası Kansere Karşı Birlik

ÖZET

MİDE KANSERİ SEBEBİYLE YAPILAN TOTAL GASTREKTOMİLİ OLGULARIN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde Ocak 2001-Aralık 2016 tarihleri arasında mide adenokarsinomu sebebiyle küratif total gastrektomi yapılan hastaların lenf nodu diseksiyon tekniklerinin erken dönem sonuçları, hastaların dosyaları, preoperatif kan transfüzyonu yapılma durumu, cinsiyet, yaş, ameliyat süreleri, pankreatik fistül gelişimi, duodenal güdük kaçağı, dalak yaralanmasına bağlı splenektomi ihtiyacı, postoperatif hastanede kalış süresinin, mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Mide kanseri tanısıyla ameliyat edilen 236 hastadan 18 yaş ve üstündekiler değerlendirmeye alınmış, hastaların 148 (%62,7)'i erkek, 88 (%37,3)'i kadın, genel yaş ortalaması $65,5 \pm 11,4$ idi.

Bu çalışma grubunda geride makroskopik tümör kalmayan girişimler küratif amaçlı rezeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede tümörün diferansiasyon derecesi ve tipi analiz edilmiştir. Histopatolojik analiz, WHO sınıflaması esas alınarak yapılmıştır.

Çalışmada D1, D2, D3 diseksiyon tipine göre, ameliyat süresi, lenf nodu sayısı, metastazik lenf nodu sayısı ve yatış süresi değişkenlerine göre saptanan farklar, istatistiksel olarak anlamlıdır.

Mide kanseri cerrahisinde D1, D2, D3 lenf bezi diseksiyonu, yeterli teknik bilgiye sahip cerrahlarca, yeterli hastane volümü olan merkezlerde, düşük mortalite ve morbidite oranlarıyla güvenle yapılabilir. Evre kayması, genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu ve skip metastaz gibi sorunlar en düşük seviyeye indirgenerek hastalığın evrelemesi ve tedavi planlamaları daha doğru yapılabilecektir. Gastrektomi ve genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu mide kanserinin tedavisinde altın standarttır.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, LN Diseksiyonu,

ABSTRACT

EARLY RESULTS OF TOTAL GASTRECTOMY PATIENTS CAUSED BY GASTROINTESTINAL CANCER

Early results of lymph node dissection techniques, patients' files, preoperative blood transfusion status, gender, age, operation time, pancreatic fistula development, duodenal anastomotic leak, need for splenectomy due to splenic injury, duration of postoperative hospital stay of patients who were operated curative total gastrectomy due to gastric adenocarcinoma were investigated on mortality between January 2001 and December 2016 at the General Surgery Department of Cukurova University Faculty of Medicine.

148 of these patients (62.7%) were male and 88 (37.3%) were female. The mean age of the patients was $65,5 \pm 11,4$. In this study group, non-macroscopic tumor-free interventions were evaluated as curative resection. Differentiation grade and type of tumor were analyzed by histopathological evaluation. Histopathological analysis was based on WHO classification.

The differences determined according to the type of D1, D2, D3 dissection, operation time, number of lymph nodes, number of metastatic lymph nodes and duration of hospitalization were statistically significant in the study.

D1, D2, D3 lymph node dissection in gastric cancer surgery can be performed safely with surgeons with adequate technical knowledge, with lower mortality and morbidity rates in centers with adequate hospital volume. Problems such as stage shift, enlarged lymph node dissection, and skip metastasis will be reduced to the lowest level, so that the patient's disease progression and treatment planning will be more accurate. Gastrectomy and expanded lymph node dissection are gold standard in the treatment of stomach cancer.

Key words: Gastric Cancer, LN Dislocation

1.GİRİŞ

Dünyada mide kanseri mortalitesi yüksek kanserler içerisinde yer almaktadır. Son yıllarda öncelikle gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde mide kanseri insidansında bir azalma olmakta fakat kanser mortalitesinde halen dünya genelinde önemli bir yer tutmaktadır. Her yıl yeni 870 000 mide kanseri oluşmakta ve bunların 650 000'i ölmektedir ¹.

Dünyada, tüm kanser türleri içinde mide kanseri görülme sıklığı, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada, kadınlarda ise meme, serviks ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıradadır. Kanser ile ilişkili mortaliteye bakıldığında mide kanseri mortalitesi, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni olarak görülmektedir ^{1,2}. Mide kanseri etyolojisinde jeografik, etnik ve sosyoekonomik düzey gibi etkenler önemli rol oynamaktadır. Asya ülkelerinde, en sık saptanan kanser türü mide kanseri ve kanser mortalitesine bağlı en sık saptanan kanser türü olarak da mide kanseri ilk sırada saptanmaktadır ³.

Mide kanseri oldukça geç semptom verir ve belirtiler hastalığa özgü değildir. Erken evrede yakalandığında, bu hastalığın 5 yıllık sağ kalımı %90'lara ulaşmaktadır ⁴.

Hastalığın tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi çoklu disiplinler yaklaşımlar bulunmaktadır. Ancak tüm tedavi yöntemleri etkin şekilde kullanılmasına rağmen anlamlı yol katedilememiş olup tedavi etkinliğini arttırmak amacı ile neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile ilgili çok sayıda genetik ve moleküler çalışmalar devam etmektedir. Tüm tedavi şekilleri göz önüne alındığında mide kanseri için kanıtlanmış en etkili tedavi tümörün ve yakınındaki lenf nodlarının tam rezeksiyonu gibi görülmektedir ^{5,6}.

Uygulanan tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın mortalitesi halen yüksek oranda olup mevcut uygulamaların mortalitenin azalması üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu bilgiler doğrultusunda mortalitesi yüksek olan bu hastalıkla ilişkili yürütülen çalışmaların en önemli amacı sağ kalımda hangi faktörlerin etkin rol oynadığını belirlemek ve tedavi seçeneklerine hasta öncelikli düşünülerek yönelmek olmuştur ⁷.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mide Kanseri

2.1.1. Tarihçe

Kanser hastalığında yengeç anlamına gelen ‘karkinos’ kelimesini ilk kullanan bilgin Yunanistan’da yaşamış olan Hipokrat, kanser hastalığının davranışını yengece benzetmiştir. İbn-i Sina mide kanseri ile ilgili ilk bilgileri 11. asırda vermiştir. Midenin selim ve habis tümörlerini Dr. Cruveilhier tanımlayınca kadar, mide kanseri ile ilgili ciddi bir bilgiye ulaşılamazdı ⁸. Mide kanserli hastasına subtotal gastrektomi rezeksiyonu ve gastroduodenostomi ameliyatını ilk kez başarıyla yapan, 1881 yılında Viyanalı cerrah Theodor Billroth’dur ⁵.

1925 yılında Türk Cerrahlardan M. Kemal Öke pilor tümörü ile ilgili olgu sunumu yayınladı ⁹. Borrmann 1926’da mide kanseri makroskopik olarak sınıflandırılmasını ilk yapan Borrmann olarak tarihe geçmiştir ve günümüzde de bu sınıflama kullanılmaktadır ¹⁰.

Uluslararası Kansere Karşı Birlik (UIAC) tarafından 1967 yılında TNM evreleme sistemi oluşturuldu ve 1997 yılında revize edildi ve günümüzde de halen kullanımı devam etmektedir.

Japon gastroenterolog Tada 1984 yılında T1N0 evresindeki bir hastaya endoskopik olarak gerçekleştirilen mukozal rezeksiyon yapmıştır. Bu işlem cerrahi rezeksiyona eşdeğer sağkalım ve mükemmel bir hayat kalitesi sağlamıştır ^{8,11}. Son yıllarda özellikle erken evre mide kanserlerinde laparoskopik wedge rezeksiyonlar uygulanmış olup, başarı sağlanmıştır. İleriki zamanlarda İleri evre mide kanserlerinde de laparoskopik cerrahi uygulama, gelişen teknoloji ile birlikte hayal olmaktan çıkacaktır.

2.1.2. Histoloji

Mide duvarı yapısı içten dışa doğru; mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakaya sahiptir. Mukoza; yüzey ve bez epiteli, ince düz kas liflerinden oluşan muskularis mukoza ve bağ dokusu elemanlarının desteklediği elastik liflerden oluşan lamina propriya’dan oluşur. Submukoza, muskularis mukoza ve muskularis propria arasında yer almaktadır. Bu tabaka kollajen, sinir pleksusları ve

vasküler yapılardan oluşur. Muskularis propria, dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik yapısında kas tabakalarından meydana gelir. Muskularis propria dışında seroza denilen ince, gevşek bağ dokusu bulunmaktadır. Yüzey epiteli tek katlı kolumnar tip bir epitelyum yapısında olup midenin iç yüzünü örter. Midede bulunma yerlerine göre glandların fonksiyonları ve hücrelerin tipleri değişmektedir. Dallanmış gland yapılarının, kısa mukoza girintilerine sahip ve mukusun yoğun olarak bulunduğu mide bölümü kardiya olarak bilinir. Mukus salgısının hem yiyecekleri kayganlaştırma hem de gastroözefagial bölgeyi mide asidinin hasarına karşı koruma özelliği vardır. Fundus ve korpusda, gland yapıları daha tubuler ve mukoza girintileri kardiyadan daha uzundur. Antrum bölümünde glandlar yine dallı bir yapı halini alır. Midenin mukozal girintileri mukus salgılayan yüzey epiteli ile kaplanmıştır; bu kaplama gland boynunun içine kadar çeşitli mesafelere kadar uzanmaktadır. Bu mekanizmanın en önemli amacı midenin oto sindirimini engellemektir ⁹.

Esas ve parietal hücreler en yoğun korpusta bulunur. Parietal hücreler, HCl asit ve intrinsek faktör salgılayarak; esas hücrelerde pepsinojen üretirler. Parietal hücreler az miktarda fundus ve proksimal antrumda da bulunur, fakat kardiya ve prepylorik antrumda yoktur. Antrumda esas hücre yoktur fakat gastrin salgılayan G hücreleri antrum ve pilorda bulunur. Antral-G hücrelerinin içinde gastrin depolayan granüller vardır. Granüller gastrinin dolaşım sistemine geçmesine yardımcı olurlar. Bu bölgedeki nöroendokrin hücrelerin yarısını G hücreleri oluşturur. Mideden aynı zamanda somastatin salgılayan D hücreleri, serotonin salgılayan enterokromafin hücreler, ECL hücreleri, P hücreleri ve X hücreleri bulunur ⁹.

2.1.3. Anatomi

Embriyoda gestasyonun 5. haftasında kaudal kısmın uzaması ile başlayan mide gelişim evresi, 7. hafta inme ve rotasyon aşamaları ile tamamlanır. Mide bu gelişim sürecinde iki kez rotasyon yapar. İlk dönüşü uzunlamasına kendi eksenini etrafında olur ve bu dönüş sonrası midenin sol yüzü ventrale, sağ yüzü dorsale doğru kayar. İlk dönüşü gerçekleştirirken dorsal de bulunan kenarı ventral de bulunan kenara göre daha fazla gelişir ve rotasyon tamamlandığında midenin büyük ve küçük kurvaturaları meydana gelir. İkinci dönüşü sagittal eksenini etrafında yapar ve pilorik kısım yukarı sağa, kardiya bölgesi

sola ve bir parça aşağıya yerleşir. Böylece mide aşağı yukarı erişkindeki durumunu alır¹².

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide sırasıyla; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor adını alan beş bölgeye ayrılır. Mide, yukarısında alt özofagiyal sfinkteri, aşağısında ise pilor sfinkterini bulundurması ile kontrol altına alınmıştır. Gastroözofageal bileşke ve pilor ile sabitlenen midenin büyük bölümünü oluşturan orta kısım mobil haldedir. Üst kısmında genişleyen bir fundus oluşturan mide, yukarıda diyafram, lateralde dalak ile komşuluk yapmaktadır. Özefagogastrik bileşkeden geçen horizontal çizginin distalinden midenin korpusu başlar. Küçük kurvaturun açılanması ile oluşan incisura angularis korpus bölümünün sonlandığı sınırı meydana getirir. Diğer önemli bir açıda his açısıdır. Özefagusun sol kenarı ile fundus arasındaki bölüm bu açıyı oluşturur¹³.

Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapının özefagus olduğu bilinmektedir bunun yanı sıra periton tarafından oluşturulan gastrohepatik, gastrosplenik, hepatoduodenal, ve gastrokolik bağlar da midenin duruşunda önemli bir yere sahiptir. Karaciğerin ön ve arka yüzünü örten visseral periton daha sonra karaciğerin alt kenarı hizasında birleşerek mideye (hepatogastrik liagament, küçük omentum) ve duodenumun birinci kıtasına (hepatoduodenal ligament) uzanır. Mideye ulaşan periton ikiye ayrılır. Mide ön yüzünü, kardiyayı ve abdominal özefagusu ön yaprak, arka yüzünü ise arka yaprak örter. Peritonsuz kalan iki yer vardır; buralar, kardiya ve abdominal özefagustur. Kardiya bölgesini ve abdominal özefagusu ön yüzden örten periton buradan diyaframa geçer (gastrofrenik ligament). Mide ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük kurvaturda birbirine yaklaşır. Dalağı büyük kurvaturun üst kısmındaki yapraklar sarar (gastrosplenik ligament). Büyük kurvaturun aşağısındaki periton yaprakları transvers kolona uzanır (gastrokolik ligament). Transvers kolonu saran periton yaprakları aşağı doğru sebestçe ilerleyerek büyük omentumu meydana getirir¹⁴.

Mideye ait arterlerin tümü çölyak trunkustan çıkar. Küçük kurvaturu sağ ve sol gastrik arterler, büyük kurvaturu ise sol ve sağ gastroepiploik arterler midenin kanlanmasını sağlarlar. Midenin çok az bir bölümü de inferior diafragmatik arterler ve kısa gastrik arterler ile beslenir. Midenin en büyük arteri sol gastrik arterdir. Sol hepatik arter %15-20 oranında sol gastrik arterden çıkar. Sol hepatik lobun sadece bu arter ile beslendiği durumlarda sol gastrik arterin bağlanması akut sol hepatik iskemiye neden olabilir. Sağ gastrik arter, hepatik arterden bazen de gastroduodenal arterden çıkar. Sağ

gastroepiploik arter gastroduodenal arterden pilorun arkasında ayrılır. Sol gastroepiploik arter ise splenik arterden çıkar. Arterler arasındaki zengin anastomozlar 4 arterden 3'ü bağlansa bile midenin viabilitesini sürdürebilmesini sağlamaktadırlar ¹⁴. Mide de çoğu zaman venler ve arterler birbirlerine eşlik ederler. Sol gastirik ven (koroner) ve sağ gastrik ven portal vene; Sağ gastroepiploik ven süperior mezenterik vene, sol gastroepiploik ven ise splenik vene dökülür. Midenin lenfatik sistemi arterlere paralel bir drenaj gösterir. Sol gastrik lenf nodlarına Kardia ve korpusun medial yarısı; Sağ gastrik lenf nodlarına distal antrumun küçük kurvatur bölümü ve pilor drene olur. Mide distalinin %60' lık büyük kurvatur bölümü ise sağ gastroepiploik zincire drene olmaktadır. İntraoperatif ve postmortem çalışmalar lenf akımı yönüne uymayan her dört grupta lenf nodu metastazının görülebildiğini göstermişlerdir. Bu olayın nedeni zengin submukozal lenfatik ağ olarak düşünülmektedir ^{15,16}.

Mideye vagustan parasempatik, çölyak pleksustan da sempatik sinirler ile ekstrensek innervasyon sağlanmaktadır. Sol vagus gastroözefagial bileşkede önde, sağ vagus ise arkada bulunur. Sol vagus kardial komşuluğunda karaciğere dal verir ve küçük kurvatur boyunca Laterjet'in ön siniri olarak uzanır. Yüksek selektif vagatomide bu sinirin antral ve pilorik bölümleri korunmalıdır. Sağ vagus çölyak pleksusa dallar verdikten sonra posterior da küçük kurvatur boyunca uzanır. Barsaklardaki uyarıları beyne taşımak vagal sinirlerin en önemli işlevidir. Sempatik sinirler T (5-10) köklerden çıkıp splanknik sinirle çölyak ganglionuna gelir ve ganglion sonrası lifler arter boyunca ilerleyip mide uyarımını sağlarlar ⁹.

2.1.4 İnsidans

Avrupa'da mide kanseri erkekler ve kadınlar birlikte değerlendirildiğinde görülme sıklığı açısından 5. Sırada yer almaktadır. Erkeklerde ilk sırayı akciğer kanseri alır sonra sırasıyla prostat, kolorektal, mesane ve mide kanseri; kadınlarda ise ilk sırayı meme kanseri alır, sonra yine sırasıyla kolorektal, akciğer, endometrium ve mide kanseri gelmektedir. Her yıl Avrupa'da 192 bin yeni olgu beklenmektedir ve tüm kanser olguları içinde bu sayının karşılığı %23'lük bir oran olarak görülmektedir. Kadın/erkek oranı ise 1.6 : 1 olarak belirlenmiştir ¹².

ABD'de görülme sıklığı açısından tüm kanser olguları içinde 14. sırada yer almakta ve her yıl yaklaşık 21 bin yeni olgu görülmesi beklenmektedir ¹³. ABD'de mide

kanseri görülme sıklığı 100 binde 10 olarak hesarlanmış iken , Japonya’da bu sayı 100 binde 78’e kadar yükselmektedir ¹⁷. Japonya’da kansere bağlı mortalitelerde erkekler’de 1’inci, kadınlar’da ise 2’inci sırada mide kanserine bağlı ölümler yer almaktadır ¹⁸.

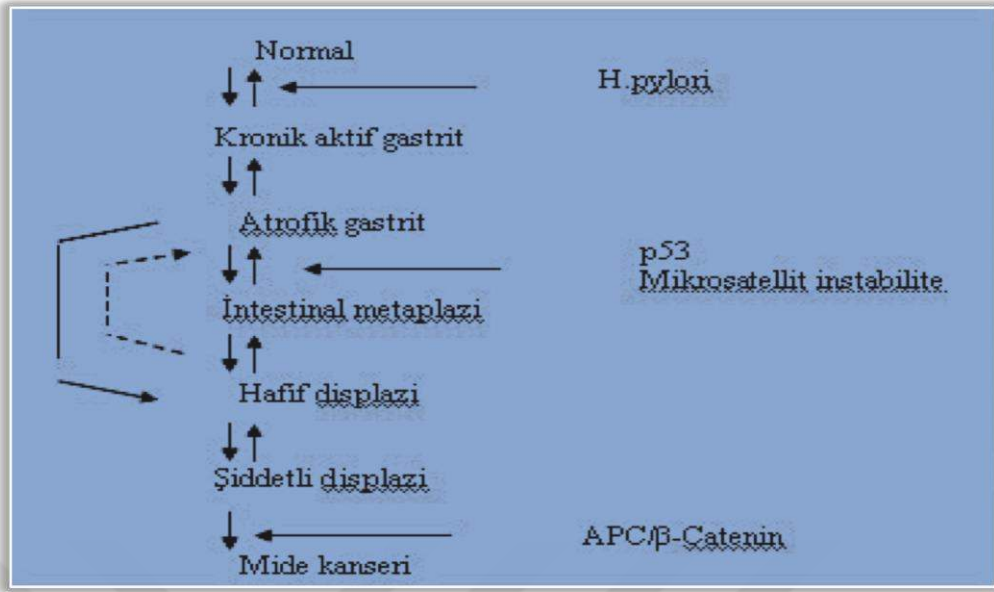
T.C. Sağlık Bakanlığı mide kanserinin 2012 istatistiksel verilerine bakıldığında Türkiye’de görülen yıllık kanser insidans oranı kadınlarda 8.6/100.000 ile 7.sıra; erkeklerde ise 21.6/100.000 insidans oranıyla 5.sırada saptanmıştır ¹⁵.

Mide kanserinin, görülme sıklığında azalma ve ölüm oranlarındaki düşüşe karşın hala en sık görülen dördüncü kanser olduğunu ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer aldığını unutmamalıyız ¹⁹.

2.1.5 Etiyoloji

Mide kanseri etyolojisinde büyük çoğunluğu H.pylori enfeksiyonu alırken, diyet, yaşam tarzı, obezite, sigara içimi, genetik ve çevresel özellikler de mide kanseri gelişiminde rol oynamaktadır ²⁰.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda H. pylori seropozitifliği ve mide kanseri arasında güçlü pozitif bir korelasyon olduğu anlaşılmıştır. 13 farklı Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada H.pylori enfeksiyonu olan nüfus ile olmayan nüfus karşılaştırıldığında, H. pylori ile enfekte olan toplumlarda mide kanseri oranı altı kat daha yüksek bulunmuştur ²¹. H. pylori bakterisinin çok basamaklı karsinogenezi başlattığı, kronik atrofik gastrit ve displazik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler H. pylori eradikasyonunun, mide kanseriden korunmada önemli bir yer tutacağı belirtilmektedir ^{22,23}. Bununla birlikte H. pylori ile enfekte olan kişilerin az bir kısmında mide kanserinin görülmesi kanser gelişiminde başka karsinojenlerin de etkili olduğunu akla getirmektedir. H. pylori ile başlayan patogenetik sürecin daha sonraki ilerleyen basamaklarında mikrosatellit instabilitesi ve genetik mutasyonlar (p53 ve APC/β-Catenin) etkin rol oynamaktadır. H. pylori, mide epitel DNA'sının mutasyonu, serbest oksijen radikallerinin artması, interlökin düzeylerinin değişmesi, sitoprotektif maddelerin azalması ve mide mikroçevresinin değişmesi gibi birçok basamakta etkin rol oynayan değişiklikler epitel displazisini meydana getirmektedir (şekil 1) ¹⁷.



Şekil 1. Mide kanserinde çok basamaklı patogenezi modeli ²⁴

Diyet ile mide kanseri arasında doğrusal bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Örnek vermek gerekirse bunlardan biri nitrat tüketimi ki bu risk faktörü açısından en çok belirgin olanıdır, ile oluşan N-nitroz bileşiklerdir ²⁵. Kızarmış yiyecekler, artmış et tüketimi, nitratlı bileşikler içeren salamura yiyeceklerin tüketimi ve sigara mide kanseri insidansını arttırdığı görülmektedir ^{26,27}. Meyve, sebze, süt gibi besinlerin azalmış tüketiminin kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. C ve E vitamininin antioksidan özelliği mide için karsinojenik olduğu açıklanan N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu önlediği için mide kanserinde koruyucu olarak görev almaktadır ²⁷. Mide kanseri ve diyet ile ilgili ABD’de yapılan bir çalışmada, içerisinde nişasta bulunmayan yiyeceklerin, soya/baklagiller ve diğer selenyum içeren besinlerin mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğunu, tütülenmiş, tuzlanmış veya ızgara yapılmış yiyeceklerin/hayvansal gıdaların mide kanseri yaptığına dair kanıtların olduğunu göstermiştir ²⁸.

Asit salgılayan parietal hücrelerin kaybı (hipoklorhidri) sonrası oluşan yüksek pH, nitrat indirgen bakterilerin midede çoğalmasını ve diğer azot ihtiva eden kanserojen bileşikler ile etkileşimi için uygun ortamı oluşturmaktadır ²⁹.

Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri ile yapılan prospektif bir çalışmanın 14 yıllık takibi sonucunda, HbA1c düzeyi yüksek olanlar 97 denekte mide kanseri geliştiği gösterilmiş, ancak mekanizma açıklanamamıştır³⁰.

Mide kanseri ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada, özellikle kardiya yerleşimli tümörler başta olmak üzere, vücut kitle indeksi 25 ve üstü olan kişilerde, mide kanseri insidansında artış olduğu saptanmıştır³¹.

A kan grubuna sahip bireylerin mide kanseri riskinin arttığı görülmekte, kanser gelişiminin A kan grubu antijenleri ile ilişkilendirilmesinin ve bu bireylerde ilgili genlerle etkileşiminin söz konusu olduğu akla gelmektedir³².

Toplumdaki sosyoekonomik düzey ile mide kanseri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Düşük gelir düzeyine sahip bireylerde distal, daha yüksek gelir düzeyine sahip bireylerde ise proksimal mide kanseri görülme riski daha fazla olarak saptanmıştır³³.

2.1.6 Prekanseroz Lezyonlar

Gastrik premalign lezyonlar; Gastrik polipler, menetrier hastalığı, parsiyel mide rezeksiyonu, pernisiyöz anemi, familyal adenomatöz polipozis, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, gastrik epitelyal displazidir.

2.1.6.1 Gastrik Polipler

Genel popülasyonda %1'den az görülen gastrik polipler, gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında tesadüfen saptanır ve genellikle asemptomatik olurlar³⁴. Gastrik poliplerin %70-90'ı hiperplastik veya fundik gland, %10-20'si ise adenomatöz polipler olarak bilinmektedir³⁵. Mide bölümlerinden en sık antrumda (%58,8) görülürler (55). Maligniteye dönüşme riski yüksek olan adenomatöz poliplerde, polip boyutu 2 cm'den büyük ise in situ kanser riski %60'ların üzerine çıkmaktadır³⁶.

2.1.6.2 Menetrier Hastalığı (Hipertrofik Gastropati)

Mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pilillerinin dev görünüm kazanması ile oluşan, hipoalbuminemi, hipoklorhidri ve aşırı mukus sekresyonuyla kendini gösteren bir gastropatidir. Hipertrofik gastropatisi olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık %10-15 olduğu söylenmektedir³⁷.

2.1.6.3 Parsiyel Mide Rezeksiyonu

Benign veya malign neoplazisi olan rezeksiyonlu mide veya duodenum ameliyatlarından sonra yapılan otopsi ve retrospektif çalışmalarda, anastomoz hattında mide kanseri gelişme riskinin olduğu gösterilmiştir. Bazı serilerde sıklık %2-8.7 olarak bildirilmiştir³⁵. Gastrik kanser riskinin cerrahiden 20 yıl sonra arttığı bilinmektedir³⁸.

2.1.6.4 Pernisiyöz Anemi

Perniyöz anemide mide mukozasındaki atrofi sonucu intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücreler harap olur ve IF yetersizliği oluşur. Bu da vitamin B12 eksikliğine yol açar³⁹.

Pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri sıklığı %2-10 olarak görülmüştür. Bu hastalarda gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) görülme sıklığı da artmaktadır⁴⁰. Pernisiyöz anemi tek başına görülebilir veya atrofik gastritle birlikte bir klinik oluşturabilir⁴¹.

2.1.6.5 Familial Adenomatöz Polipozis

FAP'lı hastalarda yaklaşık % 33-100 oranında duodenal ve gastrik polipler(genelde fundik gland polibi) görülebilmektedir⁴². FAP'lılarda gastrik adenoma insidansı ise %2-6'dır. FAP'lılarda mide kanseri insidansı genel popülasyona göre hafif artmaktadır⁴³.

2.1.6.6 Kronik Atrofik Gastrit Ve İntestinal Metaplazi

Gastritleri iki şekilde sıralayabiliriz;

1. Atrofik olmayan gastritler; A: Pangastrit (asemptomatik), B: Antral predominant gastrit (duodenal ülser). İki gastritin de HP ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

2. Atrofik Gastritler; A: Multifokal atrofik gastrit (MAG) (gastrik ülser, distal gastrik kanser); HP ile ilişkilidir. B. Korpus predominant gastrit (otoimmün diğer hastalıklar, pernisiyöz anemi, gastrik kanser)⁴⁴.

İntestinal metaplazi ise normal mide epitelinin ince barsak veya kolondakine benzer kolumnar epitelle yer değiştirmesidir. Genellikle antrumda görülür ve çoğunlukla KAG ile birlikte⁴⁴. Gastrik atrofi ve intestinal metaplazili hastalarla ilgili yapılan çalışmada Whiting ve arkadaşları, 10 yıllık takip de %8,4 oranında gastrik kanser rapor

etmişlerdir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin birlikteliğinin malignite riski %11 civarındadır ⁴⁵.

2.1.6.7 Gastrik Epitelyal Displazi

Epitelyal hücrelerin noninvaziv, neoplastik değişikliklerine displazi denmektedir. Metaplazik veya metaplazi bulunmayan mukozadan gelişebilir. Endoskopik incelemelerde mukoza çöküklüğü, ülser, polipoid veya düz renk değişikliği şeklinde görülebilir. Düşük derecede gastrik displazi %60 vakada tedavi ile düzelmiş, %10-20 vakada yüksek derecede displaziye ilerlemiştir. Yüksek derecede displaziye ilerleyen vakaların %75-100'ü takip eden 2 yıl içinde kanserleşmiştir ³⁴.

Displazilerin takibinde izlenen protokol şöyledir;

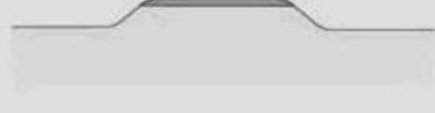
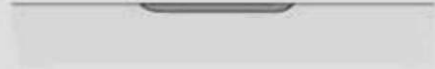
- 1- Hafif derecede displazilerin uzun aralıklarla kontrol edilmeleri yeterlidir.
- 2- Orta dereceli displaziler hafif displaziler gibidirler. Bununla birlikte bazı Otörler daha sık biyopsi ile kontrol önermektedir.
- 3- Şiddetli displazilerde ise çoğunlukla kanserle beraber bulunduğu için bunların kısa aralıklarla takip edilmeleri gerekir. Hatta endoskopide saptanan büyük lezyonlarda görülen şiddetli displazilerde rezeksiyon önerilmektedir. Şiddetli displazilere endoskopik mukozal rezeksiyon uygulayan tedavi merkezleri bulunmaktadır ^{46,47}.

2.1.7 Patolojik İnceleme

Mide kanserleri makroskopik olarak 2'ye ayrılırlar.

2.1.7.1. Erken mide kanseri

Mide kanserlerinin %50 sinden fazlasını Japonya'da erken evre mide kanseri oluşturur. Avrupa'da bu oran yaklaşık %10 civarındadır. Lenfatik tutulumu bakılmaksızın mukoza ve submukoza invazyonu yapmış olan tümör erken evrededir. Lenfatik tutulum mukozayı aşmamış tümörlerde %5'in altında, submukozal tutulumda %10-20 arasında görülür. Erken evre mide kanseri tip1, tip2a-b-c, tip3 şeklinde makroskopik olarak 3'e ayrılır ⁴⁸.(Şekil 2)

I- PROTRÜZE*	
II-YÜZEYEL II a-YÜZEYEL ELEVE*	
II b-YÜZEYEL DÜZ	
II c-YÜZEYEL DEPRESE*	
III-ÜLSERE	
KOMBİNE III+IIc	
KOMBİNE II c+III	

Şekil 2. Erken evre mide kanseri makroskopik sınıflaması ²⁴

Tip I, tip IIa olanlar genelde antrum yerleşimli ve iyi diferansiyedir. Tip IIc ve tip III ise daha sık olarak korpusa yerleşir ve kötü prognozludur ⁴⁹.

2.1.7.2 İlerlemiş Mide Kanseri

1926 yılında yapılan Borrmann sınıflandırmasına göre makroskopik olarak ilerlemiş dört tip mide kanseri vardır ¹⁰.

1-Polipoid kanser (tip 1): Tümörün makroskopik görüntüsü büyük sapsız polip şeklindedir. Mide duvarına derin invazyonu ve mide duvarından çevre dokuya yayılımı nadirdir.

2-Fungatif kanser (tip 2): Birkaç santimetre yüksekliğinde geniş bir kitle olarak lümene uzanır. Derin ve çevre dokuya tümör invazyonu vardır.

3-Ülsero-infiltratif kanser (tip 3): Tümör yaklaşık 2-8 cm çapında ve ülser şeklindedir. Tümör mide duvarını derinlere ve yanlara doğru derince infiltre etmiştir.

4 Diffüz infiltratif kanser (Tip 4): Tümör midenin büyük bir kısmını infiltre etmiş, mukozaları silinmiş ve esnekliği kaybolmuştur. Linitis plastica oluşturan tümörler bu gruba girerler. İlerlemiş mide kanserinde en sık Borrmann tip 2'nin görüldüğü bildirilmiştir.

2.1.7.3 Mide Kanserinin Mikroskopisi:

1- Lauren Sınıflandırılması: Mide kanserleri intestinal ve diffüz tip olmak üzere ikiye ayrılır. İntestinal tipi oluşturan hücreler az müsin salgılar. Tümör çevre dokudan düzgün sınırlar ile ayrılır. Diffüz tipte müsin daha çok görülür ve taşlı yüzük hücreleri bu tipte görülür. Tümör intestinal tip aksine çevre dokuları infiltre eder. İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşan bir tümördür. Epidemiyolojik olarak, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. İntestinal tip mide kanseri yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek oluşmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda ve yaşlı bireylerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada artmaktadır.⁵⁰.

Diffüz tip kanser mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran, glanduler ya da duktular yapı oluşturmada, birbirlerinden ayrı duran ve çoğunluğu musinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser, midenin proksimaline yerleşme eğilimi gösterir. Dünyanın her yerinde aynı sıklıkla görülür ve çevresel faktörlerden belirgin bir şekilde etkilenmez. Bu tip kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç popülasyonda ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Diffüz tip kanser için öncül lezyon yoktur. Her iki tipte de H. Pylori ile ilişki bulunmaktadır⁴³.

2- WHO Sınıflaması:

Dünya Sağlık Örgütü mide kanserlerini papiller, tübüler, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tip olmak üzere dört gruba ayırır. Mide adenokanserinde üçlü gradeleme sistemi

kullanır. Bunlar: Metaplastik intestinal epitele benzer iyi gelişmiş bez yapıları oluşturan iyi diferansiye tümörler; düzensiz bez yapıları, tek tek duran ve küçük gruplar oluşturan tümör hücreleri ise az diferansiye grubundandır. İyi ve az diferansiye tümörler arasında orta derecede differansiye denir. İndiferansiye olanlar ayrı bir tip olarak sınıflandırılırlar⁴³. Tübüler kanserler genellikle diferansiyasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokanserler ise genellikle kötü diferansiye olarak gruplandırılırlar. Küçük hücreli ve indiferansiye tümörler ise Grade 4'dür⁵¹.

3- Ming Sınıflaması:

Ekspansif ve infiltratif tip olmak üzere mide kanserleri bu sınıflamada ikiye ayrılır. Lauren intestinal tip gibi ekspansif tipte tümör yapıları çevre dokudan keskin bir sınır ile ayrılır. İnfiltratif tipte ise az diferansiye, taşlı yüzük hücresi karakterinde hücreler bulunmaktadır⁴³.

4 Mulligan Sınıflandırılması:

Mukus hücreli, pilokardiak bez hücreli, intestinal tip olmak üzere mide kanserleri bu sınıflamada üçe ayrılır⁵².

5- Jass Sınıflandırılması:

İntestinal ve gastrik tip olmak üzere Jass sınıflamasında iki tip mide kanseri vardır. Tümörün özelliklerine göre -3'den +3'e kadar puan verilir, bu değerlerin toplamı +4 ile +8 arasında ise intestinal tip, -9 ile +3 arasında ise gastrik tip kanser olarak adlandırılır⁵³.

6- Japon Mide Kanseri Grubu Sınıflandırılması:

WHO sınıflandırılmasına benzer histolojik sınıflandırmanın yanında, klinik bulgularla değerlendirme yapılır. Kullanımda görülen zorluklardan dolayı rutin olarak kullanılmaz.

2.1.7.4 Mideye Metastaz Yapan Kanserler:

Tüm malignite olgularının yaklaşık %1-4'ünde gastrointestinal sisteme metastaz olabilmektedir. İnce ve kalın barsaklara nazaran mide metastazları daha sık

görülebilmektedir. Mideye metastaz yapan tümörler arasında en sık akciğer bronkojenik karsinom, malign melanom ve meme kanserleri yer almaktadır. Makroskopik olarak bu tümörler, tümör kitlesinin sıklıkla yarısını oluşturan büyük ülserler, linitis plastica ya da polip şeklinde görülebilir⁵⁴. Mide metastazları sonrası ortalama yaşam süresi yaklaşık 11 aydır⁵⁵.

2.1.7.5 Diğer Mide Kanserleri:

Nöroendokrin Tümörler: Mide yerleşimli nöroendokrin tümörler geçmişte gastrointestinal sisteme ait nöroendokrin tümörler arasında %3-4 sıklıkta görülmekte iken, günümüzde tarama yöntemlerinin gelişmesinin yanı sıra immünohistokimyanın patoloji rutininde kullanılması ile bu oran %11-41'lere ulaşmaktadır⁵⁶.

Nöroendokrin tümörler iyi diferansiye, az diferansiye ve mikst tip olmak üzere üçe ayrılırlar. Hepatoid Adenokanser: İmmünohistokimyasal olarak alfa-1 antitripsin, alfa fetoprotein, transferin işaretleyicileri ile pozitif boyanma gösterir ve sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler⁵⁷.

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferensiye Kanser: Ebstein-Barr virüsü ile ilişkili medüller karsinom olarak da adlandırılan bu kanser hücre tipi olarak lenfomalar ile karışabilir⁵⁸.

Parietal Hücreli Kanser: Kanser hücresinin sitoplazmasında bol miktarda eozinofilik granüller bulunur⁵⁹.

Skuamöz Kanser: Kardioözefagal yerleşimli bu tümörler mide karsinomu olarak kabul edilmemektedir. Bu tanıyı koymada kanser yerleşimi önemlidir. Tanıda Sitokeratin 13-18, Keratin 16 gibi işaretleyiciler kullanılmaktadır⁶⁰.

Adenoskuamöz Kanser: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran formudur⁶¹.

Koryokarsinom: Bu tümörlerde beta-HCG ve human plasental laktojen gibi markırlar görülmektedir.

Bunlar dışında;

- Sarkomatoid kanser
- Rabdoid özellikli adenokanser
- Osteoklast tipinde dev hücreler içeren mide kanseri gibi mide kanseri tipleri de vardır⁶².

2.1.8 Mide Kanserinde Tanı

1.Klinik Bulgular:

Mide kanserinde tümörler genellikle ileri evrede klinik tanı vermektedir. Erken evre tümörler çoğunlukla tarama programlarında ya da mide şikâyeti sonucu yapılan endoskopik incelemeler sırasında saptanmaktadır. Aile hikayesi, kronik peptik ülser tanısı, herhangi bir nedenle mide rezeksiyonu yaptırmış olan kişiler mide kanseri açısından risk altında olan gruptadır. Böyle kişileri mide kanseri yönünden takip etmek gerekir. Mide kanserinin lokalizasyonuna göre şikayetler değişebilir. Kardia lokalizasyonlu tümörler yutarken takılma hissi oluştururken, prepilorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikâyeti meydana getirirler. En çok saptanan klinik şikayetler kilo kaybı ve iştahsızlıktır. Peptik ülseri taklit eden bir ağrı görülebilir. Ağrının sürekli olması mide tümörünün ileri evre olduğunu düşündürür. Hematemez, melena hastalarda görülen diğer şikayetlerdir ve kanamanın şiddetine göre değişkenlik gösterir. Dispeptik yakınmalarla başvuran hastalar tetkik edildiğinde, başka hiçbir kriter göz önünde bulundurulmaksızın ortalama %2 dolaylarında mide kanseri tespit edildiği bilinmektedir ⁶³.

Fizik muayenede epigastrium bölgesinde kitle ele gelebilir. Bu klinik bulgu ileri evre bir tümör olabileceğini düşündürse de evre 4 olduğunu göstermez. Hepatomegali metastaz yapmış vakalarda tespit edilebilir. Assit saptanması da peritoneal implantasyonu akla getirir ⁶³.

Virchow nodülü: Sol supraklavikular lenfadenopati, rektal tuşede Douglas çukurunda tümör saptanması blumer rafı ve kadınlarda overde (Krukenberg tümörü) tümör saptanması krukenberg tümörü olarak bilinir ve bu bulgular hastanın ileri evrede olduğunu gösterir ⁶³.

2.Laboratuar Bulguları:

Anemi ve gaitada gizli kana da sıklıkla rastlanılabilir. Elektrolit, serum albümin ve karaciğer fonksiyon testlerinde de bozukluklar görülebilir. Karsinoembriyjenik antijenin (CEA) yüksek olması da hastada adenokarsinom olabileceğini düşündürülebilir. CEA ve Ca 19-9 da aşırı yükselmeler hastalığın metastatik olduğunu akla getirir ⁵¹.

3.Radyolojik Tanı Yöntemleri:

A. Baryumlu İncelemeler:

Erken mide kanserinde radyolojik olarak en iyi ve noninvaziv tanı metodu çift kontrastlı baryum incelemesidir. İleri evre tümörler polipoid, ülseratif veya infiltratif nitelikte olabilirler. Baryumlu grafide linitis plastikada matara mide görüntüsü vardır ve mide hiç ekspanse olmaz. Ülsere karsinomlarda tümör kitlesi ülserasyonla yer değiştirmiştir. Malign ülserasyonlar kitle içinde intralüminal yerleşim gösterirken, selim ülserasyonlar mide konturunun dışına taşma eğilimi gösterirler. Malign ülserleri çevreleyen tümör kitlesi komşu mide duvarı ile dar açı yapar. Mide mukoza kıvrımlarının tümör ile infiltrasyonu sonucunda bu kıvrımlarda düzensizlik ve kesinti izlenir. İnfiltratif kanserler midede düzensiz daralma ve mukozada nodularite gösterir. Mide kanserinin kolona invazyonu sonucunda gastrokolik fistüllerde oluşabilir. Lavman opaklı kolon grafisinde daha fazla basınç uygulandığından gastrokolik fistüller daha kolay saptanırlar^{64,65}.

B. Bilgisayarlı Tomografi:

BT'de polipoid kanserler mide lümenine uzanan yumuşak doku kitlesi olarak görülmektedir. Ülsere kanserler mide hava ile doldurulursa hava dolu ülser krateri içeren yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar. İnfiltratif kanserlerde duvar kalınlaşması dikkat çekici bir unsurdur. BT lenf nodu metastazlarını ve pankreas invazyonunu belirlemede çok hassas bir tanı yöntemi değildir. Doğru evreleme oranı %60-80 arasında kabul edilmektedir. Midenin su, hava ya da kontrast madde kullanılarak optimal olarak doldurulması sağlıklı mide duvar değerlendirilmesi için ön şarttır. Yetersiz lümen doldurulması durumunda mide duvarı normalden kalın olarak izlenir ve yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Normalde mide duvarı kalınlığı 5 mm'den daha az olmalıdır. Gastrik duvarda hafif derecede kalınlaşma ve mukozal kontrast tutulumu varlığında, lezyon altındaki submukozal tabakaya karşılık gelen düşük attenüasyonlu tabaka korunmuşsa T1, gastrik duvarda kalınlaşma ile birlikte dış duvar düz ve perigastrik yağlı planlar açık ise T2, düzensiz dış kontur ve perigastrik yağlı planlarda lineer çizgilenme varlığında T3 ve pankreas, karaciğer, mezokolon veya kolon gibi komşu organlarla arasındaki yağlı planlarda silinme varlığında ise lezyonlar T4 olarak tanımlanmaktadır. Komşu organ invazyonundan bahsedebilmek için yağlı planlardaki

silinmenin en az 2 veya 3 ardışık kesitte görülmesi gerekir. T3 ve T4 ayrımı oldukça önemli olup, kanserin rezektabilite şansını belirler. Tüm duvar invazyonunun saptanmasında BT'nin doğruluk oranı %42 ile %69 arasında değişmektedir. Klinik olarak, hastaların prognozunun belirlenmesinde N evrelemesi T evrelemesinden çok daha önemlidir. BT ile gastrik kanserlerin N evrelemesindeki doğruluk oranı %51 ile %75 arasında değişmektedir. N evrelemesi tümörün yerleşimine göre lenf nodunun lokalizasyonuna bakılarak yapılmaktadır. Metastaz açısından sadece lenf nodunun boyutu değerlendirilmekte olup, 8 mm'nin üzerindeki lenf nodları patolojik olarak kabul edilmektedir. Lezyon çevresindeki 3 cm'lik bir alanda patolojik lenf nodu varsa N1, 3cm'den uzakta veya sol gastrik, splenik veya çölyak zincir boyunca var ise N2, hepatoduodenal, retropankreatik, mezenterik, orta kolik veya paraaortik patolojik lenf nodlarının varlığında ise N3 olarak tanımlanmaktadır ⁶⁴.

C. Magnetik Rezonans Görüntüleme:

MR'ın mide kanserini değerlendirmedeki rolü kısıtlıdır. Oral kontrast madde ve hızlı çekim teknikleri ilerleme gösterdikçe, MR tekniğinin yakın zamanda daha fazla kullanılacağı düşünülmektedir. MR karaciğer metastazını saptamada bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlıdır ⁶⁴.

D. Endoskopik Ultrasonografi:

Ultrasonografinin lokal evrelemede en duyarlı tetkik olduğu düşünülmektedir. Özellikle tümör invazyonunun derinliğini saptamada ve mide komşuluğundaki lenf düğümünün değerlendirmesinde çok yararlıdır ⁶⁶.

Mide tümöründe EUS endikasyonları;

- 1) Tümör invazyon derinliğini belirlemek (T sınıflaması)
- 2) Perigastrik lenf nodlarında maligniteyi araştırmak (N sınıflaması)
- 3) Erken evre mide tümörlerini tespit etmek
- 4) Komşu organlarla tümör arasındaki ilişkiyi ortaya koymak
- 5) Submukozal tümörleri ayırt etmek
- 6) EUS eşliğinde biyopsi almak
- 7) Adenokanserle lenfoma ayrımını yapmak
- 8) Tümörün, kemoterapiye yanıtını değerlendirmektir.

Cihaz teminindeki güçlükler ve incelemeyi yapan hekimin tecrübeli olması gerekliliği nedeniyle bu tetkik yaygın olarak kullanılmamaktadır.

E. Endoskopi:

Mide kanseri tanısı koymada en önemli yöntem endoskopidir. Endoskopik inceleme sırasında midenin bütün bölümleri dikkatle gözden geçirilmeli, fundus ve kardiayı net değerlendirmek için retrofleksiyon manevrası mutlaka yapılmalıdır. Midede malign lezyon varsa ve erken mide kanseri düşünülüyorsa Japon Endoskopi Cemiyeti'nin 1962 yılında bildirdiği ve bugün tüm dünyada kabul edilen tasnife göre, ilerlemiş mide kanseri düşünülüyorsa Borrmann sınıflandırmasına göre lezyonun tipine karar verilir¹⁰.

Saptanan bir lezyon malignite ihtimalini düşündürse de kesin tanı ancak histokimyasal incelemeler ile konulur. Endoskopik biyopsi ile %80-85 oranında doğru sonuç alınmakta ve fırçalama ile alınan materyal ile birlikte doğruluk oranı %95 lere çıkmaktadır.

Midenin 2 cm'den büyük adenomatöz poliplerinde kanserleşme oranı %60 olarak bilinmekte, 2-4 yıl aralıklar ile takip edilmesi ve büyük boydaki poliplerin endoskopik yöntem ile çıkarılması önerilmektedir. Uzak doğu ve Japonya'da mide kanserlerinin %35-50'sini oluşturan erken mide kanserlerinin tanısı endoskopik tarama yöntemlerinin yaygınlaştırılması sayesinde sağlanmıştır. Batı ülkelerinde ise mide kanseri ancak daha ileri evrelerde saptanabilmektedir⁶⁶.

Erken Mide Kanserinde Endoskopi;

Erken Tip 1: Mukozadan kabarık en az 0,5 cm çapında olan noduler veya polipoid lezyonlardır. Genellikle 2 cm'den küçük olurlar. Tüm erken mide karsinomlarının yaklaşık %8'ini oluşturur. Lezyon biyopsi pensi ile yakalanıp kaldırıldığında kısmen hareket edebildiği görülür. Erken tip1 lezyonların tabanı geniştir⁶⁶.

Erken Tip 2a: Yüzeyel kabarıklık gösteren erken mide kanseridir. Mukozal kabarıklık hemisferik değil düz ve geniş tabanlıdır ve 0.5 cm'yi geçmez. Gastrik adenoma ile tip 2a lezyonları ayırmak zordur. Ayırıcı tanıda mutlaka 8 adet biyopsi alınmalıdır⁶⁷.

Erken Tip 2b: Mukoza ile aynı seviyedeki lezyonlardır, tanısı ve sınırları en zor belirlenen gruptur. Özellikle lokalize mukozal solukluk, renk kaybı, noktasal kanama ve lokalize eritem alanları biyopsi alınarak 2b yönünden ekarte edilmelidir⁶⁸.

Erken Tip 2c: Tüm erken mide kanserlerinin yaklaşık %60-75'ini oluşturur. İki tipi vardır. Mukozal pili konverjansı gösteren tip 2c'nin görünümü karakteristik olup tanısı kolaydır. Ortasında normal görünümlü dokudan meydana gelen santral protrüzyonu ve bunun çevresinde düzensizlik ve granülariteden meydana gelen lezyonun etrafından çıkan mukozal pililerden meydana gelir. Mukozal pili konverjansı göstermeyen tip 2c'de ise mukozal pililere ait özellikler bulunmaz. Depresyon ve erozyon mevcuttur. Çapları 0.5-1 cm arasında değişen küçük lezyonlar, düzensiz kenarlı, yüzeysel erozyon veya mukozal depresyon alanı şeklinde izlenirler ⁶⁹.

Erken Tip 3: Benign ülseri andırır, yüzeysel non-fibrotik akut ülserden, derin kronik ve fibrotik ülsera kadar çok değişik morfolojilerde görülebilir. 2c tipinden farklı olarak ülser tabanında malign hücre yoktur. Tümör hücreleri sadece ülser kıyılarında saptanır ⁷⁰.

İleri Mide Kanserinde Endoskopi;

İlerlemiş mide kanserine ilişkin makroskopik bulgular 1926 yılında, bir patolog olan Dr. Borrmann tarafından tarif edilmiş ve bu sınıflandırma araştırmacının ismiyle bugün halen güncelliğini korumaktadır ⁶⁶.

4. Mide kanserinde evreleme

Mide kanseri devamlılık yaparak distal özofagusa ve duodenuma; komşuluk yoluyla çevresindeki karaciğer, dalak, pankreas, diafragma, transvers kolon gibi organlara; hematojen yolla karaciğer ve uzak organlara, ekilme yoluyla peritona yayılabilir. Tümör evrelemesinde TNM sistemi kullanılır ⁷¹.

- A) Tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T)
- B) Lenf nodlarının tümöral tutulumu (N)
- C) Uzak metastaz (M) ile değerlendirir.

Tablo 1. TNM EVRELEMESİ (2010)

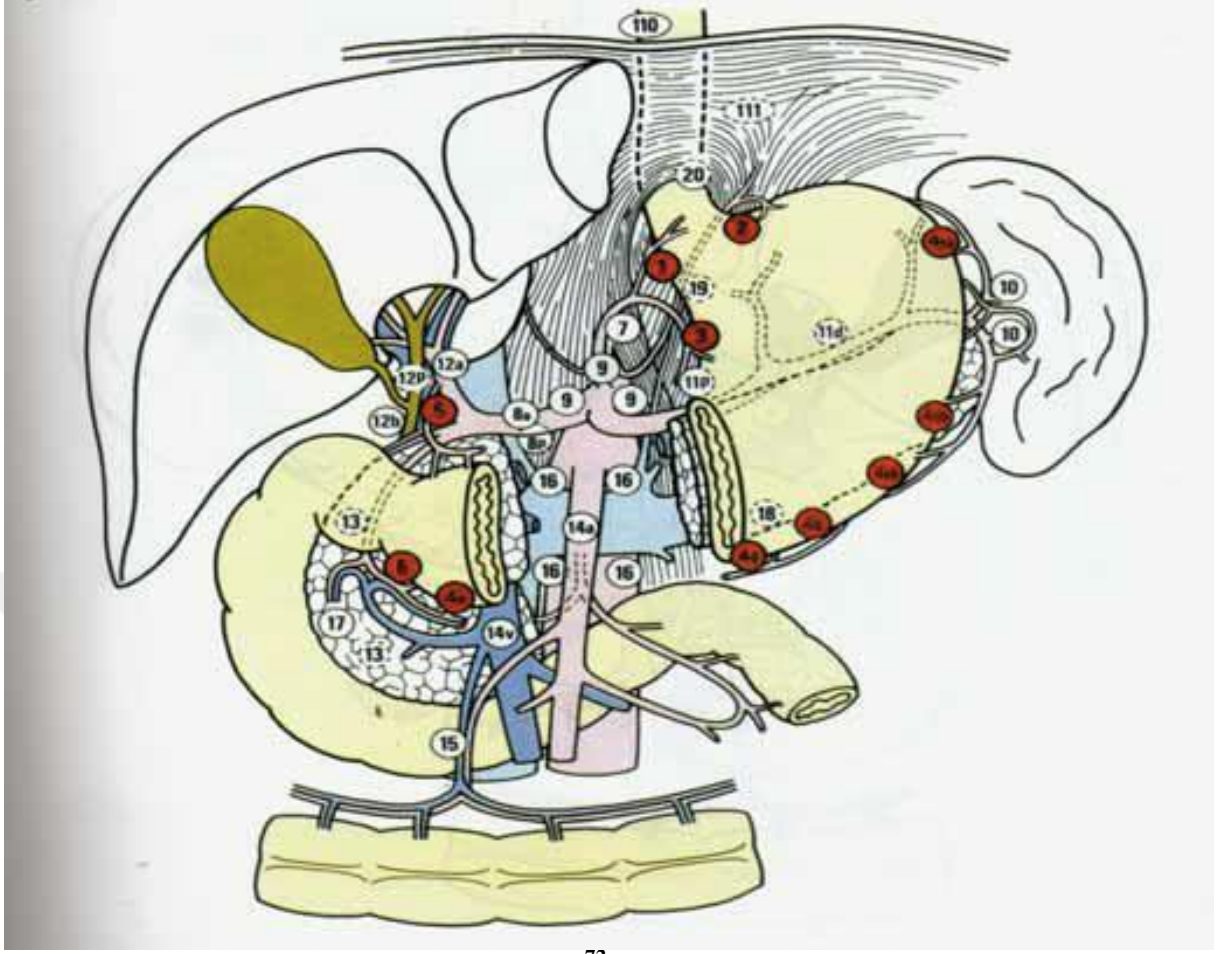
T-Primer tümör
TX Primer tümör değerlendirilemedi
T0 Primer tümör mevcut değildir
Tis Karsinoma in situ: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1 Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozaya invazidir.
T1a Tümör lamina propria or muskularis mukozaya invaze
T1b Tümör submukozayı invaze
T2 Tümör muscularis propria'ya invaze
T3 Tümör visceral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4 Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir
T4a Tümör serosayı (viseral periton) invaze etmiştir
T4b Tümör çevre yapılara invazidir
N-Bölgesel lenf bezleri
NX Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0 Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir
N1 Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2 Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3 Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥ 7
N3a Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır
N3b Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥ 16
M-Uzak metastazlar
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

pT, pN ve pM kategorileri T,N,M kategorilerine karşılık gelir.

pN0: 15'in altında lenf nodu incelemesi, olgunun N0 olarak değerlendirilmesini kuşkulu hale getirirse de, çıkarılan lenf nodu sayısına bakılmaksızın, incelenen tüm nodların tümör (-) olmasını ifade eder⁷¹.

Tablo 2. UICC'ye göre TNM sınıflaması

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
	T1 N1 M0
Evre IIA	T3 N0 M0
	T2 N1 M0
	T1 N2 M0
Evre IIB	T4a N0M0
	T3 N1 M0
	T2 N2 M0
	T1 N3 M0
Evre IIIA	T4a N1 M0
	T3 N2 M0
	T2 N3 M0
Evre IIIB	T4b N0 M0
	T4b N1 M0
	T4a N2 M0
	T3 N3 M0
Evre IIIc	T4b N2 M0
	T4b N3 M0
	T4a N3 M0
Evre IV	T herhangi N herhangi M1



Şekil 3. Midenin lenf nodu istasyonları⁷²

- 1- Sağ parakardial
- 2- Sol parakardial
- 3- Küçük kurvatur
- 4- Büyük kurvatur
- 5- Suprapiloric
- 6- İnfrapiloric
- 7- Sol gastrik arter
- 8- Ana hepatik arter
- 9- Çöliak arter
- 10- Dalak hilusu
- 11- Dalak arteri
- 12- Karaciğer pedikülü

- 13- Retropankreatik
- 14- Süperior mezenter
- 15- Orta kolik arter
- 16- Aort çevresi

1-6 nolu lenf nodu ganglionları N1, 7-12 nolu lenf nodu ganglionları N2, 13-16 nolu lenf nodu ganglionları N3 olarak adlandırılır ¹⁶.

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti kurallarına göre gruplandırılan lenf bezleri cerrahi disseksiyonların standart hale gelmesi için çok yararlı olmuştur. Mide rezeksiyonu ile birlikte yapılan genişletilmiş lenf bezi disseksiyonunun (en az D2 disseksiyonu) hastalıksız sağ kalımı arttırdığını öne süren çok sayıda Japon çalışmalarının yanı sıra batı kaynaklı yayınlar da son yıllarda eklenmeye başlamıştır. Alman Mide Kanseri Çalışması'nda çıkartılan lenf bezi sayısı 25'den fazla ise D2 disseksiyon 25 ile 15 arasında ise D1 disseksiyon olarak değerlendirilirken, 15'den daha az lenf bezi çıkarılmışsa operasyon radikal olarak kabul edilmemiştir ⁷³. Lenf bezlerinin patolojik evrelemesinde, Japon cerrahlar da metastatik lenf bezi sayılarının prognozu belirlemede daha objektif bir kriter olduğunu kabul etmişlerdir ⁷⁴.

5.TEDAVİ

A. Kemoterapi

Mide adenokarsinomunun tedavisi cerrahidir ⁷⁵. Hastaların %80'i ameliyat edilmekte fakat küratif rezeksiyon oranı yaklaşık %31-61 olarak saptanmıştır. Küratif rezeksiyon ile sağ kalım oranları %30-40 arasındadır. Palyatif rezeksiyonu takiben ortalama sağ kalım 5-6 ay olup, hastaların çok az bir kısmı 2 yıl yaşabilmektedir ^{76,77}. Bu yüksek nüks ve kısa yaşam süreleri nedeniyle cerrahi dışındaki ek tedavilerin kullanılması gerekmektedir. Mide kanseri kemoterapisinde tek başına kullanıldıklarında en etkili sitostatikler cisplatin %36, mitomycin-C %31, doksorubicin %24, epirubisin %22 ve 5-flourourasil %23'dür ⁷⁸. Metotreksat, etoposid, dakarbazin ve karmustunin etkinlikleri ise %10-20 arasındadır. Siklofosamid, karboplatin, lomusitin ve vinblastinin etkinlikleri %10'dan azdır. İrinotekan ile yapılan çalışmalarda %25, docetaksel ile yapılan çalışmalarda ise %24 oranında yanıt elde edildiği görülmüştür ^{79,80}.

A.1. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan tedavi metastazı olmayan hastalara, tüm tümör dokusunun küratif rezeksiyonla çıkarılmasını takiben uygulanan tedavi yöntemidir. Cerrahi sınırlarda tümör varsa uygulanan tedavi adjuvan tedavi olarak adlandırılmaz. Mide kanserinin adjuvan tedavisinin iki yöntemi vardır. Bunlar; adjuvan sistemik kemoterapi ile adjuvan intraperitoneal kemoterapidir ⁸⁰.

A.1.1. Adjuvan Sistemik Kemoterapi:

Adjuvan olarak tek başına uygulandığında sağ kalım avantajı gösteren tek ajan mitomisin-C olarak bilinmesine karşın halen adjuvan tedavide standart olarak kabul edilmemektedir. Bazı çalışmalarda bulunan avantajın diğer çalışmalarla desteklenmemesi ve pozitif sonuç çıkan çalışmalardaki hasta sayısının yeterli olmaması en da bunda önemli bir etkidir. Kombine kemoterapitik ajan olarak doksorubisin, 5-fluorourasil, mitomisin-C ve nitroz üreli rejimler kullanılmıştır. İleri evre mide kanserinde 5-fluorourasil, mitomisin-C, adriamisin içeren (FAM) rejimi ile başarılı sonuçlar alınması bu kombinasyonun adjuvan kullanımının araştırılmasına neden olmuştur. Fakat yapılan çalışmaların sonunda tedavide sağ kalım avantajı ne yazık ki gösterilememiştir İleri evre mide kanserinde 5-fluorourasil ve metil-CCNU kombinasyonunun etkinliği çok düşük olmasına rağmen bu kombinasyonun adjuvan kullanımı için de çalışmalar yapılmaktadır. Tüm bu çalışmaların sonucu olarak nitrozürel kombinasyonların da standart adjuvan tedavi olarak kullanılmaları tavsiye edilmemektedir. (80).

A.1.2. Adjuvan İntraperitoneal Kemoterapi:

Halen uygulanmakta olan intraperitoneal kemoterapi yöntemleri hipertermik ve normotermik olarak verilen;

1- İntraoperatif İntraperitoneal Kemoterapi

2- Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi

Intraperitoneal kemoterapi amacıyla mitomicin-C, 5 fluorourasil, leukovorin, cisplatin gibi birçok kemoteropatik ajan denenmiş ancak standart tedavi olabilecek kadar etkin bir ajan saptanamamıştır ⁸¹.

A.2. Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulaması ile, tümörde volüm kaybı elde edilerek rezektabilité oranını arttırmak ve mikrometastazları elimine etmek amaçlanır. Neoadjuvan tedavinin lokal kontrolü geciktirme, rezeksiyon sınırlarının saptanmasının zorlaşması ve kemoterapiye direnç oluşumuna yol açması gibi olumsuz sonuçlanan etkileri de vardır. Çalışmalarda operasyon öncesi 2-3 kür sistemik kemoterapi, bir kısmına operasyon sonrası intraperitoneal kemoterapi uygulanmıştır. Rezektabilité oranları %60-80 arasındadır Postoperatif mortalite ve morbidite düzeylerinde ise anlamlı bir artış yoktur. Ancak neoadjuvan tedavinin standart tedavi olması için yeterli sonuç halen mevcut değildir ⁸¹.

İleri Evre Mide Kanserinde en çok uygulanan kombine kemoterapi rejimleri;

FAM: 5-fluorourasil, doksorubisin, mitomisin

ELF: Etoposit, 5-fluorourasil, leucovorin

EAP: Etoposit, doksorubisin, sisplatin

FAP: 5-fluorourasil, doksorubisin, sisplatin

ECF: Epirubisin, sisplatin, 5-fluorourasil

FAM uygulanan protokollerde görülen en sık yan etki miyelosupresyondur. Küratif rezeksiyon imkânı olmayan ileri evre mide kanserli hastalara, uygulanan kemoterapi rejimlerinin sağ kalıma katkısı sadece 6-9 ay olarak gözlemlenmiştir. Kombine kemoterapi rejimlerinin monoterapiden daha iyi olduğunu gösteren bir çalışma da halen mevcut değildir. İleri evre mide kanserli hastalarda kemoterapinin neoadjuvan tedaviye göre sağ kalıma etkisi bulunmamaktadır ⁸².

B. Kemoimmünöterapi

Mide kanserinin adjuvan tedavisinde kemoimmunoterapi de kullanılan diğer bir yöntemdir. Özellikle Japonya ve Kore’de bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Nakazato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bir gruba mitomisin-C ve 5-FU’le birlikte proteine bağlı polisakkarid (PBPS) verilmiş diğer gruba ise sadece mitomisin-C ve 5-FU verilmiştir. 5 yıllık sağ kalım ilk grupta %70,7 iken ikinci grupta %59,4 olarak bulunmuştur ⁸³.

C. Radyoterapi

Mide adenokarsinomlarının radyoterapiye orta derecede duyarlı olmaları ve mide çevresindeki organların RT'ye duyarlılıklarının farklı olmalarından dolayı mide ışınlamaları fazla uygulanamamış ve çalışmalar sınırlı kalmıştır⁸³.

C.1. Preoperatif Radyoterapi

Amacı, cerrahi olarak çıkarılabilecek mide tümörlerinde operasyon yapılmadan önce RT ile tümörde büyük oranda küçülme sağlanarak cerrahi sırasındaki yayılmaların önlenmesi amaçlanmaktadır. Gösterilen bazı avantajlarına rağmen preoperatif RT halen kabul görmüş bir tedavi olmamakla birlikte, çıkarılamayacak veya sınırlı cerrahi yapılabilecek hastalarda önerilmektedir⁸³.

C.2. Postoperatif Radyoterapi

2002 Ulusal Konsensus toplantısında mide kanseri standart tedavisinde evre 1B hastalardan lenf bezleri tutulumu olan veya yetersiz diseksiyon yapılmış hastalarda, postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir. Evre 2-3 hastalarda ise cerrahi sonrası kemoradyoterapi önerilmekte ve standart tedavi olarak kabul edilmekte fakat yan etkilerin çok olması sebebiyle çalışma kriterlerine uyan hastalarda, deneyimli merkezlerde uygulanması gerekmektedir⁸⁴.

Lokal anrezektabl veya postoperatif tümör kalan olgularda eş zamanlı RT ve 5-FU önerilmektedir. Hastaların performans durumuna göre sistemik KT ilave edilebilmektedir. Kanama, ağrı, obstrüksiyon gibi semptomların palyasyonunda %50-75 oranında RT'ye cevap alınmaktadır⁸⁵.

Radyokemoterapiye Bağlı Yan Etkiler; İştah azalması, kilo kaybı, halsizlik, bulantı ve kusma en sık görülen yan etkilerdir. Bu dönemde hastanın beslenmesi oldukça önemli bir yer tutar. Hematolojik toksisite genellikle KT ile beraber izlenmektedir. Bu hastalarda haftada 2 kez kan kontrolü yapılması önemlidir. Dispepsinin yanı sıra gastrik ülser ve komplike ülser oranları yaklaşık %20-30 dolaylarındadır⁸⁶.

D. Cerrahi Tedavi

Mide kanserinde sağ kalım şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkün olmaktadır. Peritoneal ve uzak metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış tüm lenf bezlerinin, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasına küratif rezeksiyon denmektedir. Midenin proksimal 1/3'ünde ve 1/3 orta kısmında yer alan lezyonlarda cerrahi tedavi seçeneği total gastrektomi olmalıdır. Tüm mideyi tutan

diffuz tip gastrik kanserlerde de total gastrektomi yapılmalıdır. Midenin distal 1/3 yerleşimli tümörleri için ise distal subtotal gastrektomi yeterlidir. Önemli olan temel unsur mikroskopik anlamda temiz bir rezeksiyon sağlanmasıdır (R0 rezeksiyon) ¹².

Cerrahi rezeksiyonlara bakıldığında 2 ana başlık olarak incelenmektedir;

Standart subtotal gastrektomilerde; T1 tümörlerde, 1 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla, sınırları belirgin T2 ve T3 tümörlerde ise 3 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek için, intermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümörlerde ise 5 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla subtotal gastrektomi yapılması uygun görülmektedir ^{87,88}.

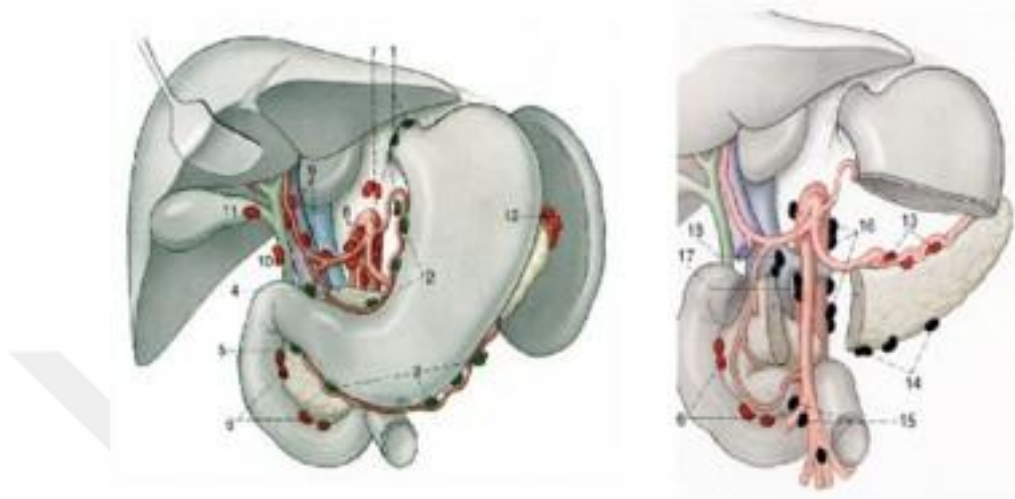
Subtotal Gastrektomi; Midenin %80'nin alınmasına subtotal gastrektomi denir. Küçük kurvaturda rezeksiyon sınırı kardianın yaklaşık 2 cm altında olmalıdır. Geriye kalan kısım fundus, dalak hilusundan gelen kısa gastrik arterler ile kanlanır. Median insizyonla batına girilir, ki bu sınır ksifoidden başlayıp, hastanın fiziki yapısına göre göbeğin 2-3 cm altına kadar inebilir. İlk önce genel eksplorasyon yapılmalıdır. Karaciğer metastazı, omental implantasyonlar ve asit yapılacak operasyonun radikal olamayacağını göstergesidir. Subtotal gastrektomi sadece midenin distal tümörlerine uygulandığından rezeksiyonun distal sınırı pilorun mümkün olduğu kadar ötesinde olmalıdır. Çok distal yerleşimli tümörlerde duodenum, gastroduodenal arter sınırını ötesine kadar diseke edilebilir. Duodenum stapler ya da elle kapatılabilir. Subtotal gastrektomide mide rezeksiyonu ve lenfadenektomi, total gastrektomi gibi radikal olmalıdır. Küçük kurvaturdaki 1 nolu lenf ganglionları diseksiyonun içinde yer alır. Lenf diseksiyonu duodenum güdüğünü kapatıktan sonra gastroduodenal arter boyunca yapılmalıdır. Ana hepatic arteri bulmak kolay olduğundan daha sonra lenfadenektomiye buradan devam edilmelidir. Hepatik arter bifurkasyonunun ötesine kadar diseksiyona devam edilir ve sağ gastrik arter buradan bağlanır. Subtotal gastrektomi de 1. ve 2. lenf nodu diseksiyonu bölgeleri dışında retropankreatik ve aort etrafındaki ganglionlara da lenfadenektomi uygulanmalıdır. Bunun için Kocher manevrası yapmak gerekebilir. Medialde sol gastrik arter ve ven diseke edilip çıkış bölgelerinden bağlanırlar. Arkada diseksiyon diafragmatik kruslara doğru devam edip, sol ve sağ frenik arterler bağlanır. Vagus siniri kesildikten sonra tam olarak lenfatik ve yağlı dokular çıkarılabilir. Küçük kurvatur boyunca gastrohepatik ligamanın ön ve arka yaprağı kat kat ayrılır. Küçük kurvaturda bulunan lenf ganglionlarının tamamı dışarı alınır. Büyük kurvatura da ise

omentum majusun çıkarılması zorunludur, transvers kolon mezosunun ön yaprağı ve pankreasın ön kapsülü de beraber çıkarılır. Rezeksiyon tamamlandıktan sonra ya Poyle ya da Hofmeister tipi gastrojejunostomi uygulanır. İnce barsak çoğunlukla antekolik olarak getirilir. Alkalen reflüyü önlemek için Roux en Y gastrojejunostomi yapılması daha uygun olmaktadır⁸⁹.

Total Gastrektomi; Total gastrektomide de median ya da bilateral subkostal insizyon ile batına girilebilir. Sol torakoabdominal insizyon da özofagogastrik bölge tümörleri için alternatif insizyon olabilir. İlk önce genel bir eksplorasyon yapılmalı ve hastalığın yaygınlığına göre küratif rezeksiyon yapıp yapılamayacağına kadar verilmelidir. Radikal küratif rezeksiyon kararı verilen vakalarda omentumun kolondan ayrılması ile rezeksiyona başlanır. Bu diseksiyon ile transvers kolon mezosunun ön yaprağına girilir. Standart rezeksiyon da pankreasın alt kenarına doğru devam edilip, pankreasın ön kapsülü çıkarılır ve sağ gastroepiploik arter pankreasın inferior kenarında ortaya konur ve bağlanıp kesilir. Diseksiyona pankreasın üst kenarında devam edilerek splenik arter ortaya konur. Kısa gastrik arterler dalağa yakın bağlanıp kesilirler. Bu noktada küçük omentumun karaciğer alt yüzünden diseksiyonunda kolaylaşır. Küçük kurvatur tarafı sağ özofagogastrik bileşkeye kadar serbestleştirilir ve böylelikle duodenumun kesilmesi de kolaylaşmış olur. Stapler ya da sütür materyalleri ile duodenum güdüğü kapatılabilir. Bundan sonraki diseksiyona porta hepatis üstünden başlanabilir. Hepatik bifurkasyon ortaya konulup ana hepatic arter ile pankreasın üst kenarı arasındaki lenf nodu içerebilecek dokular çıkarılırlar. Diseksiyona çölyak trunkusdan devam edilir. Sol gastrik arter çölyak trunkusdan çıktığı yerden bağlanır. Diseksiyona sağ krus boyunca devam edilip çölyak trunkus temizlenir ve diseksiyon dalak hilusuna kadar hastalığın yaygınlığına bağlı olarak uzatılabilir. Dalak mümkün olduğunda kadar korunmalıdır. Sol krus ve sol sürrenalde gözden geçirilmelidir. Standart rekonstrüksiyon Roux en Y metodur. Jejunojejunal anastomozun reflüyü önlemek için en az özofagojejunal anastomozun 40 cm distalinde olması gerekir. Özofagojejunostomi anastomozu sirküler stapler ya da elle yapılabilir. Her iki tekniğin birbirine üstünlüğü ve dezavantajı vardır. Ameliyat sonrası nazogastrik tüp ve batin dreni konulması cerrahın yaklaşımına göre değişmektedir⁸⁹.

Lenf Nodu Diseksiyonları: Midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu

sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonları da D0, D1, D2, D3 olarak adlandırılmaktadır (şekil 4).



Şekil 4: Lenf nodu diseksiyonlarının (D1-D2-D3) kompartmanlara göre ayrılması (Yeşil renk: D1, Kırmızı renk: D2, Siyah renk: D3)⁹⁰

D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1'in tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2, N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade edilmektedir. Mide kanserinde, sağ kalım üzerinde önemli faktörlerden birisi, lenf bezi metastazıdır. Lenf bezi negatif olan N0 hastalarda 5 yıllık sağ kalım %85-90 düzeylerde iken N1 grubunda %60-70, N2 grubunda %30-33 ve N3 grubunda ise bu oran %10-17'lere düşmektedir Bugün Japonya'da midenin 1/3 orta bölümünde yerleşmiş tümörler için D2 diseksiyon uygulanırken, 1/3 alt ve üst yerleşimli tümörlerde ise tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak D3 ve D4 diseksiyon yapılmaktadır. Distal yerleşimli tümörlerde total gastrektomi ya da subtotal gastrektomi uygulanmaktadır. D2 lenf nodu diseksiyonu yapılır. Çok distal yerleşimli tümörlerde hepatoduodenal, retroduodenal, sağ paraaortik lenf nodu disseksiyonu da eklenir. Orta yerleşimli tümörlerde total gastrektomi ve D2 lenf nodu disseksiyonu uygulanır. 1-6'ya kadar olan perigastrik lenf ganglionları ile birlikte lenf disseksiyonu 7-11'e kadar olan lenf ganglionlarını içerir. Proksimal yerleşimli mide kanserinde ise total gastrektomi

uygulanır. D2 lenf nodu diseksiyonu standart uygulanılır. Fundus ve kardial arka duvarı yerleşimli tümörlerde ekstra peritoneal lenf nodu drenajı nedeniyle paraaortik lenfadenektomi uygulanılır.^{91,92}.

Komplikasyonlar:

Komplikasyonlar aynı hastanede farklı cerrahların yaptıkları ameliyatlarda bile değişiklik göstermekte ve lenf nodu diseksiyonları tek etken olarak görülmemektedir.

Tablo 3. Komplikasyonlar⁹³

Ameliyat Sırasında Görülen Komplikasyonlar	Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar Erken Dönem	Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar Geç Dönem
Dalak yaralanması Karaciğer yaralanması Pankreas yaralanması Kolon yaralanması Damar yaralanması Safra yolları yaralanması	Kanama (%5) İntralüminal** İntraperitoneal Anastomoz kaçağı (%1-2) Duodenal güdük kaçağı (%1-3) Akut pankreatit (%2) Karın içi abse Mide güdüğü nekrozu Mide atonisi Sarılık Anastomozda darlık (%5) Yanlış gastroileostomi	Dumping sendromu (%10) Getirici urve sendromu Roux staz sendromu Diyare Reflü özofajit-Alkalen reflü gastrit Malabsorbsiyon Malnutrisyon Anastomozda darlık Marjinal ülser

Postoperatif dönemde görülen cerrahi komplikasyonlardan en önemlileri kanama, duodenal güdük kaçağı ve anastomoz kaçağıdır (Tablo 3). Duodenal güdük kaçağı ameliyat sonrası dönemde mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli komplikasyondur. Anastomoz hatlarından da kaçak olabilir ancak görülme sıklığı duodenal güdük kaçağından daha azdır. Teknik sorunlar, iskemi, diabet, ateroskleroz, hipoproteinemi ve immunsupresyon gibi birçok faktör anastomoz kaçağından suçlanmaktadır. Erken

ameliyat sonrası komplikasyonlardan olan anastomoz kaçağı özofagointestinal anastomozlarda %4,8, gastrointestinal anastomozlarda ise %1,1 oranında saptanmaktadır. Eğer kaçak sınırlı ve abse oluşumu ile bulgu vermişse, drenaj yöntemleri kullanılarak konservatif tedavi prosedürü uygulanabilir. Mide ameliyatlarını takiben gelişen mortalite sıklıkla sütür hatlarından gelişen kaçağa bağlı sepsis nedeniyledir.

Günümüzde gelişen ameliyat teknikleri ve etkili ameliyat sonrası bakım gibi nedenlerden dolayı mide ameliyatlarının mortalitesi oldukça düşüktür. Bununla birlikte cerrahi ekibin deneyimsiz olması, ameliyatın kanama ve perforasyon gibi acil koşullarda yapılması mortalite oranını arttıran etkenlerdir ⁹⁴.



3.MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2 Aralık tarihli ve 59 sayılı etik kurul onayı (EK-1) alınarak başlanmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafınca Ocak 2001-Aralık 2016 tarihleri arasında mide adenokarsinomu sebebiyle küratif total gastrektomi yapılan 18 yaş üzerindeki hastaların lenf nodu diseksiyon tekniklerinin erken dönem sonuçları, hastaların dosyaları, preoperatif kan transfüzyonu yapılma durumu, cinsiyet, yaş, ameliyat süreleri, pankreatik fistül gelişimi, duodenal güdük kaçağı, dalak yaralanmasına bağlı splenektomi ihtiyacı, postoperatif hastanede kalış süresinin, mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede tümörün diferansiasyon derecesi ve tipi analiz edilmiştir. Histopatolojik analiz, WHO sınıflaması esas alınarak yapılmıştır. Hastaların tümüne preoperatif, endoskopi ve batin tomografisi uygulanmıştır. Bu çalışma grubunda geride makroskopik tümör kalmayan girişimler küratif amaçlı rezeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Proksimal yerleşimli tümörlere total gastrektomi ve çoğunlukla Roux-en-Y özofagojejunostomi anastomozu uygulanmıştır. Anastomozlar sirküler staplerle yapılmış olup üzerine poliglaktan destek sütürleri konulmuştur.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı, veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım uygunlukları görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-smirnov/ shapiro-wilk testleri) kullanılarak incelendi. Parametrik koşulları taşıyan ikili gruplar için İndependet T testi, üç ve daha fazla sayıdaki gruplardaki karşılaştırmalar için ise OneWay Anova testi ile yapıldı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Retrepektif olarak planlanan bu çalışmada, genel cerrahi bölümü tarafından mide kanserli 236 hastaya yapılan operasyonlar incelenmiştir. Hastaların 148 (%62,7)'i erkek, 88 (%37,3)'i kadın, genel yaş ortalaması $64,17 \pm 10,82$ idi. D1 diseksiyon yapılan hasta grubunun yaş ortalaması D2 ve D3 diseksiyon yapılan hastalardan daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ameliyat tiplerine göre sosyo-demografik özellikler tablo 4 ve tablo 5' de detaylı şekilde anlatılmıştır.

Tablo 4 Ameliyat tipine göre numerik veriler demografik özellikleri

	Ameliyat tipi	N	Ortalama	$\pm$ SS	En Küçük	En Büyük	P*
Yas	D1	87	69,56	8,47	29	75	$\leq 0,001$
	D2	117	63,73	6,51	46	69	D1>D2
	D3	32	59,28	9,27	47	66	D1>D3
	Total	236	64,17	10,82	29	75	

**Oneway ANOVA Testi*

Operasyon tiplerine göre elde edilen veriler değerlendirildiğinde tüm gruplarda kadın sayısı erkek sayısından az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p \leq 0,001$). D1 ve D2 diseksiyonda tümör çoğunlukla corpus ve antrumda yerleşmiş iken D3 diseksiyonda linitis plastika şeklinde yerleşmiştir. Yerleşim yerine göre belirlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,017$). Ek hastalık olup olmaması ile yapılan diseksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,21$) (Tablo 5).

Tablo 5. Ameliyat tipine göre kategorik veriler demografik özellikler

		Ameliyat Tipi						P*
		D1		D2		D3		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	39	44,8	87	74,4	22	68,8	≤0,001
	Kadın	48	55,2	30	25,6	10	31,3	
Tümör Lokalizasyonu	Kardia	21	24,1	24	20,5	9	28,1	0,017
	Korpus	32	39,1	47	40,2	13	50,0	
	Antrum - Pilor	31	35,6	40	34,2	4	3,1	
	Linitis plastika	3	1,1	5	4,3	6	18,8	
Ek hastalık	Var	13	14,9	14	12	6	18,8	0,21
	Yok	74	85,1	103	88	17	53,1	

*Ki-Kare testi

Çalışmada D1, D2, D3 diseksiyon tipine göre, ameliyat süresi ($p \leq 0,001$), Lenf Nodu sayısı ($p \leq 0,001$), metastazik lenf nodu sayısı ($p \leq 0,001$), yatış süresi ($p = 0,005$) değişkenlerine göre saptanan farklar, istatistiksel olarak anlamlıdır. Operasyon ve LN ile ilgili veriler D1 diseksiyon D2 ve D3 diseksiyondan anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır (tablo 6).

Tablo 6. Operasyon süresi ve LN sayısına ilişkin özellikler

	Ameliyat tipi	N	Ortalama	±SS	En Küçük	En Büyük	P*
Ameliyat süresi (dk)	D1	87	179,71	12,60	160	200	≤0,001
	D2	117	224,06	16,58	190	245	D2>D1
	D3	32	252,03	25,80	210	290	D3>D1 D3>D2
	Total	236	211,50	30,95	160	290	
Yatis süresi (gün)	D1	87	9,15	2,82	6	16	0,005
	D2	117	8,99	2,52	6	17	D1>D3
	D3	32	10,69	2,32	7	16	D2>D3
	Total	236	9,28	2,66	6	17	
Lenf nodu (n)	D1	87	8,02	2,93	3	14	≤0,001
	D2	117	20,25	2,06	16	24	D2>D1
	D3	32	32,28	2,76	26	36	D3>D1 D3>D2
	Total	236	17,37	8,54	3	36	
Metastatik LN (n)	D1	87	2,64	2,05	0	8	≤0,001
	D2	117	7,59	2,27	2	12	D2>D1 D3>D1
	D3	32	9,28	1,80	5	11	D3>D2
	Total	236	6,00	3,38	0	12	

*Oneway ANOVA Testi

Operasyon tiplerine göre pereoperatif dönemde yapılan kan transfüzyonu yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,44) (Tablo 7).

Tablo 7. Ameliyat tipi ile kan transfüzyonu ilişkisi

		Ameliyat Tipi						P*
		D1		D2		D3		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Pereop kan transfüzyonu	Var	13	14,9	15	12,8	7	21,9	0,44
	Yok	74	85,1	102	87,2	25	78,1	

*Ki-Kare testi

Çalışmada CEA yüksekliği, ameliyat tiplerine göre sırası ile %9,2, %7,7, %12,5 olarak tespit edilmiştir, ancak bulunan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,69) (tablo 8)

Tablo 8. Ameliyat tipi ile CEA ilişkisi

		Ameliyat Tipi						P*
		D1		D2		D3		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
CEA	Yüksek	8	9,2	9	7,7	4	12,5	0,69
	Normal	79	90,8	108	92,3	28	87,5	

**Ki-Kare testi*

Komplikasyonlar yönünden ameliyat tipleri incelendiğinde yalnızca stump kaçağında anlamlı ilişki saptanmıştır. D3 diseksiyonda D2 ve D1 diseksiyondan anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,01). Splenektomi D3 diseksiyonda rutin olarak yapıldığı için splenik yaralanma D1 ve D2 de kıyaslanmıştır. Ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,43) (Tablo 9).

Tablo 9. Ameliyat tipine göre komplikasyonlar

		Ameliyat Tipi						P*
		D1		D2		D3		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Splenic yaralanma	Var	6	6,9	10	8,5	-	-	0,43**
	Yok	81	93,1	107	91,5	-	-	
Anastomoz kaçağı	Var	5	5,7	8	6,8	3	9,4	0,78
	Yok	82	94,3	109	93,2	29	90,6	
Cerrahi alan enfeksiyonu	Var	4	4,6	7	6	5	15,6	0,09
	Yok	83	95,4	110	94	27	84,4	
Pankreatik fistül	Var	8	9,2	12	10,3	6	18,8	0,31
	Yok	79	90,8	105	89,7	26	81,3	
Stump kaçağı	Var	7	8	8	6,8	9	28,1	0,01
	Yok	80	92	109	93,2	23	71,9	

*Ki-Kare testi

**D1 ile D2 arasındaki ilişki

Mortalite görülme oranları incelendiğinde ameliyat tipleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır ($p=0,1$) (Tablo 10). Benzer durum ameliyat tipi ile mortalite süresi arasında da saptanmıştır ($p=0,829$) (Tablo 11).

Tablo 10. Ameliyat tipi ile mortalite arasındaki ilişki

Ameliyat Tipi								P*
		D1		D2		D3		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Mortalite	Var	5	5,7	6	5,1	5	15,6	0,1
	Yok	82	94,3	111	94,9	27	84,4	

*Ki-Kare testi

Tablo 11. Ameliyat tipine göre mortalite gün oranları

	Ameliyat tipi	N	Ortalama	±SS	En Küçük	En Büyük	P*
Mortalite gün	D1	5	4,40	1,14	3	6	0,829
	D2	6	3,83	2,13	1	6	
	D3	5	4,40	1,81	2	6	
	Total	16	4,19	1,68	1	6	

**Oneway ANOVA Testi*

Tümörün proksimal (Kardiya ve korpus yerleşimi) ya da distal (antrum-pilor) yerleşimli olması ile, mortalite sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,078) (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör yerleşimi ile mortalite ilişkisi

		Tümör Yerleşimi		Total	P*
		Proksimal	Distal		
Mortalite	Var	6	8	14	0,078
		42,9%	57,1%	100,0%	
	Yok	141	67	208	
		67,8%	32,2%	100,0%	

**Ki-Kare testi*

Yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (p=0,683) (tablo 13).

Tablo 13. Mortalite ile yaş oran ilişkisi

		YAŞ			P*
		N	Ortalama	±SS	
Mortalite	Var	16	64,44	11,645	0,683
	Yok	220	65,65	11,497	

**Student T Testi*

Cinsiyete göre mortalite, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır (p=0,03) (tablo 14).

Tablo 14. Mortalite ile Cinsiyet ilişkisi

		Cinsiyet		Total	P*
		Erkek	Kadın		
Mortalite	Var	14	2	16	0,03
		87,5%	12,5%	100,0%	
	Yok	134	86	220	
		60,9%	39,1%	100,0%	

**Ki-Kare testi*

5.TARTIŞMA

Türkiye’de, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm nedenlerinden sonra kanser 2. sıklıkla görülen ölüm nedenidir. Hastanelerdeki hasta kayıtlarına göre ve Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Derneğinin 2002 yılı kayıtlarına göre mide karsinomu erkeklerde en sık görülen 2.kanser türü iken, kadınlarda 5. sırada olarak izlenmektedir. Türkiyede mide kanserinden ölüm, kansere bağlı ölümler içinde 2. sıradadır. Tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı mide kanserinde en önemli prognostik faktörler olarak kabul edilir. Dördüncü önemli prognostik faktör de, yeterli lenf nodu disseksiyonu olarak gösterilmektedir ⁹⁵.

1999 yılında, Şişli Etfal Hastanesinde yapılan bir çalışmada, hastaların semptomlarının başlamasından hastaneye başvurmalarına kadar geçen sürenin ortalama 7 ay olduğu vurgulanmıştır. Yakınmalar hastaların hemen hemen tamamında epigastriumda ağrı, dispepsi, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı-kusma ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlardır. Semptomların başlamasıyla tanı arasındaki sürenin bu kadar uzun oluşu hastaların daha erken evrelerde tanı almasının önündeki en büyük problemidir. Erken tanı ancak endoskopinin yaygınlaşması, tecrübeli endoskopistlerin artması ve orta-ileri yaşta ki hastaların non-spesifik semptomları dahi olsa, endoskopi taramalarının yapılması ile mümkündür ⁹⁶.

Uzak Doğu ülkelerinde kabul gören genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu ve radikal cerrahi yöntemleri Batılı araştırmacıların dikkatini çekmiş ve bu yöntemlerin sonuçlarını incelemek amacıyla ilk prospektif randomize kontrollü çalışma İngiltere’de düzenlenmiştir. Cuschieri ve arkadaşlarının düzenlediği 400 olgudan oluşan bu çalışmada D1 ve D2 diseksiyon karşılaştırılmıştır. D2 diseksiyonunun sağ kalım avantajı olmadığı, ek olarak mortalite ve morbiditede de artışa yol açtığı gösterilmiştir ⁹⁷. Bu çalışmanın eksikliği olarak düşünülen yönler tamamlanarak daha dikkatli bir hasta seçimiyle, çalışma öncesi ameliyat tekniği konusunda videolar ve kitaplıklar yoluyla bilgilendirilen cerrahlarca ve deneyimli bir Japon cerrah olan Mitsumura Sasako’nun katılımıyla benzer bir çalışma Hollanda’da düzenlenmiştir. Bonenkamp ve arkadaşlarının 711 olgudan oluşan bu çalışmasında da sağkalım sonuçları açısından D2 diseksiyonun, D1 diseksiyona üstünlüğü saptanmamış ve yüksek mortalite ve morbidite oranları bildirilmiştir ^{4,98}. Hartgrink ve arkadaşları aynı çalışmanın uzun dönem sonuçlarında, komşu organ

rezeksiyonu ve hasta seçiminden doğduğunu düşündükleri mortalite ve morbidite azaltılabilirse, genişletilmiş lenfadenektomi yöntemlerinin özellikle pN2 grubu hastalarda sağ kalım avantajı sağlayabileceğini açıklamışlardır ⁹⁹. Siewert ve arkadaşlarının 1654 olgudan oluşan çalışmalarında D2 diseksiyonunun özellikle evre II olgularda % 20 oranında sağkalım avantajı sağladığını göstermesi, ve genişletilmiş lenf bezi diseksiyonunun yüksek volümlü merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında mortalite ve morbiditenin azaltılabileceğini belirtmesi genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu konusundaki tartışmaların devamına yol açmıştır ¹⁰⁰. Bu tartışmaları sonlandırmak amacıyla İtalya'dan Degiuli, deneyimli bir Japon cerrah olan Mitsumura Sasako'nun da katılımıyla 118 olgudan oluşan prospektif çok merkezli bir çalışma düzenlemiştir. Degiuli ve arkadaşlarının düzenlediği bu çalışmada pankreas koruyucu genişletilmiş lenfadenektomi uygulanmış ve mortalite %2,5, morbidite ise %20 olarak yayınlanmıştır ¹⁰¹. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarında genel sağ kalım %55 olarak bildirilmiş, ameliyat mortalitesinin öğrenim eğrisine paralel olarak azaldığına da dikkat çekilmiştir ¹⁰². D2 ve D3 diseksiyonun küratif ameliyat yapılabilir vakalarda, D1 diseksiyonuna göre daha iyi sonuçları olduğu Japon serilerinde bildirilmektedir ^{103,104}. Batılı bazı cerrahlar D1 diseksiyon ile D2 diseksiyonunu karşılaştırdıklarında, D2 diseksiyonunun hem morbiditesinin hem de mortalitesinin D1 diseksiyonuna göre yüksek olduğunu, buna karşın sağ kalım açısından farkları olmadığını açıklamışlardır ¹⁰⁵. Ancak son yıllarda batılı kaynaklarda da D2 diseksiyonunun D1 diseksiyonuna göre, sağ kalım açısından üstün olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Sadece mukoza veya submukozaya sınırlı erken mide kanserlerinde D1 lenf bezi diseksiyonu yeterli olabileceği bildirilmiştir ^{106,107}. Sano ve arkadaşları, lenfografi ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların %13'ünde N1 grubu lenf bezlerinde metastaz olmaksızın N2 grubu lenf bezlerinde metastaz saptandığını ve D2 lenf bezi diseksiyonunun küratif mide kanseri cerrahisinde standart olması gerektiğini bildirmektedir ⁹².

Japonya'da tüm cerrahlar mide kanserinde mide rezeksiyonuna ek olarak D2 lenf bezi diseksiyonunu, standart tedavi olarak uyguladıklarını bildirmişlerdir ^{108,109}. Fundeni Klinik Enstitüsü Genel Cerrahi ve Karaciğer Transplantasyon Departmanında gastrik adenokarsinom nedeniyle opere edilen 443 hastaya küratif rezeksiyon uygulanmış olup 226'sına D1, 227'sine D2 veya D3/4 diseksiyon yapılmıştır. 5 yıllık sağ kalım D1'de %32, D2/3/4'te %51,8 bulunmuştur. Çalışma gastrik kanserin radikal cerrahisinde en

azından D2 diseksiyonlu gastrik rezeksiyon yapılmasını desteklemektedir ¹¹⁰. Bir çalışmada D2 uygulanan hastalarda sağ kalım 15 ay, D1 uygulanan hastalarda 11 ay olarak izlenmiştir. D2 uygulanan hastalar ortalama 4 ay daha fazla yaşamıştır. D2 diseksiyonu, D1 diseksiyonuna göre 5 yıllık sağ kalım Japon cerrahları destekler nitelikte üstün bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (11, 35). Mide tümörü sonrası genel sağ kalım oranlarına baktığımızda, 432 hasta üzerinde Çin merkezli bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı % 37.5 olarak saptandı ¹¹¹. Yine Japonya’da yapılan geniş çaplı bir araştırmada mide kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları % 60 civarı saptanmıştır ¹¹². Japonya’da 549 hasta üzerinde yapılan başka bir multivaryant analizde 5 yıllık sağ kalım oranı %49.7 olarak yayınlanmıştır ¹¹³. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, batılı yayınlardan farklı olarak, D2 diseksiyonu ve D1 diseksiyonu arasında hastane ölümleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ¹¹⁴. Bizim çalışmamızda D1, D2, D3 diseksiyonlar ile mortalite açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Benzer durum ameliyat tipi ile mortalite süresi arasında da görülmüştür.

Berlin Üniversitesi’nden Gretschel ve ark., serilerindeki hastaları, “Grup 1: 75 yaş” grup 2: 60–75 yaş, Grup 3 >75 yaş” olarak gruplandırmış; postoperatif 30. Gün mortalitesinin, yaşla anlamlı ölçüde artış gösterdiğini (sırasıyla %0, %1, %8); buna karşın morbiditenin yaşla artmasına (sırasıyla %37, %45, %48) rağmen anlamlı fark göstermediğini belirlemişlerdir. Aynı çalışmada ek olarak, 75 yaş üstü hasta grubunda ek hastalığın mortaliteye etkili olduğunu bildirilmiştir ¹¹⁵. Bizim çalışmamızda yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Saidi ve Piso’nun çalışmasında , hastanın rezeksiyon seçiminde kronolojik yaş faktörü tek başına etkili olmamakla birlikte, biyolojik yaş ve komorbidite etkili bulunmuştur ¹¹⁶. Matsushita ve ark. da, kuratif amaçla yapılmış olan rezeksiyonların, 80 yaş üzerindeki hastalarda bile 3 yıllık bir sağ kalım kazandırdığını bildirmiştir ¹¹⁷. Bizim çalışmamızda hastaların 148 (%62,7)’i erkek, 88 (%37,3)’i kadın, genel yaş ortalaması 65,5±11,4 idi. D1 diseksiyon yapılan hasta grubunun yaş ortalaması D2 ve D3 diseksiyon yapılan hastalardan daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

ASCOT ve Gil-Renda ve ark. çalışmalarında, cinsiyetin, postoperative morbiditeyi olumsuz etkilediği belirtilmiştir ^{118,119}. Park ve ark. da erkek cinsiyetin, yaş

ve rezeksiyon genişliği ile beraber operatif morbiditeyi arttırdığını vurgulamışlardır ¹²⁰. Diğer bir çalışmada ise, cinsiyetin yaşla beraber postoperative mortalite için risk faktörü olduğu belirtilmiştir ¹²¹. Diğer bir çalışmada tüm mortalite erkeklerde, morbidite kadınlarda daha fazla bulunmuştur(%23.3'e karşın %37.5)¹²². Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde mortalite erkeklerde anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.

Mide kanseri evrelemesinde materyalin patolojik değerlendirilmesi sırasında lenf nodlarının istasyonel yerleşimleri, sayıları ve saptanan metastatik lenf nodu sayısı oldukça önemlidir. Yeterli bir TNM sınıflaması için cerrahi piyesten ayıklanması gereken en az lenf nodu sayısının 15 olduğu söylenmektedir ¹²³. Noguchi ve arkadaşları; Maruyama ve arkadaşlarının çalışmalarına göre lenf bezi diseksiyon genişliği arttıkça saptanabilecek metastatik lenf nodu sayısı da artmaktadır. Yapılan cerrahinin radikalitesini değerlendirmede bugün bilinen en iyi parametre çıkartılan lenf nodu sayısıdır ^{124,125}. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde D1'den D3'e doğru anlamlı şekilde artan LN ve metastatik LN sayısı saptanmıştır.

Retrospektif olarak 866 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 158 proksimal ve 708 distal tümör ele alınmış ve bu iki grup arasında proksimal tümörlerde sağ kalımın anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ¹²⁶. Pompliu Piso ve arkadaşlarının 1986 -1997 yılları arasında 592 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada 250 proksimal mide tümörü ve 282 distal mide tümörü ele alınmış, 5 yıllık yaşam oranlarına bakıldığında proksimal tümörler de %33.2, distal tümörler de ise %59.7'lik bir oran görülmüştür, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur¹¹³. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise tümörler %33 oranında üst 1/3, %20 oranında orta 1/3 ve %28 oranında alt 1/3 yerleşimli olarak bulunmuştur ¹²⁷. Tümör yerleşiminin hasta sağ kalımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığına dair bazı çalışmalar yayınlanmıştır ^{125,128}. Bizim çalışmamızda D1 ve D2 diseksiyonunda tümör çoğunlukla corpus ve antrumda yerleşmiş iken D3 diseksiyonda makroskopik olarak linitis plastica görüldüğü, ancak literatüre benzer şekilde tümör lokalizasyonu ile sağ kalım arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Gastrik karsinomlu hastaların çoğu 60 yaşın üstünde olup, bu hastalarda postoperatif gidişatı etkileyebilecek birçok komorbid problemler vardır. İntraabdominal sıvı koleksiyonları ve yara yeri problemleri daha gençlere göre > 50 yaş grubunda daha sık görüldüğü belirlenmiştir ¹²¹. Bizim çalışmamızda ek hastalık olup olmaması ile yapılan diseksiyon arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Mide kanserinde lokalizasyona bağlı olarak saptanan metastatik lenf nodu; Proksimal yerleşimli T1 ve T2 tümörlerde dalak hilusu istasyonunda yokken, T3 tümörlerde bu oran %17'ye kadar çıkmaktadır. Eğer serozaya ulaşmış bir tümörde hilus dalak koruyucu şekilde diseke edilemiyorsa splenektomi yapılabilir. Ancak erken evre tümörlerde, hilus diseksiyonu da yapılabiliyorsa splenektomiden kaçınılmalıdır. Böylece splenektominin getireceği mortalite ve morbidite riski de ortadan kalkacaktır. Bu sonuçlar doğrultusunda, ameliyat öncesi hastalarda dikkatli bir değerlendirme sonrası elde edilecek bilgiler, ameliyat sırasında saptanan bulgulara eklenerek, yapılacak cerrahi girişimin genişliğini tayin edilebilir ^{125,129}. Deniz İK. ve ark, D1 diseksiyonu yapılan 7 hastaya, D2 diseksiyonu yapılan 13 hastaya, invazyona bağlı olarak yandaş organ rezeksiyonu yapıldığını, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamıştır ¹¹⁴. Bizim çalışmamızda da splenektomi D3 diseksiyonda rutin olarak yapıldığı için splenik yaralanma D1 ve D2 de kıyaslanmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İbrahim deniz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D2 Diseksiyonu yapılan 10 (%17,8) hastaya peroperatif kan transfüzyonu uygulanmıştır. D1 Diseksiyonu yapılan 14 (%24,6) hastaya peroperatif kan transfüzyonu uygulanmış olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ¹¹⁴.

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada D2 Diseksiyonu yapılan 6(%10,9) hastada, postopreatif dönemde anastomoz veya güdük kaçağı; D1 Diseksiyonu yapılan 5(%8,8) hastada, postopreatif dönemde fistül veya güdük kaçağı meydana gelmiştir ¹¹⁴. Bizim çalışmamızda komplikasyonlar yönünden ameliyat tipleri incelendiğinde yalnızca stump kaçağında, D3 diseksiyonda D2 ve D1 diseksiyondan anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Anastomoz kaçağı, cerrahi alan enfeksiyonu, pankreatik fistül komplikasyonları yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

Bir çalışmada hastaların postoperatif hastanede kalış süreleri kıyaslandığında iki hasta grubu arasında fark bulunmamıştır. D1 diseksiyonu yapılan hastalar ortalama 9.2'nci günde taburcu olmuştur. D2 diseksiyonu yapılan hastalar ortalama 9.3'üncü günde taburcu olmuştur ¹¹⁴. Bizim çalışmamızda D3 diseksiyon yapılan hastaların hastanede yatış süresi D1 ve D2 diseksiyon yapılan hastaların yatış süresinden anlamlı olarak fazladır.

Tümörlerin tanı, prognoz ve takiplerinde tümör markırlarından yararlanılır. Mide tümörlerinde birçok markır kullanılmasına rağmen bu markırlar mükemmellikten uzaktır¹¹⁴. Staab ve ark., mide kanserinde preoperatif serum CEA düzeyini tümör büyüklüğü ve operabilite kriterleriyle karşılaştırılarak prognozdeki rolünü anlamaya çalışmışlardır. 390 mide kanseri hastada yaptıkları çalışmada serum CEA düzeyinin tümör büyüklüğü ve operabilite ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada preoperatif serum CEA düzeyinin prognostik parametre olarak kullanılabileceği öne sürmüşlerdir¹³⁰. Mihmanlı ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada benzer bulgular bulunmuş olup, CEA seviyesinin normal sınırlarda olduğu hastaların sağ kalımı CEA düzeyi yüksek olanlardan daha iyi olduğu saptanmıştır¹³¹. Yapılan başka bir çalışmada tümör markırları 40 hasta üzerinde çalışılmıştır. CEA, 4 (%10) hastada yüksek bulunmuş olup bu hastaların 3'ü ileri evre, 1'i ise evre 1B'dir¹¹⁴. Bizim çalışmamızda CEA yüksekliği, ameliyat tiplerine göre sırası ile %9,2, %7,7, %12,5 olarak tespit edilmiştir, ancak bulunan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. CEA seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6.SONUÇ:

Bu çalışmada;

- 1- D1, D2, D3 diseksiyonlar ile mortalite açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Benzer durum ameliyat tipi ile mortalite süresi arasında da görülmüştür.
- 2- Yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- 3- Hastaların 148 (%62,7)'i erkek, 88 (%37,3)'i kadın, genel yaş ortalaması $64,17 \pm 10,82$ idi. D1 diseksiyon yapılan hasta grubunun yaş ortalaması D2 ve D3 diseksiyon yapılan hastalardan daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 4- Mortalite erkeklerde anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.
- 5- D1'den D3'e doğru anlamlı şekilde artan LN ve metastatik LN sayısı saptanmıştır.
- 6- D1 ve D2 diseksiyonunda tümör çoğunlukla corpus ve antrumda yerleşmiş iken D3 diseksiyonda makroskopik olarak linitis plastica görüldüğü, ancak tümör lokalizasyonu ile sağ kalım arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır.
- 7- Ek hastalık olup olmaması ile yapılan diseksiyon arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- 8- Splenektomi D3 diseksiyonda rutin olarak yapıldığı için splenik yaralanma D1 ve D2 de kıyaslanmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 9- Komplikasyonlar yönünden ameliyat tipleri incelendiğinde yalnızca stump kaçağında, D3 diseksiyonda D2 ve D1 diseksiyondan anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.
- 10- D3 diseksiyon yapılan hastaların hastanede yatış süresi D1 ve D2 diseksiyon yapılan hastaların yatış süresinden anlamlı olarak fazladır.
- 11- CEA yüksekliği, ameliyat tiplerine göre sırası ile %9,2, %7,7, %12,5 olarak tespit edilmiştir, ancak bulunan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. CEA seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bu bulgular doğrultusunda genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu mide kanseri cerrahisinde yeterli teknik ve anatomik bilgiye sahip cerrahlarca, yüksek

volümlü merkezlerde, pankreas ve dalak koruyucu diseksiyon teknikleri kullanılarak ve ameliyat sonrası bakım koşulları altında uygulandığında düşük mortalite ve morbidite oranları ile yapılabilmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. De Martel, C., D. Forman, and M. Plummer, Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2013. **42**(2): p. 219-240.
2. Lau, M., A. Le, and H.B. El-Serag, Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *The American journal of gastroenterology*, 2006. **101**(11): p. 2485-2492.
3. Roukos, D., Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer treatment reviews*, 2000. **26**(4): p. 243-255.
4. Bonenkamp, J., et al., Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *The Lancet*, 1995. **345**(8952): p. 745-748.
5. Billroth, T., Über einen neuen Fall von gelungener Resektion des Carcinomatösen Pylorus. *Wein Med Wochenschr*, 1881. **31**: p. 1427.
6. Wang, W., et al., Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*, 2010. **29**(11): p. 923-30.
7. Parkin, D.M., et al., Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*, 2001. **94**(2): p. 153-156.
8. Asencio-Arana, F., Laparoscopic access to the lesser sac in gastric cancer staging. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 1994. **4**(6): p. 438-440.
9. Dunn, D. and M. Eisemberg, Applied Anatomy and anomalies of the stomach. *Bockus Gastroenterology Vol*, 1985. **4**: p. 851-873.
10. Borrmann, R., v.F. Henke, and O. Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*, 1926.
11. Kitano, S., et al., Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 1994. **4**(2): p. 146-148.
12. Catalano, V., et al., Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2005. **54**(3): p. 209-241.
13. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2009. **59**(4): p. 225-249.
14. Arıncı, K. and A. Elhan, *Anatomi*, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN. 2006.
15. Bakanlık, S., TC Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2012.
16. Mihmanlı, M., Mide kanseri ve cerrahi tedavisi. 2004: Avrupa Tıp Kitapçılık.
17. Müller, A., Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA. *The Journal of clinical investigation*, 2012. **122**(4): p. 1192-1195.
18. Li, Z.-X. and M. Kaminishi, A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer*, 2009. **12**(1): p. 52-53.
19. Brenner, H., D. Rothenbacher, and V. Arndt, Epidemiology of stomach cancer. *Cancer Epidemiology: Modifiable Factors*, 2009: p. 467-477.
20. GÜMÜŞ, M., Mide Kanseri Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*, 2012. **5**(3): p. 1-5.
21. Group, E.S., An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *The Lancet*, 1993. **341**(8857): p. 1359-1363.
22. El-Omar, E.M., et al., Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 2000. **404**(6776): p. 398-402.

23. Correa, P., *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *The American journal of surgical pathology*, 1994. **19**: p. S37-43.
24. <http://gastro.uludag.edu.tr/eski-site/k1104.php>.
25. Bulay, O., et al., Carcinogenicity test of six nitrosamides and a nitrosocyanamide administered orally to rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 1979. **62**(6): p. 1523-1528.
26. Kono, S. and T. Hirohata, Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes & Control*, 1996. **7**(1): p. 41-55.
27. Buiatti, E., et al., A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *International journal of cancer*, 1989. **44**(4): p. 611-616.
28. Marmot, M., et al., Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2007.
29. Correa, P., Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research*, 1992. **52**(24): p. 6735-6740.
30. Ikeda, F., et al., Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2009. **136**(4): p. 1234-1241.
31. Yang, P., et al., Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*, 2009. **45**(16): p. 2867-2873.
32. Aird, I., H.H. Bentall, and J.F. Roberts, Relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *British Medical Journal*, 1953. **1**(4814): p. 799.
33. Coggon, D., C. Osmond, and D.J. Barker, Stomach cancer and migration within England and Wales. *British journal of cancer*, 1990. **61**(4): p. 573.
34. Koh, T. and T. Wang, Tumors of the stomach. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002: p. 829-844.
35. Hirota, W.K., et al., ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. **63**(4): p. 570-580.
36. Chung, R.S., Benign and malignant tumors of the stomach. *Gastroenterologic endoscopy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: p. 671-702.
37. Wolfsen, H.C., H.A. Carpenter, and N.J. Talley, Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology*, 1993. **104**(5): p. 1310-1319.
38. Stalsberg, H. and S. Taksdal, Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *The Lancet*, 1971. **298**(7735): p. 1175-1177.
39. Varis, K., et al., Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1979. **14**(2): p. 129-139.
40. Cairns, S.R., et al., Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*, 2010. **59**(5): p. 666-689.
41. Faraji, E.I. and B.B. Frank, Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2002. **31**(2): p. 499-516.
42. Nakamura, S., et al., Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*, 2002. **51**(4): p. 485-489.

43. Ming, S.C., Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*, 1977. **39**(6): p. 2475-2485.
44. Zhang, C., et al., *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2005. **11**(6): p. 791-796.
45. Gologan, A., D.Y. Graham, and A.R. Sepulveda, Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clinics in laboratory medicine*, 2005. **25**(1): p. 197-222.
46. Rugge, M., et al., Gastric dysplasia: the Padova international classification. *The American journal of surgical pathology*, 2000. **24**(2): p. 167-176.
47. Kokkola, A., et al., Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *Journal of clinical pathology*, 1996. **49**(12): p. 979-984.
48. Murakami, T., Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*, 1971. **11**(3): p. 53-55.
49. Henke, F., et al., *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Vol. 2. 1924: J. Springer.
50. Lauren, P., The two histological main types of gastric carcinoma, an attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965. **64**: p. 31-49.
51. Catalano, V., et al., Gastric cancer. Critical reviews in oncology/hematology, 2009. **71**(2): p. 127-164.
52. Mulligan, R., Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. *Pathology annual*, 1971. **7**: p. 349-415.
53. Jass, J., Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 1980. **33**(9): p. 801-810.
54. Molés, J., et al., Plastic linitis as a manifestation of metastases from breast cancer. *Gastroenterologia y hepatologia*, 2002. **25**(9): p. 549-551.
55. Hamilton, S.R. and L.A. Aaltonen, Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 48. 2000: IARC press Lyon:.
56. Klöppel, G., et al., Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World journal of surgery*, 1996. **20**(2): p. 132-141.
57. Matias-Guiu, X. and M. Guix, Hepatoid gastric adenocarcinoma. *Pathology-Research and Practice*, 1989. **185**(3): p. 397-400.
58. Shin, W.S., et al., Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *American journal of clinical pathology*, 1996. **105**(2): p. 174-181.
59. Rychterova, V. and I. HÄGerstrand, Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS*, 1991. **99**(7-12): p. 1008-1012.
60. Mori, M., A. Iwashita, and M. Enjoji, Squamous cell carcinoma of the stomach: report of three cases. *American Journal of Gastroenterology*, 1986. **81**(5).
61. Levy, R., B. Czernobilsky, and B. Geiger, Cytokeratin polypeptide in gastrointestinal adenocarcinomas displaying squamous differentiation. *Human pathology*, 1992. **23**(6): p. 695-702.
62. Gorczyca, W. and S. Woyke, Endoscopic brushing cytology of primary gastric choriocarcinoma. A case report. *Acta cytologica*, 1992. **36**(4): p. 551.
63. Klauser, A.G., et al., What is behind dyspepsia? *Digestive diseases and sciences*, 1993. **38**(1): p. 147-154.

64. Gold, R.P., et al., Early gastric cancer: radiographic experience. *Radiology*, 1984. **152**(2): p. 283-290.
65. Nelson, S., The discovery of gastric ulcers and the differential diagnosis between benignancy and malignancy. *Radiologic Clinics of North America*, 1969. **7**(1): p. 5-25.
66. Iishi, H., M. Tatsuta, and S. Okuda, Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red-methylene blue test. *Endoscopy*, 1988. **20**(02): p. 78-82.
67. Tsuchigame, T., et al., Differential diagnosis of gastric adenoma and type IIA early gastric cancer. *Acta Radiologica*, 1991. **32**(1): p. 37-41.
68. Honmyo, U., et al., Mechanisms producing color change in flat early gastric cancers. *Endoscopy*, 1997. **29**(05): p. 366-371.
69. Sano, T., et al., Early gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*, 1990. **35**(11): p. 1340-1344.
70. Fernando, S. and K. Nakamura, Japanese technique of early gastric cancer diagnosis. *The American journal of gastroenterology*, 1986. **81**(9): p. 757-763.
71. Stage, I., Gastric Cancer Treatment (PDQ®). IIB. **4**(0): p. M0.
72. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>.
73. Siewert, J.R., et al., Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery*, 1998. **228**(4): p. 449.
74. Kodera, Y., et al., The number of metastatic lymph nodes: a promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. *Journal of the American College of Surgeons*, 1998. **187**(6): p. 597-603.
75. Dupont, J.B., et al., Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer*, 1978. **41**(3): p. 941-947.
76. Ahlgren, J.D. and J.S. Macdonald, *Gastrointestinal oncology*. 1992: Lippincott Williams & Wilkins.
77. Serlin, O., et al., Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. Analysis of 903 cases. *Cancer*, 1977. **40**(3): p. 1318-1329.
78. Gastrointestinal Tumors Study Group. Phase 1-2 chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat rep* 1979.
79. Ajani, J.A., et al., Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma. *The cancer journal from Scientific American*, 1997. **4**(4): p. 269-274.
80. Ohtsu, A., et al., An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *American journal of clinical oncology*, 1998. **21**(4): p. 416-419.
81. Lise M, Nitti D, et al. "Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer." *Journal of clinical oncology* 13.11 (1995): 2757-2763.
82. Pyrhönen, S., et al., Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *British journal of cancer*, 1995. **71**(3): p. 587.
83. Nakazato, H., et al., Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *The Lancet*, 1994. **343**(8906): p. 1122-1126.
84. 1. Ulusal konsensus toplantısı, Mide kanseri, Antalya 2002.

85. Kim, G.E., et al., The role of radiation treatment in management of extrahepatic biliary tract metastasis from gastric carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994. **28**(3): p. 711-717.
86. Caudry, M., et al., Radiotherapy of gastric cancer with a three field combination: feasibility, tolerance, and survival. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1987. **13**(12): p. 1821-1827.
87. Adachi, Y., et al., Surgical results in patients with gastric carcinoma involving the mesocolon. *The American journal of surgery*, 1992. **163**(4): p. 437-439.
88. Kodama, I., et al., Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. *Journal of the American College of Surgeons*, 1997. **184**(1): p. 16-22.
89. Doherty GM, Lange current diagnosis and treatment of surgery.
90. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc* 2011;14:101-12.
91. Shchepotin, I., et al., Radical treatment of locally recurrent gastric cancer. *The American surgeon*, 1995. **61**(4): p. 371-376.
92. Maeta, M., et al., A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery*, 1999. **125**(3): p. 325-331.
93. Maingot, Rodney. "Abdominal operations, Appleton-Century-Crofts." Inc, New York (1997): 1029-1056.
94. Wu, Chew-Wun, et al. "Morbidity and mortality after radical gastrectomy for patients with carcinoma of the stomach." *Journal of the American College of Surgeons* 181.1 (1995): 26-32.
95. Maruyama, K., et al., Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? *Langenbeck's Archives of Surgery*, 1999. **384**(2): p. 149-157.
96. Çitoğlu S, Mide adenokarsinomunda klinkopatoloji özellikler ve R-R2 rezeksiyonun etkilerinin irdelemesi. In İşgör A. İstanbul 1999.
97. Cuschieri, A., et al., Patient survival after D 1 and D 2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *British journal of cancer*, 1999. **79**(9-10): p. 1522.
98. Bonenkamp, J., et al., Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(12): p. 908-914.
99. Hartgrink HH, Van de Velde, Putter H, 2004: Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who may benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial, *J. Clin Oncol.*, 22, 11, 2069-2077
100. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al, 1998: Relevant Prognostic factors in Gastric Cancer. Ten year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* , 12, 398-405.
101. Degiuli, M., et al., Extended lymph node dissection for gastric cancer: results of a prospective, multi-centre analysis of morbidity and mortality in 118 consecutive cases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 1997. **23**(4): p. 310-314.
102. Degiuli, M., et al., Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *British journal of cancer*, 2004. **90**(9): p. 1727-1732.

103. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World Surgery* 1987
104. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer. Long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999.
105. Hochwald, S.N., et al., Is lymphadenectomy necessary for early gastric cancer? *Annals of surgical oncology*, 1999. **6**(7): p. 664-670.
106. Nakamura, K., et al., An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer*, 1999. **85**(7): p. 1500-1505.
107. Otsuji, E., et al., Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *British journal of cancer*, 1999. **79**(11-12): p. 1789.
108. Okajima, K. and H. Isozaki, Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World journal of surgery*, 1995. **19**(4): p. 537-540.
109. Kodera, Y., et al., Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *British journal of surgery*, 2005. **92**(9): p. 1103-1109.
110. Vasilescu, C., et al., D2 lymph node dissection in gastric cancer surgery: long term results--analysis of an experience with 227 patients. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 2005. **101**(4): p. 375-384.
111. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Ioka A, Tsukuma H. Conditional survival for longer-term survivors from 2000-2004 using population-based cancer registry data in Osaka, Japan *BMC Cancer*. 2013
112. Li X, Cao B, Liu Y, Mei L, Che X, Zhao Z Multivariate analysis of prognostic factors in 549 patients undergoing surgical treatment of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014 Mar-Apr;61(130):535-42.
113. Piso P, Werner U, Proksimal versus distal gastric carcinoma-what are the difference?, *Ann Surg Oncol*. 2000
114. Deniz İK, Mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi, *Uzmanlık tezi*, 2009
115. Gretschel, S., et al., Gastric cancer surgery in elderly patients. *World journal of surgery*, 2006. **30**(8): p. 1468-1474.
116. Saidi, R.F., J.L. Bell, and P.S. Dudrick, Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome? 1. *Journal of Surgical Research*, 2004. **118**(1): p. 15-20.
117. Matsushita, I., et al., Should gastric cancer patients more than 80 years of age undergo surgery?: comparison with patients not treated surgically concerning prognosis and quality of life. *Journal of clinical gastroenterology*, 2002. **35**(1): p. 29-34.
118. Park, D., et al., Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *British journal of surgery*, 2005. **92**(9): p. 1099-1102.
119. Gong, D.-J., et al., Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(42): p. 6560-6563.
120. McCulloch, P., J. Ward, and P.P. Tekkis, Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *Bmj*, 2003. **327**(7425): p. 1192-1197.

121. Gil-Rendo, A., et al., Risk factors related to operative morbidity in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2006. **8**(5): p. 354-361.
122. Çatal O, Mide kanserinde D2 diseksiyon ve mortalite-morbiditeye etki eden faktörler, Uzmanlık Tezi, 2009.
123. Isozaki, H., et al., Prognostic value of the number of metastatic lymph nodes in gastric cancer with radical surgery. *Journal of surgical oncology*, 1993. **53**(4): p. 247-251.
124. Noguchi, Y., et al., Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer*, 1989. **64**(10): p. 2053-2062.
125. Maruyama, K., et al., Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Annals of surgery*, 1989. **210**(5): p. 596.
126. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, Gastric cancer: a case study, *J Cancer Res Ther*. 2013
127. Özel T, M.k.c.t.g.l.b.d.e., Uzmanlık tezi, 2010.
128. Longo, W., et al., Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *The American Surgeon*, 1989. **55**(2): p. 100-104.
129. Sasako, M., et al., Quality control of surgical technique in a multicenter, prospective, randomized, controlled study on the surgical treatment of gastric cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 1992. **22**(1): p. 41-48.
130. Staab, H., et al., Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: II. Stomach cancer. *British journal of cancer*, 1982. **45**(5): p. 718.
131. Mihmanli, M., et al., The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*, 2003. **51**(59): p. 1544-1547.

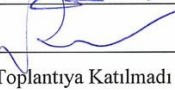
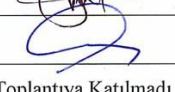
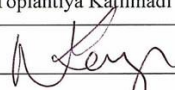
7.EKLER

EK-1 Etik kurul onay belgesi

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
59	2 Aralık 2016

KARAR NO 3- Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Cem Kaan Parsak yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Kuntay Kaplan tarafından yürütülmesi öngörülen, "Mide Kanseri Sebebiyle Yapılan Total Gastrektomili Olguların Erken Dönem Sonuçları" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:	Kuntay Kaplan
Doğum Tarih ve Yeri:	02.06.1986-ADANA
Medeni Durumu:	Evli
Adres:	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ABD
Telefon:	0322 338 60 60
E.posta:	kntykaplan@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri:	Van-Saray Sağ. Ocağı, Van-Saray TSM, Van- Çaldıran ASM, Yüreğir Başkent Üniversitesi Hastanesi, Adana Numune Eğitim-Araştırma Hastanesi
Yabancı Dil:	İngilizce