



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



LAPAROSKOPİK TOTAL GASTREKTOMİ D2 DİSEKSİYON İLE AÇIK GASTREKTOMİ TEKNİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE KISA DÖNEM SONUÇLAR

Dr. Deniz KÜTÜK

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Akın Fırat KOCAAY**

**Ankara
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**LAPAROSKOPİK TOTAL GASTREKTOMİ D2 DİSEKSİYON İLE
AÇIK GASTREKTOMİ TEKNİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
KISA DÖNEM SONUÇLAR**

Dr. Deniz KÜTÜK

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Akın Fırat KOCAAY**

**Ankara
2022**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Laparoskopik Total Gastrektomi D2 Diseksiyon ile Açık Gastrektomi Tekniğinin Karşılaştırılması ve Kısa Dönem Sonuçlar” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu** tarafından, **19.04.2022** tarihinde, **i05-240-22** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Deniz Kütük

Tarih: 03.08.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Deniz Kütük
Ödev başlığı:	Laparoskopik Total Gastrektomi D2 Diseksiyon ile Açık Gastre...
Gönderi Başlığı:	Laparoskopik Total Gastrektomi D2 Diseksiyon ile Açık Gastre...
Dosya adı:	TEZ.docx
Dosya boyutu:	6.84M
Sayfa sayısı:	68
Kelime sayısı:	10,815
Karakter sayısı:	74,317
Gönderim Tarihi:	18-Tem-2022 12:35ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1872095762

Laparoskopik Total Gastrektomi D2 Diseksiyon ile Açık Gastrektomi Tekniğinin Karşılaştırılması ve Kısa Dönem Sonuçlar

ORJİNALLİK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **7**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Deniz KÜTÜK	Tarih: 02/ 08/ 2022
Anabilim/Bilim Dalı	: Genel Cerrahi	
Tez Danışmanı Fırat KOCAAY	: Doç. Dr. Akın	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı : Laparoskopik Total Gastrektomi D2 Diseksiyon ile Açık Gastrektomi Tekniğın Karşılaştırılması ve Kısa Dönem Sonuçlar	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ oy birliğı oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayhan Bülent ERKEK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Kamil GÜLPINAR

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Akın Fırat KOCAAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi ihtisasım boyunca eğitimime bilgi, beceri ve cerrahi tecrübeleri ile büyük emeği geçen, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde henüz öğrenciyken Genel Cerrahi stajı ve intörnlük dönemimde üzerimde büyük bir hayranlık ve saygı uyandıran, Türkiye'nin en büyük ve en köklü Genel Cerrahi Kliniği'nde ihtisas yapmanın büyük gururu ve şansını ihtisas dönemimde bana yaşatan, doktorluğun ne demek olduğunu ve cerrahlığın sadece ameliyat yapmaktan ibaret olmadığını bana öğreten başta Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Ayhan Bülent Erkek hocam olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

İhtisasa başladığım ilk günden itibaren büyük hayranlık, saygı ve sevgi duyduğum, ihtisasım süresince çok kez çalışma fırsatı bulduğum, tüm zor zamanlarımda ve tez dönemi boyunca büyük desteğini, abiliğini gördüğüm tez danışmanım değerli Doç. Dr. Akın Fırat Kocaay hocama üzerimdeki asla ödeyemeyeceğim emekleri için,

İhtisas dönemim süresince emekli olan ve çalışma fırsatı bulduğum için bana kendimi şanslı hissettiren tüm hocalarıma,

İhtisasım boyunca eğitimimde bilgi, beceri ve cerrahi tecrübeleri ile büyük emeği olan ve bize her konuda abilik yapan Uz. Dr. Şiyar Ersöz, Uz. Dr. Elvan Onur Kırımker, Uz. Dr. Mehmet Ali Koç ve Uz. Dr. Can Konca abilerime,

Eğitim hayatım boyunca tüm zorlukları beraber aştığım tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık dönemimin henüz başlarında kaybettiğim, bugünlere gelmem için tüm zorlukları beraber aştığım, hakkını asla ödeyemeyeceğim ve eksikliğini hergün hissettiğim sevgili anneme,

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve desteklerini asla esirgemeyen sevgili babam ve ablalarıma,

Tanıştığımız andan itibaren tez dönemim dahil tüm zorluklarda, bana olan sevgisi, sabrı ve büyük desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim İrem ve büyük desteklerini her zaman hissettiğim ailesine,

Teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Kısaltmalar	vii
Tablolar	ix
Şekiller	x

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Mide Embriyolojisi	5
4.2. Mide Histolojisi	5
4.2.1. Tunika Mukoza	6
4.2.1.1. Lamina Epitelyalis	6
4.2.1.2. Lamina Propria	6
4.2.1.3. Lamina Muskularis Mukoza	8
4.2.2. Tunika Submukoza	8
4.2.3. Tunika Muskularis	8
4.2.4. Tunika Seroza	8
4.3. Mide Anatomisi	9
4.4. Mide Kanseri	14
4.4.1. Epidemiyoloji	14
4.4.2. Etyoloji	15
4.4.2.1. Çevresel Faktörler	15
4.4.2.2. Genetik Faktörler	17
4.4.2.3. Prekürsör Lezyonlar	17
4.4.3. Patoloji	18
4.4.4. Sınıflama	19
4.4.4.1. Anatomik Sınıflama	19

4.4.4.2. Erken ve İleri Mide Kanseri	20
4.4.4.2.1. Erken Mide Kanseri	20
2.4.4.2.2. İleri Mide Kanseri	21
4.4.4.3. Histolojik Sınıflama	23
4.4.4.3.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması	23
4.4.4.3.2. Lauren sınıflaması	23
4.4.5. Mide Kanseri Tanı, Evreleme ve Tedavisi	24
4.4.5.1. Tanı	24
4.4.5.2. Evreleme	26
4.4.5.3. Tedavi	26
4.4.5.3.1. Neoadjuvan Tedavi	27
4.4.5.3.2. Adjuvan Tedavi	27
4.4.5.3.3. Cerrahi Tedavi	28
4.4.5.3.4. Lenf Nodu Diseksiyonu	29
5. GEREÇ VE YÖNTEM	32
5.1. İstatistiksel Yöntem	33
6. BULGULAR	34
7. TARTIŞMA	41
8. SONUÇLAR	44
9. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

L.PROPRİYA	: Lamina Propriya
HE	: Hematoksilin Eozin
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PGE2	: Prostaglandin E2
HCL	: Hidroklorik Asit
H.Pylori	: Helikobakter Pylori
CDH1	: E-Cadherin
MALT	: Mukoza ilişkili T hücreli Lenfoma
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
NSAID	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
FIGC	: Familial İntestinal Gastrik Kanser
GAPPS	: Gastrik Adenokarsinoma ve Midenin Proksimal Polipozu
HDGC	: Herediter Diffüz Gastrik Kanser
FAP	: Familial Adenamatöz Polipozis
PMN	: Polimorfonükleer Nötrofil
AJCC	: Amerika Kanser Cemiyeti
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
TNM	: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CA 125	: Kanser Antijeni 125
β-HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
CA 19-9	: Kanser Antijeni 19-9
TAP	: Torako-Abdomino-Pelvik

EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
NCCN	: Uluslararası Kanser Çalışma Grubu
MAGIC	: Tıbbi Araştırma Komisyonu Mide Kanseri Kemoterapi İnfüzyonu
5-FU	: 5-Fluorourasil
GASTRIC	: Evrensel Mide Kanseri İleri Düzey Kemoterapi Uygulamaları Araştırma İşbirliği
CLASSIC	: Mide Kanseri Adjuvan Tedavisinde Oksaliptatin/Kapesitabin Çalışması
KLASS	: Kore Laparoskopik Gastrointestinal Cerrahi Çalışma Grubu
JCOG	: Japon Klinik Onkoloji Grubu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ASA	: Amerika Anesteziyologistleri Derneği
PS	: Propensity Skor

TABLÖLAR

Tablo 1. TNM evreleme sistemi tümör invazyonu (T) patolojik lenf nodu (N) Metastaz (M) tanımlama sistemi	19
Tablo 2. Yüzeyel Mide Kanseri Paris Sınıflaması	21
Tablo 3. WHO (2019) ve Lauren mide histolojik alt tiplerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4. AJCC 2017 Sınıflamasına Göre Mide Kanserlerinde pTNM Evrelemesi	26
Tablo 5. Japon Mide Kanseri Sınıflaması Mide kanseri Lenf Notu İstasyonları	29
Tablo 6. Eşleştirme öncesi ve eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında hastaların sosyo-demografik özelliklerinin ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 7. Eşleştirme öncesi ve sonrası cerrahi grupları arasında patolojik sonuçlara yönelik karşılaştırmalara ilişkin istatistiksel bulgular	39
Tablo 8. Eşleştirme öncesi ve sonrasında cerrahi grupları arasında postop yatış sürelerinin, ameliyat sürelerinin, total sağkalım sürelerinin, hastalıksız sağkalım sürelerinin, lokal nüks oranlarının, distal metastaz oranlarının ve ölüm oranlarının karşılaştırılması.....	40

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Mide mukozasında bulunan hücreler ve sekresyonları.....	9
Şekil 2.	Midenin Anatomik Bölümleri	10
Şekil 3.	Mide Vasküler Yapıları	12
Şekil 4.	Mide Vagal İnnervasyonu	13
Şekil 5.	Mide kanseri morfolojik tiplerine göre yapılan Bormann sınıflaması	22
Şekil 6.	Normal Özofagus Mide Pasaj Grafisinde Mukozal Kıvrımların Görünüm	23
Şekil 7.	Linitis Plastica Özofagus Mide Pasaj Grafisindeki Mukozal Kıvrımların Kaybının Görünümü	23
Şekil 8.	D1 lenf nodu diseksiyonunun içerdiği lenf nodu istasyonları	30
Şekil 9.	D2 lenf nodu diseksiyonunun içerdiği lenf nodu istasyonları	31
Şekil 10.	Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında VKİ dağılımlarını gösteren kutu grafiği.....	35
Şekil 11.	Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında post-op yatış sürelerinin dağılımlarını gösteren kutu grafiği	36
Şekil 12.	Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında ameliyat sürelerinin dağılımlarını gösteren kutu grafiği.....	36
Şekil 13.	Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında toplam sağkalım süresine göre elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrileri	37
Şekil 14.	Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında hastalıksız toplam sağkalım süresine göre elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrileri	37

1. ÖZET

Amaç: Mide kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Açık ve laparoskopik yöntemlerle, cerrahi rezeksiyon tek küratif yöntem olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında mide kanseri sebebi ile açık veya laparoskopik total gastrektomi yapılan hastaların cerrahi sonrası kısa dönem sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İlk olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında mide kanseri sebebi ile açık veya laparoskopik total gastrektomi yapılan hastaların hasta verileri, hastane hasta takip sistemi, hasta dosyaları, patoloji sonuçları ve hasta iletişim bilgileri kullanılarak retrospektif olarak toplandı. Çalışma grubunda 114 tane açık total gastrektomi uygulanan ve 24 tane laparoskopik total gastrektomi uygulanan hasta bulunmaktaydı. Oluşturduğumuz hasta veri takip formunda hastalar ile ilgili; yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, ASA skoru, total gastrektominin uygulanma tekniği, intraoperatif komplikasyonlar, postoperatif erken dönem komplikasyonlar, hastane yatış süresi, çıkarılan toplam ve patolojik lenf nodu sayıları, TNM evrelemesi, perinöral ve lenfovasküler invazyon, maksimum tümör çapı, tümöre en yakın cerrahi sınır, taburculuk sonrası ilk 1 ay içerisinde hastaneye yatış, neoadjuvan ve adjuvan tedavi uygulaması, hastalıklı ve total sağkalım sorgulandı. İki grup arasındaki sayısal fark ve ortak değişken sayısının fazlalığı sebebi ile Propensity Skor eşleştirme analizi tekniği kullanıldı ve bu sayede örneklem yanılma payı minimuma indirildi.

Bulgular: 114'ü açık ve 24'ü laparoskopik olmak üzere 138 hastanın veri analizi yapıldı. Hastaların %31,2 (n=43)'si kadın ve %68,8 (n=95)'i erkek idi. Cerrahi grupları arasında cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi ($P=0,817$). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $69,46 \pm 5,33$ idi. Açık total gastrektomi tekniği kullanılan grupta bulunan hastaların yaş ortalaması $69,42 \pm 5,63$ ve laparoskopik teknik grupta bulunan hastaların yaş ortalaması $69,62 \pm 3,69$ idi. Verilerin analizi sonrası laparoskopik cerrahide hastanede yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı görüldü ($p=0,007$). Diğer veriler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Sonuç: Laparoskopik ve açık total gastrektomi tekniğinin kısa dönem sonuçlarının kıyaslandığı bu çalışmada, laparoskopik tekniğin hastanın erken taburculuğu, postoperatif dönem ağrı azlığı ve erken mobilizasyonu gibi konularda açık tekniğe üstünlüğü sonucuna varılmıştır. Burdaki önemli nokta açık ya da laparoskopik de yapılsa onkolojik prensiplerden asla vazgeçilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik, açık, gastrektomi

2. ABSTRACT

Purpose: Gastric cancer is the second most common cause of cancer-related death in the world. Surgical resection remains the only curative method, with open and laparoscopic methods. In this study, it was aimed to retrospectively compare the short-term results of patients who underwent open and laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer between January 2016 and December 2021 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery.

Methods: Initially, the patient data of patients who underwent open or laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer between January 2016 and December 2021 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, were retrospectively analyzed using the hospital patient follow-up system, patient files, pathology results, and patient contact information. In this study, there were 114 patients who underwent open total gastrectomy and 24 patients who underwent laparoscopic total gastrectomy. In the patient data follow-up form, about the patients; age, gender, date of operation, ASA score, technique of total gastrectomy, intraoperative complications, early postoperative complications, length of hospital stay, total and pathological lymph node counts, TNM staging, perineural and lymphovascular invasion, maximum tumor diameter, closest to the tumor surgical margin, hospitalization in the first month after discharge, neoadjuvant and adjuvant treatment, disease-free and total survival were analyzed. Due to the numerical difference between the two groups and the large number of covariates, the Propensity Score Matching technique was used, thus minimizing the sampling error margin.

Results: Data analysis of 138 patients, 114 open and 24 laparoscopic, was performed. 31.2% of the patients (n=43) were female and 68.8% were male (n=95). The gender distributions among the surgical groups were statistically similar (p=0.817). The mean age of the patients included in the study was 69.46 ± 5.33 . The mean age of the patients in the open total gastrectomy technique group was 69.42 ± 5.63 years, and the mean age of the patients in the laparoscopic technique group was 69.62 ± 3.69 years. After the analysis of the data, it was observed that the length of hospital stay was statistically significantly shortened in laparoscopic surgery (p=0.007). There was no significant difference between other data.

Conclusion: In this study, which compared the short-term results of laparoscopic and open total gastrectomy techniques, it was concluded that the laparoscopic technique was superior to the open technique in terms of early discharge of the patient, less postoperative pain and early mobilization. The important point here is that oncological principles should never be abandoned, even if it is performed openly or laparoscopically.

Keyword: Laparoscopic, open, gastrectomy

3. GİRİŞ

Amerika Kanser Derneği 2016 yılı verilerine göre, Amerika 'da 20.670 kişinin mide kanseri tanısı aldığı ve tanı alanların 10.730 tanesinin mide kanserine bağlı olarak öldüğü belirtildi (1). Bununla birlikte dünya genelinde en sık görülen 5. Kanser olup, kansere bağlı ölümlerin 3. sebebidir. Mide kanseri görülme sıklığı yaşanan coğrafyaya bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte; Asya ve Latin Amerika'da görülme sıklığı Kuzey Amerika ve Avrupa'ya göre daha fazladır (2). Ortalama görülme yaşı 69 olmakla birlikte, hastalar en sık 7. dekad ve sonrasında tanı almaktadır. Mide kanseri, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekle birlikte, yaşanan coğrafya ve sosyoekonomik düzey de hastalığın görülme sıklığında etkilidir (1). Geçmiş yıllara göre mide kanseri görülme sıklığı azalmaktadır. Zaman içerisinde distal mide kanseri sıklığı azalmış olmakla birlikte, proksimal mide kanseri görülme sıklığında artış saptanmıştır. Hastalık görülme sıklığındaki azalmaya rağmen, Amerika Kanser Derneği verilerine göre hastalık halen yüksek mortalite oranına sahiptir ve 5 yıllık sağ kalım oranı %29 olarak saptanmıştır (1,3).

Rezektabl olan mide kanserlerinin tedavisinde radikal gastrektomi temel rol oynamaktadır. Hastaların postoperatif dönemde daha hızlı iyileşmesi ve insizyon boyutlarının küçüklüğü sebebi ile mide kanseri tedavisinde minimal invaziv cerrahinin popülaritesi son yıllarda artmıştır (4). Literatürde distal mide kanseri için yapılan laparoskopik distal gastrektominin kısa ve uzun dönem sonuçları ile ilgili, çoklu merkezli ve eş zamanlı olarak yapılan randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (5). Günümüzde distal mide kanser cerrahisinde deneyimli merkezler öncelikli olarak laparoskopik cerrahi tedavi uygulamakta olup, tercih ve rakamsal olarak açık cerrahi tekniğe üstünlük sağlamıştır.

Bununla birlikte laparoskopik distal gastrektomiye kıyasla laparoskopik total gastrektomi ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça az olup, laparoskopik distal gastrektomi verileri laparoskopik total cerrahinin uygulanabilirliği ve güvenilirliği açısından yeterince bilgi vermemektedir. JCOGG1401 ve KLASS03 tarafından ayrı ayrı olarak yürütülen çoklu merkezli prospektif çalışmada erken evre mide kanseri tanısı alan hastalara laparoskopik total gastrektomi uygulanmış ve kısa dönem sonuçlar yayınlanmıştır (6,7). JCOG1401 verilerine göre postoperatif evre 3-4 komplikasyon oranı %29.1 olarak belirtilmişken, KLASS03 verilerinde evre 3-4 komplikasyon oranı %9.4 olarak belirtilmiştir(6,7). Laparoskopik total gastrektomi standart D2 lenf nodu diseksiyonu ve özofagojejunostomi yapılması açısından

teknik zorluklara sahip olsa da literatürde intraoperatif ve postoperatif sonuçlar değerlendirilerek yapılan sonuçları gayet iyi olan çalışmalar da mevcuttur (8).

Laparoskopik total gastrektomi, onkolojik prosedürlere uygun olarak yapılması teknik olarak zor bir ameliyat olup, bu konuda tecrübeli ve yeterli merkezlerde yapılmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında mide kanseri sebebi ile açık ve laparoskopik total gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu ameliyatı yapılan hastaların postoperatif kısa dönem sonuçlarını retrospektif olarak derledik. Bu verileri propensity skora dayalı eşleştirme analizi (propensity score matching) istatistiksel yöntemi kullanarak analiz edip açık ve laparoskopik total gastrektominin kısa dönem sonuçlarını kıyasladık.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Mide Embriyolojisi

Mide, proksimalde özofagusla distalde duodenum ile devamlılık gösteren J şeklinde sindirim kanalı genişlemesidir. Besinler için rezervuar görevi görüp aralıklı beslenmenin sağlanmasını sağlar ve sindirimi başlatır. Yenidoğanda yaklaşık olarak 30 ml olan mide hacmi, yetişkinlikte 1,5-2 litre arasına kadar gelişebilir. Gebeliğin 4. Haftasında ön bağırsağın distalinde bir genişleme olarak embriyolojik gelişimine başlamaktadır. Mide dorsal kısmının ventral kısma göre daha hızlı büyümesi sonucu büyük kurvatur ve küçük kurvatur oluşur. Midenin gelişiminin başlangıcında sefalik ve kaudal uçları ortada yer alırken gelişim sırasında ön-arka ekseninde döner. Böylece kaudal pilorik kısım sağa yukarı doğru yer değiştirirken, sefalik kardiya kısmı ise sola ve hafifçe aşağı doğru yer değiştirir. 7. Haftanın sonunda büyük kurvaturun üst kısmının diferansiyon ve genişlemeye devam etmesi sonucu fundus ve kardiak insisura oluşur. 7. ve 8. Haftalarda mide kraniokaudal ekseninde 90° dönerek büyük kurvaturun sola, küçük kurvaturun ise sağa yerleşimi gelişir. Mezoderm kökenli sağ ve sol vagal plexus ise bu dönüş sonrasında posterior (dorsal) ve anterior (ventral) yerleşimini sağlar.

Midenin rotasyonları sonrası embriyolojik süreçte duodenum da etkilenir ve C şeklini alıp posterior abdominal duvara doğru itilir, böylece retroperitoneal olarak gelişimini sürdürür. Fetüste embriyolojik gelişim süresinin 14. haftasına gelindiğinde fundus, korpus, pilor, büyük kurvatur ve küçük kurvatur gibi yapılar şekillenmiş olur (9). Fetüsün amniyotik sıvıyı yutması sonrası mide genişler ve ayrıca bu yutulan amniyon sıvısının hücre farklılaşması ve diferansiyasyonu üzerine de etkileri bulunduğu öne sürülmektedir (10). Gelişimin 20. Haftasında midenin makroskopik ve mikroskopik özellikleri mide ile benzerlik göstermektedir. 32.-34. haftalarda ise midenin histolojik katmanları yetişkin midesi ile benzerlik göstermeye başlamaktadır. İntrensek faktör 12. haftada oluşur ve parietal hücre sayısının artması ile sayısı artar fakat asit salgısının başlaması 32. haftayı bulur.

4.2. Mide Histolojisi

Mide besinlerin depolanması, sindirilmesi ve duodenuma iletilmesinde görev alan, sindirim kanalının en geniş kısmıdır. Mide lümeni, kardiya-pilor hattında longitudinal pililer gösterir. Bunlara Ruga denir. Ayrıca düzensiz mukoza kıvrımları salgı alanının genişletmesini sağlar. Gastrik pits (benekler) denen özel yapılar ise mide yüzeyinde bulunur ve mide bezlerinin açıldığı çukurcukları (foveola) içerirler. Bunlar yüzey epitelinin huni biçimli girintisi şeklinde

gözlenir. Mide 4 anatomik bölgeden oluşmakta olup bunlar; kardial, fundus, korpus ve pilordur. Mide duvarı ise histolojik olarak içten dışa doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika serosa olmak üzere 4 katmandan oluşmaktadır.

4.2.1. Tunika Mukoza

Midenin anatomik bölümlerine göre değişik özellikler göstermektedir. Epitel tabakasındaki mukoza farklılık göstermez fakat L. Propriyadaki bez yapıları; kardial, fundus, pilorda farklıdır. Ayrıca pilorda lenfoid doku görülmektedir.

4.2.1.1. Lamina Epitelyalis

Mide lümeninin yüzeyi ve foveolar; yüzey müköz hücreler olarak da adlandırılan tek katlı basit prizmatik örtü epiteliyle döşelidir. Bu hücreler rutin olarak hematoxilin eozin (HE) boyası ile boyandığında bazalde koyu boyanan çekirdek ve apikalde soluk sitoplazma içerir. Yüzey müköz hücreleri müsinojen granüller içerir. Bu granüller Toluidin ve PAS (+) boyanır. Salgılanan mukus epitel yüzeyini kaplar, kimus içeriğinden kaynaklanabilecek mukoza hasarından epiteli korur. Yüzey müköz hücrelerinin salgıladığı bikarbonat mukus içinde tutulur, mide sıvısıyla karışmaz. İçeriğindeki yüksek bikarbonat ve potasyum epitel gastrik sıvının asit içeriğinden korur. Yüzey müköz hücreleri aynı zamanda prostoglandin E2 (PGE2) salgılar. Gastrik mukozanın korunması için önemlidir. Bikarbonat salgılanmasını ve L. Propriyada vazodilatasyonu artırır, böylelikle mukus kalınlığını artırır.

4.2.1.2. Lamina Propria

Gevşek bağ dokusu özelliğinde olup salgı bezlerinin bulunduğu tabakadır. Bağ dokusunun seyrek lifleri arasında sıklıkla plazmosit, fibroblast, mastosit, eozinofil, lenfositlere raslanır. Lenfoid doku midenin pilor dışındaki tüm bölümlerinde diffüz vasıftayken, pilorda foliküller mevcuttur.

Mide Fundus Bezleri:

Midenin gastrik sıvı içeriğini oluşturan ve foveolalara açılarak sekresyonlarını ileten tübüler yapılardır.

Gastrik sıvı 4 ana komponent içerir;

Hidroklorik Asit (HCl): Parietal hücreler tarafından üretilmekte olup, inaktif pepsinojeni pepsine çevirerek proteinlerin sindirimini başlatır. Bakteriyostatik etkisi

bulunmakla beraber, Helikobakter pylori içerdği üreaz enzimi ve bu enzim sayesinde ürettiği amonyak koruma kalkanı ile HCL'in bu etkisinden kurtulmaktadır.

Pepsin: Esas (zimojen) hücreler tarafından üretilmekte olup, proteinlerin parçalanmasını sağlamaktadır.

Mukus: Mide asitinden korunmayı sağlayan koruyucu bariyer görevi görür.

Intrinsik Faktör: Pariyetal hücrelerden salgılanmakta olup, B12 vitaminine bağlanarak distal ileumdan emilimine yardımcı olmaktadır.

Fundus bezlerindeki hücreler;

Boyun mukus hücreleri: Tübüler bezin boyun kısmında yerleşen, yüzeysel mukus hücrelerine göre boyu daha kısa olan, yuvarlak çekirdekli prizmatik hücrelerdir. Hematoksilin eozin ile açık renkli ve PAS(+) boyanmaktadırlar. Vagal uyarı ile stimüle edilen çözünebilen mukus salgırlarlar.

Kök hücreler (İndifferansiye hücreler): Sitoplazmasında bol sayıda ribozom içeren, belirgin çekirdekçik ve geniş çekirdek barındıran boyun hücreleridir.

Pariyetal hücreler (Oksintik hücreler): Asit boyalarla pembe boyanan, bazalde geniş üst kısımları dar olan HCL ve intrinsik faktör salgılayan hücrelerdir. Geniş bir tübüloveveziküler sistem ve kanalikül ağı içermektedir. Gastrin reseptörü, Histamin H2 ve Asetilkolin M3 reseptörleri içermekte olup HCL salgısı ve intrinsik faktör salgısı bu reseptörler aracılığı ile stimüle edilmektedir.

Esas hücreler (Zimojen hücreler): Tipik olarak protein salgılayan ekzokrin bezlere benzemekle beraber bazalde bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum (GER) içermesinden dolayı bazofilik, apikalde ise zimojen granüller ve enzim prekürsörleri içermesinden dolayı eozonofilik özellik gösterir. Temel görevi pepsinojen salgılamaktır.

Entroendokrin hücreler (APUD=Enterokromoffin): Fundus bezinin her seviyesinde bulunurlar. Kapalı ve açık hücreler olmak üzere iki hücre tipi içermektedir. Kapalı hücreler bazal laminada bulunup genellikle lümene açılmaz, açık hücreler ise bez lümenine uzanan ve gastrik sıvının içeriğini örnekleyen kemoreseptör görevi yaparak hormon salgısının regülasyonunda önemli rol oynayan hücrelerdir.

Kardiya bezleri:

Yüzeysel yerleşimli ve foveolalara açılan basit dallı tübüler bezlerdir. Apikalde müsin granülleri bulunmasından dolayı çekirdek bazale itilmiştir. Müsin salgılayan hücrelerin arasında enteroendokrin hücreler de bulunmaktadır. Kardiya bezlerinin görevi mukus

salgılayarak gastroözofageal reflüye karşı özofagus epiteli için koruyucu bariyer oluşturmaktadır.

Pilor Bezleri:

Yapı olarak fundustaki boyun hücrelerine benzemekle birlikte bakterilere karşı savunmada önemli bir koruma kalkanı olan lizozim enzimini üretmektedir. Aynı zamanda az miktarda enteroendokrin hücre (gastrin salgılayan G hücreleri ve somatostatin salgılayan D hücreleri) ve pariyetal hücre de içermektedirler.

4.2.1.3. Lamina Muskularis Mukoza

Lamina propriadaki bezlerin arasına uzanan lifleri bulunan ince düz kas tabakasıdır. Bu uzantılar bezlerin sekresyonunda kolaylık sağlar.

4.2.2. Tunika Submukoza

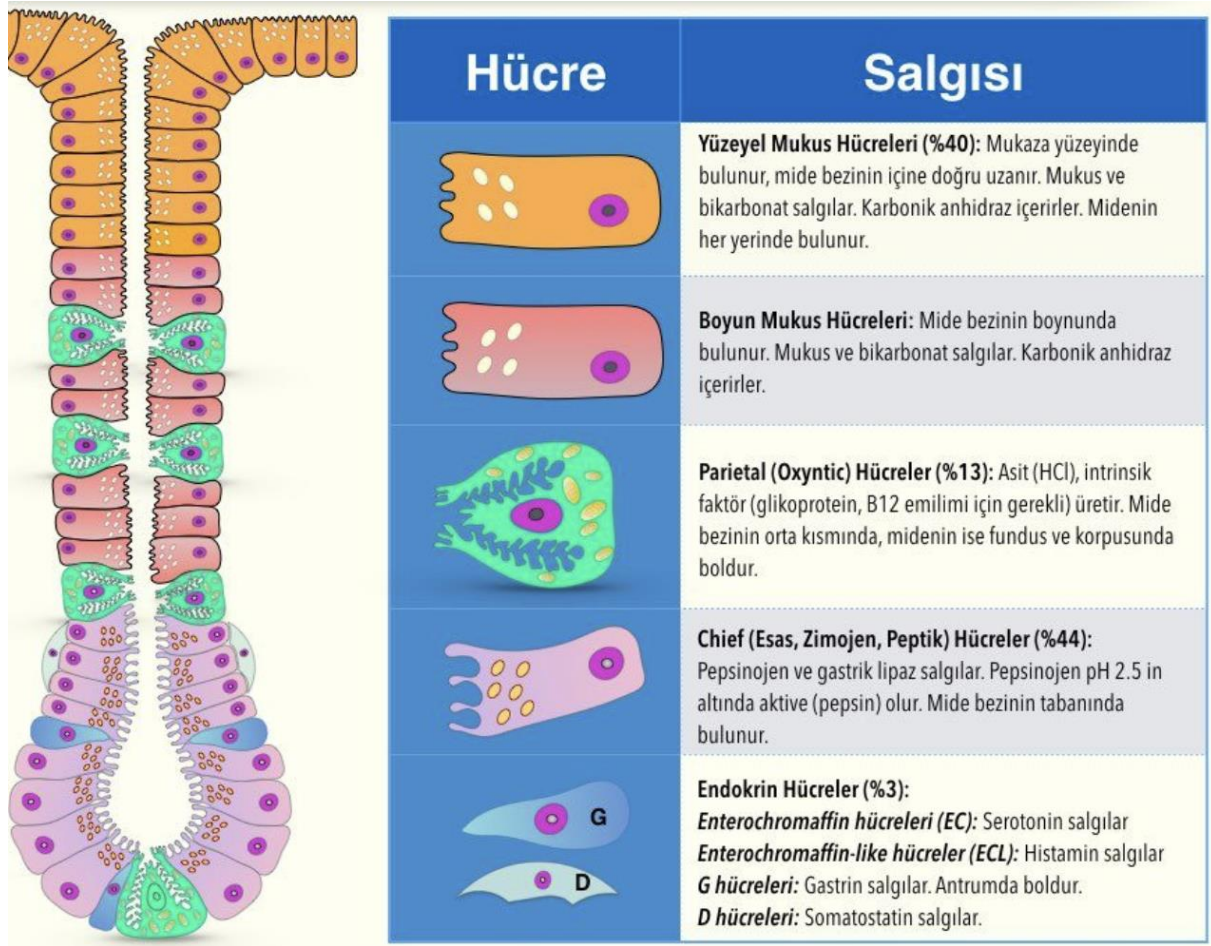
Kan ve lenf damarları içeren sıkı bağ dokusundan oluşmuştur. Bol miktarda lenfoid hücre, makrofaj ve mast hücresi bulundurulur.

4.2.3. Tunika Muskularis

İç tabaka oblik, orta tabaka sirküler, dış tabaka longitudinal düz kaslardan oluşur.

4.2.4. Tunika Seroza

Mezotelyum ile örtülü ince gevşek bağ dokusundan oluşan, midenin en dışındaki histolojik katmandır.



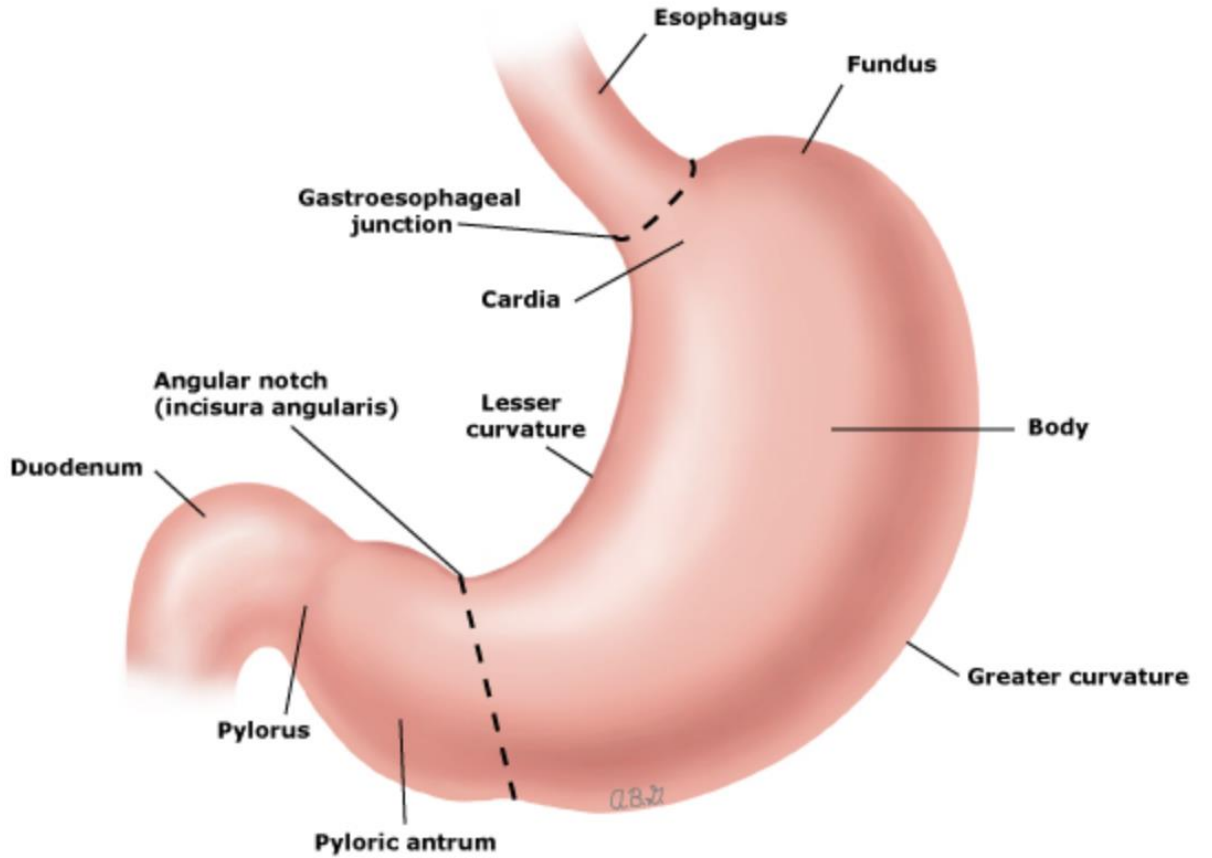
Şekil 1. Mide mukozasında bulunan hücreler ve sekresyonları

4.3. Mide Anatomisi

Mide, birinci lomber vertebra seviyesinde karnın epigastrik ve sol hipokondriyal bölgesinde yer alan genişlemiş silindirik J şeklinde bir organdır. Ön tarafta diyafram sol yarısı, karaciğer sol lobu ve karaciğer sağ lobunun bir kısmı ve ön karın duvarının pariyetal peritonu ile sınırlanmıştır. Posteriora; pankreas, sol böbrek ve sol böbreküstü bezi ile sınırlanmıştır. Dalak midenin posterolateralinde iken mide inferiorunda ise transvers kolon bulunmaktadır. Mide süperiorda gastroözofageal bileşke ile inferiorunda ise retroperitoneal duodenum ile bileşkesinde karın içerisinde sabitlenmiştir. Midenin sabitlenmesinde bazı ligamanlar önemli rol üstlenmiştir ve bu bağlantılar sayesinde mide uzandığı aks boyunca sabit kalır ve dönmez. Midenin çevre organlarla bulunan bağlantıları ile; gastrofrenik ligamanla diyafragma, hepatogastrik ligamanla karaciğere, gastrosplenik ligamanla dalağa ve gastrokolik ligamanla transvers kolona tutunur.

Midenin anatomik bölümleri ise bazı cerrahi işaretlere göre belirlenmiştir. Süperiorda gastroözofageal bileşke ile abdominal özofagustan ayrılarak başlar ve devamında kardias olarak adlandırılır, kardias fundus olarak devam eder ve fundus özofagogastrik bileşkenin solundan

yukarı doğru açılarak uzanır, özofagogastrik bileşke ile fundus arasındaki bu açığı his açısı ismi verilir. Fundus devamında korpus ismini alır ve mide korpusu beslenme sırasında genişleyebilir rezervuar görevi görür. Mide korpusu aşağıya doğru eğim yaparak uzanırken kısa ve daha keskin olan sağ tarafına küçük kurvatur, sol tarafına ise büyük kurvatur ismi verilir. Küçük kurvatur inferiora doğru uzanırken incisura angularis adı verilen sağa doru bir açılanma yapar ve bu açılanma seviyesinde antrum başlar. Antrum devamında halka şeklindeki palpe edilebilen düz kas yapısındaki pilor ismini alır. Pilor antrum ve duodenum birinci kısmı arasındaki bağlantıyı sağlar (Şekil 2).

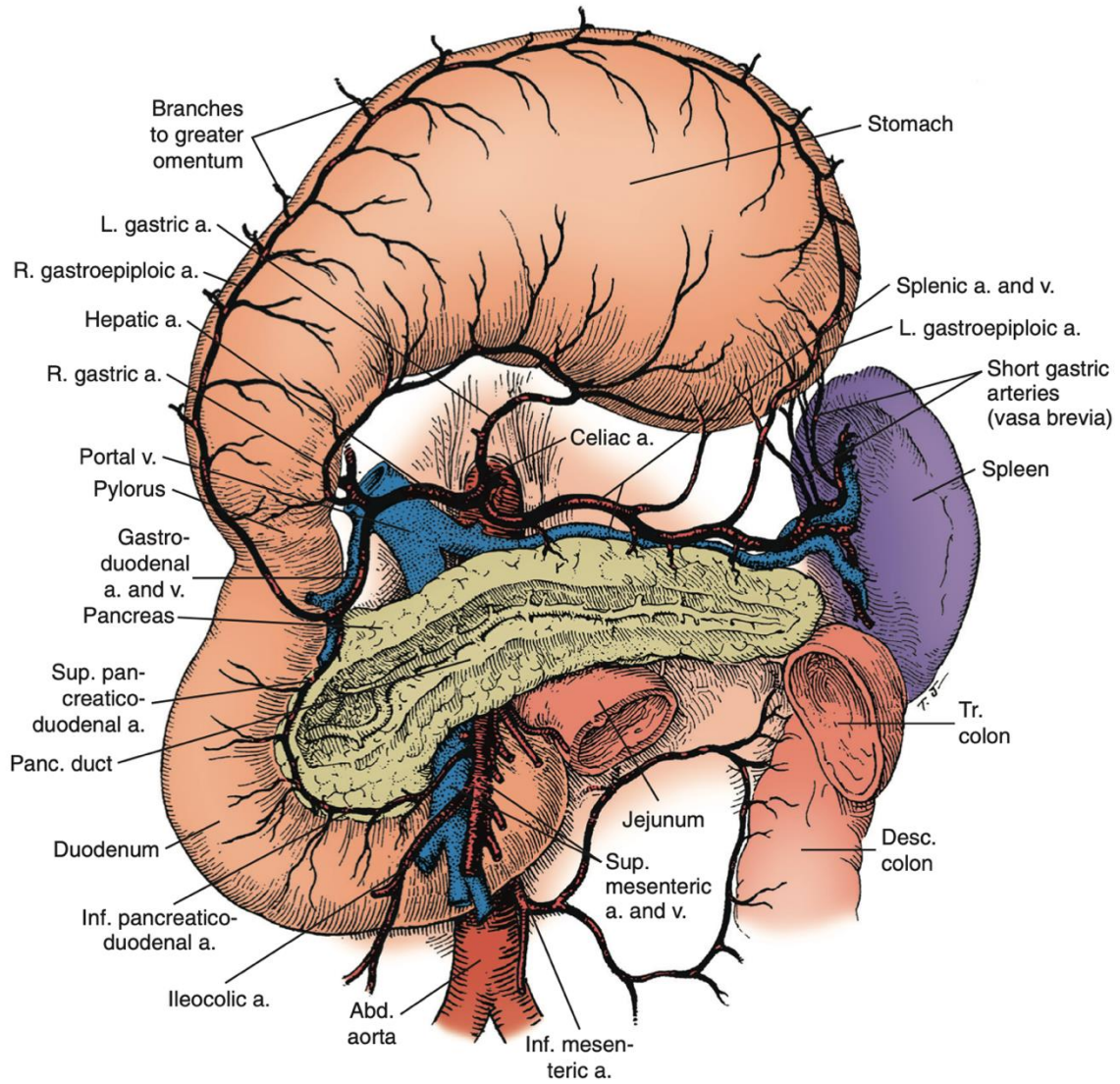


Şekil 2. Midenin Anatomik Bölümleri

Midenin en dış tabakası olan seroza tabakası viseral periton tarafından sarılır. Seroza tabakasının altında üç katlı düz kas tabakasından oluşan muskularis propria (muskularis eksterna) tabakası bulunur. Kas tabakasının ortasında sirküler kas tabakası bulunur ve bu tabaka pilor seviyesinde kalınlaşarak sfinkter özelliği kazanır. Longitüdinale özellikteki dışta bulunan kas tabakası ise özofagusun longitüdinale kas tabakasının devamı halindedir. Auerbach'ın myenterik pleksusu adı verilen otonomik ganglion ve sinirlerden oluşan nörolojik yapı muskularis eksterna kas tabakaları arasında bulunur. Mukoza ile seroza arasındaki mide katmanları lenfatik ve vasküler ağdan oldukça zengin, bununla birlikte Meissner'in otonomik sinir pleksusunu da içeren ve midenin en sağlam tabakası olan submukoza tabakası bulunur.

Submukozanın mukozaya bakan kısmında muskularis mukoza ismi verilen mukoza tabakası bulunur ve mide yüzey alanının artmasını sağlayan rugaları oluşturur. Mukoza yüzey epitelini besleyen kapiller vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinir plexuslarını içeren mukoza tabakası ise lamina propria olarak adlandırılır.

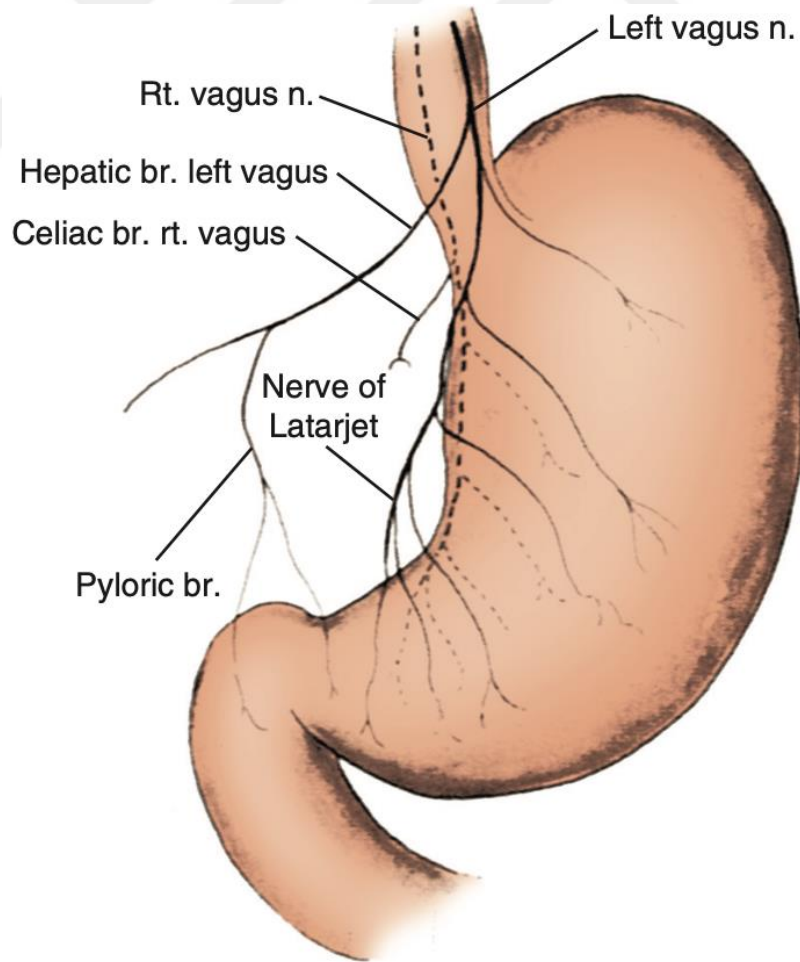
Mide vasküler yapılardan oldukça zengin bir organ olup, kanlanmasının büyük kısmını çölyak arterden gelen dallar sağlamaktadır. Büyük kurvatur tarafından gelen sağ ve sol gastroepiploik arterler ve küçük kurvatur tarafından gelen sağ ve sol gastrik arterler olmak üzere mide kanlanması dört ana arterden sağlanmaktadır. Buna ek olarak inferior frenik arterler ve splenik arterden köken alan kısa gastrik arterler mide proksimalinin bir kısmının kanlanmasını sağlar. Sol gastrik arter mide kanlanmasını sağlayan arterler içerisindeki en büyük arter olup, sol hepatik arter %15-20 oranında aberran olarak bu arterden köken alır. Gastrektomi ameliyatları sırasında sol gastrik arter kökenli aberran sol hepatik arter mevcut ise, sol gastrik arter proksimalden bağlandığında iatrojenik olarak akut sol hepatik iskemi gelişebilir. Preoperatif dönemde yapılan görüntülemelerde ve intraoperatif olarak yapılan değerlendirilmelerde aberran sol hepatik arter varlığı gözden kaçırılmamalıdır. Sağ gastrik arter hepatik arterden (ya da gastroduodenal arter) orjin almakta olup, sol gastroepiploik arter gastroduodenal arterden, sağ gastroepiploik arter ise splenik arterden orjin almaktadır. Midede kendisini besleyen ana arterler arasında oluşan zengin anastomozlar sebebi ile, bu ana dört arterden üçünün bağlanması durumunda bile iskemi oluşmaz. Midenin venöz yapıları genellikle arterlerini takip eder; koroner ven ve sağ gastrik ven çoğunlukla portal vene, sol gastrik ven splenik vene, sağ gastrik ven ise superior mezenterik vene dökülür (Şekil 3).



Şekil 3. Mide Vasküler Yapıları (Shackelford Sindirim Sistemi Cerrahisi 8. Baskı)

Mide lenfatik drenaj ağı vasküler yapıların uzanımı ile paralellik göstermektedir. Ana hatları ile süperior gastrik grup, pankreatikolineal grup, suprapilorik grup ve inferior (subpilorik) grup olmak üzere dört gruptan oluşur. Süperior gastrik grup küçük kurvatur üst kısmından parakardiyal ve sol gastrik lenf nodlarına drene olur. Suprapilorik grup küçük kurvatur antrum segmentini suprapankreatik lenf nodlarına drene eder. Büyük kurvaturdan splenik ve sol gastroepiploik lenf nodlarına drenaj ise pankreatolineal grup ile sağlanır. Sağ gastroepiploik trase boyunca lenfatik drenajı ise inferior gastrik grup yolu ile sağlanır. Mide lenfatik drenajı bölgesel olarak farklı lenfatik grupları aracılığı ile sağlanmakta olsa da, mide kanseri lenf nodu metastazı lokalizasyondan bağımsız olarak bu gruplardan herhangi birine olabilir. Ayrıca submukozadaki lenfatik kanalların birbirleri ile yapmış olduğu zengin lenfatik pleksuslardan dolayı belirli bir lokalizasyondaki tümörden bir iki santimetre uzaklıkta dahi mikroskobik tümör hücreleri bulunabilmektedir.

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanmakla birlikte, splanchnik sinir lifleri yoluyla sempatik sinir sistemine, vagus sinir lifleri yoluyla da parasempatik sistemine girdi sağlayan enterik sinir sistemi ile innerve olmaktadır. Enterik sinir sistemi sempatik ve parasempatik sinir sisteminden sonra otonom sinir sisteminin üçüncü grubu olarak kabul edilmekle birlikte, anlaşılabilirdiği kadarı ile spinal kord kadar otonom olarak çalışan sinir ağına sahip olduğu ortaya konulmuştur.¹¹ Efferent presinaptik parasempatik sinir lifleri dorsal motor nükleustan köken alır ve vagus sinir lifleri yolu ile özofagus anterior ve posterior yüzeyinde seyrederek özofageal hiatustan abdomene girer. Bu sinir lifleri mide sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında bulunan Auerbach (myenterik) pleksus ve mide submukozasında bulunan Meissner (submukozal) pleksusu ile sinaps yapar. Afferent sinir lifleri ise mideden köken alarak vagus lifleri aracılığı ile beyindeki soliter sistem hücre nükleuslarına ileti götürür (12). Sekizinci ve onuncu torasik vertebralar arasında uzanan sempatik sinir lifleri splanchnik (çölyak) gangliondaki sinir lifleri aracılığı ile sempatik mide innervasyonunu sağlar. Mideden gelen afferent sempatik sinir lifleri ise torasik spinal sinirlerin dorsal kök ganglionlarına uyarı getirir (12).



Şekil 4. Mide Vagal İnnervasyonu (Shackelford Sindirim Sistemi Cerrahisi 8. Baskı)

4.4. Mide Kanseri

4.4.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri, MÖ 3000 gibi erken bir tarihte Mısır'da ortaya çıkan hiyeroglif yazıt ve papirüs el yazmalarında tanımlanmıştır. Mide kanseri insidansı ve mortalitesi ile ilgili yapılan ilk büyük istatistiksel analiz ise 1760-1839 yılları arasında İtalya'da yapılmış ve mortalitesinin çok yüksek bir kanser olduğu ortaya konulmuştur. Coğrafi, etnik ve sosyoekonomik farklılıkların hastalığın dağılımında etkili faktörler olduğu anlaşılmıştır.

Mide kanseri dünya genelindeki en yaygın kanserlerden biridir (13). 1980 yılına kadar mide kanseri kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi iken, yerini akciğer kanserine bırakmıştır (14). H.pylori tedavisinin yaygınlaşması ve diyetel risklerin azaltılması gibi sebeplerden dolayı mide kanseri insidansı son yıllarda düşüş göstermiştir (15). Mide kanseri insidansındaki düşüş ilk olarak 1930 yılından itibaren başlamış olup, Amerika gibi insidansın görece daha düşük olduğu ülkelerde bu düşüş daha hızlı olmuşken, Japonya gibi insidansın daha yüksek olduğu ülkelerde bu düşüş daha yavaş olmuştur. Çin'deki mide kanseri insidansı diğer ülkelere kıyasla daha yavaş olmakla birlikte düşmüştür fakat yapılan analizlerde bazı dikkat çekici sonuçlar saptanmıştır; insidanstaki genel azalmaya karşın en yaşlı ve en genç mide kanseri gruplarında artış gözlenmiş, kadınlardaki azalmanın ise erkeklere oranla daha yavaş olduğu dikkat çekmiştir (16). Mide kanseri insidansındaki düşüşe rağmen, dünya nüfusundaki yaşlı popülasyon artışı ve nüfusun sayıca artmasına bağlı olarak yeni vaka sayısı artmaktadır, ayrıca bilinmeyen sebeplerden dolayı insidans düşüşündeki azalma kesintiye uğramış olup, genç popülasyondaki mide kanseri sayısı artmıştır, bu yüzden günümüzde mide kanseri kansere bağlı mortalitenin hâla en önemli sebeplerinden birisidir (17). Mide kanseri insidansı yaşanan coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekte olup; Doğu Avrupa, Güney Amerika And Bölgeleri ve Doğu Asya'da hastalık insidansı yüksek iken, Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Güneydoğu Asya'da hastalık insidansı düşüktür (13). Göçlerin insidans üzerine etkisi ile yapılan çalışmalarda Amerika'ya göç etmiş Japonlar üzerinde yapılan çalışmada elde edilen istatistikler yaşanan çevre ve yaşam tarzının hastalık insidansı üzerinde genetik faktörlerden daha etkili olduğu görülmüştür, elde edilen sonuçlarda Amerika'da doğan sonraki göçmen nesillerde insidans oranının Amerika ile benzer oranlarda olduğu görüldü (18).

Lauren tarafından 1965 yılında yapılan histolojik sınıflamada mide kanserleri farklı epidemiyoloji, etiyoloji, patoloji ve davranış paternlerine sahip olan İntestinal ve Diffüz olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (19). İntestinal tip mide kanseri erkek ve yaşlı popülasyonda daha sık gözlenirken, coğrafi olarak yüksek riskli bölgelerde daha sık görülmektedir ve çevresel

faktörlerin gelişiminde daha etkili olduğu anlaşılmaktadır. Diffüz (infiltratif) tip ise her iki cinsiyette eşit olarak görülmekte ve intestinal tipe oranla prognozu daha kötü seyretmektedir. Mide kanseri insidansındaki düşüşle orantılı olarak intestinal tipteki azalmanın diffüz tipe oranla daha hızlı olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (20).

Mide kanseri insidansındaki farklı histolojik tiplerdeki farklı oranlardaki düşüş histolojik değişimi değiştirmektedir. Buna benzer şekilde mide kanseri lokalizasyonlarındaki dağılım da değişmiştir, bunun sebebi ise kimyasal karsinojenlerle daha çok ilişkili olduğu bilinen kardial kanserlerinin distal tip mide kanserlerine olan oranının artmasıdır (21). Globocan verilerine göre 1980 ile 2005 yılları arasında mide kanserindeki ölüm oranları coğrafi bölgelere göre farklılık gösterse de düşmüştür.

4.4.2. Etiyoloji

Mide kanseri dağılımında coğrafik, etnik ve sosyoekonomik farklılıklar önemli rol oynamaktadır. Mide kanserinin iki ayrı histolojik tipi mevcut olup, intestinal tip diffüz tipe oranla daha sık görülmektedir. İntestinal tip mide kanseri intestinal sistem adenokarsinomlarına olan morfolojik benzerliği sebebi ile bu şekilde isimlendirilmiştir. Daha az görülen diffüz tip ise hücreler arası adhezyon kaybı ve buna bağlı olarak glandüler yapıların kaybı ile sonuçlanan bir sürecin sonucu olarak gelişmektedir. Herediter diffüz mide kanserinde buna benzer şekilde hücreler arası adhezyon proteini olan E-cadherin(CDH1) eksikliği ile sonuçlanan germline mutasyon söz konusudur.

4.4.2.1. Çevresel Faktörler

Mide kanseri için bilinen risk faktörleri; Helikobakter pylori enfeksiyonu, geçirilmiş mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) öyküsü, EBV, adenamatöz gastrik polipler, geçirilmiş mide cerrahisi, pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, tütün kullanımı, intestinal metaplazi, tütülenmiş yiyeceklerle beslenme alışkanlığı ve aile öyküsüdür.

H.pylori yapılan çalışmalarda mide kanseri için kesin karsinojenler listesinde bulunmaktadır (22). H.pylori'nin mukozada oluşturmuş olduğu inflamasyon sonrası, atrofi ve intestinal metaplazi süreci gelişmektedir ve bu süreç özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır (23). H.pylori enfeksiyonu kardial distalindeki mide kanserleri için önemli bir risk faktörüdür. H.pylori bulunan insanların çoğunluğu asemptomatik iken, konakçı genetik polimorfizmi, bakteriyel virülans ve çevresel faktörler gibi multifaktöryel etkenler kanser gelişiminde rol oynamaktadır (24).

Tuzlu ve tuzlanarak ömrü uzatılan yiyecekler yapılmış olan çalışmalarda mide kanseri risk faktörlerinden birisi olarak belirlenmiştir (25). Bu etkide H.pylori ile sinerjistik etki oluşturmalarının etkisi büyüktür, tuzlu yiyecekler mukoza hasarı oluşturarak mukoza bariyer fonksiyonunu bozmakta ve sinerjistik etki bundan kaynaklanmaktadır (26).

Nitratlı bileşikler de mide kanseri gelişiminde etkili etyolojik çevresel faktörlerden birisidir. Yüksek mide nitrit seviyeleri özellikle mide pH seviyesinin yükseldiği durumlarda prekanseröz gastrik lezyonların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (27).

Yapılan bazı meta-analizlerde düşük folat seviyeleri ile mide kanseri riski arasında çok tutarlı olmamakla beraber ilişki gözlemlendiği ortaya konulmuştur (28).

Obezite ile mide kanseri görülme insidansı arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Bir hipoteze göre ise obeziteye bağlı olarak gastroözofageal reflü hastalığında artış olduğu ve buna bağlı olarak obezitenin proksimal mide kanseri için predispozan bir faktör olabileceği öne sürülmektedir (29).

Epstein-Barr virüsü (EBV) bazı malignitelerle ilişkili olup, özellikle nazofarinks kanseri etiyojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda EBV'nin mide kanserlerinin %5-%10'u ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (30). EBV'nin mide kanseri gelişimine onkolojik genlerin metilasyon mekanizmasını bozarak sebep olduğu öngörülmektedir (31).

Geçirilmiş mide cerrahisi de mide kanseri için risk olarak kabul edilmekle birlikte, cerrahinin sebebi ve gastrektomi sonrası yapılmış olan rekonstrüksiyona bağlı olarak bu risk değişmektedir (32).

Düşük sosyoekonomik gelir düzeyi ile distal mide kanserleri arasında ilişki kurulmuşken, proksimal mide kanserleri ise daha yüksek gelir düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (33). Billroth 2 yapılan hastalarda Billroth 1 yapılanlara göre kalan mide dokusunda mide kanserinin daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir, bunun kesin bir sebebi ortaya konulamasa da alkalen reflü ve pankreas sıvısının regürjitasyonunun Billroth 2'de Billroth 1'e göre daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (33).

Bu çevresel etyolojik faktörlere ek olarak erişkin Testis kanseri, Hodgkin lenfoma ve çocukluk çağı kanserleri sebebi ile abdominal bölgelerine radyoterapi alan popülasyonda da ilerleyen dönemlerde mide kanseri gelişme insidansının yükseldiği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (34).

Ek olarak taze sebze ve meyve ağırlıklı olarak beslenme, düzenli non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD) kullanımının ise mide kanserinden korunmada etkin rol oynadığı bilinmektedir (35,36).

4.4.2.2. Genetik Faktörler

Mide kanserleri çoğunlukla sporadik olarak izlenmekle beraber, %10 kadar mide kanserinde aile öyküsü bulunmaktadır. Gerçek herediter (ailesel) mide kanserleri ise küresel olarak görülen mide kanseri olgularının %1-%3'ünü oluşturmaktadır. Ailesel mide kanserleri, Familial İntestinal Gastrik Kanser (FIGC), Gastrik Adenokarsinoma ve Midenin Proksimal Polipozu (GAPPS) ve Herediter Diffüz Gastrik Kanser (HDGC) olmak üzere üç gruptur. Ailesel geçişin olduğu ailelerde mide kanseri riski artmış olmakla beraber bunlar içerisinde sadece Herediter Diffüz Gastrik Kanserin (HDGC) genetik geçişi ortaya konulabilmiştir.

Ayrıca Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Peutz-Jeghers gibi ailevi sendromlarda da mide kanseri gelişme sıklığının arttığı görülmüştür. Mide kanseri görülme sıklığının artmasına sebep olan bir diğer faktör ise; bireylerde E-cadherin, p53 ve BRCA2 mutasyonlarından birinin veya daha fazlasının saptanmasıdır (1).

4.4.2.3. Prekürsör Lezyonlar

H.pylori enfeksiyonu çoğunlukla bebeklik ve çocukluk döneminde başlar ve uzun bir süre asemptomatik olarak vücutta latent olarak kalır, mide kanseri olguları bu popülasyonda çoğunlukla H.pylori enfeksiyonundan genellikle 4-5 dekad sonra gelişir. Bu süreçte mide kanseri gelişen popülasyonda mide kanseri gelişim süreci olarak adlandırılan ve bu histopatolojik süreçleri içeren 'Preneoplastik Kaskad' ismi verilen süreç işler. Yapılan çalışmalarda endoskopik olarak tespit edilen bu kaskad içerisindeki premalign lezyon tespit edilen hastalarda normal popülasyona göre mide kanseri gelişme insidansı artmıştır (37).

Nonatrofik Gastrit: H.pylori enfeksiyonunun ilk aşaması olarak tanımlanan bu aşamada mide antrumundan alınan endoskopik biyopsi örneklerinde, plazma hücreleri, makrofaj ve lenfositlerin bant benzeri formasyonda infiltrasyonu, nadiren de lenfoid foliküller izlenir. Polimorfonükleer nötrofil (PMN) varlığı aktif H.pylori kolonizasyonunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda nonatrofik gastriti bulunan hastalarda mide kanseri gelişim kaskadının gerçekleşerek, intestinal metaplazi ile birlikte atrofi, sonrasında intestinal neoplazi gelişmesi insidansı %0.1-%0.3 olarak bildirilmiştir (38).

Atrofik Gastrit: Mide mukozasındaki birçok odakta gastrik glandların kaybı ile karakterizedir. Aktif gastriti bulunan insanların çoğunda gastrik gland kaybı izlenmez, gastrik gland kaybı ile tanımlanan atrofik gastrit gelişimi H.pylori ile ilişkili olan preneoplastik gelişim kaskadının ilk histopatolojik lezyonu olarak kabul edilmektedir. Atrofik gastritin şiddetinin belirlenmesi ile ilgili evrensel olarak herkes tarafından kabul görmüş standart bir sınıflandırma

mevcut olmamakla birlikte, bazı çalışmalar atrofinin şiddetinin kanser gelişme insidansını arttırdığını ortaya koymuştur (39).

İntestinal Metaplazi: Mide mukozasındaki çoklu odaklarda meydana gelen atrofi, intestinal fenotiple benzer şekilde galandüler yapıların gelişmesi ile sonuçlanabilir. Nötral pH oranına sahip olan mide msinleri intestinal metaplazi sonrası asidik pH ile yer değiştirir (40). İntestinal metaplazinin 3 tipi olmakla beraber bu sınıflama salgılanan müsin salgısının vasfı ortaya konularak yapılmıştır.

Gastrik Displazi: Mide karsinomunun bazal membranla sınırlı olan, öncü neoplastik lezyonu olarak kabul edilmektedir. Endoskopik görünüm olarak flat (düz), polipoid (adenom) ve deprese lezyonlar olarak ortaya çıkabilir (41). Gastrik displazi diğer etiyolojik faktörlerin de etkisi ile farklı oranlarda olmak üzere mide kanseri riskini arttırmaktadır, gastrik displazi mevcudiyetinde mide kanseri gelişme yaşı diğer mide kanseri olgularına göre daha erken yaşlarda olmaktadır (42).

4.4.3. Patoloji

Mide kanserlerinin %90-%95'lik kısmını adenokarsinomlar oluştururken, kalan kısmını mide lenfoması, gastrointestinal stromal tümörler ve karsinoid tümörler oluşturmaktadır.¹ Birden fazla histopatolojik sınıflama mevcut olmasına karşın; bunlar arasında en sık kullanılanı Lauren sınıflamasıdır. Lauren sınıflamasında mide kanserleri İntestinal tip (iyi diferansiye) ve diffüz tip (kötü diferansiye) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

İntestinal tip (iyi diferansiye) mide adenokarsinomları mide mukoza ve glandlarından köken almaktadır. İntestinal tip yaşlı, erkek ve yüksek risk altındaki bireylerde daha sık görülmekte ve bu tipe sıklıkla hematojen yayılım görülmektedir. Genellikle mide distalinde gelişmekle birlikte, intestinal tip mide kanseri etyolojik olarak H.pylori enfeksiyonu, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve diyet içeriğinin yüksek miktarda nitrozamin içermesi ile ilgilidir (43).

Diffüz tip mide kanseri lamina propriyadan orijin almakta olup, submukozal yayılım göstermektedir. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, intestinal tipe göre daha genç popülasyonda görülmektedir. İntestinal tiple kıyaslandığında spesifik bir glandüler formasyon yapısının olmaması ve daha çok mide proksimalinde görülmesi sebebi ile farklılık göstermektedir. Buna ek olarak, Diffüz tipte transmural yayılım ve sonrasında peritoneal metastaz görülebilir, Linitis Plastica olarak adlandırılan tam kat mide tutulumunun olduğu

agresif diffüz tip mide kanseri formasyonu gelişebilir. Linitis Plastica diffüz tip mide kanserlerinin %10'undan azını oluşturmaktadır (43).

4.4.4. Sınıflama

Mide kanserleri bulunduğu anatomik lokalizasyon, hastalığın şiddeti, moleküler alt tipler ve histomorfolojik görünümüne göre sınıflandırılmıştır.

4.4.4.1. Anatomik Sınıflama

Amerika Kanser Cemiyeti (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından gastik kanser ve özofagogastrik bileşke kanserleri için TNM (Tümör-Lenf Nodu-Metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1). 2017 yılında Amerika Kanser Cemiyeti tarafından TNM evreleme sistemi revizyonunda özofagogastrik bileşkeden orijin alan tümörler proksimal mideye 2 cm'den az uzanım gösteriyorsa özofagus tümörü olarak, proksimal mideye 2 cm ve daha fazla uzanım gösteriyorsa mide tümörü olarak tedavi yaklaşımında bulunulması gerektiği belirtilmiştir (44).

Tablo 1. TNM evreleme sistemi tümör invazyonu(T) patolojik lenf nodu(N) Metastaz(M) tanımlama sistemi

T Tümör
Tis Yüksek dereceli displazi (Bazal membran ile sınırlı)
T1 Tümör lamina propria muskularis mukoza ya da submukozaya invaze
T2 Tümör muskularis propriaya invaze
T3 Tümör adventisya tabakasına invaze
T4 Tümör komşu organlara invaze
N Patolojik lenf nodu sayısı
NO Patolojik lenf nodu yok
N1 1-2 adet patolojik bölgesel lenf nodu
N2 3-6 adet patolojik bölgesel lenf nodu
N3 7 ve üzeri patolojik bölgesel lenf nodu
M Metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Mide kanserinin doğrudan yayılımı komşu organlara uzanım, metastaz veya peritoneal tutulum şeklinde olur. Mide kanserinin lokalizasyonuna bağlı olarak pankreas, dalak, transvers kolon ve omentum majus invazyonu doğrudan yayılımı gelişebilir ve doğrudan komşu organ yayılımı sıklıkla erken transperitoneal yayılım gelişmesine yol açmaktadır (45).

Kan yolu ile yayılım ise sıklıkla portal ven ve dalları aracılığı ile olmaktadır, genellikle en sık kan yolu ile yayılım karaciğere olmaktadır, karaciğerden sonra ise akciğer ve periton gelmektedir. Glandüler formasyon oluşturan intestinal tip mide kanserlerinin karaciğere kan yolu ile metastazı daha sık gözlenirken, adhezyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen diffüz tip mide kanserlerinin kan yolu ile yayılımı sıklıkla peritona olmaktadır ve mide kanserlerinde peritoneal tutulum özellikle genç yaşlarda mide kanseri tanısı alan popülasyonda görülmektedir.

Diffüz tip mide kanserleri submukozal lenfatikleri kullanarak alt özofagus ve duodenum proksimaline doğru tümör lokalizasyonuna da bağlı olarak submukozal veya subserozal yayılım gösterebilir. Nadiren bu uzanım mide duvarının geniş bir bölümünü kapsayacak şekilde olur, duvar kalınlığı artmış ve rijit formasyonla sonuçlanan Linitis Plastica (Matar Mide) oluşumu izlenir. Mide kanserinin transperitoneal veya hematojen yollarla bilateral over metastazı yapması Krukenberg Tümörü olarak adlandırılır.

Mide kanseri için lenfatik ve hematolojik invazyon kötü prognoz kriteridir. Histopatolojik tipten bağımsız olarak lenf nodu metastazı insidansı tümör invazyon derinliğine paralel olarak artmaktadır (46). Mide cerrahisi sonrası incelenen materyaldeki lenf nodu sayısı ve tutulumu, primer tümörle olan ilişkinin ortaya konulmasında ve patolojik tanının güvenilirliğinde önemli bir yere sahiptir.

4.4.4.2. Erken ve İleri Mide Kanseri

4.4.4.2.1. Erken Mide Kanseri

Erken mide kanseri ilk olarak 1962 yılında Japonya’da tanımlanmış olup, bu tanım cerrahi ile tedavi edilebilir mide kanseri şeklindeydi. Günümüzde ise Erken Mide Kanseri tanımı lenf nodu metastazından bağımsız olarak, invazyon derinliği mukoza veya submukoza ile sınırlı mide kanserleri için kullanılmaktadır. Erken Evre mide kanserleri prognoz olarak İlerlemiş Mide Kanserleri’ne göre çok daha iyi seyredip, 5 yıllık sağkalımın yaklaşık olarak %90’dan fazla olduğu görülmüştür. Japonya Mide Kanseri Derneği tarafından yapılan çalışmalar Erken Evre Mide Kanseri tanısı alan hastaların çok küçük bir kısmında lenf nodu metastazı olduğu sonucunu ortaya koymuştur (47).

Erken Mide Kanseri endoskopik olarak Paris Sınıflaması ile 3 gruba ayrılmaktadır.

Tablo 2. Yüzeyel Mide Kanseri Paris Sınıflaması

TİP	ALT SINIF
0-1:Polipoid	0-1p:Pedinküle tip
	0-1s:Sesil
0-2:Nonpolipoid	0-2a:Flat Eleve
	0-2b:Tam Flat
	0-2c:Hafif Deprese
0-3:Çökük	

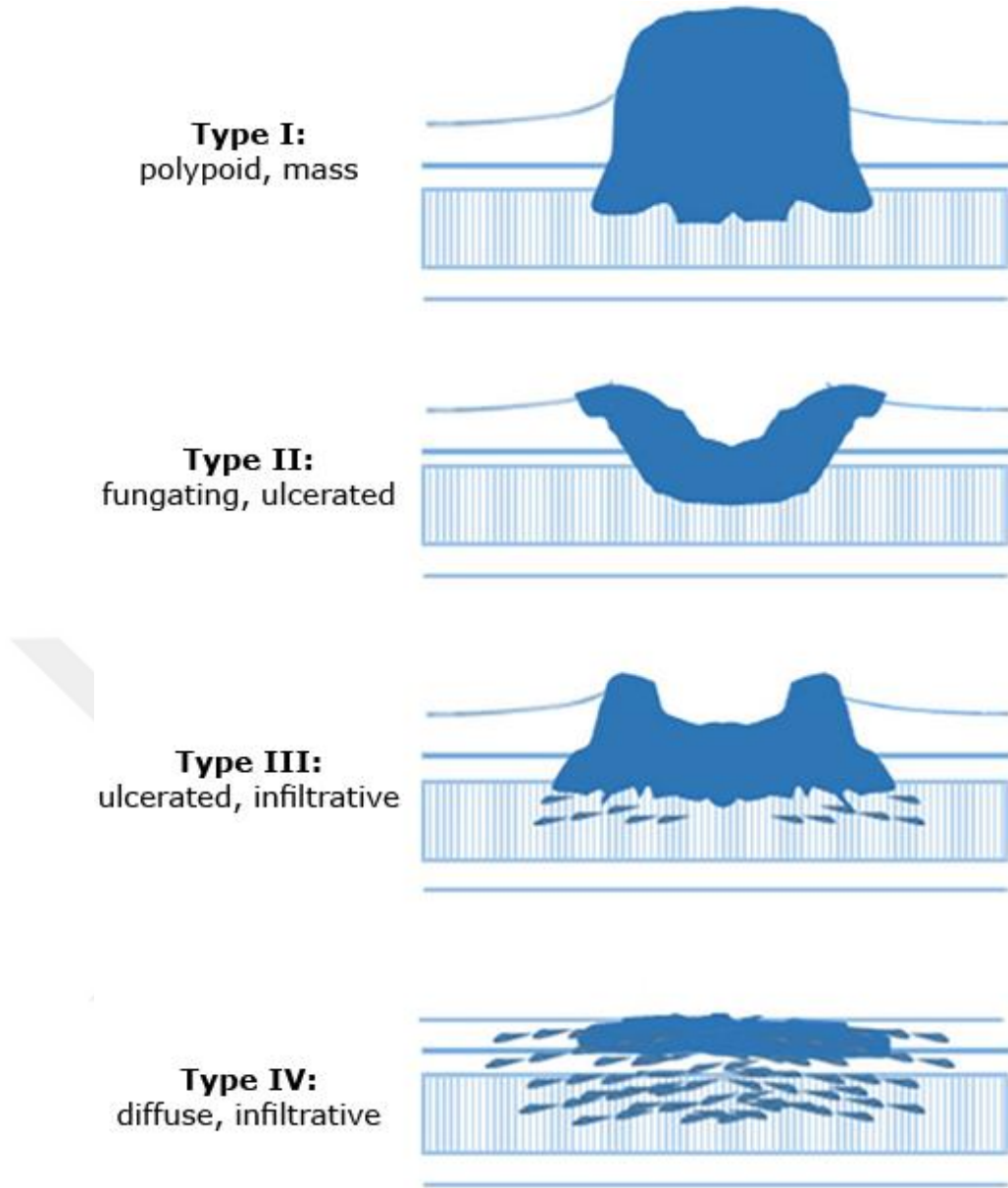
Tümör boyutunun 2 cm'den küçük olması erken mide kanserlerinde çoğunlukla iyi diferansiyasyonunun habercisi olup, tümör boyutunun büyümesi ve submukozal invazyonun gerçekleşmesi çoğunlukla kötü diferansiyasyon göstergesidir.

Erken Evre Mide kanseri tedavisinde Endoskopik Rezeksiyon uygun olan hastalarda büyük önem taşımaktadır. Blok olarak çıkarılmaya uygun lezyonlar, mukoza invazyonu ile sınırlı, hematolojik ve lenfatik invazyonu olmayan adenokarsinomlar, ülserle vasıf taşımayan 2 cm'den küçük lezyonlar ve Paris Sınıflaması'nda 2b veya 2c olup 1 cm'den küçük olan lezyonlar Endoskopik Rezeksiyon ile tedaviye uygunluk kriterlerini oluşturmaktadır.

Bununla birlikte lenf nodu metastazı olan Erken Mide Kanseri tanılı hastalarda tedavi değişikliği göstermektedir. Endoskopik biyopsi incelemesinde lenf nodu metastazı öngörülen, T1 evresinde olup tümör boyutunun büyüklüğü ve invazyon derinliği sebebi ile lenf nodu metastazı ihtimali yüksek olarak öngörülen hastalarda Endoskopik Rezeksiyon yerine öncelik olarak gastrektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonunun yapılması tedavi açısından ilk seçenek olarak belirlenmiştir. Ayrıca lenf nodu yayılımı olan Erken Mide Kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi de cerrahi sonrası tedavi algoritmasında büyük önem taşımaktadır.

2.4.4.2.2. İleri Mide Kanseri

İleri Mide Kanseri genellikle görünüm olarak erken mide kanserine göre daha kaba bir görünüme sahiptir. Morfolojik tiplerine göre Bormann Sınıflaması mide kanserlerini 4 farklı gruba ayırmıştır (Şekil 5). Bu tipler; polipoid (Tip 1), fungatif (Tip 2), Ülserle (Tip 3) ve Diffüz İnfiltratif (Tip 4) (48).

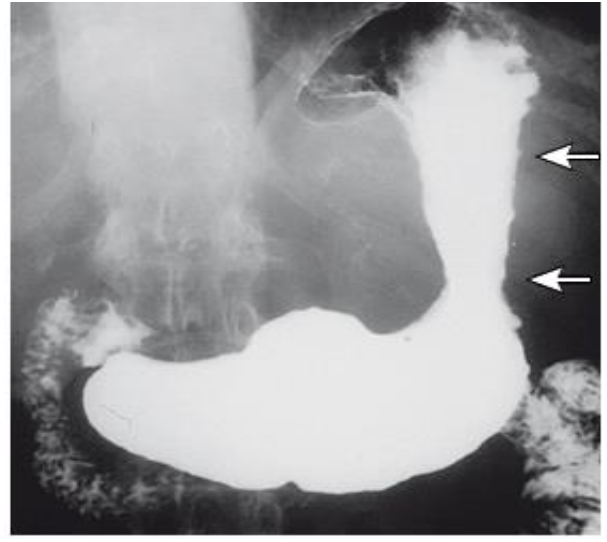


Şekil 5. Mide kanseri morfolojik tiplerine göre yapılan Borrmann sınıflaması (Dünya Cerrahi Onkoloji Derneği 2017; 15:123)

Ülsere tümörler sınırlarının düzensiz ve kalın olması, sağlam mukoza sınırlarındaki lezyon kenarlarının kalkık olması ile benign mide ülserlerinden ayrılır. Ülsere tümör tabanlarında nekrotik ve sıklıkla nodüler bir görünüm mevcut olup, tümör çevresindeki mukozal kıvrımlarda düzleşme ve birleşme izlenir (49). Adhezyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen Diffüz tip mide kanserlerinde yüzeysel mukoza veya submukoza yayılımı sonrası plak benzeri görünüm ile kendisini gösteren ve mukoza kıvrımlarının kaybı ile sonuçlanan lezyonlar gelişebilir. Adhezyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen bu yüzeysel mukoza yayılımı mide duvarının geniş bir kısmında olduğunda ise mide duvar kalınlaşması, mukozal kıvrım kaybı ve mide genişleyebilme özelliğinin kaybı ile karakterize Linitis Plastica gelişir (Şekil 7). Bazı müsinöz adenokarsinomlarında ise müsin sekresyonuna bağlı olarak jelatinöz bir görünüm izlenir.



Şekil 6. Normal Özofagus Mide Pasaj Grafisinde Mukozal Kıvrımların Görünümü



Şekil 7. Linitis Plastica Özofagus Mide Pasaj Grafisindeki Mukozal Kıvrımların Kaybının Görünümü

4.4.4.3. Histolojik Sınıflama

4.4.4.3.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması

2019 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) mide kanseri sınıflaması histolojik özellikler ve diferansiyasyon derecesini yeterince dikkate almamakla beraber, 5 adet histolojik tip tanımlamıştır. Bu alt tiplerden en yaygın olanı tübüler tiptir. Papiller tip de oldukça yaygın olup, sıklıkla karaciğer metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Büyük çoğunluğunu ekstraselüler mukusun oluşturduğu müsinöz adenokarsinom mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Lauren sınıflaması ile karşılaştırıldığında papiller, tübüler ve müsinöz alt tipleri Lauren intestinal tipe karşılık gelmektedir. Taşlı yüzük hücreli karsinomun da dahil olduğu Az koheziv karsinomlar diğer alt tiplere göre oldukça agresif seyreder ve Lauren Diffüz tipe karşılık gelir. 5. alt tip ise Mikst tipadenokarsinomlardır.

4.4.4.3.2. Lauren sınıflaması

Lauren sınıflamasında mide kanserleri İntestinal tip (iyi diferansiye) ve diffüz tip (kötü diferansiye) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

İntestinal tip (iyi diferansiye) mide adenokarsinomları mide mukoza ve glandlarından köken almaktadır. İntestinal tip yaşlı, erkek ve yüksek risk altındaki bireylerde daha sık görülmekle birlikte, sıklıkla hematojen yayılımla ilgilidir. Genellikle mide distalinde gelişmekle birlikte, intestinal tip mide kanseri etyolojik olarak H.pylori enfeksiyonu, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve diyet içeriğinin yüksek miktarda nitrozamin içermesi ile ilgilidir (43).

Diffüz tip mide kanseri lamina propriyadan orijin almakta olup, submukozal yayılım göstermektedir. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, intestinal tipe göre daha genç popülasyonda görülmektedir. İntestinal tiple kıyaslandığında spesifik bir glandüler formasyon yapısının olmaması ve daha çok mide proksimalinde görülmesi sebebi ile farklılık göstermektedir. Buna ek olarak, Diffüz tipte transmural yayılım ve sonrasında peritoneal metastaz görülebilir, Linitis Plastica dediğimiz tam kat mide tutulumunun olduğu agresif diffüz tip mide kanseri formasyonu gelişebilir. Linitis Plastica diffüz tip mide kanserlerinin %10'undan azını oluşturmaktadır (43).

Tablo 3. WHO(2019) ve Lauren mide histolojik alt tiplerinin karşılaştırılması

WHO(2019)	Lauren(1965)
Papiller tip Tübüler, iyi diferansiye tip Tübüler, orta derece diferansiye tip	İntestinal tip
Tübüler, kötü diferansiye tip	
Az koheziv, taşlı yüzük hücreli fenotip Az koheziv, taşlı yüzük dışı tipler	Diffüz tip
Müsinöz tip	
Mikst tip	Mikst tip
Diğer histolojik alt tipler; Adenoskuamöz karsinom Skumöz hücreli karsinom Undiferansiye karsinom Lenfoid stromal karsinom Hepatoid karsinom Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokanser Fundik gland tipli adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom	

4.4.5. Mide Kanseri Tanı, Evreleme ve Tedavisi

4.4.5.1. Tanı

Mide kanseri erken dönemlerde bulantı ve epigastrik ağrı gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıkar. Hastalarda genel olarak fizik muayene ile tespit edilecek bir bulgu olmamasına karşın, ileri evrelerde ortaya çıkabilen periumblikal bölgede palpe edilebilen Sister Mary Joseph lenf nodu, sol supraklavikular bölgede palpe edilebilen Virchow lenf nodu, prerektal bölgeye drop metastaz olarak yayılmışsa da rektal muayene de ele gelebilen Blumer Shelf

olarak adlandırılan tümör depozitleri ele gelebilir. Aynı şekilde ele gelen abdominal kitle ve asit de ileri evre hastalık bulgularıdır (50).

Tüm malignitelerde olduğu gibi anamnez ve fizik muayene mide kanseri tanısında da önemlidir. Rutin olarak hastalardan tam kan sayımı ve geniş biyokimyasal parametreleri içeren kan alınmalıdır. Karsinoembriyjenik Antijen (CEA), CA-125, CA19-9 ve β -HCG dahil birçok tümör belirteci mide kanseri hastalarında yükselebilmektedir. Fakat bu biyobelirteçler tanı koymak için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Hastalara oral ve intravenöz kontrast madde kullanılarak Torako-abdomino-pelvik (TAP) tomografi çektirilmelidir, ama mide kanserinin kesin tanısı üst gastrointestinal endoskopisi ve şüpheli lezyondan alınan biyopsinin patolojik olarak değerlendirilmesiyle konulur. Endoskopik ultrasonografi (EUS) de tanı algoritmasında kullanılabilmekte olup tümör invazyon derinliği ve perigastrik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi vermektedir, tüm merkezlerde yapılabilen bir tetkik olmamasından dolayı klasik tanı algoritmasında yer almamaktadır (50). Metastatik hastalığın tanısında tomografiye ek olarak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) de kullanılabilir. Fakat yüksek maliyetten dolayı yüksek çözünürlüklü tomografi şansımız varsa tanı aşamasında MR ve PET kullanımı gereksiz bulunmaktadır. Metastatik hastalık tespit edilen hastalarda epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2-neu) mutasyonunun araştırılması önerilmektedir. Ek olarak tanı alan hastaların aile öyküsü sorgulanmalı ve tanı anından sonra hasta sigara içiyor ise sigarayı bırakması önerilmelidir (51).

Yapılan tetkiklere rağmen metastatik hastalık şüphesi devam eden hastalarda Tanısal Laparoskopi ve Peritoneal Lavaj tanısal olarak yapılabilmektedir. Yapılan son çalışmalarda tanısal laparoskopi yapılan hastaların %30'unda tümörün patolojik evresinin yükseldiği görülmüş ve tedavi algoritmasını değiştirmiştir. Uluslararası Kanser Çalışma Grubu (NCCN) evre 1b ve üstü mide tümörlerinde tanısal laparoskopi ve sitoloji örneği almak için peritoneal lavaj önermektedir (52).

Özofagogastrik bileşke tümörlerinde ise yaklaşım farklıdır. Siewert sınıflaması özofagogastrik bileşke tümörlerini 3 gruba ayırmış olup, bunlar içerisinde Tip 1 ve Tip 2 özofagus kanserine yaklaşım şeklinde tedavi edilirken, Tip 3 ise mide kanseri olarak kabul edilip mide kanseri tedavi algoritmasına uyularak tedavi edilir.

Mide kanserinin yaygın olduğu bölgelerde Endoskopik taramanın mide kanseri tanısının daha erken evrelerde konulabilmesi açısından önemi büyüktür ve tarama önerilmektedir.

4.4.5.2. Evreleme

Amerika Kanser Komitesi (AJCC) TNM evrelemesi dünya genelinde en sık kullanılan evreleme sistemidir. Primer tümörün invazyon derinliği Tümör (T) olarak, Lenf Nodu (N) ise en az 15 lenf nodu değerlendirilerek ortaya konulan ve bunlar içerisinde hastalık pozitif olan grubu, Metastatik hastalık evresi ise (M) peritoneal lavaj sonrası ortaya konulan uzak metastazı ifade etmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. AJCC 2017 Sınıflamasına Göre Mide Kanserlerinde pTNM Evrelemesi

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre 3A	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre 3B	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre 3C	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

4.4.5.3. Tedavi

Multimodal tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen mide kanserinin en iyi tedavisi cerrahidir. Tedavinin başarısındaki en önemli etkenlerden birisi tanı konulduğu zaman tümörün evresidir. Yapılan görüntülemelerin de önemli katkısı ile mide kanseri hastalarının optimal cerrahi tedavisi planlanmalıdır.

Evre 1A tümörler endoskopik rezeksiyona uygun ise ilk tedavi seçeneği olarak endoskopik mukozal rezeksiyon yapılır. Evre 1B ve Evre 3C arasındaki tümörlerde tedavi multimodal olarak planlanmalı ve cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi kombinasyonu ile tedavi sürdürülmelidir (53).

Lokal İleri Evre Mide kanserlerinde hastalarda genel olarak gastrektomi ile kür sağlanamamaktadır. Lokal İleri Evre Mide kanserinin tanımında mezenter köküne invazyon, paraaortik lenf nodları ve splenik arter dışındaki majör vasküler yapılara invazyon yer almaktadır. Lokal ileri mide kanserlerinde cerrahi palyatif olarak yapılabilir ve obstrüksiyon yapan tümörlerde gastrojejunostomi işlemi drenajı sağlamak için yapılmaktadır fakat endoskopik tedavi seçeneklerindeki gelişim sayesinde endoskopik stent de artık drenajı sağlamak için uygulanabilmektedir. Uzak metastaz ve peritoneal yayılım Evre 4 olarak kabul edilmekte ve rezektabl kabul edilmemektedir, bu hastaların kemoterapi alması gerekmektedir.

4.4.5.3.1. Neoadjuvan Tedavi

Rezektabl özofagogastrik bileşke tümörlerinde preoperatif ve postoperatif olarak uygulanan MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy) protokolü ile yapılan son çalışmalarda; gastrektomi ile beraber MAGIC protokolü uygulanan hastalarla sadece gastrektomi yapılan iki hasta grubu karşılaştırılmıştır, 5 yıllık takiplerinde sadece gastrektomi uygulanan hastalara oranla sağkalımda artış ve lokal nükste ciddi oranda azalma izlenmiştir. MAGIC protokolünde hastaya gastrektomi öncesi 3 kür halinde 5-FU, epirubisin ve sisplatin verilmekte ve aynı şekilde gastrektomi sonrasında da 3 kür halinde bu tedavi verilip tedavi sonlandırılmaktadır. Ek olarak preoperatif dönemde yapılan bu neoadjuvan tedavinin tümör evresinde de gerileme sağladığı izlenmiştir (54). Aynı şekilde yapılan diğer çalışmalarda da özellikle özofagogastrik bileşke tümörlerinde neoadjuvan tedavinin tümör boyutlarında küçülme ve tümör evresinde gerileme sağladığı görülmüş olup, mide kanseri cerrahi tedavi algoritmasında yer edinmiştir.

4.4.5.3.2. Adjuvan Tedavi

Gastrektomi sonrası uygulanan adjuvan tedaviler mütevazı katkılarına rağmen kesinlikle önerilmektedir. Birçok farklı tedavi protokolü kullanılarak adjuvan kemoterapi araştırılmıştır, GASTRIC (The Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) tarafından yapılan çalışmada 31 hasta üzerinde 5-fluorourasil (5-FU) bazlı kemoterapi rejimleri kullanılmış, CLASSIC (Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Stomach Cancer) grubu tarafından yapılan çalışmalarda ise kapesitabin-oksalipatin temelli rejimler kullanılmıştır, bu her iki çalışmada adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkisinin olumlu yönde olduğu fakat bu etkinin beklenenden düşük olduğu sonucuna varılmıştır (55,56).

Mide kanserleri radyorezistan tümörler olup tedavisinde radyoterapi nadiren kullanılmaktadır. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda 5-FU bazlı kemoterapi rejimlerine

ek olarak radyoterapi uygulanan hastalarda sağkalım üzerine önemli bir olumlu etki görüldüğü izlenmiştir (57).

Mide kanseri rekürrensleri sıklıkla peritoneal boşluk içerisinde olmaktadır. Sistemik kemoterapinin peritoneal karsinomatöz üzerine çok olumlu bir etkisi bulunmamakla birlikte, seçilmiş bazı hastalarda yapılan sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapinin de beklenen cevabı vermemesi sebebi ile mevcut şartlarda önerilmemektedir (58).

4.4.5.3.3. Cerrahi Tedavi

Mide kanseri tedavisinde onkolojik prensiplere uygun olarak yapılan gastrektominin sağkalım üzerine olan etkisi çok büyüktür. Rezeksiyonda cerrahi sınır negatifliği büyük önem taşımakta olup, intragastrik cerrahi sınır için önerilen 5 cm olmakla beraber diffüz tip mide kanserlerinde bu sınırın daha da fazla olması gerekebilir. Buna ek olarak omentektomi ve onkolojik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. İntraoperatif frozen çalışılması proksimal cerrahi sınırın kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır, ayrıca distalde ise duodenum mukozasında tümör depoziti olmadığından emin olunmalıdır.

Kardianın proksimal tümörleri ve Siewert 3 özofagogastrik bileşke tümörleri de dahil olmak üzere Total gastrektomi ve Roux-en-Y özofagojejunostomi rekonstrüksiyonu ile birlikte D2 lenf nodu diseksiyonu en iyi tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Proksimal gastrektomi ve piloropilasti uygulanan tekniklerde hastalarda ciddi oranlarda alkalen reflü özofajit gelişimi sebebi ile bu teknik artık tercih edilmemektedir.

Distal mide tümörlerinde ise genellikle subtotal ya da totale yakın gastrektomi tercih edilmektedir. Cerrahi sınır negatifliği burda da büyük önem taşımakta olup şüphe halinde total gastrektomi de uygulanabilmektedir. Fakat subtotal gastrektomi ile onkolojik rezeksiyon konusunda şüphe yoksa total gastrektomi önerilmemektedir, bunun sebebi kalan mide dokusunun hastanın yaşam kalitesi üzerine olan olumlu etkisi ve subtotal/total gastrektomi sonrası yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmalarda subtotal gastrektomi yapılan hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğu sonucudur (59).

Son yıllarda laparoskopik cerrahi mide kanseri tedavisinde onkolojik prensiplere uygun olarak yapılmaktadır. Özellikle erken evre mide kanseri tedavisinde açık gastrektomiye oranla birçok üstünlüğü ortaya konulmuştur. Postoperatif dönemde ağrının azlığı, hastane yatış süresinin kısalması, kan kaybının azalması ve daha az komplikasyon görülmesi açık cerrahiye olan üstünlükleridir (60). Yakın zamanda Kore Laparoskopik Gastrointestinal Cerrahi Çalışma Grubu (KLASS)-01 tarafından yapılan çalışmada da morbidite ve doku enfeksiyonu gelişiminin laparoskopik cerrahide açık cerrahiye göre daha az olduğu görülmüştür (61).

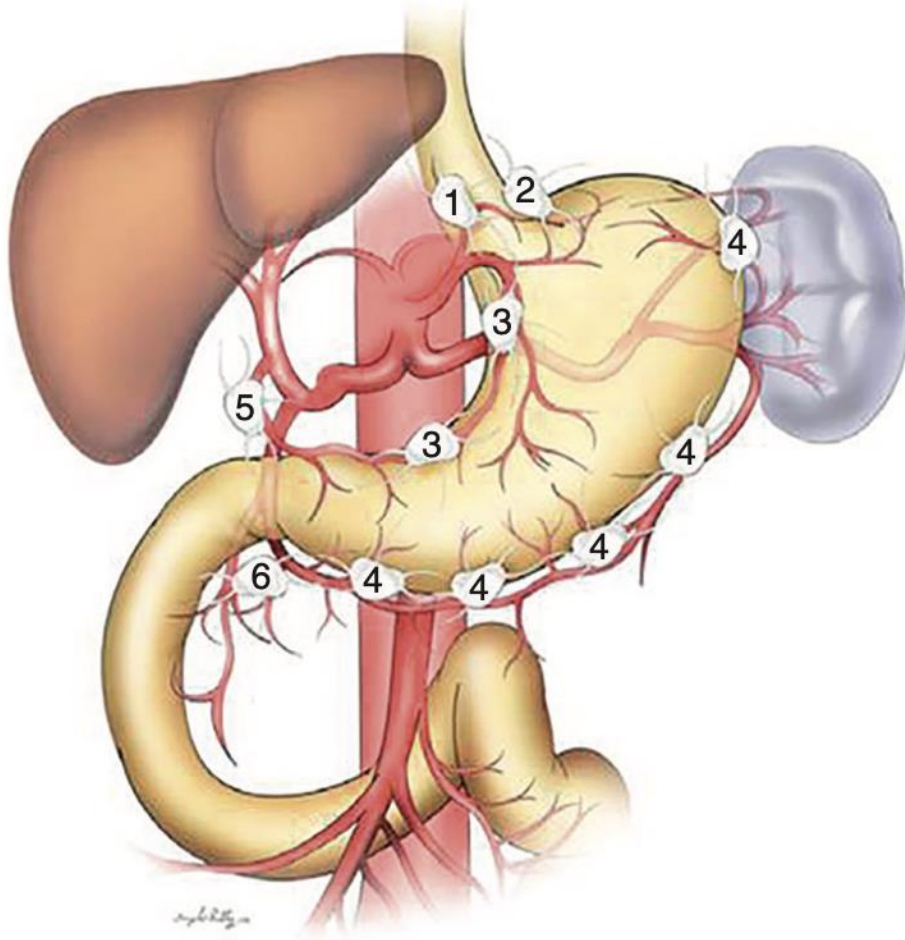
4.4.5.3.4. Lenf Nodu Diseksiyonu

Lenf nodu diseksiyonu mide cerrahisinde uzun zamandır tartışılmaktadır. Mide kanseri tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında tanı konulduğu zaman lenf nodu metastazı mevcuttur. Japon Mide Kanseri Sınıflaması tarafından mide kanseri lenf nodu istasyonları tanımlanmıştır (Tablo 5).

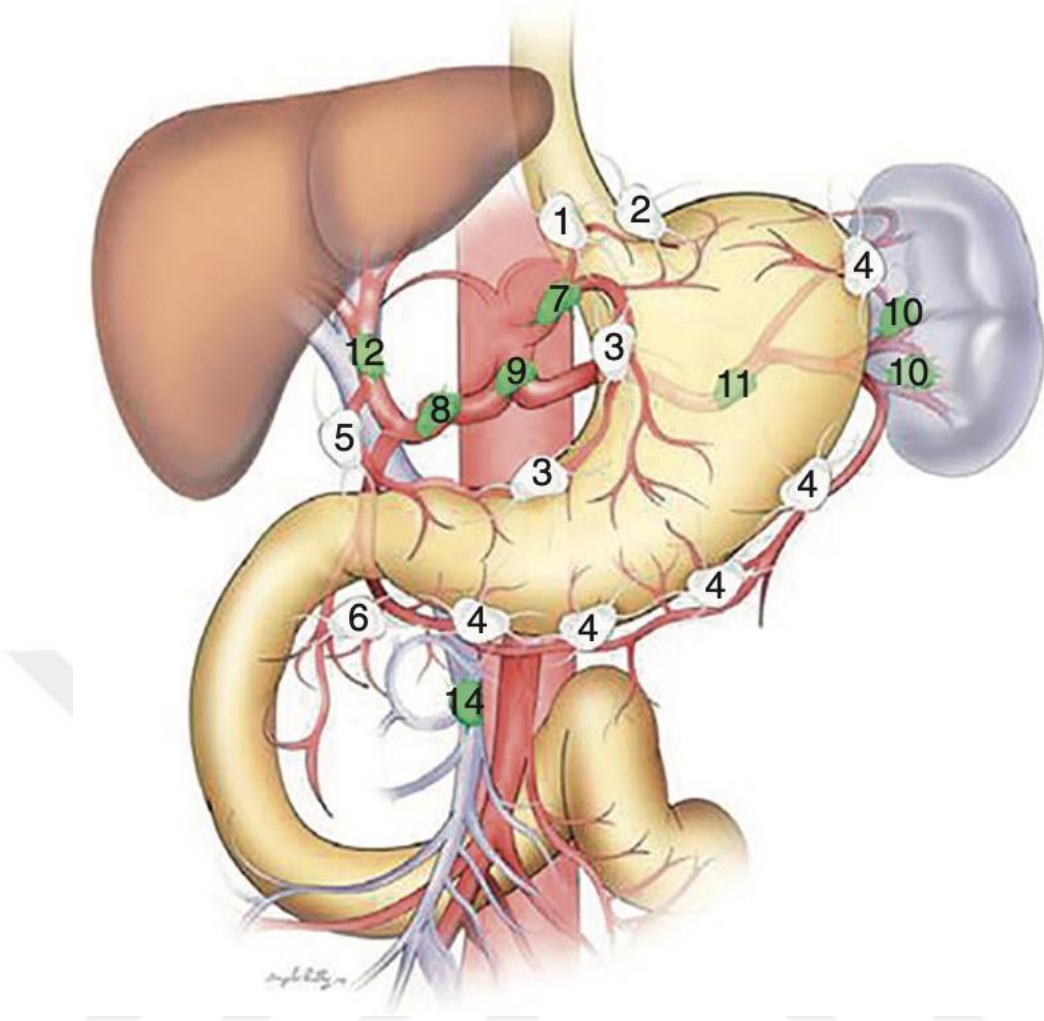
Tablo 5. Japon Mide Kanseri Sınıflaması Mide kanseri Lenf Nodu İstasyonları

Lenf nodu istasyonu	Yerleşim yeri
1	Kardia sağ tarafı
2	Kardia sol tarafı
3	Mide küçük kurvaturu
4sa	Kısa gastrik damarlar
4sb	Sol gastroepiploik damarlar
4d	Sağ gastroepiploik damarlar
5	Suprapiloric
6	İnfrapiloric
7	Sol gastrik arter
8a	Ana hepatik arter anterosüperior
8p	Ana hepatik arter posterior
9	Çölyak arter
10	Dalak hilusu
11p	Proksimal splenik arter
11d	Distal splenik arter
12a	Hepatik arter boyunca uzanan hepatoduodenal grup
12b	Koledok boyunca uzanan hepatoduodenal grup
12p	Portal ven posteriorunda bulunan hepatoduodenal grup
13	Pankreas başının posterioru
14v	Süperior mezenterik ven
14a	Süperior mezenterik arter
15	Orta kolik arter
16a1	Aortik hiatus
16a2	Çölyak trunkustan sol renal artere uzanan abdominal aort grubu
16b1	Sol renal venden inferior mezenterik artere doğru uzanan abdominal aort grubu
16b2	İnferior mezenterik arterden aortik bifurkasyona uzanım gösteren abdominal aorta grubu
17	Pankreas başı anterioru
18	Pankreas alt sınırı
19	İnfradiafragmatik
20	Diafragma özofageal hiatusu
110	Toraks alt seviyesindeki paraözofageal lenf nodları
111	Supradiafragmatik
112	Mediasten posterioru

Bu lenf nodu istasyonlarından 1-6 arasının diseksiyonu D1 diseksiyon (Şekil 8), 1-11 no'lu istasyonların diseksiyonu D2 diseksiyon (Şekil 9) ve 1-16 arası lenf nodu istasyonlarının diseksiyonu ise D3 diseksiyon olarak tanımlanmıştır (62). D2 ve D3 diseksiyonda hepatik arter, sol gastrik arter, çölyak arter ve splenik arter çevresindeki lenf nodları da diseke edilmektedir. Eski yayınlarda bu hastalarda distal pankreatektomi ve splenektomi de önerilmekteydi fakat yapılan son çalışmalarda gereksiz morbiditeye sebep olması sebebi ile sadece invazyon durumlarında bu konudaki tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması önerilmektedir (63). Ek olarak yapılan çalışmalar D2 ve D3 diseksiyon arasında sağkalım açısından çok fazla fark olmadığını gösterirken onkolojik cerrahi yapılırken D2 diseksiyon yapılmasının uzun süreli sağkalım üzerinde olumlu etkisi görülmüştür (62).



Şekil 8. D1 lenf nodu diseksiyonunun içerdiği lenf nodu istasyonları (Shackelford Sindirim Sistemi Cerrahisi 8. Baskı)



Şekil 9. D2 lenf nodu diseksiyonunun içerdiği lenf nodu istasyonları (Shackelford Sindirim Sistemi Cerrahisi 8. Baskı)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda mide kanseri sebebi ile total gastrektomi yapılan hastaların verileri Başhekimlik izni ile retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 19.04.2022 tarihli, İ05-240-22 onay karar numaralı etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı sonrası Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında mide kanseri sebebi ile total gastrektomi yapılan hastaların bilgileri Ankara Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı'na yazılan üst yazı sonrası temin edildi. Endoskopik biyopsi sonrası mide kanseri tanısı alan, preoperatif kesitsel görüntüleme tetkiklerinde uzak organ metastazı ve seroza dışına taşarak çevre organlara invazyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Nüks mide kanseri sebebi ile ameliyat edilen hastalar, acil kanama ve obstrüksiyon sebebi ile acil olarak opere edilen hastalar, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmayan, subtotal gastrektomi yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu kriterler uygulandıktan sonra Ocak 2016-Aralık 2021 arasında mide kanseri sebebi ile Açık Total Gastrektomi yapılan 114 hasta, Laparoskopik Total Gastrektomi yapılan 24 hasta olmak üzere toplamda 138 hasta çalışma kriterlerine uygun bulundu. Bu hastaların tamamına onkolojik prensiplere uygun olarak total gastrektomiye ek olarak D2 lenf nodu diseksiyonu da yapılmıştır. Hastaların tamamında endoskopik biyopsi patoloji sonucu adenokarsinom olarak raporlanmıştır.

Mide kanseri sebebiyle açık ve laparoskopik total gastrektomi yapılan hastaların postoperatif dönemdeki kısa dönem sonuçları veri toplama formu kullanılarak, hastanenin kullandığı hasta takip sistemi, hasta dosyaları, patoloji sonuçları ve hasta iletişim bilgilerini kullanarak veri tabanı haline getirildi.

Oluşturduğumuz veri takip formunda yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, ASA skoru, total gastrektominin uygulanma tekniği, intraoperatif komplikasyonlar, postoperatif erken dönem komplikasyonlar, hastane yatış süresi, çıkarılan toplam ve patolojik lenf nodu sayıları, TNM evrelemesi, perinöral ve lenfovasküler invazyon, maksimum tümör çapı, tümöre en yakın cerrahi sınır, taburculuk sonrası il 1 ay içerisinde hastaneye yatış, neoadjuvan ve adjuvan tedavi uygulaması, hastalıksız ve total sağkalım sorgulanmaktadır.

Çalışmamızda açık total gastrektomi ve laparoskopik total gastrektomi yapılan hastaların postoperatif erken dönem sonuçlarını Propensity Skor Eşleştirme Analizi istatistiksel yöntemi kullanarak karşılaştırdık. Propensity Skor Eşleştirme Analizi tercih etmemizin sebebi, geleneksel istatistiksel yöntemlerde ortak değişken sayısının artması yanlışlık oranını

arttırmaktadır, fakat bu yöntemde ortak değişkenlerin özet ölçüsü kullanılmakta ve örneklem yanlılığı azalmaktadır. Ek olarak Propensity Skor Eşleştirme Analizi örneklemdaki yanlılığı azaltarak çalışma sonuçlarının güvenilirliğini arttırmakta ve retrospektif çalışma sonuçlarını kanıt seviyesi açısından ileriye dönük çalışmaların seviyesine çıkarmaktadır.

5.1. İstatistiksel Yöntem

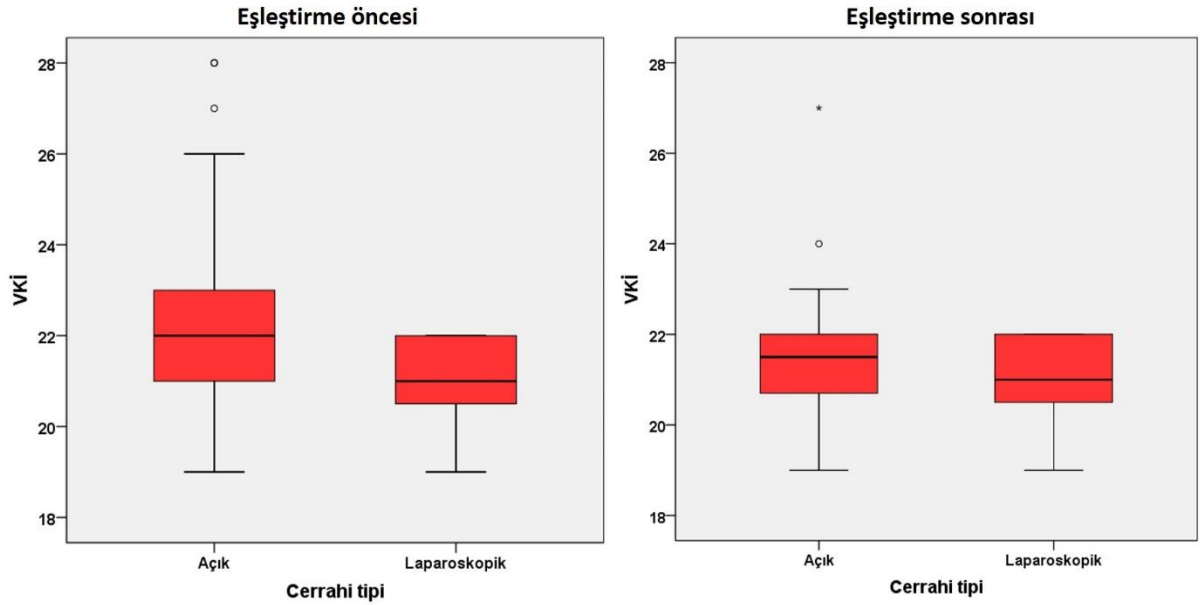
Araştırmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 22.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD, Lisans: Ankara Üniversitesi) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, veri dağılımına bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan $\pm$ IQR kullanılarak raporlandı. Normallik dağılımı Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile araştırıldı. İki bağımsız grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için bağımsız gruplarda t-testi (student's t testi), normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler veya oran karşılaştırmaları, çapraz tablo hücrelerindeki veri sayısına bağlı olarak Ki-kare testi veya Fisher exact testi ile gerçekleştirildi. Gruplar arasında yaşam eğrilerini oluşturmak ve yaşam sürelerini karşılaştırmak için Kaplan-Meier ve log-rank testleri kullanıldı. Çalışma popülasyonunun randomize olmayan yapısı nedeniyle, karıştırıcı değişkenlerin etkisini arıtmak amacıyla vaka ve kontrol gruplarını eşleştirmek için Propensity skora (PS) dayalı eşleştirme analizi (Propensity score matching) yapıldı. Eşleştirme analizi, 1:1 vaka kontrol oranında yapıldı. Propensity skora dayalı eşleştirme analizine ASA skoru, önceki cerrahi, yaş, VKİ ve cinsiyet değişkenleri dahil edildi. PS optimum eşleşmesi için Caliper 0.10 olarak alındı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 138 hasta verisi analiz edildi. Eşleştirme öncesinde hastaların 114'ü açık grupta ve 24'ü laparoskopik grupta idi. Hastaların %31,2 (n=43)'si kadın ve %68,8 (n=95)'i erkek idi. Cerrahi grupları arasında cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi. ($P=0,817$). Tüm hastaların yaş ortalaması $69,46\pm5,33$ idi. Açık grupta bulunan hastaların yaş ortalaması $69,42\pm5,63$ ve laparoskopik grupta bulunan hastaların yaş ortalaması $69,62\pm3,69$ idi. Araştırma grupları arasında hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P=0,866$; Tablo 6). Araştırma süresince açık ve laparoskopik gruplarda hiçbir hastada komplikasyon görülmedi. Hiçbir hastada ilk 30 günde hastane yatışı ve operasyon sonrası ikinci operasyon ihtiyacı gerekmedi.

1:1 oranında gerçekleştirilen propensity skora dayalı eşleştirme analizi sonrasında laparoskopik grup ile karıştırıcı değişkenler açısından optimum düzeyde benzer özelliklerdeki açık grupta yer alan 24 hasta seçildi. Eşleştirme analizi sonrasında tüm hastaların %29,2 (n=14)'si kadın ve %70,8 (n=34)'i erkek idi. Cerrahi grupları arasında cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi ($P=1,000$). Eşleştirme analizi sonrasında tüm hastaların yaş ortalaması $69,63\pm3,89$ idi. Açık grubun yaş ortalaması $69,63\pm4,15$ ve laparoskopik grubun yaş ortalaması $69,63\pm3,69$ idi. Cerrahi grupları arasında hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P=1,000$; Tablo 6).

Eşleştirme öncesi ve eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında sosyo-demografik özelliklerin ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu. Eşleştirme öncesi cerrahi grupları arasında VKİ değerleri ve Neoadjuvan tedavi oranları istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (Sırasıyla $P=0,046$, $P=0,018$; Tablo 6). Cerrahi grupları arasında diğer sosyo-demografik özellikler ve klinik özellikler istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P>0,05$; Tablo 6). Eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında VKİ değerleri benzer dağılmakta idi ($P=0,318$; Tablo 6, Şekil 10). Eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında sosyo-demografik ve klinik özelliklerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P>0,05$; Tablo 6).

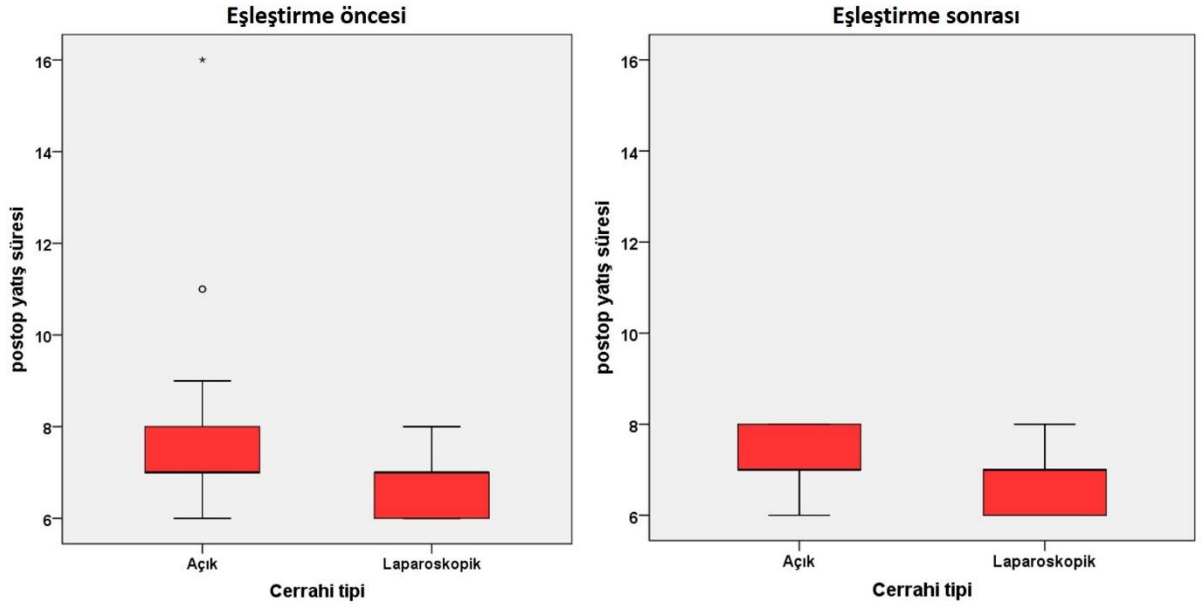


Şekil 10. Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında VKİ dağılımlarını gösteren kutu grafiği

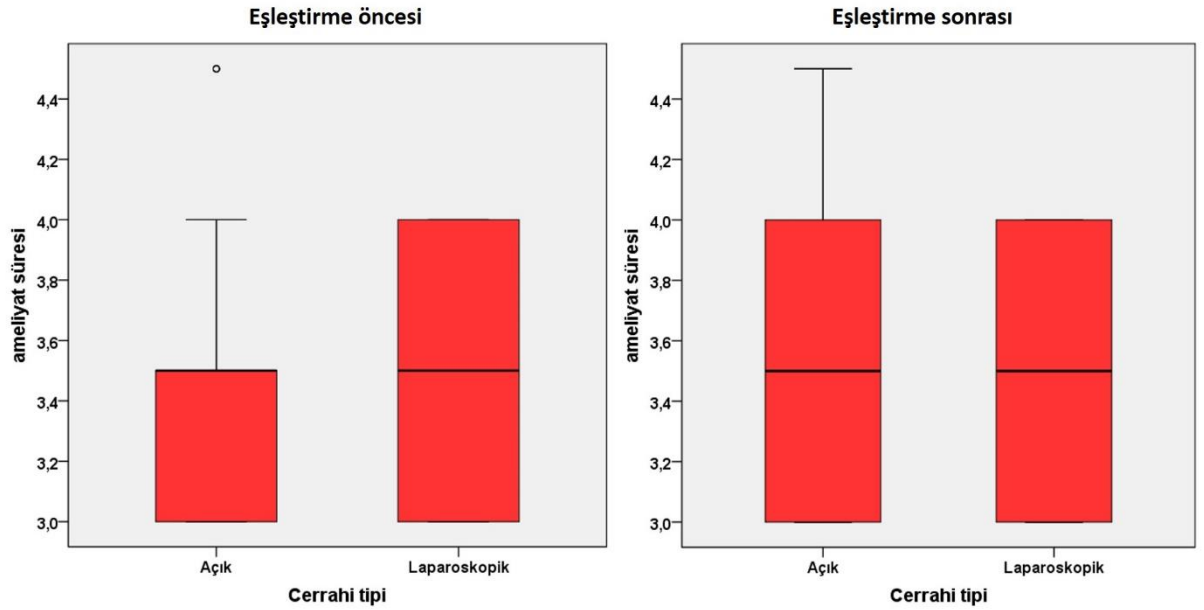
Eşleştirme öncesi ve sonrası patolojik sonuçlara ilişkin karşılaştırmalar Tablo 7’de sunuldu. Eşleştirme öncesinde cerrahi grupları arasında pat max tm boyut değerleri, pat en yakın uzaklık değerleri, pat perinör inv. ve pat hist.grade oranları istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($P<0,001$; $P<0,001$; $P=0,025$; $P=0,009$; Tablo 7). Cerrahi grupları arasında pat total ln ve pat pat Ln değerleri ve ayrıca pat lenfovask.inv. ve pat serozal.inv oranları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P>0,05$; Tablo 7). Eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında pat max tm boyut değerleri, pat en yakın uzaklık değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (sırasıyla; $P<0,001$; $P<0,001$; Tablo 7). Cerrahi grupları arasında diğer değişkenlerin değerleri ve oranları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P>0,05$; Tablo 7).

Eşleştirme öncesi ve sonrasında cerrahi grupları arasında postop yatış sürelerinin, ameliyat sürelerinin, total sağkalım sürelerinin, hastalıksız sağkalım sürelerinin, lokal nüks oranlarının, distal metastaz oranlarının ve ölüm oranlarının karşılaştırılması Tablo 8’de sunuldu. Eşleştirme öncesinde cerrahi grupları arasında postop yatış süreleri ve mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (Sırasıyla; $P=0,001$, $P=0,018$; Tablo 8). Cerrahi grupları arasında diğer değişkenler istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P>0,05$; Tablo 8). Eşleştirme sonrasında cerrahi grupları arasında postop yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (Sırasıyla; $P=0,007$; Tablo 8). Cerrahi grupları arasında diğer değişkenlerin değerleri ve oranları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($P>0,05$; Tablo 8). Eşleştirme öncesi ve sonrasında laparoskopik grupta yer alan hastaların total ve hastalıksız sağkalım süreleri açık grupta yer alan hastaların total ve hastalıksız sağkalım sürelerinden yüksek idi ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8). Gruplar arasında post-op yatış sürelerinin dağılımları Şekil 11’de ve ameliyat sürelerinin dağılımları Şekil 12’de gösterildi. Gruplar

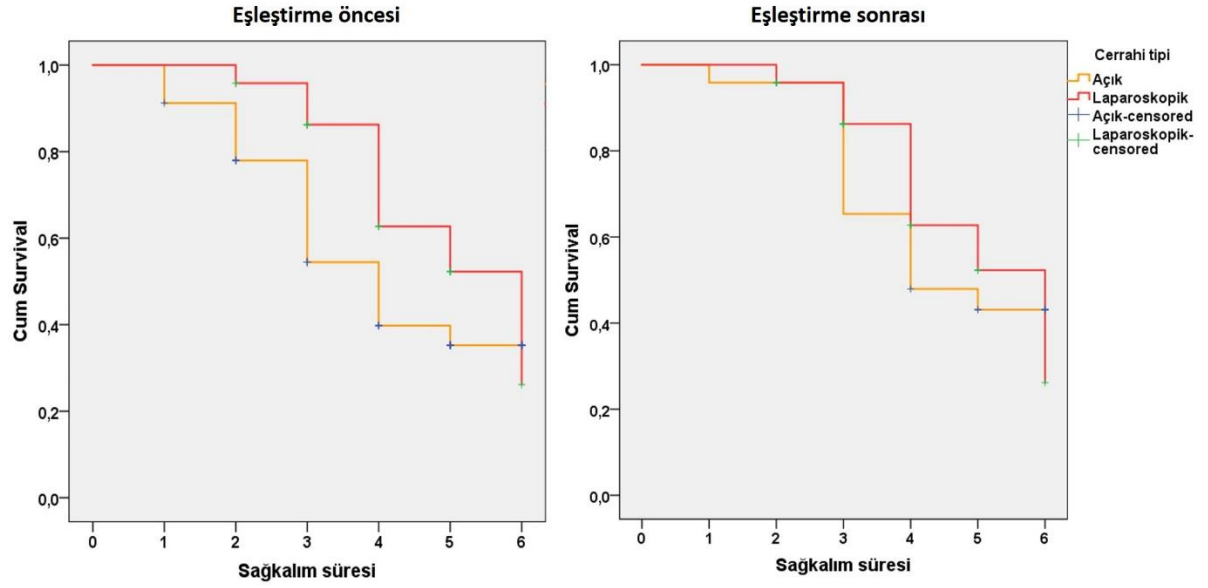
arasında toplam sağkalım süresine göre elde edilen sağkalım eğrileri Şekil 13’de ve hastalıksız toplam sağkalım süresine göre elde edilen sağkalım eğrileri Şekil 14’de gösterildi.



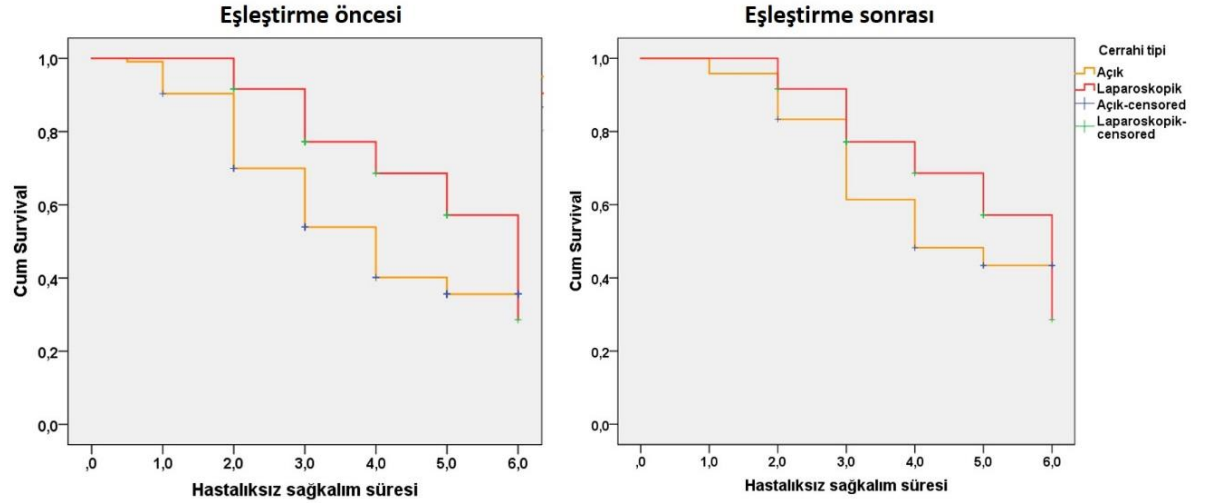
Şekil 11. Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında post-op yatış sürelerinin dağılımlarını gösteren kutu grafiği



Şekil 12. Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında ameliyat sürelerinin dağılımlarını gösteren kutu grafiği



Şekil 13. Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında toplam sağkalım süresine göre elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrileri



Şekil 14. Eşleştirme analizi öncesi ve sonrasında hastalısız toplam sağkalım süresine göre elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Tablo 6. Eşleştirme öncesi ve eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında hastaların sosyo-demografik özelliklerinin ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Eşleştirme öncesi			Eşleştirme sonrası		
	Açık (n=114)	Kapalı (n=24)m	P	Açık (n=24)	Kapalı (n=24)	P
Yaş	69,42±5,63	69,62±3,69	0,866 ^a	69,63±4,15	69,63±3,69	1,000 ^a
VKİ	22±2	21±1,75	0,046^b	21,5±1,45	21±1,75	0,318 ^b
Cinsiyet						
Erkek	78 (68,4%)	17 (70,8%)	0,817 ^c	17 (70,8%)	17 (70,8%)	1,000 ^c
Kadın	36 (31,6%)	7 (29,2%)		7 (29,2%)	7 (29,2%)	
ASA						
1	60 (52,6%)	16 (66,7%)	0,209 ^c	15 (62,5%)	16 (66,7%)	0,763 ^c
2	54 (47,4%)	8 (33,3%)		9 (37,5%)	8 (33,3%)	
Eski ABD cerrahi						
Hayır	38 (33,3%)	12 (50%)	0,123 ^c	8 (33,3%)	12 (50%)	0,242 ^c
Evet	76 (66,7%)	12 (50%)		16 (66,7%)	12 (50%)	
Kitle yeri						
Korpus	31 (27,2%)	4 (16,7%)	0,713 ^d	6 (25%)	4 (16,7%)	0,707 ^d
Kardia	45 (39,5%)	10 (41,7%)		11 (45,8%)	10 (41,7%)	
Antrum	20 (17,5%)	5 (20,8%)		5 (20,8%)	5 (20,8%)	
Fundus	18 (15,8%)	5 (20,8%)		2 (8,3%)	5 (20,8%)	
T						
1	16 (14%)	7 (29,2%)	0,088 ^d	4 (16,7%)	7 (29,2%)	0,391 ^d
2	45 (39,5%)	11 (45,8%)		13 (54,2%)	11 (45,8%)	
3	28 (24,6%)	1 (4,2%)		4 (16,7%)	1 (4,2%)	
4	3 (2,6%)	0 (0%)		0	0	
4A	16 (14%)	5 (20,8%)		3 (12,5%)	5 (20,8)	
4B	6 (5,3%)	0 (0%)		0	0	
N						
0	31 (27,2%)	9 (37,5%)	0,545 ^d	11 (45,8%)	9 (37,5%)	0,140 ^d
1	16 (14%)	3 (12,5%)		0 (0%)	3 (12,5%)	
2	27 (23,7%)	8 (33,3%)		5 (20,8%)	8 (33,3%)	
3	7 (6,1%)	0 (0%)		0	0	
3A	23 (20,2%)	2 (8,3%)		7 (29,2%)	2 (8,3%)	
3B	10 (8,8%)	2 (8,3%)		1 (4,2%)	2 (8,3%)	
M						
0	113 (99,1%)	24 (100%)	1,000 ^d	24 (100%)	24 (100%)	-
1	1 (0,9%)	0 (0%)		0	0	
Evre						
1	6 (5,3%)	0 (0%)	0,226 ^d	1 (4,2%)	0 (0%)	0,963 ^d
2	6 (5,3%)	0 (0%)		1 (4,2%)	0 (0%)	
3	15 (13,2%)	0 (0%)		1 (4,2%)	0 (0%)	
4	1 (0,9%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
1A	7 (6,1%)	4 (16,7%)		3 (12,5%)	4 (16,7%)	
1B	14 (12,3%)	7 (29,2%)		5 (20,8%)	7 (29,2%)	
2A	7 (6,1%)	2 (8,3%)		1 (4,2%)	2 (8,3%)	
2B	19 (16,7%)	4 (16,7%)		4 (16,7%)	4 (16,7%)	
3A	14 (12,3%)	2 (8,3%)		4 (16,7%)	2 (8,3%)	
3B	8 (7%)	2 (8,3%)		2 (8,3%)	2 (8,3%)	
3C	17 (14,9%)	3 (12,5%)		2 (8,3%)	3 (12,5%)	

Tablo 6. (Devamı) Eşleştirme öncesi ve eşleştirme sonrası cerrahi grupları arasında hastaların sosyo-demografik özelliklerinin ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Eşleştirme öncesi			Eşleştirme sonrası			
Neoadjuvan tedavi						
Hayır	92 (80,7%)	14 (58,3%)	0,018 ^c	17 (70,8%)	14 (58,3%)	0,365 ^c
Evet	22 (19,3%)	10 (41,7%)		7 (29,2%)	10 (41,7%)	
Adjuvan kemoterapi						
Hayır	1 (0,9%)	0 (0%)	1,000 ^d	0	0	-
Evet	113 (99,1%)	24 (100%)		24 (100%)	24 (100%)	

^aStudent's t-test (ortalama±standart sapma)

^bMann-Whitney U test (medyan±çeyrekler açıklığı)

^cKi-kare test, n (%)

^dFisher's exact test, n (%)

Tablo 7. Eşleştirme öncesi ve sonrası cerrahi grupları arasında patolojik sonuçlara yönelik karşılaştırmalara ilişkin istatistiksel bulgular

	Eşleştirme öncesi			Eşleştirme sonrası		
	Açık (n=114)	Kapalı (n=24)m	P	Açık (n=24)	Kapalı (n=24)	P
Pat total ln	36±18	34±16	0,888 ^b	36,46±10,19	35,12±9,32	0,639 ^a
Pat pat_ln	5±9	3,5±6	0,339 ^b	5,5±9	3,5±6	0,829 ^b
Pat max tm boyut	2,5±2,23	200±180	<0,001 ^b	2,25±2	200±180	<0,001 ^b
Pat en yakın uzaklık	2±2	20±25	<0,001 ^b	2±2	20±25	<0,001 ^b
Pat_perinör inv.,						
Hayır	93 (81,6%)	24 (100%)	0,025 ^d	21 (87,5%)	24 (100%)	0,234 ^d
Evet	21 (18,4%)	0 (0%)		3 (12,5%)	0 (0%)	
Pat_lenfovask.inv.						
Hayır	31 (27,2%)	8 (33,3%)	0,544 ^c	10 (41,7%)	8 (33,3%)	0,551 ^c
Evet	83 (72,8%)	16 (66,7%)		14 (58,3%)	16 (66,7%)	
Pat_serozal.inv						
Hayır	90 (78,9%)	19 (79,2%)	0,981 ^c	21 (87,5%)	19 (79,2%)	0,701 ^d
Evet	24 (21,1%)	5 (20,8%)		3 (12,5%)	5 (20,8%)	
Pat_hist.grade						
1	16 (14%)	9 (37,5%)	0,009 ^c	4 (16,7%)	9 (37,5%)	0,256 ^c
2	37 (32,5%)	9 (37,5%)		11 (45,8%)	9 (37,5%)	
3	61 (53,5%)	6 (25%)		9 (37,5%)	6 (25%)	

^aStudent's t-test (ortalama±standart sapma)

^bMann-Whitney U test (medyan±çeyrekler açıklığı)

^cKi-kare test, n (%)

^dFisher's exact test, n (%)

Tablo 8. Eşleştirme öncesi ve sonrasında cerrahi grupları arasında postop yatış sürelerinin, ameliyat sürelerinin, total sağkalım sürelerinin, hastalıksız sağkalım sürelerinin, lokal nüks oranlarının, distal metastaz oranlarının ve ölüm oranlarının karşılaştırılması

	Eşleştirme öncesi			Eşleştirme sonrası		
	Açık (n=114)	Kapalı (n=24)m	P	Açık (n=24)	Kapalı (n=24)	P
Postop yatış süresi	7±1	7±1	0,001^b	7±1	7±1	0,007^b
Ameliyat süresi	3,5±0,6	3,5±1	<0,403 ^b	3,5±1	3,5±1	0,930 ^b
Total sağkalım süresi	4 (3,50-4,49)	6 (3,87-8,12)	0,054 ^e	4 (2,16-5,83)	6 (3,87-8,12)	0,541 ^e
Hastalıksız sağkalım süresi	4 (3,36-4,63)	6 (4,53-7,46)	0,060 ^e	4 (1,72-6,27)	6 (4,53-7,46)	0,443 ^e
Lokal nüks						
Hayır	79 (69,3%)	20 (83,3%)	0,165 ^c	19 (79,2%)	20 (83,3%)	1,000 ^d
Evet	35 (30,7%)	4 (16,7%)		5 (20,8%)	4 (16,7%)	
Distal metastaz						
Hayır	113 (99,1%)	24 (100%)	1,000 ^d	24 (100%)	24 (100%)	-
Evet	1 (0,9%)	0 (0%)		0	0	
Mortalite						
Yaşıyor	46 (40,4%)	16 (66,7%)	0,018^c	11 (45,8%)	16 (66,7%)	0,146 ^c
Ex	68 (59,6%)	8 (33,3%)		13 (54,2%)	8 (33,3%)	

^aStudent's t-test (ortalama±standart sapma)

^bMann-Whitney U test (medyan±çeyrekler açıklığı)

^cKi-kare test, n (%)

^dFisher's exact test, n (%)

^eLog-rank test (medyan ve % 95 güven aralığı)

7. TARTIŞMA

Son yıllarda mide kanseri tedavisinde laparoskopik teknik kullanımı yaygınlaşmaktadır. Kitano ve arkadaşlarının 1994 yılında Laparoskopik Gastrektomi üzerine olan yayınından sonra birçok çalışma yapılmıştır (64). Yapılan çalışmalarda genellikle erken evre mide kanserleri için laparoskopik teknik kullanılmaktadır (65). İleri evre mide kanserleri tedavisinde de laparoskopik teknik kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (66). Bizim çalışmamızda da laparoskopik tekniği, ileri evre mide kanseri cerrahisinde de uyguladık. Açık ve laparoskopik hasta gruplarımız arasında mide kanserini evreleri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda genel olarak distal mide kanserleri tedavisinde Laparoskopik Distal Gastrektomi yapılmış olup, Laparoskopik Total Gastrektomi ile ilgili yeterli çalışma henüz mevcut değildir. JCOG1401 ve KLASS03 tarafından ayrı ayrı olarak yürütülen çoklu merkezli prospektif çalışmada erken evre mide kanseri tanısı alan hastalara laparoskopik total gastrektomi uygulanmış ve kısa dönem sonuçlar yayınlanmıştır (6,7). JCOG1401 verilerine göre postoperatif evre 3-4 komplikasyon oranı %29.1 olarak belirtilmişken, KLASS03 verilerinde evre 3-4 komplikasyon oranı %9.4 olarak belirtilmiştir (6,7). Laparoskopik total gastrektomi standart D2 lenf nodu diseksiyonu ve özofagojejunostomi yapılması açısından teknik zorluklara sahip olsa da literatürde intraoperatif ve postoperatif sonuçlar değerlendirilerek yapılan sonuçları gayet iyi olan çalışmalar da mevcuttur (8).

Yapılan açık total gastrektomi ameliyatlarının sayıca laparoskopik total gastrektomi sayısına olan üstünlüğü ve ortak değişken sayısının fazlalığı sebebi ile örnekleme yanlılık payını azaltmak için çalışmamızda Propensity Skor Eşleştirme istatistiksel analiz yöntemini kullandık.

Laparoskopik Total Gastrektomi ile birlikte D2 Lenf Nodu Diseksiyonu splenik arter çevresindeki ve splenik hilustaki lenf nodlarının da çıkarılmasını gerektirmektedir, mecbur kalınmadıkça distal pankreatektomi ve splenektomi önerilmemektedir (63). Splenik arter ve splenik hilusundaki lenf nodu istasyonlarının diseksiyonu laparoskopik olarak büyük bir deneyim gerektirmektedir. Küçük hasta serileri ile yapılan bazı çalışmalarda ameliyat tekniğinin zorluğunun ameliyat süresini uzattığı belirtilmiştir (67). Bizim sonuçlarımızda ise açık ve laparoskopik total gastrektomi süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,930$).

Yapılan çalışmalarda laparoskopik total gastrektomi uygulanan hastalarda hastanede yatış süresinin kısaldığı görülmüştür (60). Aynı zamanda hastaların erken mobilizasyonu ve postoperatif dönemdeki ağrının daha az olması sebebi ile hastaların akciğer egzersizlerine daha kolay oryante olabilmesi sonucu atelektaziye sekonder postoperatif ateş bulgusunun açık cerrahiye göre daha az olduğu görülmüştür (60). Bizim çalışmamızda da literatürdeki az sayıda olan çalışma sonuçlarına paralel olarak hastanede kalış süresinin laparoskopik cerrahide açık cerrahiye oranla anlamlı derecede kısaldığı görülmektedir ($p=0,007$).

Laparoskopik total gastrektomi tekniğinin zor olmasının diğer bir sebebi de özofagojejunostomi anastomozunun laparoskopik olarak zor olması ve cerrahiye bağlı olarak gelişen anastomoz kaçağı gibi majör bir komplikasyonun gelişmesi bazı çalışmalarda tekniğin zor olmasına bağlanmıştır (68). Buna karşın yapılan bazı çalışmalar ise laparoskopik cerrahide intraoperatif ve postoperatif morbiditenin açık cerrahiye oranla daha az olduğunu ve iyileşmenin açık cerrahiye oranla daha hızlı olduğunu ortaya koymuştur (6). Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda veri tabanı formunda postoperatif kaçak dahil diğer komplikasyonlar da değerlendirilmiş olup, kullandığımız her iki teknikte de kaçak ve diğer komplikasyonlarla karşılaşmadık.

Laparoskopik total gastrektominin onkolojik sonuçları ile ilgili yapılan çalışmalarda lenf nodu diseksiyonunun onkolojik prensiplere uygun olarak yapılmasına vurgu yapılmış olup, cerrahın laparoskopik öğrenme eğrisini tamamlamış olmasının öneminden bahsedilmektedir (69). Propensity Skor Eşleştirme istatistiksel analiz tekniği ile çalışmamızdaki hasta grubunda çıkarılan total ve patolojik lenf nodu sayıları eşleştirilerek karşılaştırıldı ve sonuçlarının benzer olduğu görüldü ($p=0,639$).

Literatürde laparoskopik ve açık total gastrektomi tekniklerinin sağkalım üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda laparoskopik total gastrektomi yapılan hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu sonucu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da görülmüştür. Burada vurgulamak istediğimiz laparoskopik tekniğin zor olmasının en önemli sebeplerinden biri olan D2 lenf nodu diseksiyonunun onkolojik prensiplere uygun olarak yapılmasının ve bu konuda cerrahinin yapıldığı merkezin tecrübesinin önem taşımasıdır.

Laparoskopik total gastrektomi tekniğini kullandığımız hasta grubunda özofagojejunostomi anastomozunda Orvil ve sirküler stapler tekniği ile Laparoskopik Lineer staplerlerle yan yana anastomoz tekniğini kullandık. Anastomoz sonrası ise kaçak testini rutin olarak yaparak intraoperatif anastomoz güvenliğini kontrol ettik. Tercih ettiğimiz yöntem açık total gastrektomilerde de kullandığımız Roux-n-Y tekniği olup, laparoskopik teknikte

jejunojejunostomiye laparoskopik lineer stapler ve laparoskopik süturlar yardımı ile intrakorporeal olarak yaptık.

Postoperatif her iki hasta grubunda da takipler aynı şekilde yapılmış olup tüm hastalarda standart olarak 72 saat sonra skopi eşliğinde oral kontrast kullanılarak özofagus-mide görüntülemesi yapıldı. Bu görüntülemede anastomozdaki pasaj geçişi ve kaçak varlığı araştırılmaktadır. Anastomoz güvenliği açısından ayrıca hastalara skopi görüntülemesi sonrası dile edilmiş metilen mavisi iirip dren takibi yapmaktayız. Hataların oral alımını bu tetkiklerden sonra başlatıp, oral alım tlerasyonu sonrası hastaların orali kademeli olarak arttırılmaktadır. Ayrıca gastrektomi sonrası kaşeksi gelişimini önlemek amacı ile hastalara oral nutrisyon başlamaktayız

Bu iki hasta grubundaki diğer sonuçlar kıyaslandığında açık ve laparoskopik teknik sonuçları arasında benzerlik görülmektedir. Literatürde de bahsedildiği gibi tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması gereken laparoskopik teknik, postoperatif dönemdeki hasta komforu, hastanede daha kısa yatış süresi, postoperatif ağrının azlığı ve intraoperatif kan ihtiyaının azlığı sebebi ile açık cerrahiye üstünlük göstermektedir. Burada önemli olan nokta cerrahinin açık ya da laparoskopik de yapılsa onkolojik prensiplere uygun olarak yapılmasıdır.

Laparoskopik ve açık total gastrektominin karşılaştırılması ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte genellikle yapılan çalışmalar küçük hasta serileri ile yapılmıştır. Bizim alışmamızda laparoskopik cerrahi yapılan hasta sayısının diğer birçok çalışmaya göre daha fazla olması ve buna ek olarak Propensity Skor Eşleştirme istatistiksel analizini kullanıp örneklemdaki yanlılık payını minimuma indirmemiz sebebi ile, mide kanseri cerrahisinde laparoskopik teknik kullanımı konusunda ışık tutacak çalışmalardan biri olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızdaki eksiklikler; tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi hasta dosyalarındaki bazı eksiklikler olmuştur. Dren takipleri ve intraoperatif kan transfüzyon gereksinimi de retrospektif olarak değerlendirmek istediğimiz verilerden olup, hasta dosyaları ve anestezi formlarındaki bazı eksikliklerden dolayı örneklem yanlılık payındaki artışa sebebiyet verebileceğinden dolayı istatistiksel analiz değerlendirilmesine alınamamıştır. Aralık 2021 tarihinden sonra yaptığımız ve özellikle de laparoskopik total gastrektomi sayımızdaki artışın görüldüğü hasta takip formlarında bu veriler de bulunmaktadır.

8. SONUÇLAR

Mide kanseri insidansı geçmişe göre azalsa da mortalitesi en yüksek olan kanserler içerisindeki yerini korumaktadır. Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi mide kanserinde de erken tanı ve tedavinin önemi büyüktür. Mide kanseri tanısı alan hastaların tedavisinde multimodal birçok tedavi yaklaşımı geliştirilmiş olmasına rağmen tedavinin temelini operabl hastalarda cerrahi oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi açık ve laparoskopik tekniklerle yapılabilmesine karşın, laparoskopik mide cerrahisi teknik olarak zorluklarından ve bu konudaki tecrübeli merkezlerin sayısının az olmasından dolayı daha az uygulanmaktadır. Bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, laparoskopik teknikle ilgili yapılan çalışmaların çoğu distal mide tümörlerinin tedavisinde uygulanan distal gastrektomi ile ilgilidir. Çalışmamızda laparoskopik ve açık total gastrektomi yapılan iki hasta grubunun kısa dönem sonuçlarını Propensity Skor Eşleştirme istatistiksel analiz tekniğini kullanarak kıyasladık. Sonuçlarımız literatürle benzer şekilde hastaların hastane yatış süresinin kısaldığı, güvenli bir şekilde yapıldığında cerrahi komplikasyon riskinin minimize edildiğini ve patoloji sonuçları kıyaslandığında onkolojik prensiplere uyulduğunu göstermektedir. Hastanemizde yaptığımız bu çalışmada laparoskopik total gastrektomi ameliyatının bu konudaki tecrübeli cerrahlar tarafından yapıldığında onkolojik sonuçlarının açık teknikle kıyaslandığında benzer olduğunu ortaya koyduk. Yapılan tüm çalışmalarda belirtildiği üzere laparoskopik total gastrektomi öğrenme eğrisi zor olan ve tecrübe gerektiren bir tekniktir. Cerrahin mide cerrahisi konusundaki tecrübesi ameliyat tekniği seçiminde en önemli faktör olup tedavideki en önemli unsur ameliyatın onkolojik prensiplerden taviz verilmeden yapılmasıdır.

9. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
3. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg.* 1994;129(4):381-388, [discussion 388–389].
4. Herrera-Almario G, Strong VE (2016) Minimally invasive gastric surgery. *Ann Surg Oncol* 23:3792–3797.
5. Hiki N, Katai H, Mizusawa J, Nakamura K, Nakamori M, Yoshikawa T et al (2018) Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG0703). *Gastric Cancer* 21:155–161.
6. Hyung WJ, Yang HK, Han SU, Lee YJ, Park JM, Kim JJ et al (2019) A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multicenter phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer* 22:214–222.
7. Kataoka K, Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Nakamura K, Morita S et al (2016) Non-randomized confirmatory trial of laparoscopy assisted total gastrectomy and proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1401. *J Gastric Cancer* 16:93–97.
8. Etoh T, Honda M, Kumamaru H, Miyata H, Yoshida K, Kodera Y et al (2018) Morbidity and mortality from a propensity score-matched, prospective cohort study of laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: data from a nationwide web based database. *Surg Endosc* 32:2766–2773.
9. Goldstein I, Reece E, Yarkoni S, Wan M, Green JL, Hobbins JC. Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 641-644.
10. Tommeras K, Cabero JL, Mardh S. Expression of extracellular matrix proteins in the fetal rat gastric mucosa. *Anat Embryol* 2000; 201: 149-156.

11. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience*. 1980;5(1):1-20.
12. Scharoun SL, Barone FC, Wayner MJ, Jones SM. Vagal and gastric connections to the central nervous system determined by the transport of horseradish peroxidase. *Brain Res Bull*. 1984;13(4):573-583.
13. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
14. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:227.
15. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
17. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585.
18. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43.
19. Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31.
20. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424.
21. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61 of IARC monographs on The evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.
23. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2:437.
24. Hatakeyama M. Malignant *Helicobacter pylori* associated diseases: gastric cancer and MALT lymphoma. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1149: 135–49.
25. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196.

26. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, et al. Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer* 2021; 149:1228.
27. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47.
28. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:1271.
29. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.
30. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
31. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2995.
32. Haenszel W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
33. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2832.
34. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
35. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
36. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in *Helicobacter pylori* infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:2952.
37. De Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134:945.

38. De Vries AC, Van Driel HF, Richardus JH, et al. Migrant communities constitute a possible target population for primary prevention of *Helicobacter pylori*-related complications in low incidence countries. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:403.
39. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40:650.
40. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1980; 33:801.
41. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross sectional studies. *Cancer Res* 1990; 50:4731.
42. Jeon SW. Endoscopic management of gastric dysplasia: Cutting edge technology needs a new paradigm. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2:301.
43. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
44. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
45. Fernet P, Azar Ha, Stout Ap. Intramural (Tubal) Spread Of Linitis Plastica Along The Alimentary Tract. *Gastroenterology* 1965; 48:419.
46. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210:596.
47. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:561.
48. Borrmann R. Geshwulste des Magens und Duodenums. In: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Henke F, Lubarsch O (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1926.
49. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow up analysis. *Gastroenterology* 1977; 73:710.
50. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin NorthAm.* 1997;35(2):295-310.
51. Gastric cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2016.

52. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg*. 2003;196(6): 965-974.
53. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3077-3079.
54. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
55. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta analysis. *JAMA*. 2010; 303(17):1729-1737.
56. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379: 315-321.
57. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345(10):725-730.
58. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1114-1130.
59. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg*. 1998; 22(10):1048-1055.
60. Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc*. 2005;19(2):168-173.
61. Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multi center randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263(1):28-35.
62. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(2):317-328.
63. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15 year follow up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-449.
64. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K (1994) Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy. *Surg LaparoscEndosc* 4:146–148

65. Fujiwara M, Kodera Y, Kasai Y, Kanyama Y, Hibi K, Ito K, Akiyama S, Nakao A (2003) Laparoscopy assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection for early gastric carcinoma: a review of 43 cases. *J Am Coll Surg* 196:75–81
66. Hwang SI, Kim HO, Yoo CH, Shin JH, Son BH (2009) Laparoscopic assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 23:1252–1258
67. Hur H, Jeon HM, Kim W. Laparoscopic pancreas and spleen preserving D2 lymph node dissection in advanced (cT2) upper third gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:169e172.
68. Lee SE, Ryu KW, Nam BH, et al. Technical feasibility and safety of laparoscopy assisted total gastrectomy in gastric cancer: A comparative study with laparoscopy assisted distal gastrectomy. *J Surg Oncol* 2009;100:392e395.
69. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-7.