



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

TOTAL GASTREKTOMİ D2 LENF NODU DİSEKSİYONLU MİDE
KANSERLİ HASTALARIN SAđKALIMINA ETKİ EDEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Dr. Büşra Temiz on

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜMRANİYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

TOTAL GASTREKTOMİ D2 LENF NODU DİSEKSİYONLU MİDE
KANSERLİ HASTALARIN SAęKALIMINA ETKİ EDEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Dr. Büşra Temiz Çon

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kemal Tekeşin
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

I. TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, mesleki tecrübelerini bizlere en iyi şekilde aktaran değerli hocam ve klinik eğitim sorumlum Prof. Dr. Fikret Ezberci'ye,

Kliniğe geldiği günden beri her zaman tüm sorunlarımızı dinleyip çözüm bulan, bizlere her zaman meslektaşısı olarak değer verdiğini hissettiren, tez sürecim boyunca desteğini hep hissettiğim değerli klinik idari sorumlum ve tez danışmanım Doç. Dr. Kemal Tekeşin'e,

Özellikle tez sürecim boyunca tüm akademik sorunlarımda yanına koştüğüm ve tüm dertlerime asla bıkmadan usanmadan destek olan değerli abim Doç. Dr. Fatih Başak'a, kliniğe başladığım ilk günden itibaren 'abiliği öğreteceğim' diyerek bana kol kanat geren, sadece hastane içi değil sosyal hayattaki her alanda ve her şekilde yanımda gerçek bir abi olan sevgili Op. Dr. Mustafa Özbağrıaçık'a,

Mesleki tüm bilgi, beceri ve yeteneklerimi borçlu olduğum, asistanları olmaktan sonsuz mutluluk duyduğum değerli hocalarım, uzman abilerim ve ablalarım,

Beraber yol arkadaşlığı yaptığımız, uykusuz nöbetleri beraber aştığımız, çalışma hayatımı güzelleştiren sevgili asistan arkadaşlarıma, değerli servis, poliklinik ve ameliyathane hemşirelerimize ve personellerimize,

Hayatım boyunca yaptığım tüm seçimlerimde arkamda olan, destek olan, beni koruyan, kollayan, bana inanan ve asla pes etmememi sağlayan canım annem, babam, dert ortaklarım ablam, abim ve kardeşime,

Arkadaştan öte, seçilmiş kardeşlerim olan Dr. Melda Çelik, Dr. Zeynep Toprak ve Dr. Havva Saatcıoğlu'na,

Hayatıma girdiği günden beri yüzümde hep gülümseme oluşturan, kalbinin güzelliğini ve merhametini çok sevdiğim, değerli ve biricik eşim Mustafa Çon'a,

Sonsuz Teşekkürler...

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANATOMİ	2
2.1.1. ARTERİYEL VE VENÖZ DOLAŞIM	3
2.1.2. LENFATİK DOLAŞIM	4
2.2. HİSTOLOJİ	8
2.3. FİZYOLOJİ	12
2.4. MİDE KANSERİ	16
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ	16
2.4.2. ETİYOLOJİ	17
2.4.3. PATOGENEZ	19
2.4.4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ	23
2.4.5. TANISAL DEĞERLENDİRME	23
2.4.6. EVRELEME	26
2.4.7. YAYILIM	29
2.4.8. MİDE KANSERİNDE CERRAHI TEDAVİ	30
2.4.9. CERRAHI TEDAVİNİN KOMPLİKASYONLARI	43
2.4.10. ADJUVAN TEDAVİ	45
2.4.11. NEOADJUVAN TEDAVİ	46
2.4.12. METASTATİK MİDE KANSERİNDE YAKLAŞIM	46
2.5. DİĞER MİDE MALİGNİTELERİ	47
2.5.1. GASTRİK LENFOMA	47
2.5.2. GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	65

6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	72

III. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, mide kanseri nedeni ile total gastrektomi D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalım sürelerini ve bu süreye etki eden faktörleri değerlendirmek ve bu şekilde sağkalımı iyileştirmek için yapılabilecekleri öngörmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016 ile Haziran 2021 yılları arasında mide kanseri nedeni ile total gastrektomi D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan (N=181) hastaların yaş, cinsiyet, tümör evresi, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör grade'i, operasyon sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı ve bu lenf nodlarının pozitiflik oranı ve sağkalım süre verileri alındı. Sağkalım süreleri belirlenerek, toplanan verilerin prognostik değeri ve sağkalıma etkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $62,9 \pm 12,1$ olarak saptandı. Hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri olarak iki grupta incelendiğinde 65 yaş ve üzeri grupta sağkalımın azaldığı görüldü. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Mide kanserinin erkeklerde görülme sıklığı %66,3 olarak saptandı. Kanser gradelerine göre yapılan karşılaştırmada sağkalım sırasıyla iyi diferansiye, orta diferansiye ve az diferansiye olarak azalmaktaydı. Bu fark tek değişkenli analizde anlamlı bulunsa da çok değişkenli analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Evreler incelendiğinde evre 4'de sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Pozitif lenf nodu sayısına göre yapılan karşılaştırmada hiç pozitif lenf nodu olmayanlarda ortalama sağ kalım süresi 4,10 yıl iken; 7 ve üzeri pozitif lenf nodu olan vakalarda ise 1,76 yıl olarak saptanmıştır. Vakalardaki pozitif lenf nodu sayısına göre sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Cox-Regresyon Analizi'ne göre mortaliteyi; tümör çapındaki her bir cm artışın 1,08 kat, her bir yıl yaş artışın 1,03 kat, evre 4 hastalığın ise 9,92 kat arttırdığı saptanmıştır. Modelin -2 Log Likelihood değeri 790,222 olup, kıkare değeri 64,673'tür ($p < 0.001$).

Sonuç: Mide kanseri nedeniyle opere edilerek total gastrektomi D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların çok değişkenli sağkalım analizinde, sağkalımı etkileyen önemli parametrelerin sırasıyla hastalığın evresi, çıkartılan pozitif lenf nodu sayısı, tümör çapı ve hastanın yaşı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Gastrektomi, lenf nodu, mide kanseri, sağkalım

IV. ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to evaluate the survival times and the factors affecting this period in patients who underwent total gastrectomy D2 lymph node dissection for gastric cancer and to predict what can be done to improve survival in this way.

Materials and Methods: Age, gender, tumor stage, tumor localization, tumor size, tumor grade, number of lymph nodes removed during the operation, the positivity rate of this lymph nodes and survival time on patients who underwent total gastrectomy D2 lymph node dissection (N=181) for gastric cancer between January 2016 and June 2021 were obtained. By determining the survival times, the prognostic value of the collected data and its effect on survival were examined.

Results: The mean age of the patients participating in our study was 62.9 ± 12.1 years. When the patients were examined in two groups as under 65 years old and 65 years old and over, it was seen that the survival rate was decreased in the 65 and over group. This difference was also statistically significant. The incidence of gastric cancer in men is 66.3%. In the comparison made according to cancer grades, survival decreased as well differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated, respectively. Although this difference was significant in univariate analysis, it was not statistically significant in multivariate analysis. When the stages were examined, it was observed that the survival in stage 4 decreased statistically significantly. In the comparison made according to the number of positive lymph nodes, the average survival time was 4.10 years in those who had no positive lymph nodes; It was found to be 1.76 years in cases with 7 or more positive lymph nodes. There is a statistically significant difference between the survival times according to the number of positive lymph nodes in the cases. According to Cox-Regression Analysis, it was determined that each cm increase in tumor diameter increased mortality 1.08 times, age increase 1.03 times per year, and stage 4 disease 9.92 times. The -2 Log Likelihood value of the model is 790.222 and the chi-square value is 64,673 ($p < 0.001$).

Conclusions: In the multivariate survival analysis of patients who were operated for gastric cancer and underwent total gastrectomy D2 lymph node dissection, it was concluded that the important parameters affecting survival were the stage of the disease,

the number of positive lymph nodes removed, the tumor diameter and the age of the patient, respectively.

Keywords: Gastrectomy, lymph node, gastric cancer, survival

V. KISALTMALAR

AJCC: The American Joint Committee on Cancer

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCK: Kolesistokinin

CDH-1: E-cadherin

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

D: Somatostatin Salgılayan Hücre

EBV: Epstein-Barr Virüsü

ECL: Enterokromafin Benzeri Hücre

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FU: Fluorouracil

G: Gastrin Salgılayan Hücre

GGCS: German Gastric Cancer Study

GİST: Gastrointestinal Stromal Tümör

GRP: Gastrin Salgılayıcı Peptit

H⁺/K⁺-ATPaz: Proton Pompası

H. pylori: Helicobacter pylori

HDGC: Hereditary Diffuse Gastric Cancer

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICC: İnterstitial Cell of Cajal

JGCA: Japanese Gastric Cancer Association

JGCTG: Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines

JGES: Japanese Gastroenterological Endoscopic Society

JRSGC: The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer

KT: Kemoterapi

MALT: Mucosa Assaciated Lymphoid Tissue

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MUC-1: Musin 1 Cell Surface-Associated Gen

NBI: Narrow-band Imaging

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NO: Nitrik Oksit

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PSCA: Prostate Stem Cell Antigen

RT: Radyoterapi

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid

WHO: World Health Organization

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gastrik Hücre Tipleri, Yerleşimi ve Fonksiyonları

Tablo 2: Mide Kanserinde TNM Sınıflaması

Tablo 3: Mide Kanserinde Evreleme

Tablo 4: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Tanılarının Karakteristik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 5: Kanser Hastalarının Yaş Grubuna Göre Ortalama Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Kanser Vakalarının Grade'ine Göre Ortalama Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Kanser Vakalarının Evresine Göre Ortalama Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Kanser Vakalarının Pozitif Lenf Nodu Sayısına Göre Ortalama Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 9: Kanserin Yerleşim Yeri Göre Vakaların Ortalama Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 10: Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Cox Regresyon Modeli ile İncelenmesi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Midenin Anatomisi

Şekil 2: Midenin Kanlanması

Şekil 3: Midenin Lenfatik Drenajı

Şekil 4: Mide Lenfatiklerinin Çölyak Lenf Nodlarına Akımının Şeması

Şekil 5: Vagus Sinirinin Dallanmasının Anatomik Varyasyonları

Şekil 6: Mide Duvarı Katmanları

Şekil 7: Gastrik Bez İçerisinde Hücrelerin Yerleşimi

Şekil 8: Borrmann'ın Gastrik Kanseri Sınıflaması

Şekil 9: Erken Mide Kanserinin Patolojik Tipleri

Şekil 10: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon Şematik Görünüm

Şekil 11: Distal Gastrektomi

Şekil 12: Pilor Koruyucu Gastrektomi

Şekil 13: Proksimal Gastrektomi

Şekil 14: Mideyi Drene Eden Lenf Nodu İstasyonları

Şekil 15: Lenf Bezlerinin Anatomik Numaralandırılması

Şekil 16: Total Gastrektomi

Şekil 17: Subtotal Gastrektomi

Şekil 18: Anastomoz Kaçağı Yönetimi İçin Algoritmik Şema

Şekil 19: Yaş Gruplarına Göre Kanseri Vakalarında Sağkalım Eğrisi

Şekil 20: Grade'ine Göre Kanseri Vakalarında Sağkalım Eğrisi

Şekil 21: Evresine Göre Kanseri Vakalarında Sağkalım Eğrisi

Şekil 22: Pozitif Lenf Nodu Sayısına Göre Kanseri Vakalarında Sağkalım

Eğrisi

Şekil 23: Kanseri Yerleşim Yeri Göre Sağkalım Eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri tüm dünyada her iki cinsiyet baz alındığında en sık görülen 5. kanser türüdür. Kansere bağlı ölümler arasında ise 3. en sık ölüm nedenidir. Mide kanseri 2018'de 1.000.000'dan fazla yeni vakadan ve tahmini 783.000 ölümden sorumlu tutulmuştur. Bu dünya çapında her 12 ölümden 1'e eşittir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir [1]. Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde ikinci, kadınlarda ise üçüncü sırada yer almaktadır [2].

Mide kanseri insidansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. En yüksek insidans Doğu Asya, Avrupa, Latin Amerika'dadır. Kuzey Amerika, Kuzey ve Doğu Afrika'da insidans en düşük seviyededir. Kore her iki cinsiyette de dünya çapında en yüksek insidans oranlarına sahiptir [3].

Mide kanseri gastrointestinal sistem kanserleri içinde prognozu kötü ve agresif seyirli olan kanserlerdendir. Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi ve daha güncel immünoterapi yöntemlerinde ciddi gelişmeler olmasına rağmen mide kanserlerinde cerrahi tedavi halen en önemli tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir [4]. Mide kanserinde küratif tedavinin temeli cerrahidir [5].

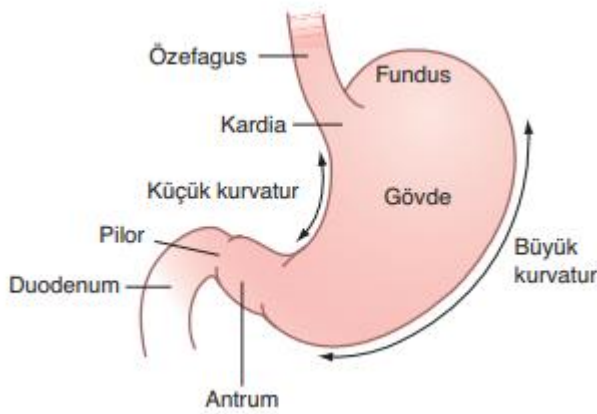
Mide kanserinde sağkalım oranı için birçok faktörün prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Bunlara TNM evresi, grade, tümör boyutu, tümör yerleşimi, lenfatik ve damarsal invazyon, yaş ve cinsiyet dahildir [6].

Bu çalışmanın amacı mide kanseri nedeni ile total gastrektomi D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalım sürelerini ve bu süreye etki eden faktörleri değerlendirmek ve bu şekilde sağkalımı iyileştirmek için yapılabilecekleri öngörmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Mide sindirim sisteminin karın içinde en proksimal organıdır. Mide ile özofagusu ayıran gastroözefageal bileşkede alt özefageal sfinkter bulunur. Bu sfinkter fizyolojiktir, anatomik olarak görülmez. Midenin özofagusa bitişik olan en proksimal kısmı kardiya olarak adlandırılır. En üst bölümü fundus adını alır ve fundus genişleyebilen bir yapıdadır. Fundus ile gastroözefageal bileşke beraber his açısını oluşturur. Gastroözefageal bileşkenin yatay sınırında fundusun sonlandığı düşünülür. Fundusun sonlandığı alandan itibaren korpus başlar. Midenin en büyük yapısı olan korpus sağda düz bir yapı olan küçük kurvatur solda uzun bir yapı olan büyük kurvatur ile sınırlıdır. Pariyetal hücrelerin büyük çoğunluğu korpusta bulunmaktadır. Küçük kurvaturun sağa doğru ani açıldığı alan incisura angularis olarak adlandırılır ve bu alandan sonra antrum başlar. Antrumun distalinde pilor bulunur ve mideyi duodenuma bağlayan kısımdır. (Şekil 1) Mide proksimalde ve distalde fiksedir ancak orta alanda mobildir [7] [8].



Şekil 1: Midenin anatomisi [8]

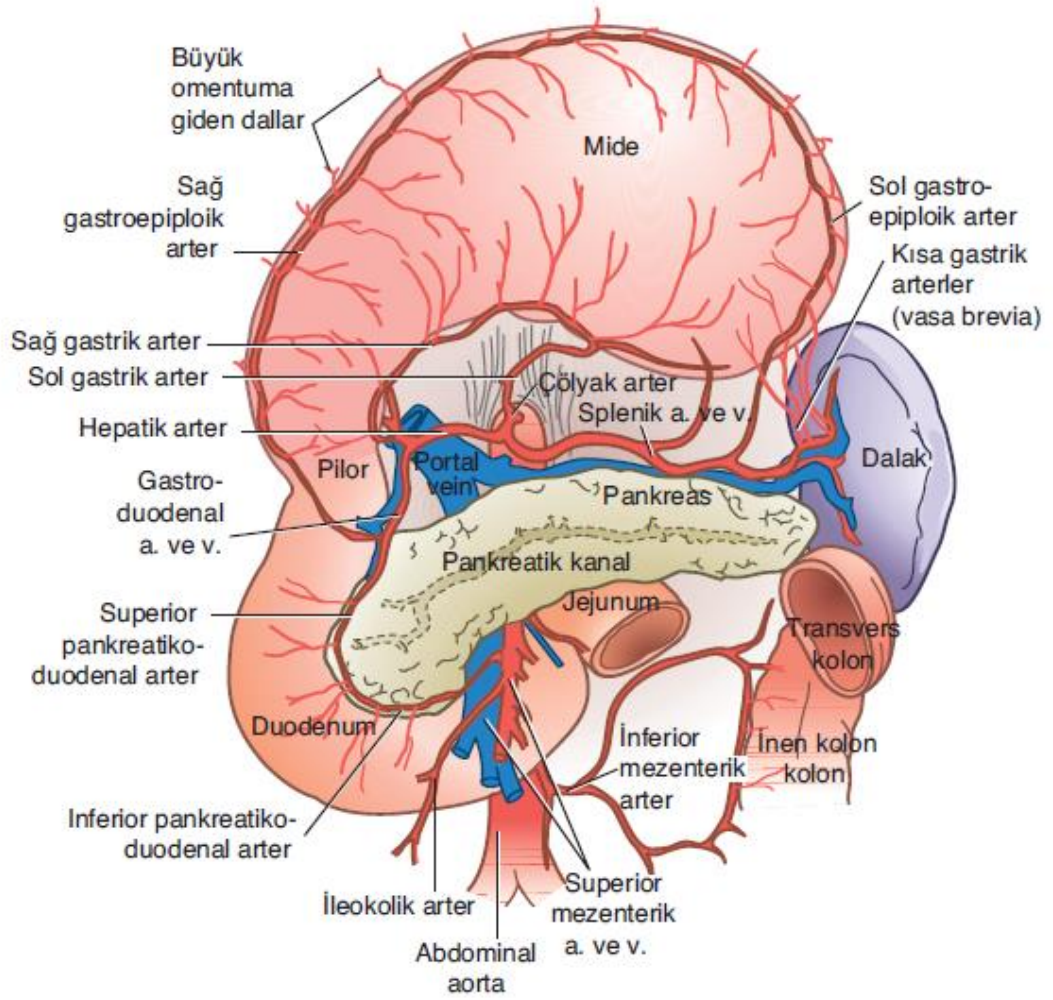
Mide anatomik olarak karaciğer, dalak, kolon ve pankreasa komşudur. Bazen böbrek ile de komşuluğu bulunabilir. Karaciğer sol lateral segment mide ön yüzünü örter. Mide inferiorunda gastrokolik ligaman ile transvers kolona bağlanır. Küçük kurvaturda hepatogastrik ligament ile karaciğere bağlanır. Hepatogastrik ligament küçük omentum veya pars flaccida olarak da adlandırılır. Mide büyük

kurvaturu ise proksimalinde gastrosplenik ligaman ile dalağa bağlanır. Midenin posterioru pankreas ile komşudur [7] [8].

2.1.1. Arteriyel ve Venöz Dolaşım

Mide çok kanlanan bir organdır. Sindirim kanalında en çok kanlanan organ olarak gösterilmektedir. Midenin arteriyel kanlanması 4 ana damar ile gerçekleşmektedir. Bu damarlar sol gastrik arter, sağ gastrik arter, sağ gastroepiploik arter ve sol gastroepiploik arterdir. Beslenmeyi sağlayan en büyük arteri sol gastrik arterdir. Sol gastrik arter büyük çoğunlukla çölyak trunkustan çıkar. Sol gastrik arter küçük kurvatura doğru uzanır ve burada dallanır. Bazen sol gastrik arterden çıkan aberran sol hepatik arter bulunabilir. Bu oran %15-20 olarak görülmektedir. Aberran sol hepatik arter gastrohepatik ligament içinde uzanım göstererek karaciğer sol lobuna gider. Eğer karaciğer sol lobunu besleyen tek arter ise ve bu arter operasyon esnasında bağlanırsa karaciğer sol lobunda iskemi meydana gelir. Bu nedenle operasyon öncesinde ve operasyon esnasında anatomik varyasyonların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Beslenmeyi sağlayan ikinci büyük arter olan sağ gastroepiploik arter gastroduodenal arterden köken alır. Genelde duodenum 1. kısmının arkasından çıkar. Sol gastroepiploik arter ise splenik arterden köken almaktadır. Sağ ve sol gastroepiploik arterler büyük kurvatur boyunca anastomoze olarak gastroepiploik kemeri oluştururlar. Sağ gastrik arter büyük çoğunlukla hepatik arterden köken alır. Bazen de gastroduodenal arterden köken alabilir. Sağ hepatik arter distal mide boyunca ilerler ve küçük kurvaturda sol gastrik arter dalları ile anastomoze olur. Ayrıca mide proksimali ve fundusu splenik arterden köken alan kısa gastrik arterler ve inferior frenik arterler tarafından kanlanır.

Midenin venleri genelde arterlerine paralel seyreder. Sol gastrik ven çoğunlukla portal vene drene olmaktadır. Bazen splenik vene drene olabilir. Sağ gastrik ven de portal vene drene olmaktadır. Sağ gastroepiploik ven süperior mezenterik vene drene olmaktadır. Sol gastroepiploik venin drenajı ise splenik vene olmaktadır. Midenin arteriyel ve venöz kanlanması Şekil 2 de şematik olarak gösterilmiştir [7] [8].



Şekil 2: Midenin Kanlanması [8]

2.1.2. Lenfatik Dolaşım

Midenin lenfatik dolaşımı arteriyel ve venöz dolaşıma paralel seyir gösterir. Mide lenfatikleri temel olarak 4 bölgeden oluşur. (Şekil 3)

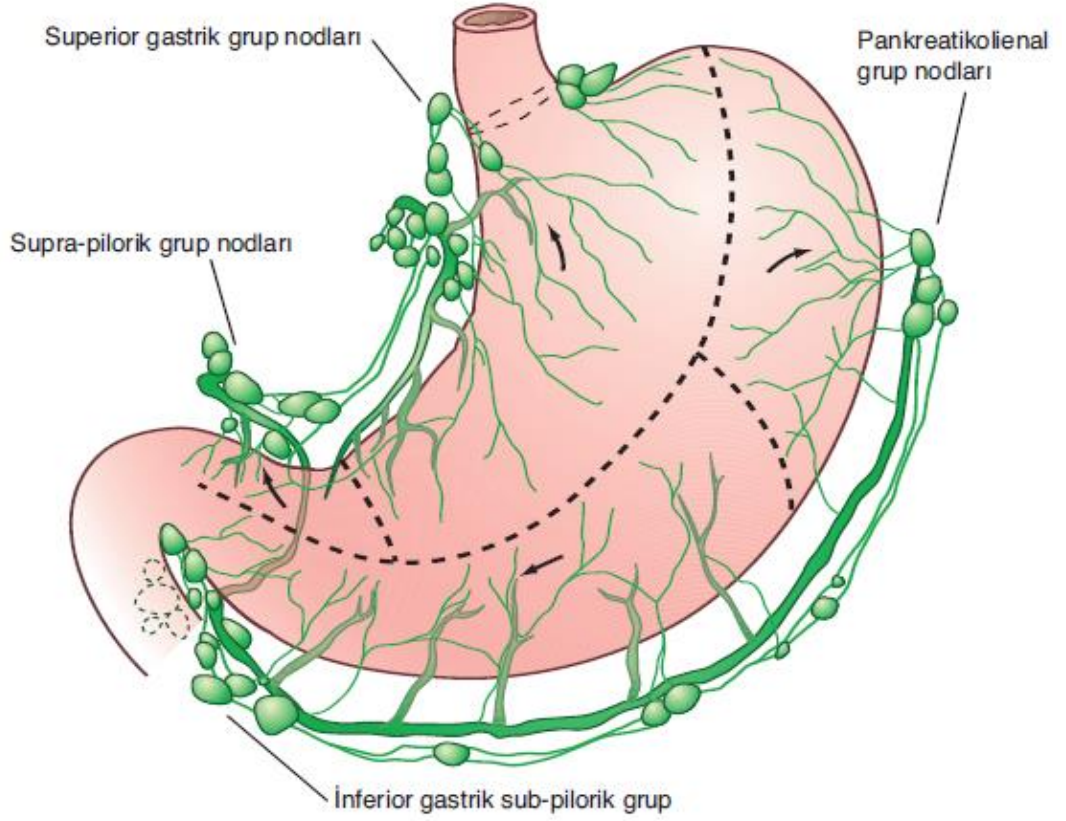
Bölge 1: İnferior gastrik/Subpilorik grup, sağ gastroepiploik vasküler ark seyri boyunca drene eder.

Bölge 2: Pankreatikolienal grup, büyük kurvaturdan sol gastroepiploik ve splenik nodlara drene eder.

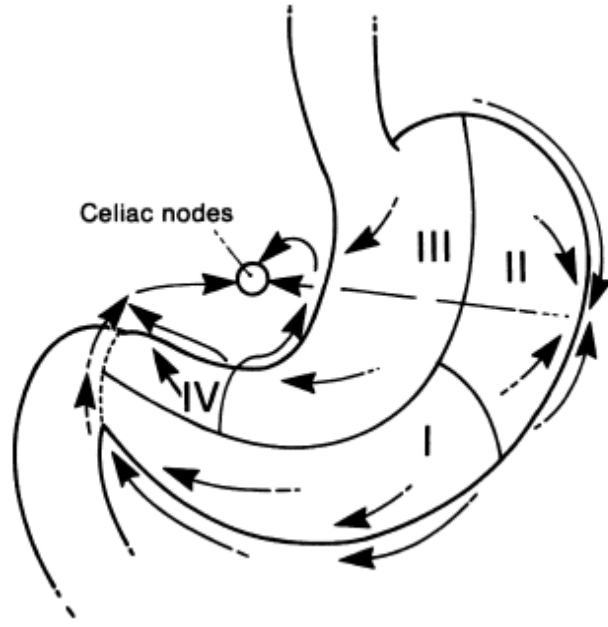
Bölge 3: Superior gastrik grup, küçük kurvatur üst kısmından sol gastrik ve parakardiyal nodlara drene eder.

Bölge 4: Suprapilorik grup, antrumun küçük kurvatur kısmını sağ suprapankreatik nodlara drene eder.

Bu dört bölge lenfatikleri de çölyak arter grubu nodlara drene olurlar. (Şekil 4). Çölyak lenf nodlarından sonra aort etrafındaki lenf nodlarına drenaj gerçekleşir ve lenfatik drenaj aort etrafı lenf nodlarından duktus torasikus ile venöz sisteme taşınır [8] [9].



Şekil 3: Midenin lenfatik drenajı [8]



Şekil 4: Mide lenfatiklerinin Çölyak lenf nodlarına akımının şeması [9]

Mide kanserleri, tümörün lokalizasyonu farketmeksizin bu dört nodal bölgeye metastaz yapmaktadır. Lenfatikler arasında oluşan yaygın submukozal ağ nedeni ile tümörün belirlenen rezeksiyon sınırından birkaç santimetre uzağında mikroskopik olarak tümör hücrelerine rastlanmaktadır. Bu durum tümörün çevresindeki lenf nodlarında tutulum olmadan birkaç santimetre uzaktaki lenf nodlarında tutulumu açıklamaktadır [7] [8].

3.1.3 İnnervasyon

Mide sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Parasempatik innervasyondan vagus siniri sorumludur. Vagus siniri, 4.ventrikül tabanındaki vagal nükleustan köken alır ve karotid kılıfı içerisine girerek boyunda bu şekilde ilerler. Boynu karotid kılıfı içinde geçtikten sonra mediastene girer. Vagus siniri dallanarak özofagusa paralel olarak iner ve trakeal çatallanma seviyesi ile diyafram seviyesi arasında zengin bir eksternal özofagus sinir pleksusuna katkıda bulunur. Bu pleksustan, anterior ve posterior olmak üzere iki vagal gövde oluşur ve diyaframın özofagus boşluğundan geçer [7] [8] [9]. Diyafram düzeyinde, anterior vagus, özofagusun muskularisine yapışık bir veya iki ve bazen üç gövdeden değişken olarak oluşur [10].

Anterior vagal gövdeden genellikle gastroözefageal bileşke seviyesinde bir dal ayrılır. Hepatogastrik ligamanın avasküler bölümünün yaprak kümeleri arasında yer alır

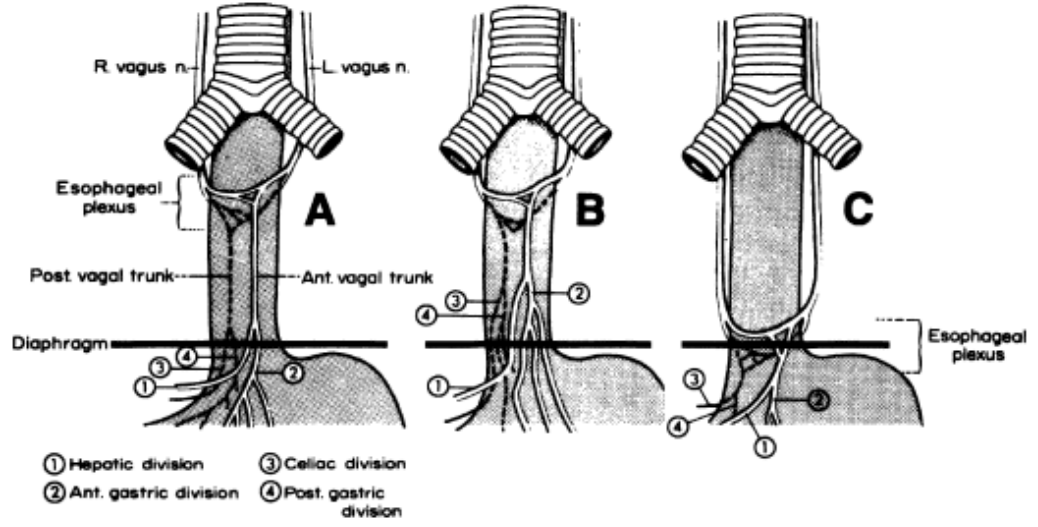
ve karaciğere doğru dallar verir ve buna hepatik bölüm adı verilir. Sıklıkla birden çok, genellikle birbirine yakın paralel dallarda bulunur. Anterior vagal dal hepatik dalı verdikten sonra, küçük kurvatur boyunca seyrederek ve Latarjet'in anterior siniri olarak devam eder. Ana sinirden mide duvarına 2 ila 12 dal geçer [9].

Posterior vagal gövdeden çölyak plexus dalları çıkar ve bu dalı verdikten sonra posteriorda küçük kurvatur boyunca devam eder. Posterior vagal dal, küçük kurvaturda Latarjet'in posterior sinirini oluşturur. Kural olarak, posterior sinir küçük kurvaturda biraz daha yüksekte sonlanır ve anterior sinire göre daha az gastrik dala sahiptir. Hiçbir durumda posterior sinirin duodenuma ulaştığı gözlenmemiştir. Latarjet sinirleri incisura angulariste antropiloric bölgeye dallar göndererek kaz ayağı adıyla sonlanır [7] [9]. Posterior vagus fundusa ilk dalını verir ve bu dal Grassi'nin kriminal siniri olarak adlandırılır. Bu dal tipik olarak özofageal hiyatusun üzerinde oluşur. Ülser cerrahisinde, Grassi'nin kriminal siniri olarak adlandırılan bu dalın tanınmamasının, bazı eksik vagotomi vakalarından ve ardından semptomların tekrarlamasından sorumlu olduğu düşünülmektedir [11].

Hastaların %50'sinde özofageal hiyatusa ikiden fazla vagal dal bulunur. Dört vagal dal bulunabilir. Bunlar hepatik, çölyak, anterior gastrik ve posterior gastrik dallardır ve bölünme diyaframın üzerinde gerçekleştiğinde ortaya çıkar. Hiatusa dörtten fazla yapı olduğunda, bunlar bölümlerin bölümleri ve dalları olabilir yani anterior ve posterior gövdeler tamamen göğüs içinde bulunur. Veya özofagus vagal plexusun elemanları görünüyorsa olabilir ki bu durumda anterior ve posterior gövdeler tamamen karın içinde bulunur [9] (Şekil 5).

Sempatik innervasyon spinal T5'ten T10'a kadar çıkar ve splanchnik sinir yoluyla çölyak gangliyonuna gider. Afferent ve efferent lifler içeren torasik splanchnik sinirler ve çölyak ganglionları midenin sempatik innervasyonunun temel unsurlarını oluşturur. Çölyak plexusundan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil plexuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar. Bu ekstrinsik sempatik sinir sistemini oluşturur. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce mide duvarındaki farklı kas katmanları arasında bulunan Miyenterik (Auerbach) plexusu ve bu plexusundan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında Meissner plexusunu oluştururlar. Bu da intrinsik sempatik sinir sistemini oluşturur. Ekstrinsik nöronlardan daha fazla intrinsik nöron bulunmaktadır

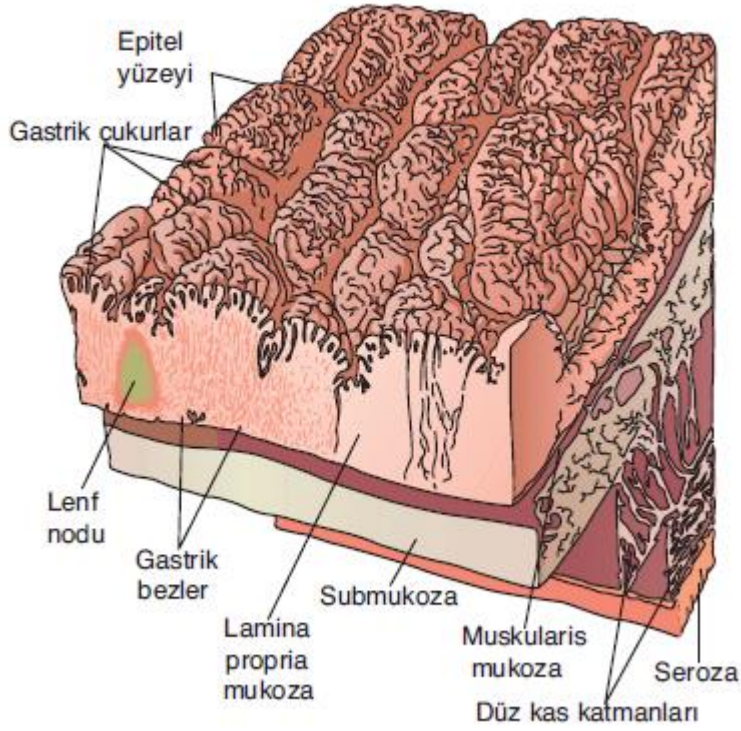
ancak fonksiyonları halen net değildir. Midede kolinerjik, serotonerjik ve peptiterjik nöronlar, adrenerjik olmayan kolinerjik olmayan yol ile bulunur. Asetilkolin, serotonin, P maddesi, kalsitonin, bombesin, kolesistokinin ve somatostatin, intrinsik mide sinir sisteminde bulunan nöropeptidlerdir [7] [9] [12].



Şekil 5: Vagus sinirinin dallanmasının anatomik varyasyonları [9]

2.2. HİSTOLOJİ

Mide duvarı dört farklı tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar; mukoza, submukoza, muskularis propriya ve serozadır [13] (Şekil 6).



Şekil 6: Mide duvarı katmanları [8]

Mukoza en iç tabakadır ve üç katmandan oluşur. Bunlar; epitel, lamina propriya ve muskularis mukozadır. Mukoza çeşitli tipte kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel hücrelerinin bazal membranının altında lamina propriya mevcuttur. Lamina propriyada bağ dokusu, kan damarları, sinir uçları ve inflamatuvar hücreler yer alır. Lamina propriyanın altında muskularis mukoza bulunur. Muskularis mukozanın rugalardan sorumlu olduğu düşünülür [7] [12].

Submukoza muskularis mukozanın derininde yer alır. Mide duvarının en güçlü tabakası olarak bilinir. Ayrıca zengin damar ve lenfatik ağ, kollajen, çeşitli inflamatuvar hücreler ve sinir lifleri ve Meissner otonomik pleksusunu içermektedir. Kollajen içermesi gastrointestinal anastomozlara sağlamlık kazandırması açısından önemlidir [7] [8].

Submukozanın altında muskularis propria bulunur. Muskularis propria üç katlı kas tabakasıdır. İç tabaka kasları obliktir. Orta tabaka kasları sirkülerdir. Dış tabaka kasları ise longitudinaldir. Orta tabaka sirküler kasları pilorda kalınlaşarak anatomik sfinkter fonksiyonu görür. Dış tabaka longitudinal kaslar özofagus ve duodenumun

longitudinal kasları ile devamlılık gösterir. Muskularis propria içerisinde Auerbach myenterik plexusunu oluşturan sinirler bulunur. Aynı zamanda Cajal'ın interstisiyel hücreleri (ICC) denilen özelleşmiş pacemaker hücreleri de bu katmanda yer alır [7] [8].

Midenin en dış tabakası serozadır. Bu tabaka visseral periton olarak da bilinir. Seroza midenin en dış zarfı olarak değerlendirilir ve serozaya ulaşan tümörlerin tümör ekimi olasılığı nedeni ile mikroskopik veya makroskopik periton metaztazı görülme sıklığı artar [7] [8].

Mide mukozası kolumnar glandüler epitel ile döşelidir. Gastrik bezler midede yerleşim yerlerine göre farklı fonksiyonlara sahiptirler. Endokrin hücreler gastrik bezlerin içinde bulunabilir. Gastrin (G) hücreleri ve somatostatin (D) hücreleri endokrin hücrelerdir. Bezlerin tabanında öncül hücreler bulunur ve bu hücreler farklılaşır, dökülür ve yenilenir. Mide yüzeyini kaplayan ve mide çukurlarının içine uzanan, mukus salgılayıcı yüzey epitel hücreleri bulunur. Yüzey epitel hücreleri bikarbonat salgısı da yapar ve bu sayede midenin asit, pepsin gibi maddelerden korunmasında rol oynar. Kardiyada gastrik bezler dallıdır ve bikarbonat ve mukus salgısı yaparlar. Fundus ve korpusta bezler daha çok tubulardır ve pariyetal ve şef hücreler ile döşelidir. Enterokromafin benzeri (ECL) hücreler de bu alanlarda bulunabilir. ECL hücreleri histamin salgılar. D hücreleri de ayrıca bu kısımlarda bulunabilir. Antrumda gastrik bezler dallıdır. Bu bölgede pariyetal hücreler nadirdir. Gastrin salgılayıcı G hücreleri ve somatostatin salgılayıcı D hücreleri bulunur [7] [8].

Pariyetal hücreler lümen içine asit ve intrinsik faktör salgısı yaparken, hücreler arası boşluğa ise bikarbonat salgısı yapar. İntirinsik faktör midede yapılan tek esansiyel maddedir. Pariyetal hücreler de bol miktarda mitokondri bulunur. Salgı kanalları ve asit üreten H^+/K^+ -ATPaz (proton pompası) içeren sitoplazmik tubuloveziküler yapısı ile karakteristik görünimleri mevcuttur. Pariyetal hücre uyarıldığında sitoplazmik tubuloveziküller salgı kanallarının membranları ile birleşir asit üretimi durdurulduğunda bu etki tersine döner [7].

Şef hücreler aynı zamanda zimojenik hücreler olarak da bilinir. Şef hücreleri uyarıldığında ağırlıklı olarak pepsinojen I, az miktarda da pepsinojen II salgılanır. Bu maddeler proenzim formundadır ve asidik lümen içi ortamda aktive olurlar [7] [8].

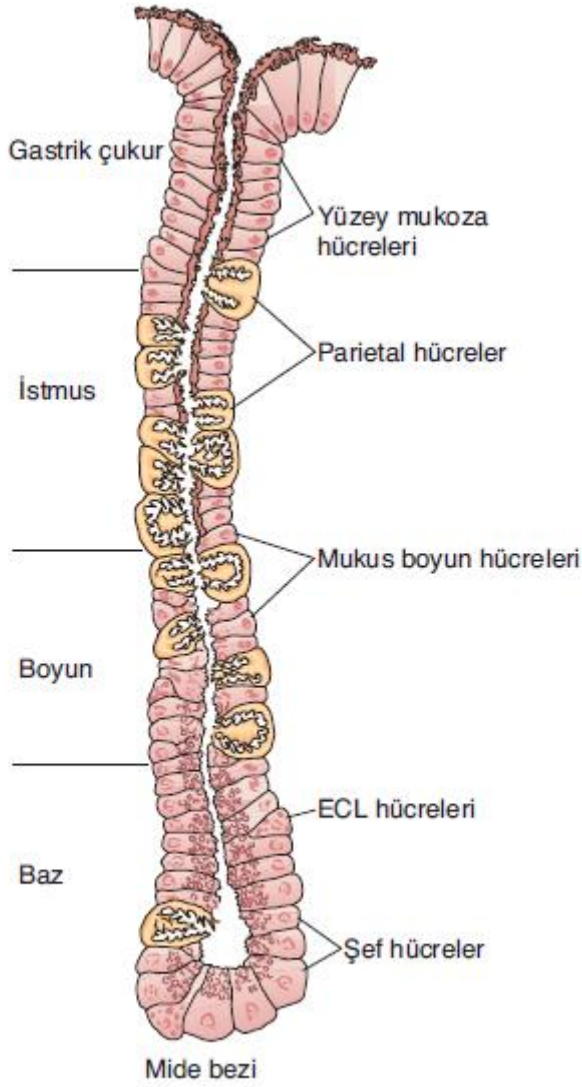
Histopatolojik incelemelerde mide mukozasında epitel hücrelerinin %13 pariyetal hücrelerden, %44 şef hücrelerden, %40 mukus salgılayıcı hücrelerden ve %3 endokrin hücrelerden oluştuğu görülmüştür [7] [8].

Gastrik hücre tipleri ve fonksiyonları Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Gastrik Hücre Tipleri, Yerleşimi ve Fonksiyonları

Hücre	Yerleşim	Fonksiyon
Pariyetal	Korpus	Asit ve intrinsik faktör
Şef	Korpus	Pepsinojen
Yüzey epiteli	Difüz	Bikarbonat, mukus
G	Antrum	Gastrin
D	Korpus, antrum	Somatostatin
ECL	Korpus	Histamin
Mukus	Korpus, antrum	Mukus

ECL: enterokromafin-like



Şekil 7: Gastrik bez içerisinde hücrelerin yerleşimi [8]

2.3. FİZYOLOJİ

Midenin temel fonksiyonu besinlerin sindirim ve emilime hazır hale getirilmesidir. Öncelikle besinleri depolar ve çeşitli salgısal ve motor fonksiyonları ile sindirime destek olur. Proksimal midenin algısal gevşeme fonksiyonu sayesinde depolama gerçekleşir [7] [8] [14].

Mideye ulaşan besine yanıt hormonal ve nöral bir etkileşimi içerir. Hormonal mediatörler endokrin, parakrin ve nörokrin olmak üzere üç farklı yol ile hedef hücreye ulaşır. Endokrin hücreler, bazolateral membrandan kan dolaşımına peptidleri salgılar ve

hedef hücreye ulaşır. Parakrin hücreler, peptidleri lokal olarak salgılar ve difüzyon yolu ile interstisyel aralıktan hedef hücreye ulaşır. Nörokrin hücreler ise sinir uçlarından salınarak sinapslara yayılır ve hedef hücreye ulaşır [8].

Besin alımı asit sekresyonu için fizyolojik bir uyarıdır. Asit salınımının üç ayrı fazı bulunmaktadır. Bunlar; sefalik faz, gastrik faz ve intestinal fazdır. Sefalik fazda, yiyeceklerin görüntüsü, kokusu ve tadı, sindirim sıvılarının ağız, mide ve bağırsaklara salgılanmasını uyarır. Bu uyarılar kortikal ve hipotalamik bölgeleri aktive eder ve vagal sinirler aracılığı ile mideye ulaşır. Sefalik faz bir öğüne yanıt olarak üretilen toplam asite sekresyonunun %30'undan fazlasını içermez. Hayvanların sahte beslendiği ve böylece tüketilen gıdanın mideye veya bağırsağa gerçekten girmediği deneyler, sefalik fazın bağırsaktaki salgıların yaklaşık %20'sinden veya daha fazlasından sorumlu olduğunu göstermektedir [14].

Mide salgısının uyarıldığı gastrik fazda, mide lümenine giren yiyecekler organın duvarlarını gerer, böylece lokal enterik sinirleri aktive eder. Bu faz mide boşalmasına kadar devam eder ve total asit sekresyonunun %60'ını oluşturur. Vagal sinirler ile mide duvarına ulaşan ileti ile asetilkolin salgılanır. Asetilkolin pariyetal hücreleri uyararak asit salgılanmasını uyarır. Ayrıca ECL ve G hücrelerini de uyararak histamin ve gastrin salınımını sağlar. Aminoasitler ve küçük peptidler G hücrelerini direk uyararak gastrin salınımını sağlar. Gastrin kan yolu ile pariyetal hücreleri endokrin yolla uyararak asit sekresyonunu artırır. Pariyetal hücreler uyarıldığında tubuloveziküller salgı kanalcıklarının apikal membranı ile birleşir. Bu olay asit sekresyonu ile sonuçlanır. K^+ ve Cl^- bu sayede apikal salgısal kanalcıklara salgılanır ve sitoplazmik tubuloveziküller içinde yer alan $H^+/K^+-ATPaz$ yoluyla ekstraselüler K^+ ile sitozolik H^+ değişimi gerçekleşir. Bu değişim enerji gerektirir. Bu da pariyetal hücrelerde mitokondri yoğunluğunun nedenini açıklamış olur. Gastrin, histamin ve asetilkolin pariyetal hücreyi HCl salgılamak üzere uyarır. Gastrin tip B kolesistokinin (CCK) reseptörlerine, asetilkolin M_3 muskarinik reseptörlere bağlanır. Her ikisi de G proteini yolu ile fosfolipaz C'yi uyarır ve membrana bağlı fosfolipitlerden inositol trifosfat üretiminin artmasına neden olur. İnositol trifosfat hücre içi depolardan Ca^{2+} salınımını sağlar. Böylece protein kinaz aktive olur ve $H^+/K^+-ATPaz$ aktivasyonu gerçekleşir. Histamin ise H_2 reseptörüne bağlanır ne G proteini aracılığıyla adenilat siklazı aktive eder. Bu aktivasyon hücre içi siklik adenosin monofosfatı artırır ve protein kinazları aktive

ederek fosfoproteinlerin artmasına ve H^+/K^+ -ATPaz aktivasyonuna neden olur. Somatostatin membrane reseptörlerine bağlanır. İnhibitör G proteini aracılığıyla adenilat siklazı inhibe eder [7] [8] [14] [15].

İntestinal faz tam olarak anlaşılamamakla birlikte total asit sekresyonunun %10'unu oluşturur. Besinler ince bağırsakta olduğunda, peristaltik motor aktivite onu bağırsağın uzunluğu boyunca ilerletir ve segmentasyon, pankreas enzimleri, safra asitleri ve dökülmüş bağırsak hücrelerini içeren bağırsaktaki sindirim suları ile karışmasını sağlar. Ağızda başlayan makro besinlerin sindirimi, öncelikle enzimlerin etkisiyle ince bağırsakta devam eder [14].

Mide şef hücrelerinden pepsinojen salınımı için de fizyolojik uyarı besin alınmasıdır. Asetilkolin ise bu uyarının önemli mediatörüdür. Pepsinojen asidik ortamda aktif olan pepsin enzimine dönüşür. Mide, besinleri asit ve pepsin ile karıştırarak katı gıdaların sindirimine katkıda bulunur, bu da proteinin bağırsak peptidazları tarafından emilecek veya daha fazla parçalanacak basit peptitlere parçalanmasına yardımcı olur. Parietal hücreler ayrıca terminal ileumda B12 vitamini emiliminde önemli bir kofaktör olan intrinsik faktör salgılar [13].

Gastrik bir diğer hormon olan gastrin salgılayıcı peptit (GRP), G ve D hücre reseptörlerine bağlanır. Böylece gastrin ve somatostatin salınımını uyarır. Ayrıca mukozal kan akımını arttıran bir mediyatördür ve böylece midede koruyucu etki yapar. Leptin ise midede şef hücrelerde sentezlenir. Tokluk sinyal hormonu olarak bilinir. Ghrelin, hipofiz kaynaklı büyüme hormonunun uyarandır. Ghrelin açlık sinyal hormonudur. Ghrelin hormonu arttığında iştah uyarılır ve azaldığında iştah da baskılanır. Mideden salgılanan bir hormon olması nedeni ile mide rezeksiyonları sonrası kilo kaybında etki olduğu düşünülmektedir [7].

Mide hidroklorik asit ve pepsinin otosindirimine karşı mukozal bariyer ile korunmaktadır. Mukozal bariyer için yüzey epitel hücrelerinden salgılanan mukus ve bikarbonat müköz bir jel oluşturur. Hidrojen iyonunun serbestçe hücreler arasına geçişini engelleyen membran ve bağlantılar mevcuttur. Bu engelleri aşan hidrojeni, pariyetal hücreden salınan bikarbonat tamponlar. Mukozal kan akışı da bu korunmaya destek olarak hücresel fonksiyonlar için besin ve oksijen sağlar. Bu korucu mekanizmaların önemli mediyatörleri prostoglandinler, nitrik oksit (NO), intrinsik sinirler ve GRP, kalsitonin gen ilişkili peptit, gastrin ve ısı şok proteinleridir.

Mide proksimalinde motor aktivite yavaş dalgadır, zar potansiyelinde koordineli bir şekilde gastrointestinal kas sistemi boyunca yayılan sürekli, dalgalı bir değişikliktir [16]. Bu dalgalar proksimal gastrik pacemakerlardan kaynaklanır. Bu aktivite sıvı boşalımının en önemli belirleyicisi olan bazal mide içi basıncını belirler. Besin yutulduktan sonra proksimal mide gevşer ve mide içi basınç azalır. Bu gevşeme vazovagal refleks ile ayarlanır. NO, vazoaktif intestinal peptid (VIP), proksimal gevşemenin ana mediyatörleridir. Distal mide katı besinleri parçalar ve katı boşalımın belirleyicisidir. Yavaş dalga, yaklaşık dakikada üç kez distal mideden aşağıya doğru ilerler. Açlık esnasında distal motor aktivite, göç edici motor kompleks ile kontrol edilir. Bu kompleksin fonksiyonu beslenme fazı tamamlandıktan sonra sindirilmemiş besin, mukus ve debrisı beraber ilerletmektir. Dört fazı bulunur. Faz 1, motor inaktivite dönemidir, yüksek amplitüdlü kas kasılması oluşmaz. Faz 2, düzensiz ve yüksek amplitüdlü ancak itici olmayan kasılmaları içerir. Faz 3, düzenli, itici kasılma dönemidir ve kısa sürer. Faz 4 bir geçiş fazıdır. Beslenme göç edici motor kompleksi ortadan kaldırır ve motor aktiviteyi başlatır. Bu aktivitenin nörohormonal başlatıcısı net olmamakla beraber CCK ve vagusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Beslenme sırasında gastrik motilite midenin düzensiz ama devamlı kasılmaları ile seyreder. Distal gastrik kasılmalar ileri ve geri doğru olabilir ve bu da katı bileşenlerin karışması ve parçalanmasını sağlar. Pilor gastrik boşalmada bir düzenleyicidir. Pilor bir koruyucu sfinkterdir ve beslenme fazında kapalıdır. Düşük amplitüdlü antral kasılmalarla aralıklı olarak gevşer, yüksek amplitüdlü kasılmalarda kapalı kalır, böylece geri akıma ve besinlerin daha fazla parçalanmasına yardımcı olur. Duodenumun elektiriksel uyarımı pilorun kasılmasına neden olurken antrumun elektiriksel uyarımı pilorun gevşemesini sağlar. NO, serotonin, VIP, prostaglandin E₁ pilorik gevşemede, histamin, sekretin ve CCK ise pilorik kasılmada rol oynayan mediyatörlerdir [7].

Midede sıvı boşalma daha hızlıdır. Sıvı boşalma proksimal midenin aktivitesi ile ilişkilidir. Yarı boşalma zamanı 12 dakikadır. Sıvı boşalmada distal gastrik midenin de rol oynadığı düşünülmektedir. Katı gastrik boşalma yarı zamanı 2 saatten azdır. Katılar fundusta depolanır ve öğütme için belli oranlarda distal mideye iletilirler [7].

2.4. MİDE KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri tüm dünyada beşinci sıklıkta tanı konulan ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada bulunan malignitedir [17]. İnsidansı cinsiyet ve coğrafi değişkenlik açısından farklılık gösterir. Yeni vakaların %50'sinden fazlasının gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla iki ila üç kat daha fazla görülür. En yüksek ve en düşük riskli popülasyonlar arasında 15-20 kat risk farkı vardır. Yüksek riskli bölgeler Doğu Asya (Çin ve Japonya), Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika iken, düşük riskli bölgeler olarak da Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda sayılabilir. Beş yıllık sağkalım oranı Avrupa ülkelerinde %10 ile %30 arasında değişmektedir. Japonya'da ise bu oran çok daha iyidir. Japonya'da yüksek sağkalım oranı, muhtemelen endoskopik muayenelerin düzenli yapılması ve ardışık erken tümör rezeksiyonu ile erken tanı ile elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Mide kanseri insidans oranları son yıllarda dünyanın birçok yerinde azalmıştır. Japon analizleri bu azalma trendinin özellikle nonkardiya, sporadik, intestinal tip mide kanseri olan genç hastalar için geçerli olduğunu bildirmiştir. Sporadik intestinal mide kanseri tiplerinde azalma gözlenirken diffüz tip mide kanserleri artmaktadır. Proksimal mide kanseri oranı distale göre daha yüksektir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde azalan mide kanseri insidansı, artan hijyen standartları, daha iyi gıda koruması, yüksek miktarda taze meyve ve sebze alımı ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyonu ile açıklanabilir [17] [18].

15 Aralık 2020'de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün bir alt kuruluşu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) küresel kanser yüküne ilişkin en son tahminleri, yani Dünya Kanser İstatistiklerini yayınladı. Bu istatistiklere göre kadın meme kanseri, en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserini geride bırakmıştır. Tahminen 2,3 milyon yeni vaka (%11,7), bunu akciğer (%11,4), kolorektal (%10,0), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri izlemiştir. Akciğer kanseri, tahmini 1,8 milyon ölümle (%18) kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam ederken, bunu kolorektal (%9,4), karaciğer (%8,3), mide (%7,7) ve kadın meme (%6,9) kanserleri izlemiştir [19].

2.4.2. Etiyoloji

Mide kanseri etyolojisinde birçok faktör yer almaktadır. Diyetin mide kanseri etyolojisinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Mide kanseri riskini azaltmada taze meyvelerin ve β karoten, C vitamini, E vitamini ve yapraktan zengin yeşil sebzelerin koruyucu rolü, muhtemelen antioksidan etkileri nedeniyle kuvvetle vurgulanmaktadır. β karoten en önemli risk azaltıcı olarak görülmektedir. Kötü beslenme alışkanlıkları mide kanseri insidansını etkiler. Diyet kalıpları ve yaşam tarzı ile ilgili olarak yapılan araştırmalar, hızlı yemek yemenin, sıcak yemek yemenin, yemek pişirmek için yağ kullanma sıklığının, yüksek glisemik indeksli diyetlerin, yüksek miktarda kızartılmış gıdaların ve yüksek sıcaklıkta tuzlanmış ve kavrulmuş gıda tüketiminin, hayvansal ürün temelli diyet kalıplarının ve yeme zamanının mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte, araştırmalar, etkili çiğneme ve yavaş yeme gibi doğru yeme davranışlarının mide kanseri üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir. Etkisiz ve hızlı çiğneme ve acele yemek yeme, mide ve sindirim sistemi işlevi üzerinde olumsuz etkileri olan stres ile ilişkilidir [20]. Taze sebze ve meyvelerin ve antioksidanların faydalı etkileri nonkardiya mide kanserlerinde koruyucu etki göstermektedir [20]. Bir araştırma, taze meyve ve sebzelerin, özellikle soğan, sarımsak ve pırasa gibi sarımsak ailelerinin alımının artmasının, özellikle nonkardiya intestinal tip mide kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [21].

Diyetle yüksek tuz alımı ve nitratlı gıda tüketimi mide kanseri için risk faktörleridir. Nitratlı besin tüketiminin genellikle nonkardiya mide kanserinde riski arttırdığı gösterilmiştir. Kızartılmış hayvan etleri, tuzlanmış ve tütsülenmiş yiyeceklerin de mide kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Gıda kanserojenleri mide epitel hücreleri ile etkileşime girebilir ve genlerde ve bunların ekspresyonunda değişikliklere neden olabilir [22].

Sigara mide kanseri gelişiminde tüm tipler için risk faktörü olarak görülmektedir. Araştırmalar, sigara içenlerin, mide kanseri riskinde yaklaşık %80'lik bir artış gösterdiğini bildirmektedir. Alkol tüketimi de bazı çalışmalarda risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu durum fazla alkol tüketiminin mide mukozasının tahrip olmasına ve sonuç olarak kanserojenleri geçirgen hale getirmesine, hücresel metabolizmayı değiştirmesine veya hücre proliferasyonunu uyarmasına neden olabilmesi ile açıklanmıştır. Yeni kanıtlar, düzenli ve günlük yüksek miktarda alkol tüketiminin (60

g/gün) mide kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmesi gerektiğini göstermiştir. Bazı çalışmalar düşük alkol tüketiminin, alkol kullanmayanlara göre mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu bile gösterilmiştir [23]. Alkolün rolü, tüketilen miktara ve diğer risk faktörleri ile ilişkisine bağlı olarak mide kanseri insidansında değişiklik göstermektedir [17] [18] [19].

Helicobacter pylori, gram negatif bir bakteridir. 1994 yılından beri WHO tarafından mide kanseri gelişiminde sınıf I kanserojen olarak kabul edilmektedir [22]. 1982'de *H. pylori* ve gastrit arasındaki ilişki keşfedildi [24]. *H. pylori*, gastrointestinal yakınmaların en sık nedenlerindendir ve toplumda sık görülür. Genel popülasyonda, *H. pylori* enfeksiyonu %60'lara ulaşır, mide kanseri tanısı alan hastalarda ise bu oran %80'lere kadar ulaşır. *H. pylori* nonkardiya hem intestinal hem diffüz tip mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle 40 yaşın altındaki hastalarda mide kanseri ile ilişkisi daha sıktır [18]. *H. pylori*'nin kanser gelişimine neden olmasında kronik inflamasyonun yol açtığı oksidatif stres, bakteriyel virülans faktörleri, konakçıya bağlı intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin bir bütün olarak tetiklediği epigenetik ve genetik mekanizmalar etkilidir [25].

Epstein-Barr virüsü (EBV) bir insan herpes virüsüdür. Mide kanseri gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Mide kanserlerinin yaklaşık %10'unun EBV-pozitif olduğu tanımlanmıştır. EBV genomu tümör hücrelerinde bulunur ve tek bir enfekte hücrenin proliferasyonu kanser oluşumu gerçekleştiği öne sürülür. EBV ilişkili mide kanserleri erkeklerde daha sıktır. Bölgesel olarak kardiya tümörlerinde sık görülür. Lenf nodu metastazı oranı daha azdır ve daha iyi prognozla seyreder [17] [18] [26].

Aile öyküsü önemli risk faktörlerindendir. Bununla birlikte, mide kanserleri çoğunlukla sporadiktir, yaklaşık %10'u aileseldir. Herediter mide kanserleri mendel kalıtım modeline sahiptir ve tüm mide karsinomlarının %3'ünden azını kapsar. Herediter mide karsinomlarının en çok bilineni herediter diffüz mide kanseri (HDGC)'dir. Olguların %30-50'sinde E-cadherin (CDH-1) mutasyonu bulunur. Aile öyküsü olan hastalarda mide kanseri riski, olmayan bireylere göre yaklaşık üç kat daha fazladır [22].

Diğer ailesel sendromlar arasında Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis, familial adenomatöz polipozis sayılabilir. Ayrıca BRCA1 ve 2 mutasyonu saptanan olgularda da artmış mide kanseri riski bildirilmiştir [26].

A kan grubu olanlarda mide kanseri sıklığı daha fazladır [8].

Pernisiyöz anemi de mide kanseri gelişme riskini artırır. Pernisiyöz anemi de patoloji otoimmün kronik atrofik gastrittir. Pariyetal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı otoantikorlar gelişir ve buna bağlı aklorhidri ve hipergastrinemi meydana gelir [8].

Mide polipleri mide kanseri riski taşıyabilir. İnflamatuvar ve hamartamatöz poliplerin genellikle malignleşme potansiyeli yoktur. Fundik gland polipleri genellikle uzun dönem proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda görülür. Normalde premalign kabul edilmez ancak familial adenomatöz polipozis bulunan hastalarda displazi gelişmesi ile ilişkilendirilir. Hiperplastik polipler kronik inflamasyon zemininde gelişir ve özellikle 2 cm'den büyük polipler displazi veya karsinoma insitu barındırabilir [8].

Atrofik gastrit özellikle mide kanseri intestinal alt tipi için en sık görülen öncülü olarak bilinmektedir. H. pylori'nin atrofik gastrit patogeneğinde olduğu düşünülmektedir. Yine intestinal metaplazi de H. pylori ile ilişkilendirilmiştir ve eradikasyonunun intestinal metaplazide azalmaya ve atrofik gastritte iyileşmeye yol açtığı bilinmektedir. Gastrik karsinom sıklıkla intestinal metaplazi bölgesinde ortaya çıkmaktadır [8].

2.4.3. Patogeneze

Mide kanseri hücrelerinin kökeni araştırılmaya devam etmektedir. Çoğu mide kanseri kronik atrofik gastrit zemininde intestinal metaplazi sonrası gelişir. İntestinal metaplazi sonrası displazi, in situ karsinom ve karsinoma ilerler.

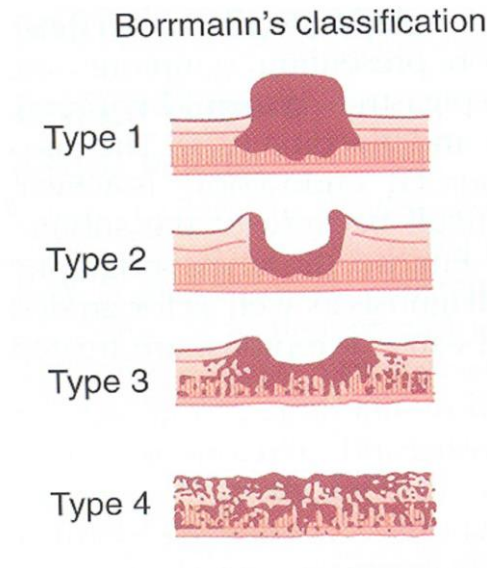
Mide kanseri için çeşitli patolojik sınıflamalar yapılmıştır. Bunlardan biri olan Borrmann sınıflaması ileri evre mide kanserini lezyonun makroskopik görünümüne göre 4 tipe ayırır [9].

Borrmann Tip 1: Ülserasyon içermeyen geniş tabanlı, polipoid bir lezyon

Borrmann Tip 2: Fungiform lezyon

Borrmann Tip 3: Ülsere lezyon

Borrmann Tip 4: İnfiltratif lezyon



Şekil 8: Borrmann'ın gastrik kanser sınıflaması [9]

Mikroskopik olarak mide tümörlerinin %95'i adenokarsinomdur. Lauren sınıflaması mide adenokarsinomlarını histolojiye dayanarak intestinal ve diffüz tip olarak 2'ye ayırmıştır. Mide tümörlerinin % 53'ü intestinal tip, % 33'ü diffüz tip, % 14'ü de sınıflandırılmayan tip olarak bulunmuştur. Bu adenokarsinomlar farklı patolojiye, patogeneze ve prognoza sahiptirler [8] [26].

İntestinal tip: Genellikle intestinal tipte lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltrate eden kitle oluştururlar. Intestinal tip sıklıkla H. pylori ile kronik enfeksiyonun bir sonucu olarak kronik inflamasyonla yani atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Erkeklerle daha siktir, yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Gland formasyonu gösterir. Metastatik yayılımları ise hematojen yolla olur [9] [27].

Diffüz tip: Gland formasyonuna sahip değildir. Az diferansiye, taşlı yüzük hücrelidir. Diffüz tipte yayılım genellikle transmural yayılım ile lenfatik invazyon şeklindedir. Diffüz form daha önceki gastritten köken almaz. Kadınlarda daha sık görülür ve daha genç yaş grubunu etkiler. Ayrıca A kan grubu olanlarda ve ailesel olgularla ilişkili olup genetik etyolojiyi düşündürmektedir. CDH-1 mutasyonu diffüz tipte ailesel mide kanseri olgularında görülür. Mide kanseri CDH-1 mutasyonunun bir sonucu olduğunda, inflamasyon karakteristik olarak yoktur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür [9] [27].

Dünya sağlık örgütü, mide kanserlerini morfolojik olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre mide kanserleri 5 gruba ayrılmış ve bunlar içerisindeki adenokarsinomlarda büyüme paternine göre 4 gruba ayrılmıştır [9] [28].

1. Adenokarsinom

- Papiller adenokarsinom
- Tubuler adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Zayıf kohesif-taşlı yüzük hücreli karsinom

2. Adenoskuamöz karsinom

3. Skuamöz hücreli karsinom

4. İndiferansiye karsinom

5. Sınıflandırılmayan

Dünya sağlık örgütü sınıflandırmasını takiben, en yaygın mide kanseri alt tipi tübüler adenokarsinom, ardından papiller ve müsinöz tiplerdir. Taşlı yüzük hücreli karsinom, mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu kapsar ve tümörün %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücrelerinin ortaya çıkmasıyla tanımlanır [22].

Mide kanseri ile ilişkili olarak yapılan genom çalışmalarında prostat stem cell antijen (PSCA), musin 1 cell surface-associated gen (MUC-1) gibi bazı tek nükleotid polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bu polimorfizmlerin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir [29].

İntestinal tip ve diffüz tip mide kanserlerinde, onkogen ve tümör süpresör genleri içeren farklı yollar olduğu düşünülmektedir. Özellikle sporadik intestinal tipte CDH-1 ve APC'ye bağlanan bir protein olan β catenin mutasyonu, BRCA 2 mutasyonu, p53, MET (önceleri c-met), ERBB2 (cerbB2) onkogenleri, mikrosatellit instabilite ve TGF- β II, BAX, IGFR II ve CDKN2A (p16/INK4a) gibi bazı genlerde hipermetilasyon tanımlanmıştır. H. pylori ilişkili olarak COX2 yeniden düzenlenmesi ve apoptoz ilişkili genlerde değişiklik görülebilir [30].

2.4.3.1. Erken Evre Karsinom

Erken mide kanseri, lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlı tümör olarak tarif edilmiştir [31]. Sadece mukozaya sınırlı şekli, intramukozal karsinom olarak bilinir ve in-situ karsinom ile karışabilir. Erken karsinomun %50'si tubuler ve %30'u papiller tiptir. Daha nadir olarak taşlı yüzük hücreli, indiferansiye ve müsinöz karsinom da görülebilir [32]. Erken mide kanseri bulunan hastaların %10'unda lenf nodu tutulumu bulunur. Erken mide kanserinin 3 patolojik tipi bulunur. (Şekil 9)

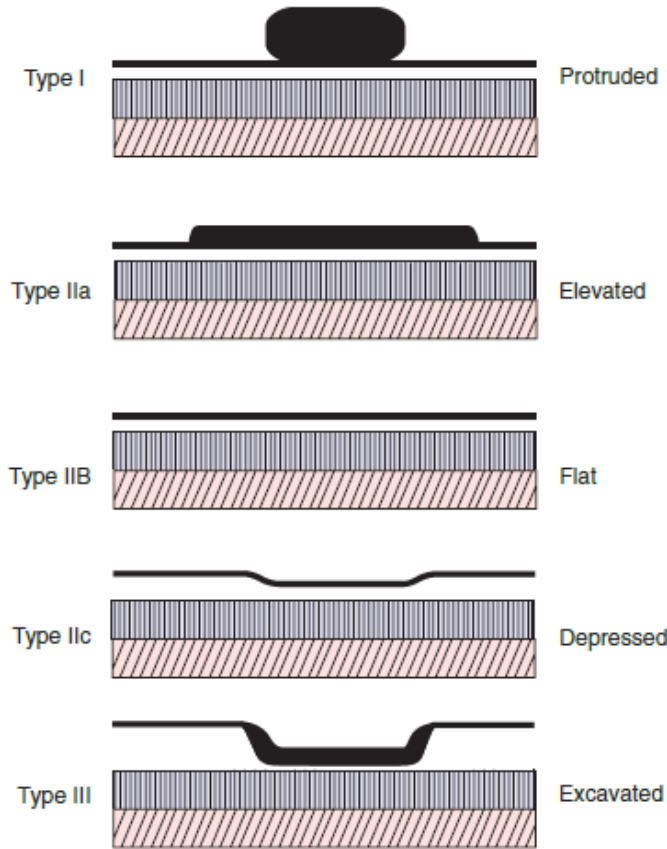
Tip 0-I: protrude, polipoid tümörler

Tip 0-IIa: Kısmen eleve

Tip 0-IIb: Yüksekliği veya basıklığı olmayan tümörler-düz

Tip 0-IIc: Kısmen basık tümörler

Tip 0-III: Çökük, derin basıklığı olan tümörler



Şekil 9: Erken mide kanserinin patolojik tipleri [8]

2.4.4. Klinik Özellikleri

Mide kanserlerinde hastalığın erken dönemleri genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle tanı anında hastalık genelde ileri evre olur. Erken dönemde hastalarda en sık epigastrik rahatsızlık ve hazımsızlık görülür. Bu şikayetler genelde gastrit ve peptik ülser ile karıştırılır. Anoreksi, dispeptik yakınmalar, kilo kaybı, karın ağrsı tanı anındaki en sık semptomlardır. Gastroözofageal bileşke veya proksimal mide tümörü olan hastalarda ise yutma güçlüğü bir semptom olarak bulunabilir. Hastalar ayrıca bulantı, kusma, erken doyma, kanlı kusma, melena gibi şikayetler ile de hastaneye başvurabilirler [9].

Fizik muayene tanı için en önemli basamaklardan biridir. Bulgular genellikle ileri evrede ortaya çıkar. Hastalara dikkatli bir boyun, göğüs, abdomen, rektal ve pelvik muayene yapılmalıdır. Palpabl supraklaviküler lenf nodu (Virchow), palpabl periumblikal lenf nodu (Sister Mary Joseph), rektal muayenede palpe edilebilen peritoneal metastazlar (Blumer's shelf), palpabl over kitlesi (Krukenberg) ve palpabl abdominal kitle görülebilir. Metastaz varlığında sarılık, assit, hepatomegali ve kaşeksi gelişebilir [9].

2.4.5. Tanısal Değerlendirme

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), mide kanseri olduğundan şüphelenilen hastaların klinik değerlendirmesi ve evrelemesi için kılavuzlar geliştirmiştir. Önerilen ilk değerlendirme, tam bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar çalışmalarını içerir. Rutin laboratuvar çalışmalarına ek olarak, tanı anında bir karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi çalışılabilir. CEA, mide karsinomalı hastaların yalnızca yaklaşık %30'unda yükselebilir, ancak yükseldiğinde tedaviye yanıt için takip etmek ve nüksü izlemek için yararlı bir belirteçtir.

Mide kanserinin ilk değerlendirmesi esas olarak tanı için görüntüleme ve patolojik incelemeleri içerir. Şüpheli vakaların tanısında en sensitive ve spesifik yöntem endoskopidir. Endoskopi tümörün direk görülebilmesi ve biyopsi alınmasını sağlar. Ancak hastalın evrelemesi ve sonraki takipleri için ek yöntemler gerekmektedir. Göğüs, karın ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT), tedavi öncesi klinik evreleme için birincil tanı yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması, sırasıyla karaciğer, peritoneal ve sistemik metastazların

teşhisi için BT'ye alternatiftir. Görüntülemeler, hastalığın klinik evre değerlendirmesini ve sınıflandırmasını (cTNM) desteklemek için gözlemleri açıkça tanımlamalıdır. Histopatolojik inceleme mide kanseri teşhisi için altın standarttır ve tedaviye başlamanın temel ön koşuludur. Postoperatif histopatolojik evreleme (pTNM) ve tanı, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini öngörmek ve planlamak için tümörün eksiksiz bir değerlendirmesi için bilgi sağlar [33].

Mide kanseri tanısında üst gastrointestinal endoskopi altın standarttır. Bu teknik, yüksek tespit oranı nedeniyle Japonya, Kore, Venezuela ve diğer yüksek riskli bölgelerde mide kanseri taraması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda geliştirilen narrow-band imaging (NBI), kromoendoskopi, endositoskopi gibi yeni tekniklerle erken evre mide kanseri tanısında endoskopinin önemi girerek artmaktadır [29]. Endoskopi sırasında mide kanseri için tipik lezyonlardan multiple biyopsiler alınmalıdır. En az 6 alandan biyopsi önerilir. Gastrik ülseri olan hastaların patolojileri benign bile gelse endoskopi 6 haftalık uygun tedaviyi takiben tekrarlanmalı ve ülseratif lezyon iyileşene kadar aralıklı biyopsiler sürdürülmelidir. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi ile hastalara %90 oranında tanı konulabilmektedir [34].

Endoskopik ultrasonografi (EUS), tümör derinliğini ve lenfadenopatiji daha iyi değerlendirmek için kullanılabilir. EUS eşliğinde komşu lenf düğümlerinin ince iğne aspirasyonu da yapılabilir [34]. Bazı çalışmalar EUS'un erken evre mide kanserinde mukozal ve submukozal katmanlarının invazyon derinliğini belirlemek için kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Buna karşılık, başka çalışmalar, EUS'nin doğruluğunun konvansiyonel endoskopiden daha üstün kabul edilemeyeceğini ve erken evre mide kanserinin mukozal ve submukozal aşamalarını değerlendirmek için doğruluk aralığının %70-76 arasında olduğunu bildirmiştir [35]. EUS ile erken evre mide kanserleri için mukozada sınırlı lezyonlarda endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), submukozada sınırlı lezyonlar için endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yapılarak tedavi sağlanabilir [36].

Göğüs, karın ve pelvik BT taramaları, yeni teşhis edilmiş mide kanserli hastaların genel evrelemesinde erken dönemde önerilir. Bu, solid organ metastazlarının, malign asitlerin veya muhtemelen büyük peritoneal metastazların erken tanımlanmasına izin verir. Ancak BT, erken evre mide kanserleri ve <5 mm peritoneal metastazlar ve

karaciğer metastazlarını göstermede yetersiz olabilir. EUS'un kesitsel BT görüntülemeye eklenmesi, hem T hem de N sınıflandırmasının doğruluğunu artırır [37].

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında sonuçlar EUS'un preoperatif T1 ve N evrelemesinde BT'den üstün olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, BT'nin duyarlılığı, N2 ve N3 evreleme için EUS'dan önemli ölçüde daha yüksekti. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) kanser evreleme kılavuzunun tanıtılmasından bu yana, “Klinik evre” değerlendirmesi için EUS kullanımı şiddetle tavsiye edilmektedir. 2 teknik arasındaki N aşamasını karşılaştırırken, BT taramasının ileri aşamalar için daha verimli olduğu kanıtlandı. EUS, lenf nodlarının varlığını tahmin etmede %84'lük bir duyarlılıkla daha güvenilir bulundu, BT ise %75'lik bir duyarlılık gösterdi. Ancak, N evresini ayırırken duyarlılık giderek azalırken, N3 evresine ulaşıldığında özgüllük arttı. Bu nedenle, ileri aşamalarda her iki tanı prosedürü de gerekli olabilir. Sonuç olarak her ne kadar EUS invaze nodüllerin varlığını ayırt etmeye yardımcı olsa da, N evreleri her iki yöntemle de dikkatle değerlendirilmelidir [38].

Pozitron emisyon tomografisinin kullanılması, lokal olarak ilerlemiş (T3, T4 veya nod pozitif) hastalarda gizli metastazların saptanmasını sağlayabilir ve evreleme çalışmasının bir parçası olarak kabul edilebilir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Küratif tedavi sonrası takiplerde tümör belirteçleri yükselen hastalarda okült metastazların saptanarak tedavi planlanması için yararlı olduğu gösterilmiştir [37].

Evreleme laparoskopisi de yeni teşhis edilen mide adenokarsinomu olan hastaların ilk değerlendirmesi ve evrelemesinin kritik bir parçasıdır. Evleme laparoskopisinde amaçlar; BT görüntülemeye sıklıkla gözden kaçan küçük (<5 mm) peritoneal metastazları belirlemek ve mikroskobik peritoneal metastatik hastalığı tanımlamak için sitoloji için periton yıkamaları elde etmektir. Evreleme laparoskopisi için zamanlama, planlı bir kesin rezeksiyondan hemen önce değil, bu prosedürü hastanın ilk evreleme çalışmasının bir parçası olarak ayaktan ayrı olarak gerçekleştirmektir. Amaç metastatik periton hastalığını belirlemektir, bu nedenle nodal biyopsi rutin olarak yapılmaz. Mide kanserli hastalarda uygulanan rutin laparoskopi, hastaların %21'inde radyografik olarak gizli makroskopik peritoneal metastazlar, hastaların başka bir %13'ünde lavaj numunelerinde pozitif sitoloji ve hastaların başka bir %6'sında beklenmedik klinik olarak anlamlı bulgular tanımlamıştır. Mikroskobik

olarak pozitif peritoneal sitoloji bulguları olan hastalar, makroskopik viseral veya peritoneal hastalığı olan hastalarınkine benzer bir prognoza sahiptir. Neoadjuvan tedaviden sonra lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda planlı rezeksiyon öncesinde tekrar diagnostik laparoskopi de düşünülebilir ve hastaların küçük bir kısmında radyografik olarak gizli metastatik hastalığı tanımlayabilir [37].

2.4.6. Evreleme

Tümör (T), lenf düğümü (N) ve metastaz (M) sınıflandırmasına dayanan AJCC evreleme kılavuzları, mide adenokarsinomunu evrelemek için en sık kullanılan sistemdir. Daha ayrıntılı olarak hazırlanmış olan Japon evreleme sistemi anatomik lokalizasyona özellikle de lenf nodu tutulum bölgelerine dayanmaktadır. Japon sınıflandırması, lezyonların ameliyat öncesi makroskopik görünümü ve dahil olan nodal istasyonların belirlenmesi ile ilgili daha ayrıntılı olarak AJCC TNM sistemi ile uyumludur [37] [39].

2.4.6.1. American Joint Committee on Cancer Evreleme Sistemi

Evreleme sistemi klasik tümör (T), düğüm (N) ve metastaz (M) sınıflandırmasına dayanır. Güncellenmiş sekizinci baskı, klinik, patolojik ve postneoadjuvan tedavi aşama gruplamalarını tanımlar. Sistem, hastaları genel sağkalımlarına göre sınıflandırmak için tasarlanmıştır [40] [37]. (Tablo 2)

T evresi: Kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

N evresi: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominallenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

M evresi: Uzak organ metastazını değerlendirir.

Tablo 2: Mide kanserinde TNM sınıflaması [40]

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok.
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukoza invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör, viseral peritona veya komşu yapılara invazyon olmadan subserozal bağ dokusuna nüfuz eder. T3 tümörleri ayrıca bu yapıları kaplayan visseral periton perforasyonu olmaksızın gastrokolik veya gastrohepatik bağlara veya büyük ve küçük omentuma uzananları da içerir.
T4	Tümör seroza (visseral periton) veya komşu yapılara invaze
T4a	Tümör serozaya (visseral periton) invaze
T4b	Tümör komşu organ ve yapılara invaze
Lenf nodu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ila 2 bölgesel lenf düğümünde metastaz
N2	3 ila 6 bölgesel lenf düğümünde metastaz
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3: Mide kanserinde evreleme [40]

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 veya N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre 3C	T4b	N2 veya N3	M0
	T4a	N3	
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Mide kanserinde lenf nodlarının değerlendirilmesi ve lenf nodu rezeksiyonunun kapsamı halen tartışılmaktadır. AJCC evreleme kılavuzları, doğru evreleme için gereken lenf nodu diseksiyonunun kapsamı konusunda hiçbir tavsiyede bulunmamakta, sadece en az 16 bölgesel lenf nodunun çıkarılmasını ve patolojik olarak değerlendirilmesini önermektedir [37].

Bölgesel olmayan lenf nodu gruplarına metastazlar (retropankreatik, para-aortik, portal, retroperitoneal veya mezenterik gruplar) uzak metastaz (M1) olarak kabul edilir. Makroskopik periton hastalığına ek olarak, mikroskopik olarak pozitif periton sitolojisi, M1 hastalığı olarak kabul edilir [37].

2.4.6.2. Japon Evreleme Sistemi

Japon Mide Kanseri Sınıflandırmasının ilk versiyonu 1962 yılında yayınlandı. O zamandan beri sık sık modifikasyona uğradı. Japon sınıflandırması sadece patolojik evrelemeyi tanımlamaz. Preoperatif evrelemenin tüm yönlerini, intraoperatif bulguları, rezeke edilen örneklerin nasıl ele alınacağını tanımlar. Bunun yanında tedavinin patoloji üzerindeki etkisinin kurallarını ve ayrıntılı histolojik sınıflandırmaları da tanımlar. Ayrıca evreye özel tedavi stratejilerinin mevcut fikir birliğini özetleyen bir dizi Japon Mide Kanseri Tedavi Rehberi bulunmaktadır. Japon sınıflandırmasının en büyük avantajı, her vakada Japon cerrahlar tarafından kullanılan standart bir format oluşturan spesifik tümör durumunun tanımının standardizasyonudur. Dezavantajları, daha geniş kabulünü sınırlayan karmaşıklığını ve sonuçları tarihsel literatürle karşılaştırmayı zorlaştıran sık güncellemeleri içerir. Patolojik evreleme ve gruplandırma şimdi esasen güncel versiyondaki AJCC'ninkilerle aynıdır. N evresi daha önce ilgili lenf düğümlerinin istasyonların konumu ile tanımlanıyordu, ancak şimdi AJCC sözleşmesine göre ilgili lenf düğümlerinin sayısı ile tanımlanıyor [37] [31].

2.4.7. Yayılım

Mide kanserleri direk yayılım, peritoneal yayılım, hematojen ve lenfatik yayılım olmak üzere dört şekilde yayılım gösterirler.

1. Direkt yayılım : Tümörler vertikal ve horizontal olarak yayılım gösterirler. Vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım görülür. Mukozadan başlayan kanser önce submukozayı invaze eder, ardından muskuler ve subserozal tabaka invazyonu olur. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğundan yüzeysel mukoza normal görünümde izlenebilir. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir [41].

2. Peritoneal yayılım : Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sık görülür. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir.

Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır [41] [42].

3. Hematojen yayılım: Uzak organ metastazları hematojen yolla olur. Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılma eğilimindedirler. Ayrıca akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusu metastaz yapabilirler [28].

4. Lenfatik yayılım: Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm 'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar. Lenfatik yayılımı morfolojik açıdan iki alt gruba ayıran bir çalışmada, lenf bezlerinde emboli tarzında tümör mevcut ancak lenf yollarında kanser hücresi yok ise embolik tip, lenfatik kapillerlerde tümör hücresi mevcut ve lenf bezi çevresindeki yağ dokunun interstisyel alanlarında tümöral yayılım mevcutsa infiltratif tip olarak adlandırılmıştır. Embolik tip yayılım intestinal tip mide kanserinde, infiltratif tip ise diffüz tip mide kanserinde daha sık görülmektedir [43].

2.4.8. Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi

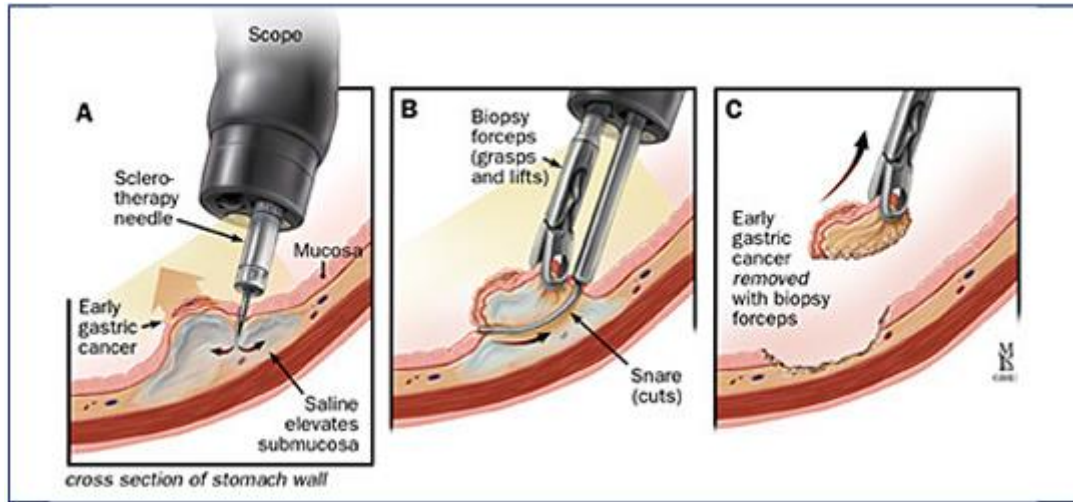
Cerrahi rezeksiyon mide kanseri için tek küratif tedavidir. Preoperatif evreleme ile hastalığın yaygınlığını gösterilmeli, hastanın prognozu belirlenmeli ve tedavi buna uygun olarak planlanmalıdır. Ameliyat tipi daha sonra tümör derinliğine, büyüme modeline ve tümörün konumuna bağlıdır. Mukozaya sınırlı erken mide kanseri endoskopik olarak EMR ile tedavi edilebilir. Diğer tüm cerrahi rezeksiyonlar, mikroskobik olarak negatif cerrahi sınırlar ve risk altındaki lenf nodu gruplarının temizlenmesi amacıyla tümörün konumuna ve potansiyel lenf nodu metastazlarına dayanır [37].

2.4.8.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

Mukozaya sınırlı (T1a lezyonları) mide adenokarsinomu, %0 ila %5 arasında çok düşük bir lenf nodu metastaz oranına sahiptir. Bu nedenle, bu lezyonların tam

rezeksiyonu endoskopik bir yaklaşımla minimal komorbiditelerle kabul edilebilir lokal hastalık kontrolü sağlanabilir. EMR, Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği (JGES) ve Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JGCA) tarafından önerilen çok iyi tanımlanmış endikasyonlara sahiptir. EMR için “mutlak” endikasyon, invazyon derinliği klinik olarak T1a olarak teşhis edilen ve çapı ≤ 2 cm olan, ülseratif bulguları olmayan iyi diferansiye lezyonlardır. Genişletilmiş endikasyonlar arasında, çapı 2 cm'den büyük, ülser olmayan, iyi diferansiye lezyonlar, 2 cm'den küçük, ülseratif bulgusu olan, iyi diferansiye lezyonlar ve çapı 2 cm'den küçük, undiferansiye, ülser olmayan T1a lezyonlar bulunur.

Endoskopik mukozal rezeksiyonda lezyon, çevreleyen mukoza ile birlikte, submukozal salin enjeksiyonu (normo veya hipertonic) ile kaldırılır ve snare kullanılarak çıkarılır (Şekil 10).



Şekil 10: Endoskopik mukozal rezeksiyon şematik görünüm [44]

Endoskopik mukozal rezeksiyon, mukoza ile sınırlı, boyutu 2 cm'den küçük, ülserasyonu olmayan, iyi farklılaşmış tümörlerin kriterlerini karşılayan lezyonlar için yapıldığında, sağkalım sonuçları mükemmeldir. 5 yıllık genel sağkalım %95 oranında operatif rezeksiyona benzer. Lokal nüks oranları daha yüksektir, EMR için yaklaşık %6 olan lokal nüks oranı operatif rezeksiyonda %1 olarak bilinmektedir. Ancak bu nükslerin çoğu tekrar EMR ile yönetilebilir [37] [39].

2.4.8.2. Endoskopik Submukozal Diseksiyon

Endoskopik submukozal diseksiyon için endikasyonlar yine JGES ve JGCA tarafından yayınlanmıştır. Mutlak endikasyonları; ülseratif olmayan diferansiye tipte invazyon derinliğinin klinik olarak T1a tanısı konmuş ve çapı > 2 cm olan lezyonlar ve ülseratif bulgusu olan diferansiye tip invazyon derinliğinin klinik olarak T1a tanısı konulmuş ve çapı ≤ 3 cm olan lezyonlardır. Genişletilmiş endikasyonları ise ülseratif olmayan undiferansiye tip, invazyon derinliğinin klinik olarak T1a olarak teşhis edildiği ve çapın ≤ 2 cm olduğu bulgulardır. Bu kategorideki lezyonlar, uzun vadeli sonuç için yeterli kanıt olmaması nedeniyle şu anda mutlak endikasyondan hariç tutulmuştur.

Endoskopik submukozal diseksiyonda lezyonu çevreleyen mukoza, yüksek frekanslı bir elektrikli bıçak kullanılarak çevresel olarak kesilir ve submukozal tabaka uygun kas tabakasından diseke edilir [39].

Yapılan bir metaanaliz sonuçları göstermiştir ki; ESD, en blok rezeksiyon, tam rezeksiyon, küratif rezeksiyon ve daha düşük lokal nüks açısından EMR'den üstündür, ancak perforasyon riskini artırır ve operasyon süresini uzatır [45].

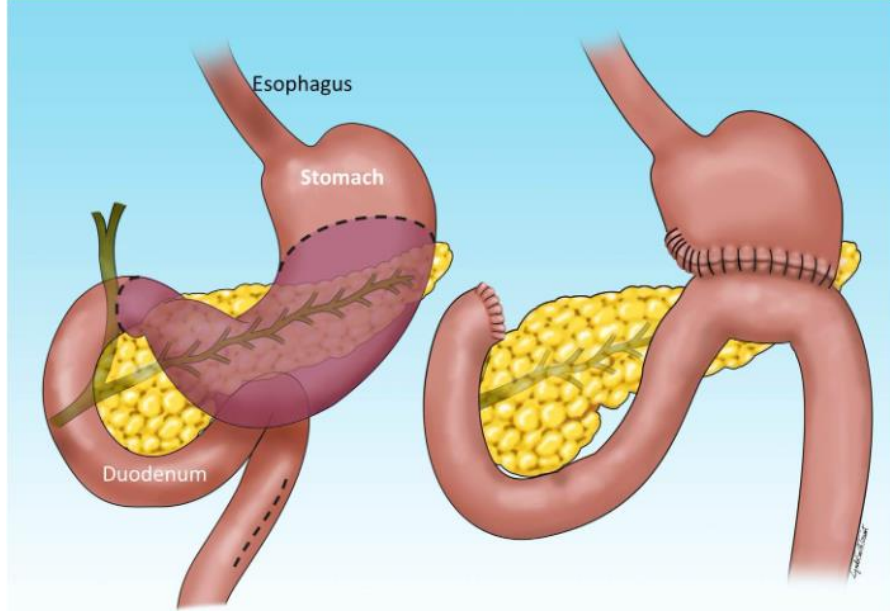
2.4.8.3. Cerrahi Rezeksiyonun Kapsamı

Tüm tümöral lezyonun rezeksiyonu ile negatif mikroskopik cerrahi sınır varlığının sağ kalım üzerine açıkça etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle küratif amaçlı gastrektomide rezeksiyon hattı belirlenirken yeterli rezeksiyon sınırı sağlanmalıdır. T2 veya daha ileri evre Borrmann I-II mide kanserleri için yeterli bir rezeksiyon marjı mesafesi için ≥ 3 cm ve Borrmann III-IV için ≥ 5 cm sınır önerilir. Bu kurallar sağlanamadığında, frozen section ile proksimal rezeksiyon sınırının incelenmesi tavsiye edilir. Özofagus ve piloru invaze eden tümörler için rezeksiyon sınırı > 5 cm olmak zorunda değildir, ancak R0(tüm gross hastalığın rezeksiyonu ile birlikte mikroskopik negatif marjin) rezeksiyon sağlamak için rezeksiyon hattının frozen incelemesi tercih edilir. T1 tümörler için 2 cm rezeksiyon marjı elde edilmelidir. Tümör sınırının net olmadığı ve rezeksiyon hattına karar vermede güçlüklerin beklendiği durumlarda, biyopsi sonuçlarına göre tümör sınırının klipslerle ameliyat öncesi endoskopik olarak işaretlenmesi önerilir [39] [46].

Mide kanseri ameliyatı, çıkarılacak mide hacminin sırasına göre aşağıdaki gibi tanımlanır.

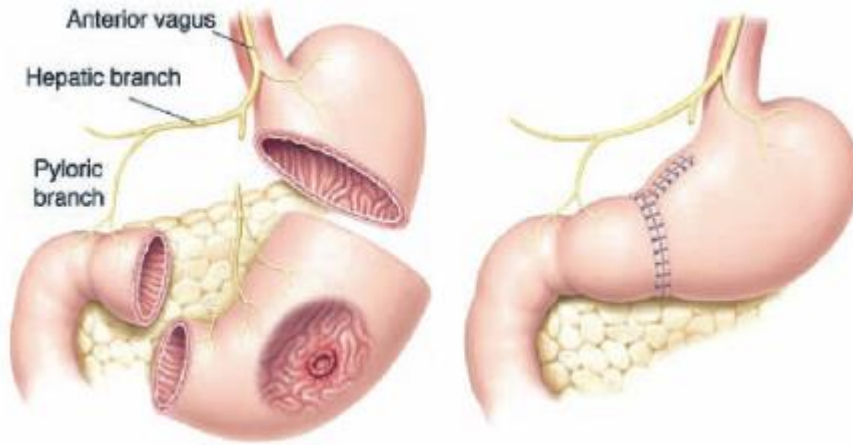
Total gastrektomi: Kardiya ve pilor dahil midenin total rezeksiyonu.

Distal gastrektomi: Pilor dahil mide rezeksiyonu. Kardiya korunur. Standart gastrektomide midenin üçte ikisi çıkarılır (Şekil 11).



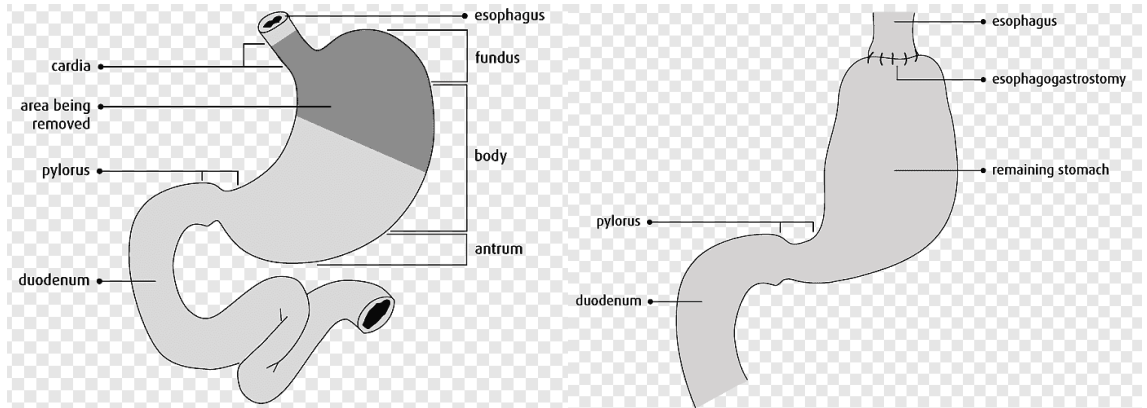
Şekil 11: Distal gastrektomi [47]

Pilor koruyucu gastrektomi: Midenin üst üçte birlik kısmını ve piloru antrumun bir kısmı ile birlikte koruyan mide rezeksiyonu (Şekil 12).



Şekil 12: Pilor koruyucu gastrektomi [48]

Proksimal gastrektomi: Kardiya (özofagogastrik bileşke) içeren mide rezeksiyonu. Pilor korunur (Şekil 13).



Şekil 13: Proksimal gastrektomi [49]

Segmental gastrektomi: Kardiya ve piloru koruyarak midenin çevresel rezeksiyonu.

Lokal rezeksiyon: Midenin çevresel olmayan rezeksiyonu.

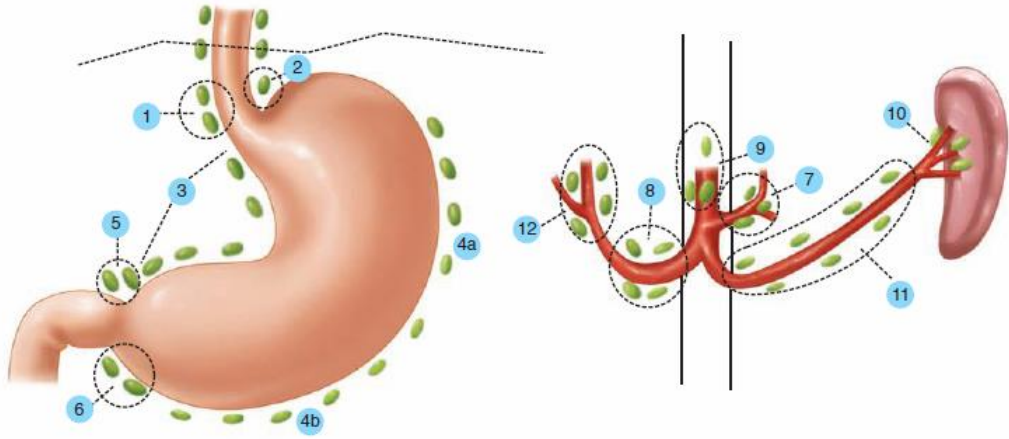
Rezeksiyonel olmayan cerrahi: Bypass cerrahisi, gastrostomi, jejunostomi.

Gastrektomi seçiminde klinik olarak nod pozitif (cN+) veya T2-T4a tümörler için standart cerrahi prosedür ya total ya da distal gastrektomidir. Tatmin edici bir proksimal rezeksiyon sınırı elde edilebildiğinde distal gastrektomi seçilir. Proksimal rezeksiyon marjı elde edilemediğinde total gastrektomi seçilir. Tümörün pankreatik invazyonu proksimal rezeksiyon marjı elde edilebilse dahi, tümörün yerleşiminden bağımsız olarak total gastrektomi gerektirir. Primer tümör distal gastrektomi ile çıkarılabilse bile, büyük kurvatür boyunca yerleşmiş ve no 4sb (sol gastroepiploik) lenf nodlarına metastaz yapmış tümörler için total gastrektomi ile birlikte splenektomi önerilir [39].

Klinik T1N0 tümörler için, tümör yerleşimine göre pilor koruyucu gastrektomi veya proksimal gastrektomi düşünülebilir. Pilor koruyucu gastrektomi midenin orta kısmındaki tümörler için, distal tümör sınırı pilorun en az 4 cm proksimalinde ise uygulanabilir. Proksimal gastrektomi ise distal midenin yarısından fazlasının korunabildiği proksimal tümörler için uygulanabilir [39].

2.4.8.4. Lenf Nodu Diseksiyonunun Kapsamı

Lenfadenektominin kapsamı, son yıllarda mide kanseri tedavisinde çok tartışılan bir konu olmuştur. The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer (JRS GC), mide kanseri için, lenf nodu diseksiyonunu standartize etmiştir. Lenf nodu istasyonları numaralandırılarak anatomik olarak tanımlanır [31] (Şekil 14) (Şekil 15).



Şekil 14: Mideyi drene eden lenf nodu istasyonları [7]

1. numaralı istasyon: Sağ parakardiyal lenf nodlarıdır. Sol gastrik arterin çıkan kolunun ilk dalı boyunca olanlar dahildir.

2. numaralı istasyon: Sol parakardiyal lenf nodlarıdır. Sol subfrenik arterin özofagokardiyak dalı boyunca olanlar dahildir.

3. numaralı istasyon: Küçük kurvatur lenf bezleridir.

3a: Sol gastrik arterin küçük kurvaturda mideye giden dalları boyunca uzanan lenf bezleridir.

3b: Sağ gastrik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca mideye uzanan dalların etrafındaki lenf bezleridir.

4. numaralı istasyon: Büyük kurvatur lenf bezleridir.

4sa: Kısa gastrik arterler boyunca sol büyük kurvatur lenf bezleridir.

4sb: Sol gastroepiploik arter boyunca sol büyük kurvatur lenf bezleridir.

4d: Sağ gastroepiploik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca büyük kurvatur lenf bezleridir.

5. numaralı istasyon: Suprapiloric lenf bezleridir. Sağ gastrik arterin proksimali ve 1. dalı boyunca uzanırlar.

6. numaralı istasyon: İnfrapiloric lenf bezleridir. Sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı boyunca sağ gastroepiploik ven ve anterior superior pankreatoduodenal venin birleştiği yere uzanırlar.

7. numaralı istasyon: Sol gastrik arter lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kökü ile kardiyoözofagiyal ve distal dallarını verdiği çatallanma yeri arasında olan lenf bezleridir.

8. numaralı istasyon: Hepatik arter lenf bezleridir.

8a: Ana hepatic arterin ön yüzündeki lenf bezleridir.

8p: Ana hepatic arterin arka yüzündeki lenf bezleridir.

9. numaralı istasyon: Çölyak arter lenf bezleridir.

10. numaralı istasyon: Splenik hilus lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun distalindeki splenik artere bitişik olanlar ve kısa gastrik arterlerin kökleri üzerindkiler ve 1. gastrik dalının proksimalindeki sol gastroepiploik arter boyunca olan lenf bezleridir.

11. numaralı istasyon: Splenik arter lenf bezleridir.

11p: Orijini ile pankreasın orta kısımlarına kadar uzanan proksimal splenik arter lenf bezleridir.

11d: Orijini ile pankreasın ortasından pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan distal splenik arter lenf bezleridir.

12. numaralı istasyon: Hepatoduodenal ligamanın lenf bezleridir.

12a: Sağ ve sol hepatic kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıda, hepatica propria boyunca uzanırlar.

12b: Sağ ve sol hepatic kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıda, safra kanalı boyunca uzanırlar.

12p: Sağ ve sol hepatic kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıdaki portal ven boyunca uzanırlar.

13. numaralı istasyon: Retropankreatik lenf bezleridir. Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatikoduodenal arterler çevresinde uzanırlar.

14. numaralı istasyon: Mezenter kökündeki lenf bezleridir.

14a: Süperior mezenter arter

14v: Süperior mezenter ven

15. numaralı istasyon: Middle kolik arter boyunca uzanan lenf bezleridir.

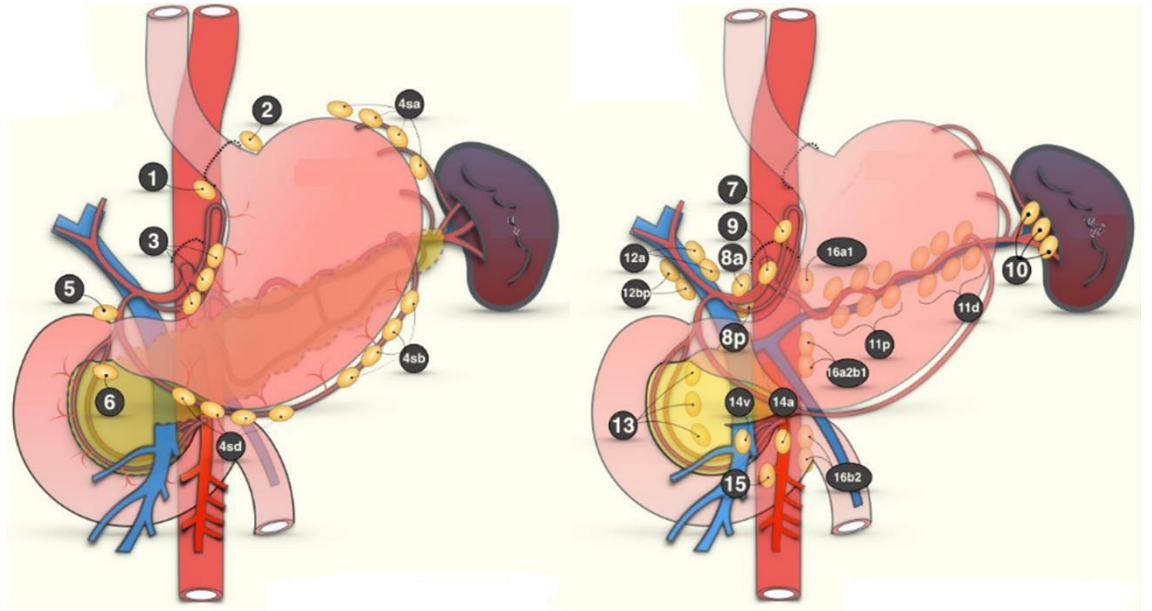
16. numaralı istasyon: Paraaortik lenf bezleridir.

16a1: Diyafragmatik aort boşluğundaki paraaortik lenf bezleridir.

16a2: Çölyak arter orijininin üst kenarı ile sol renal venin alt sınırı arasındaki paraaortik lenf bezleridir.

16b1: Sol renal venin alt sınırı ile alt mezenterik arter orijininin üst sınırı arasındaki paraaortik lenf bezleridir.

16b2: İnferior mezenterik arter orijininin üst sınırı ile aort bifurkasyonu arasındaki paraaortik lenf bezleridir.



Şekil 15: Lenf bezlerinin anatomik numaralandırılması [50]

Lenf bezleri kendi aralarında gruplandırılmıştır. Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir. Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezleridir.

Lenf nodu diseksiyonu D0, D1 veya D2 olarak sınıflandırılır; D0, N1'in tamamlanmamış bir rezeksiyonunu ifade eder. D1, N1'in tam bir rezeksiyonunu belirtir ve D2, N1 ve N2 lenf nodu istasyonlarının tamamen çıkarılmasını içerir. Genişletilmiş D3 lenf nodu diseksiyonu ise, artık bu şekilde tanımlanmamakla birlikte, para-aortik ve retropankreatik lenf nodları gibi daha fazla lenf nodunu içerir [37].

Rezektabl cT2-4 ve cT1N+ vakalarında, D1 lenfadenektomiye kıyasla nüks ve mideye bağlı ölüm riskini azaltmada üstün olduğu gösterildiğinden D2 lenfadenektomi önerilir. Doğru evreleme ve prognoz için ≥ 15 lenf nodunun patolojik olarak incelenmesi önerilir [33].

D2 lenfadenektomiye dahil olmasına rağmen halen, splenik hilus lenf nodu diseksiyonunun gerekliliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Dalak hiler lenf nodu metastazı oranı raporlarda büyük farklılıklar göstermektedir, ancak midenin üst kısmında yer alan tümörler için splenik hiler lenf nodu metastazı riskinin alt kısma göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [33]. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında büyük kurvatur yerleşimli tümörlerin splenik hilus metastazı için risk faktörü olduğunu göstermiştir [51]. Proksimal mide kanserinde dalak hiler lenf nodlarına metastaz oranı %9 ile %20,9 arasında bildirilmiştir. Erken evre mide kanseri olgularında hiler lenf düğümü metastazı riski çok düşük kabul edilmektedir. Tüm mideyi tutan mide kanserinde daha yüksek metastaz oranı bildirmiştir. Birçok çalışma, hiler düğüm metastaz riskinin, primer tümörün boyutu, invazyon derinliği, diğer lenf düğümlerine metastaz durumu, tümör konumu, Borrmann tipi ve diffüz tip ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [52].

Mide kanseri için lenfadenektominin kapsamı çoğunlukla evreye bağlıdır, ancak ileri vakalar için ideal kapsam tartışmalıdır. Erken mide kanseri için standart, yalnızca perigastrik lenf düğümlerinin çıkarıldığı sınırlı D1 diseksiyondur. İleri mide kanseri için, Doğu Asya'da D2 lenfadenektomi rutin olarak gerçekleştirilir. Yüksek hacimli kanser merkezlerinde yapılan çalışmalarda, kabul edilebilir morbidite ve mortalitenin yanı sıra 16 veya daha fazla lenf nodunun çıkarılmasıyla gastrektomi sonrası sağkalımın iyileştiği bulunmuştur. Bu nedenle, D2 lenfadenektomi, yüksek vasıflı ve deneyimli cerrahlar tarafından güvenle uygulanabileceği merkezlerde altın standart haline gelmektedir [53].

Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines (JGCTG)'nin lenfadenektomi kapsamı için kriterleri aşağıdaki gibidir.

D1 lenfadenektomi: EMR/ESD kriterlerini karşılamayan cT1a tümörleri ve histolojik olarak diferansiye tipte ve 1.5 cm veya daha küçük çaplı cT1bN0 tümörleri için D1 lenfadenektomi endikedir. D1 lenfadenektomide 1'den 7'ye kadar tüm lenf nodları çıkarılır.

D1+ lenfadenektomi: Yukarıdakilerin dışındaki cT1N0 tümörleri için D1+ lenfadenektomi endikedir. D1 lenfadenektomiye 8a, 9 ve 11p lenf nodları eklenir.

D2 lenfadenektomi: Potansiyel olarak tedavi edilebilir cT2-T4 tümörleri ve cT1N+ tümörleri için endikedir. İleri üst mide kanseri için total gastrektomide, tümörün büyük kurvatür içermemesi şartıyla dalak korunmalıdır. Büyük kurvatürü işgal eden tümörlerde splenektominin rolü halen tartışmalıdır.

D2+ lenfadenektomi: D2'nin ötesinde genişletilmiş lenfadenektomili gastrektomi, standart olmayan bir gastrektomi olarak sınıflandırılır ve güvenli bir şekilde uygulanabilmesi koşuluyla kesin kanıtlar olmamasına rağmen bazı vakalar için düşünülebilir. Örneğin; Büyük kurvatürü tutan üst mide kanseri için splenektomili veya splenektomisiz No. 10'un (dalak hiler lenf düğümleri) diseksiyonu önerilir. Bu prosedür, JGCTG'nin önceki baskılarında D2 lenfadenektomi olarak tanımlanmıştı. Yine 6 No'lu lenf düğümlerine metastazlı distal mide tümörünün kanseri için No. 14v'nin diseksiyonu öneriler arasındadır. Ayrıca duodenumu invaze eden kanserler için No. 13'ün diseksiyonu önerilir. Mide kanseri için bölgesel lenf düğümlerine dahil olmayan 13 nolu düğümlere metastazlar genellikle M1 olarak sınıflandırılmalıdır. Ancak TNM sınıflandırmasına ve Japon Mide Karsinomu Sınıflandırması 15. baskıya göre, mide kanseri duodenumu invaze ettiğinde, bunlar bölgesel lenf düğümleri olarak kabul edilmelidir. Son olarak geniş lenf nodu tutulumu olan kanserler için neoadjuvan kemoterapi sonrası No. 16'nın diseksiyonu önerilir [39].

2.4.8.5. Evreleme Laparoskopisi

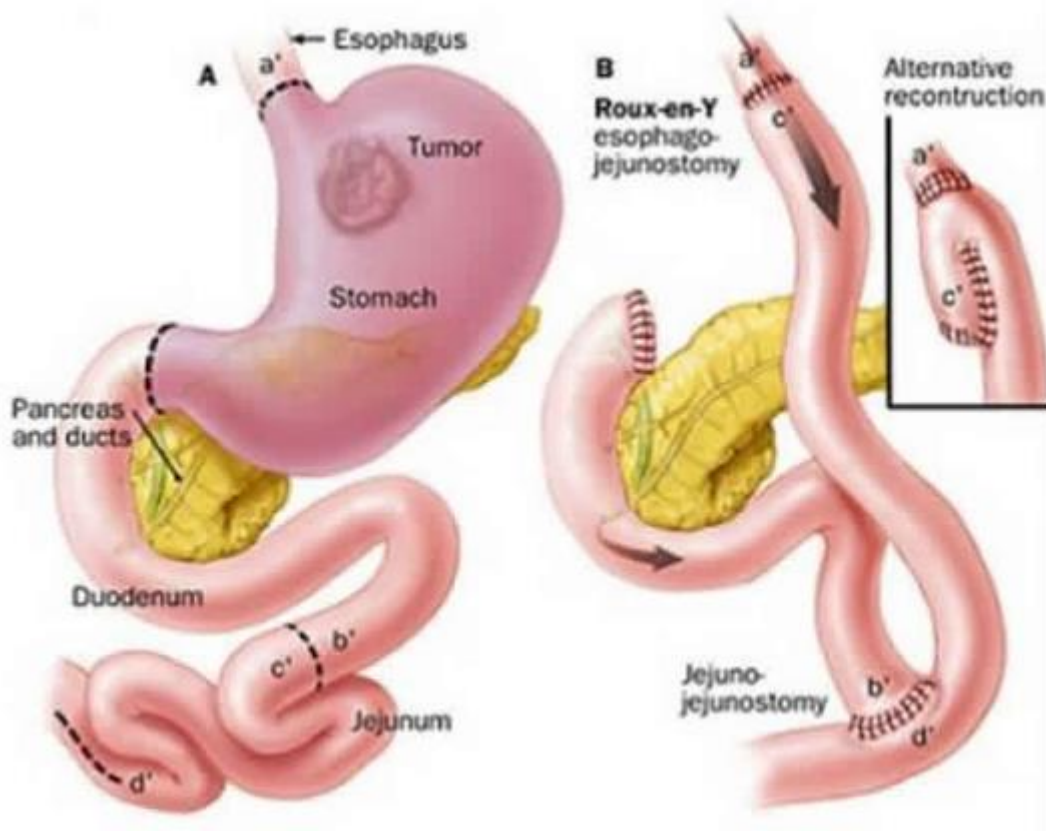
Tanısal laparoskopi, yeni tanı mide kanserinde sistemik veya peritoneal metastazların radyolojik olarak kanıtlanamadığı durumlarda yapılır. Laparoskopik olarak yerleştirilen kamera ile mide, diğer tüm organlar ve peritoneal yapılar sistematik şekilde incelenir. Herhangi bir şüpheli lezyondan biyopsi alınır ve patolojik analiz için gönderilir. Sağ ve sol üst kadrana bir litre normal salin damlatılır, daha sonra

boşaltılır ve sitolojik analiz için toplanır. Bu prosedür genellikle ayakta tedavi olarak gerçekleştirilir. Ayrıca bu sayede aynı seansta sistemik kemoterapi beklentisiyle bir vasküler port da yerleştirilebilir [37].

Hastada ciddi malnutrisyona yol açacak kilo kaybı veya gastrik çıkış obstrüksiyonu kanıtı varsa tanısal laparoskopi esnasında bir beslenme jejunostomisi yerleştirilebilir. Jejunostomi için treitz ligamanından en az 20 cm sonra karın duvarına kolayca ulaşabilecek bir yer seçilir. Beslenme tüpü takıldığında hasta hastaneye yatırılarak tüple beslenmeye başlanır ve hasta eğitimi yapılır [37].

2.4.8.6. Total Gastrektomi

Total gastrektomide kesi göbek üstü median olarak başlanır ve göbeğe kadar veya ihtiyaç halinde göbeğin altına kadar uzatılır. Bilateral subkostal insizyon da tercih edilebilir. İlk önce genel bir eksplorasyon yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre küratif rezeksiyon yapıp yapılamayacağına karar verilir. Küratif rezeksiyon için başlangıçta büyük omentum, kısa gastrik damarlar dahil olmak üzere transvers kolondan ayrılır. Büyük omentumdaki perigastrik lenf düğümleri blok halinde rezeke edilir. Gastroözefageal bileşke çevresinde diseksiyon, sağ krustan başlayıp özofagusun önündeki sol krusa doğru ilerleyerek gerçekleştirilir. Gastroözefagal alanda, yeterli bir proksimal marj sağlamak için distal özofagusun 7 ila 8 cm'sini mobilize etmek gerekir. Vagus sinirleri ek mobilizasyon için kesilebilir. Sağ gastroepiploik damarlar orijinlerinde bağlanır ve subpilorik lenf düğümleri numune ile rezeke edilir. Duodenumun ilk kısmı mobilize edilir ve pilorun yaklaşık 2 cm distalinden bölünür. Gastrohepatik ligament açılır ve sol gastrik arter orijininin bağlanır. Replase veya aksesuar sol hepatik arter, sol gastrik arterden köken alabilir, gastrohepatik ligament içinde uzanıyor olabilir ve görüldüğünde korunmalıdır. Özefagusa vasküler klemp yerleştirilir, ardından bisturi veya koter ile gastroözefageal bileşkenin 2 ila 3 cm proksimalinden bölünür ve piyes batın dışına alınır. Cerrahi sınır için frozen section uygulanabilir. Özofagus mukozasının proksimale çekilmesini önlemek için tam kalınlıkta sirküler dikişler yerleştirilir. Standart rekonstruksiyon Roux En Y metodudur (Şekil 16).



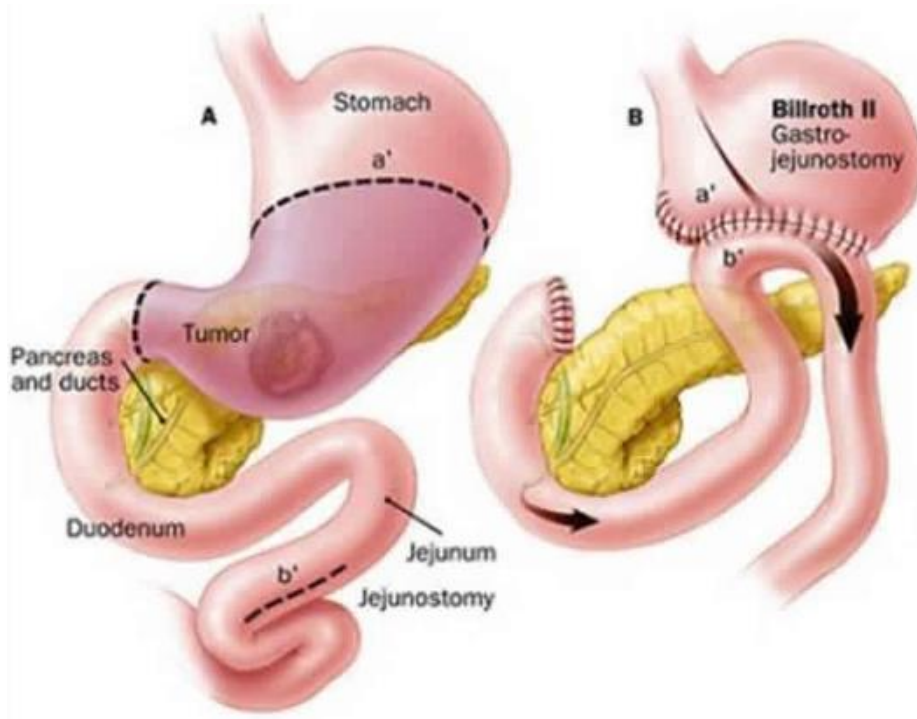
Şekil 16: Total Gastrektomi [54]

Özofagojejunostomi anastomozu sirküler uç stapler ya da elle yapılabilir. Her iki tekniğin birbirine üstünlüğü ve dezavantajı vardır. Jejunojejunal anastomozun en az özofagojejunal anastomozun 40 cm distalinde olması gerekir. 40-50 cm'de özofageal reflü en azdır. Ameliyat sonrası nazogastrik tüpün konulması ve süresi ayrıca batın dreni konulması cerrahın yaklaşımına göre değişmektedir. Postoperatif 1. gün nazogastrik tüpü çeken ve eğer pankreas fistülü riski yoksa batın dreni koymayan yaklaşımlar da vardır [37].

2.4.8.7. Subtotal Gastrektomi

Median insizyon ile batına girilir. Bilateral subkostal insizyonu tercih eden cerrahlar da vardır. Median insizyonun üst sınır ksifoidden başlayıp, hastanın fiziki yapısına göre göbeğin 2-3 cm altına kadar inebilir. İlk önce genel eksplorasyon yapılmalıdır. Küratif rezeksiyona engel durum yoksa cerrahi rezeksiyona başlanır. Temel prosedür, kısa gastrik damarların korunması ve distal midenin sadece yaklaşık %75 ila %80'inin rezeke edilmesi dışında, önceki bölümde açıklanan total gastrektomi

ile aynıdır. Küçük kurvaturda rezeksiyon sınırı kardianın yaklaşık 2 cm altında olmalıdır. Tümörün proksimalinde 5 cm'lik bir sınır elde edilmelidir. Kalan mide kısa gastrik damarlar ve splenik arterden çıkan posterior gastrik arter tarafından beslenir. İnce barsak retrokolik veya antekolik olarak getirilir. Alkalen reflüyü önlemek için Roux en Y gastrojejunostomi yapılması daha uygundur [37] (Şekil 17).



Şekil 17: Subtotal Gastrektomi [54]

2.4.8.8. Laparoskopik Rezeksiyon

Mide kanseri için laparoskopik rezeksiyonun güvenli ve onkolojik olarak yeterli olduğuna dair çalışmalar devam etmektedir. Laparoskopik rezeksiyon tekniği ilk olarak erken mide kanseri için distal gastrektomilerde denendi [37].

Laparoskopik cerrahi, distal gastrektomi ile rezeke edilebilen klinik evre I kanseri tedavi etmek için bir seçenek olarak düşünülebilir. Japonya Endoskopik Cerrahi Derneği'nin kılavuzlarında klinik evre I teşhisi konan mide kanseri için laparoskopik yaklaşımla distal gastrektomi önerilmektedir [39]. Ancak laparoskopide cerrahın öğrenme eğrisi göz önünde bulundurularak bu yaklaşımın endikasyonu, cerrahi ekibin uzmanlığına dayanarak her kurumda dikkatli bir şekilde kararlaştırılmalıdır [39].

Evre I mide kanseri için laparoskopik distal gastrektominin güvenliği ve etkinliği yakın zamanda Kore'de yapılan bir randomize çalışmayla doğrulanmıştır [55]. Aynı zamanda bu ve diğer çalışmalar, açık yaklaşımla karşılaştırıldığında laparoskopik yaklaşımın morbiditesinin azaldığını ve 5 yıllık genel sağkalımında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir [56]. Postoperatif morbidite, mortalite ve komplikasyon oranları laparoskopik ve açık distal gastrektomi için benzer bulunmuştur [57].

Laparoskopik distal gastrektomi, erken evre mide kanserinde konvansiyonel açık distal gastrektomiye göre daha etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Açık gastrektomi ile karşılaştırıldığında, laparoskopik gastrektominin daha düşük intraoperatif ve postoperatif morbidite oranlarına ve ayrıca daha hızlı iyileşmeye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, lokal ileri mide kanseri için etkinlik belirsizdir [56]. İleri evre mide kanserleri için laparoskopik tekniğin uzun vadeli sonuçlarına bakmak için randomize çalışmalar devam ettiği için laparoskopik bir yaklaşım önerecek kanıt yoktur [39].

2.4.9. Cerrahi Tedavinin Komplikasyonları

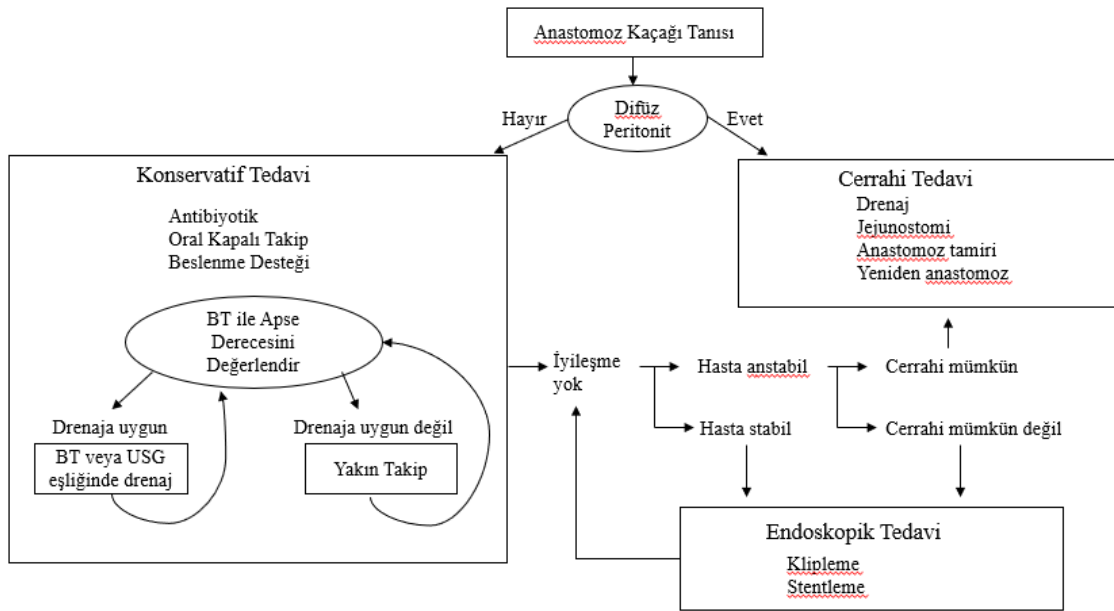
Mide kanseri cerrahi sonrası görülen majör komplikasyonlar anastomoz kaçağı, aspirasyon, kanama, enfeksiyon, tromboembolizm ve pnömonidir.

Komplikasyonlar arasında en ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olan, hastaların %2 ila %15'inde meydana gelen anastomoz kaçağıdır. Anastomoz kaçağı, pulmoner komplikasyonları, hastanede kalış süresini, oral beslenmeye geçişteki gecikmeyi, anastomoz darlığı riskini ve yeniden ameliyat ihtiyacını %61'e kadar artırarak diğer postoperatif sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Gastrektomi sonrası anastomoz kaçakları %50'ye varan bir ölüm oranına sahiptir ve gastrektomiye bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Ayrıca, anastomoz kaçağı, mide kanseri cerrahisinden sonra kötü sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür [58]. Anastomoz kaçağı olan hastalar en sık taşikardi, hipotansiyon, hematokritte azalma ve sol plevral efüzyon ile başvuracaktır [34]. Anastomoz kaçakları, ameliyat sonrası süreçte geç ortaya çıkabilir; hasta muhtemelen iyiye gittikten ve hatta eve taburcu edildikten sonra görülebilir. Bu nedenle sürekli takip gerekmektedir [37]. Anastomoz kaçaklarına bağlı ölümü önlemek için erken teşhis önemlidir, bu nedenle cerrahlar risk faktörlerini iyi bilmelidir. Pulmoner yetmezlik, kardiyovasküler hastalık ve artmış viseral yağ alanı risk

faktörlerindendir. Şüpheli semptomları olan hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi ve uygun şekilde değerlendirilmesi esastır.

Japonya Ulusal Kanser Merkezindeki geniş bir hasta serisinin analizi, anastomoz kaçağı insidansının 1985'te %20'den 1997'de %0.8'e düştüğünü gösterdi. Aynı dönemde, stapler anastomoz kullanımı %8'den %100'e yükseldi. Stapler anastomozun cerrahi sonuçları elle sütüre edilen anastomozlardan açıkça üstün olduğu için standart yöntem haline gelmiştir [58].

Anastomoz kaçakları üzerinde kaplı stent kullanımı gibi endoskopik teknikler, kaçakları iyi sonuçlarla yönetmek için tarif edilmiştir. Anastomoz kaçaklarına yaklaşım, perkütan drenler, endoskopik stentleme ve jejunostomi beslemeleri ile beslenme desteği kullanarak yeterli drenaj ile konservatif olarak yönetmeye çalışmaktır. Cerrahi tedavi yüksek mortalite ile ilişkilidir, ancak şiddetli sepsisli hastalar için ve konservatif tedavi yetersiz kaldığı durumlarda endikedir (Şekil 18) [37] [58].



Şekil 18: Anastomoz kaçağı yönetimi için algoritmik şema

Hastaların yaklaşık %10'u klinik olarak anlamlı dumping sendromu gelişir. Erken boşaltma tipik olarak bir yemekten 15 ila 30 dakika sonra gerçekleşir. Dumping sendromu, ozmotik olarak aktif maddenin ince bağırsağa hızlı girişi ile ilişkilidir. Bu hızlı giriş, intravasküler boşluktan sıvının kaymasına neden olur ve hipovolemi

semptomları ile sonuçlanır. Belirti ve semptomlar arasında Şişkinlik, epigastrik ağrı, ishal, terleme, karın krampları, çarpıntı bulunur. Geç dumping sendromu, tipik olarak tokluktan birkaç saat sonra ortaya çıkar ve bağırsak karbonhidrat yükünün hızlı olması ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoglisemi nedeniyle insülinin aşırı yükselmesine ikincildir. Dumping semptomlarının tıbbi yönetimi, diyet değişikliğini; artan lifli diyet, konsantre tatlılardan kaçınma ve hiperozmolar sıvılardan kaçınma ve dirençli ise, bir somatostatin analogunu içermelidir [34] [37].

Yapılan bir çalışma, ameliyat sonrası komplikasyonlar ile hasta prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için literatürlerin kapsamlı bir incelemesini ve meta analizini üstlendi. Sonuçlar, postoperatif komplikasyonların kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterdi [59].

2.4.10. Adjuvan Tedavi

Mide kanserinin tam rezeksiyonu sonrası adjuvan kemoterapinin tek başına verilmesinin sağkalıma etkisi halen araştırılmaktadır.

Güney Kore, Çin ve Tayvan'dan yapılan çok merkezli çalışma, tek başına D2 gastrektomiye D2 gastrektomi artı adjuvan kapesitabin/oksalipatin ile karşılaştırmış ve genel ve hastalıksız sağkalımda mütevazı bir iyileşme bildirmiştir. Bu çalışmada, alt grup analizi, sağkalım yararının düğüm pozitif hastalarla sınırlı olduğunu göstermiştir [60].

Lokorejyonel hastalık kontrolünü iyileştirmek amacıyla adjuvan tedavi rejimlerine radyasyon tedavisi eklenir. Radyasyon tedavisi genellikle 5-florourasil (5-FU) gibi hassaslaştırıcı bir kemoterapi ajanı ile birleştirilir. Hassaslaştırıcı veya başka bir kemoterapi olmaksızın tek başına radyasyon, palyatif tedavi dışında nadiren kullanılır [37].

Başka bir çalışma mide adenokarsinomları için rezeksiyondan sonra adjuvan kemoradyasyonun etkilerini araştırdı. Medyan genel sağkalım, tek başına cerrahiye kıyasla %27'den %36'ya yükseldi. Kore'deki ARTIST çalışması bu çalışmayı iyileştirerek destekledi. İlk raporu, tek başına adjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoradyasyon arasında hastalıksız veya genel sağkalım açısından hiçbir fark bulmadı. Bununla birlikte, alt grup analizi, düğüm pozitif hastalığı ve intestinal tipi patolojisi olan hastaların adjuvan radyasyon tedavisinin eklenmesiyle hastalıksız sağkalımı iyileştirdiğini buldu [61].

Yine yapılan başka bir çalışmada tüm hastalara neoadjuvan kemoterapi ve mide rezeksiyonu uygulandı. Ameliyat sonrası hastalar ya tek başına kemoterapi ya da kemoradyoterapi aldı. Bu çalışma tedaviye kombine bir perioperatif yaklaşım getirdi. İlk rapor, iki grup arasında 5 yıllık genel sağkalım açısından hiçbir fark göstermemektedir [62]. Adjuvan kemoradyasyonun rolü başlangıçta umut vericiydi, ancak titiz cerrahi kalite kontrolüne sahip çalışmalardan daha fazla veri geliştirilmiştir, ek radyasyon tedavisinin faydası sınırlı görünmektedir.

2.4.11. Neoadjuvan Tedavi

Noeadjuvan tedavinin öne sürülmesinin en önemli nedeni, hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi için yeterli performans durumunun olmamasıdır. Neoadjuvan tedavide amaç; tümün rezektabl olmasını sağlayan tümör evre azaltılması ve sistemik tedavinin erken uygulanabilirliğidir.

MAGIC çalışması olarak adlandırılan bir Avrupa çalışması, ameliyat öncesi ve sonrası epirubisin/sisplatin/5-FU ile tedavi edilen ve tek başına cerrahiye karşılaştıran 503 hastayı içeriyordu. Neoadjuvan tedavi verilen hastalardaki tümörler önemli ölçüde daha küçüktü ve daha iyi bir küratif rezeksiyona izin verdi. Ancak sağkalım önemli ölçüde iyileşmedi. Hiçbir faz III çalışma sağkalım avantajı göstermediğinden, preoperatif kemoradyoterapi şu anda araştırma amaçlı olarak kabul edilmektedir [34].

2.4.12. Metastatik Mide Kanserinde Yaklaşım

Hastaların %40 kadarında ilk başvuru anında metastatik hastalık bulunur. Ayrıca hastalarda hızlı lokal tümör ilerlemesi veya hasta komorbiditelerine bağlı olarak ek bir alt grup rezeke edilemez olarak kabul edilecektir. Bu hastalar iyileştirici amaçla değil, yalnızca kalan yaşam sürelerini ve aynı zamanda yaşam kalitelerini de iyileştirmek için semptomların hafifletilmesi amacıyla tedavi edilir. Optimal palyasyon, minimal morbiditeye neden olur ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirirken semptomları hafifletir veya azaltır. Uzun süreli sağkalım genellikle palyatif tedavinin bir amacı değildir, ancak palyasyon, kısa süreli sağkalımı etkileyebilecek gastrointestinal kanama veya gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi zayıflatıcı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sorunları hafifletebilir.

Metastatik veya tekrarlayan mide kanserli hastalarda palyatif amaçlı sistemik kemoterapi önerilebilir. Kemoterapi, tek ajan 5-FU ile karşılaştırıldığında kombinasyon

tedavisinden daha fazla fayda ile uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir. Agresif palyatif kemoterapi rejimleri, hasta beklentileri, yan etkiler ve yaşam kalitesinde beklenen iyileşmeler ile dengelenmelidir. Radyasyon tedavisi, rezeke edilemeyen, ilerlemiş mide kanserinden kanamayı azaltmak için kullanılabilir. İlerlemiş mide kanserinde malign asit genellikle hastada rahatsızlık ve sıkıntı kaynağıdır. Belirli klinik senaryolarda, muhtemelen kalıcı bir kateter yardımıyla tekrar terapötik parasentezler yapılabilir.

Operatif palyasyon, semptomatik dekompresyon sağlamak veya tıkanıklığı gidermek için minimal invaziv endoskopik yaklaşımları veya palyatif total gastrektomi dahil olmak üzere operatif palyatif rezeksiyonları içerir. Operatif palyasyon için en uygun yaklaşıma karar vermek için hastanın semptomlarının, hedeflerinin, beklentilerinin ve sistemik tedavi seçeneklerinin tam olarak anlaşılması gereklidir. Endoskopik tekniklerle palyasyon, periton hastalığı, karaciğer metastazı, yaygın nodal metastaz veya asit bulunan hastalarda ve kanama veya gastrik obstrüksiyon gibi sorunları olan hastalarda uygun olabilir. Gastrik çıkış obstrüksiyonu için endoskopik basit dilatasyon kullanılabilir. Periyodik aralıklarla tekrar endoskopi gerekebilir. Gastroözefageal bileşke veya distal tümörlerde stentleme kullanılabilir. Operatif gastrojejunostomi bazen semptomların giderilmesini sağlamak için gereklidir. Girişimsel radyoloji veya endoskopi ile yerleştirilen gastrostomi tüpü, distal gastrik çıkış tıkanıklıklarında faydalı olabilir. Palyatif gastrektomi için hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır. Palyatif gastrik rezeksiyonun incelendiği çoğu çalışmada medyan sağkalım 1 yıldan azdır. Palyatif gastrektomi sonrası ek palyatif prosedürler sıklıkla gereklidir. Palyatif gastrektomi yapılan hastaların %50'sinden azında semptom düzelmesi sağlanabilir [37].

2.5. DİĞER MİDE MALİGNİTELERİ

2.5.1. Gastrik Lenfoma

Gastrik lenfoma tüm mide malignitelerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Midenin en sık görülen 2. malignitesidir. Primer gastrointestinal sistem lenfomaları en sık midede görülür. Gastrik lenfomaların çoğu non-Hodgkin lenfomadır. Gastrik lenfomalarda alt tipi belirlemek önemlidir. En sık görülen tipler diffüz büyük B-hücreli lenfoma, ektranodal marjinal hücreli lenfoma (MALT), Burkitt's lenfoma, mantle hücreli ve foliküler hücreli lenfomalardır. B hücre tipinin sıklıkla MALT'tan

kaynaklandığı düşünülmektedir. Kronik gastrite bağlı inflamasyon ile midede MALT gelişir ve malign dönüşüm gerçekleşebilir. H. Pylori'de bu etyolojide suçlanmaktadır. Gastrik MALT lenfomalar en sık H. Pylori ilişkili gastrit zemininde gelişmektedir.

Gastrik lenfomalı hastalarda epigastrik ağrı, erken doyma hissi ve yorgunluk gibi nonspesifik bulgular görülür. Hastaların yarısında ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri gibi sistemik semptomlar görülür. Tümör kanama veya obstrüksiyona yol açabilir. Kanama sık görülmemesine rağmen anemi çoğu hastada bulunur.

Tanı endoskopi ve biyopsi ile konulur. Tümörler genelde submukozal olduğundan tekrarlayan biyopsiler gerekebilir. Primer lenfoma genelde nodüller ve gastrik katlantılarla birlikte. Diffüz infiltratif formu linitis plastikaya benzetilir. Primer gastrik lenfoma tanısı konulmadan önce ekstragastrik hastalık araştırılması önerilir. EUS ve BT tanıda kullanılan diğer yöntemlerdendir. Herhangi bir büyümüş lenf nodu varlığında biyopsi planlanmalıdır.

Evreleme için birçok sistem kullanılmıştır. Ann Arbor primer lenfomalar için evreleme Musshoff tarafından modifiye edilmiştir ve gastrik lenfomaları evrelemek için kullanılmıştır.

Evre 1E: Tümör gastrointestinal sistem ile sınırlıdır.

Evre 2EI: Tümör bölgesel lenf nodlarına (perigastrik nodlar) yayılmıştır.

Evre 2EII: Tümör mide ve komşu olmayan subdiyafragmatik lenf nodlarına yayılmıştır.

Evre 3: Tümör mide ve her iki diyafragmatik alandaki lenf nodlarına yayılmıştır.

Evre 4: Hematojen yayılım. Mide ve bir veya daha fazla ekstralendenfatik organ veya dokuya yayılmıştır.

Gastrik lenfomalarda cerrahi tedavi tartışmalıdır. Çoğu hasta kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ile tedavi edilmektedir. En sık kemoterapatik kombinasyon CHOP (siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizolon) rejimidir. İlerlemiş veya H. pylori negatif MALT tipi gastrik lenfoma tedavisi için hiçbir kesin kılavuz savunulmamıştır. Başlangıç tedavisi olarak cerrahi kullanılmasına rağmen, son çalışmalar tek başına radyoterapinin 5 yıllık hastalıksız bir dönemle tam bir remisyon sağlayabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, 4 haftanın üzerinde toplam 30 Gy dozunda "ilgili alan" ışınlaması, H. pylori olmaksızın veya tedaviyi takiben persistan lenfoma ile evreler I ve II MALT lenfoma için tercih edilen tedavi haline gelmiştir. Şu anda cerrahi, yalnızca

diğer alternatif tedavilerle tedavi edilemeyen perforasyon, kanama veya tıkanıklık gibi komplikasyonları olan hastalar için ayrılmıştır. Hastalık yayılımı olan hastalarda, yavaş ve ilerlemiş lenfomadakine benzer sistemik tedavi düşünülmelidir. Tedavi seçenekleri kemoterapi ve monoklonal antikorların kullanımını içerir. Midenin diffüz büyük B hücreli lenfoması, genellikle Rituximab ile kombine edilen agresif poli-kemoterapi ile tedavi edilir. Bu nedenle gastrik lenfoma, 3-4 döngü standart R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) ve ardından “ilgili alan” radyoterapisi ile birinci basamak kemoimmünoterapi ile tedavi edilmelidir. İlerlemiş gastrik lenfoma hastalarında nodal muadilleri olarak 6-8 siklus R-CHOP sonrasında tam bir remisyon sağlanabilir. Son çalışmalar göstermiştir ki, anti-H. pylori tedavisi, yavaş lenfoma, H. pylori negatif MALT lenfoma ve Diffüz büyük B-hücreli lenfomanın remisyonunu sağlayabilir [63] [7] [8] [46].

2.5.2. Gastrointestinal Stromal Tümör

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) mezenşimal hücrelerden köken alır. GİST en sık midede görülür. Histolojik olarak muskularis propriyadan köken alan submukozal tümörlerdir. En sık otonom sinir sistemi ile ilişkili, intestinal motilite düzenleyici pacemaker hücreler olan Cajal hücrelerinden gelişir. GİST’lerin hücre yapısı, Kit (Cd117) proteini eksprese etmektedir. Kit bir transmembran trozin kinaz reseptörüdür [7] [8].

Küçük lezyonlar genelde tesadüfi saptanır, bazen ülser olup kanamaya neden olabilirler. Büyük lezyonlarda ise kilo kaybı, abdominal ağrı, dolgunluk hissi, kanama görülebilir. Bazı hastalarda abdominal kitle palpe edilebilir. Tanı endoskopi ve biyopsi ile konulur. Ancak tümör intramural yayıldığı için gerçek yayılım en iyi BT ile tespit edilir. Biyopsi yapma kararı, şüphelenilen tümör tipi, tümörün yeri ve hastalığın yaygınlığı temelinde verilmelidir. Endoskopik biyopsinin uygun olduğu durumlarda biyopsi önerilir. Endoskopik değerlendirmeye uygun olmayan abdominal nodül ile başvuran hastalarda standart yaklaşım laparoskopik veya laparotomi eksizyondur. Tümör GIST’i kuvvetle düşündürüyorsa ve preoperatif tedavi olmaksızın rezektabl ise, uzman referans merkezleri preoperatif biyopsinin atlanmasını önerebilir. Metastaz araştırması için de abdomen, pelvis ve toraks BT önerilir. Yayılım hematojen yolla sıklıkla karaciğer ve akciğere olur. Çoğu kitle gövde yerleşimlidir ancak fundus ve antrumda da görülebilir. Kitle çoğunlukla soliterdir. Hastalığın prognozu mitotik index

ve tümörün boyutuna bağlıdır. Yüksek mitotik indeksi olan ve >5 cm tümörler, hücrel atipi gösteriyor ve nekroz ve lokal invazyon bulguları varsa malign olarak değerlendirilir [7] [8] [64].

Lokalize GIST için cerrahi birincil tedavidir ve genellikle deneyimli merkezlerde laparoskopik yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilir. Metastatik hastalık ile başvuran hastalarda, başlangıç tedavisi olarak tirozin kinaz inhibitörleri verilmelidir. Büyük lokalize tümörler ve/veya komşu organların tutulumu nedeniyle rezeke edilmesi zor olanlar, tümör mevcut tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlı bir mutant kinaz içeriyorsa neoadjuvan tedavi gerektirebilir. Lokalize GIST'te nod tutulumu çok nadir olduğundan, preoperatif makroskopik lenf nodu tutulumu kanıtı olmadıkça rutin lenfadenektomi endike değildir [64].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Üraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 01/01/2016 ile 30/06/2021 tarihleri arasında, mide kanseri tanısı ile ameliyat edilen ve “Total gastrektomi+D2 Lenf Nodu Diseksiyonu” yapılan 18 yaş üstü, preoperatif neoadjuvan tedavi almış veya almamış hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bu çalışma için SBÜ Üraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23/06/2022 Tarih ve 213 karar numarası ile onay alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, tümör evresi, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör grade'i, operasyon sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısı hastane kayıt sistemi üzerinden alınarak excel dosyasına kaydedildi.

Hastaların sağkalım bilgilerine nüfus müdürlüğü aracılığıyla ulaşıldı ve kaydedildi.

Kayıtları tam olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalığın evresi için AJCC'nin belirlediği 8. TNM sınıflaması kullanıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve görsel grafiklerle değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ile; normal dağılmayan sürekli değişkenler için ise ortanca, 1. ve 3. Çeyreklik ile gösterilmiştir. Kanser vakalarının yaş grubu, evresi, grade'i, yerleşim yeri, pozitif lenf nodu sayısına göre ortalama sağ kalım süreleri Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve Log Rank, Breslow ve Tarone Ware testleri ile değerlendirilmiştir. Sağ kalıma etki eden faktörlerin incelenmesinde çok değişkenli analiz yöntemlerinden Cox Regresyon Modeli kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $62,9 \pm 12,1$ idi. Bizim çalışmamızda vakaların %66,3'ünün erkek hastalar olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen kanserlerin histopatolojik olarak en sık (%45,3) orta differansiye grade olduğu, tutulum bölgelerinin ise sıklık sırasıyla antrum (%34,3), korpus (%33,1), kardiya (%22,1), linitis plastica (%8,3) ve fundus (%2,2) olduğu görüldü. TNM evreleme sıralamasında ise ilk üçte Evre IIIC (%23,1), IIIB (%22,1) ve Evre IIA (%15,0) yer almaktaydı. Patoloji raporlarında vakalarda çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 30 idi. Bu vakaların %38,1'inde pozitif lenf nodu sayısı 7 ve üzeriydi. En sık görülen kanser türü ise %89,5 ile Adenokarsinomdur. Adenokarsinom alt tipleri olarak en sık %15,5 ile Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom ve %4,4 ile Tubuler Adenokarsinom görülmüştür (Tablo 4).

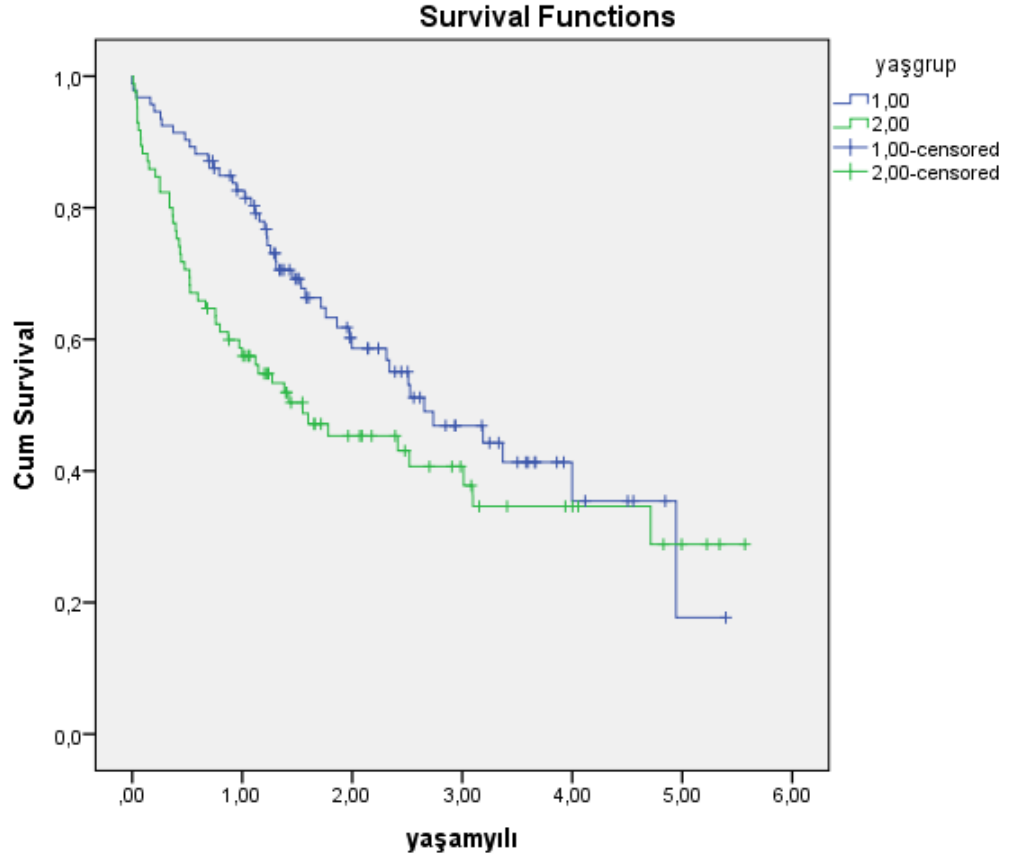
Tablo 4. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve tanılarının karakteristik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Ortalama±Standart Sapma	
	Sayı (Yüzde)	
	Ortanca (1.Çeyreklik-3.Çeyreklik)	
Yaş	62,9±12,1	
Cinsiyet		
Erkek	120 (66,3)	
Kadın	61 (33,7)	
Tümör Çapı (cm)	5,5 (4,0-7,5)	
Grade		
Belirsiz	16 (8,8)	
Az differansiye	69 (38,1)	
Orta differansiye	82 (45,3)	
İyi differansiye	14 (7,7)	
Bölge		
Antrum	62 (34,3)	
Kardiya	40 (22,1)	
Korpus	60 (33,1)	
Fundus	4 (2,2)	
Linitis Plastica	15 (8,3)	
Evre		
1 A	14 (7,7)	
1 B	14 (7,7)	
2 A	27 (15,0)	
2 B	19 (10,5)	
3 A	16 (8,8)	
3 B	40 (22,1)	
3 C	43 (23,8)	
4	6 (3,3)	
Lenf nodu sayısı	30,0 (21,0-42,0)	
Pozitif Lenf nodu Sayısı	3,0 (0-10,5)	
Pozitif Lenf Nodu Sayısı		
0	55 (30,4)	
1-3	36(19,9)	
4-6	21 (11,6)	
≥7	69 (38,1)	
Toplam Sağ kalım süresi (yıl)	1,4 (0,7-2,5)	
Adenokarsinom	162 (89,5)	
- Adenokarsinom	111 (61,3)	
- Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	28 (15,5)	
- Tubuler Adenokarsinom	8 (4,4)	
- Müsinöz Adenokarsinom	7 (3,9)	
- Medüller Adenokarsinom	3 (1,7)	
- Mikst Karsinom	3 (1,7)	
- Tubulopapiller Adenokarsinom	2 (1,1)	
Nöroendokrin Tümör	8 (4,4)	
Gastrointestinal Stromal Tümör	3 (1,7)	
Adenoskuamöz Karsinom	2 (1,1)	
Diğer	6 (3,3)	
Toplam	181 (100,0)	

Tablo 5. Kanser Hastalarının Yaş Grubuna Göre Ortalama Sağ Kalım Sürelerinin Karşılaştırılması (N=178)

Yaş Grubu	Ortalama				Log Rank	Breslow	Tarone Ware
	Tahmini Sağkalım (yıl)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı				
			Alt Sınır	Üst Sınır			
65 yaş altı	2,655	0,484	1,707	3,603	0,043	0,003	0,007
65 yaş ve üzeri	1,551	0,557	0,460	2,642			
Toplam	2,414	0,352	1,725	3,103			

Çalışmaya dahil edilen hasta grubumuzda sağ kalım süreleri ≥ 65 yaş hastalarda ortalama 1,55 yıl iken, <65 yaş hastalarda 2,65 yıl olduğunu gördük. Yaşam süreleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,043$) (Tablo 5) (Şekil 19).



Şekil 19. Yaş Grubuna Göre Kanser Vakalarında Sağ Kalım Eğrisi

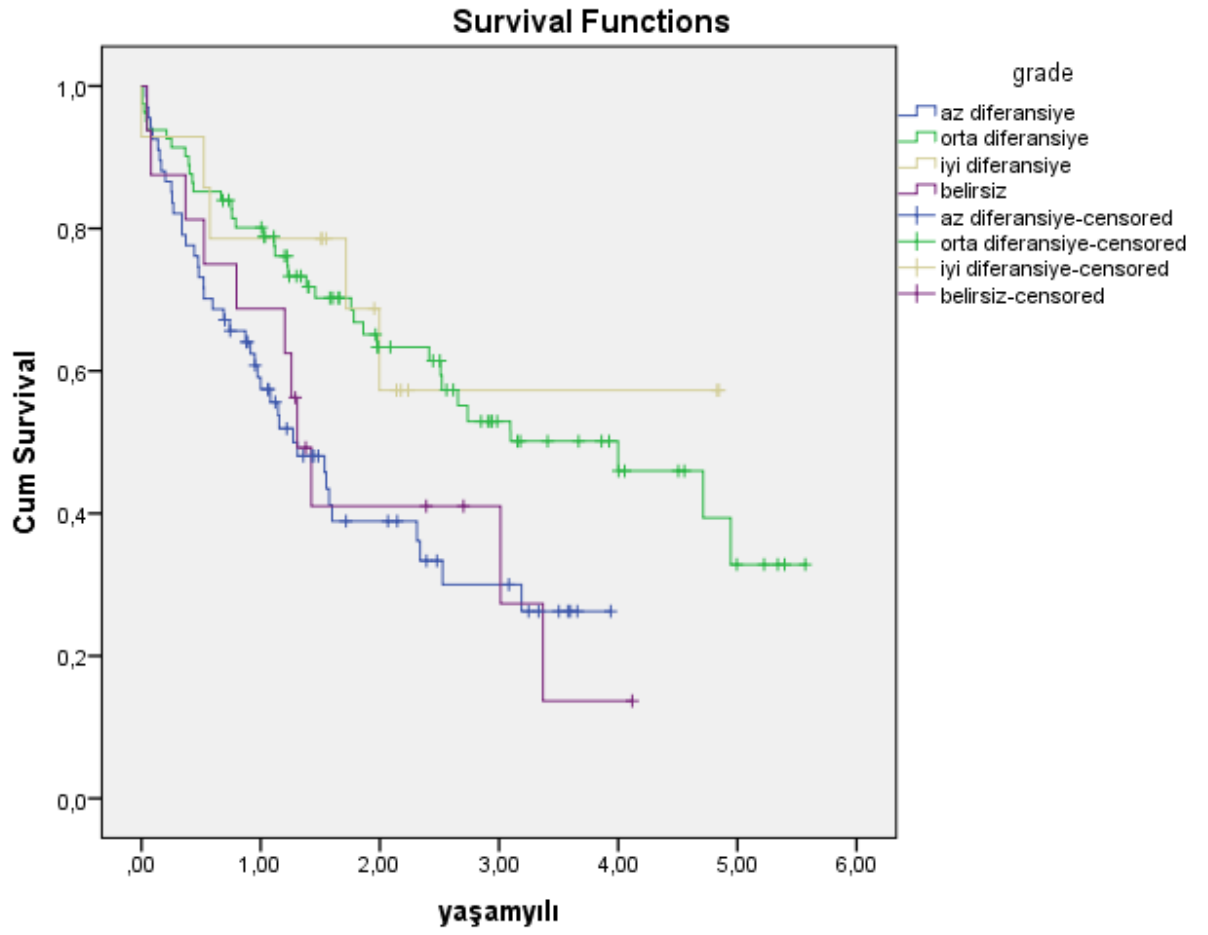
Tablo 6. Kanser Vakalarının Grade'ine Göre Ortalama Sağ Kalım Sürelerinin Karşılaştırılması (N=178)

Grade	Ortalama				Log Rank	Breslow	Tarone Ware
	Tahmini Sağkalım (yıl)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı				
			Alt Sınır	Üst Sınır			
Az diferansiye	1,809	0,197	1,422	2,195	0,006	0,013	0,008
Orta diferansiye	3,303	0,265	2,784	3,822			
İyi diferansiye	3,252	0,558	2,158	4,347			
Belirsiz	1,912	0,373	1,182	2,642			
Toplam	2,788	0,185	2,426	3,150			

Kanser gradelerine göre yapılan karşılaştırmada;

- Az differansiye vakaların ortalama sağ kalım süreleri 1,81 yıl,
- Orta differansiye vakaların 3,30 yıl,
- İyi differansiye vakaların 3,25 yıl,
- Belirsiz gradeli olan kanser vakalarının ise 1,92 yıl olduğu saptanmıştır.

Gradeler arasındaki sağ kalım farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,006$) (Tablo 6) (Şekil 20).



Şekil 20. Grade'ine Göre Kanser Vakalarında Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 7. Kanser Vakalarının Evresine Göre Ortalama Sağ Kalım Sürelerinin Karşılaştırılması (N=178)

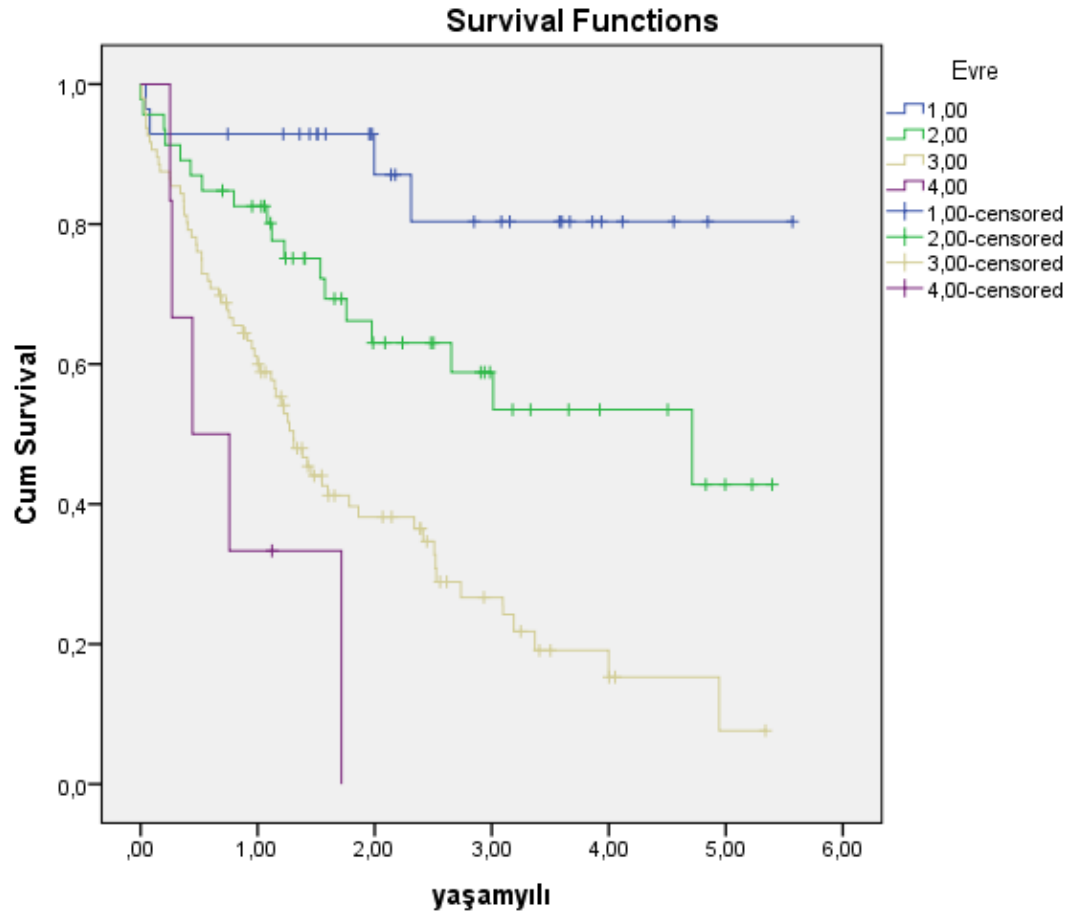
Evre	Ortalama				Log Rank	Breslow	Tarone Ware
	Tahmini Sağkalım (yıl)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı				
			Alt Sınır	Üst Sınır			
Evre I	4,751	0,373	4,020	5,482	<0.001	<0.001	<0.001
Evre II	3,434	0,347	2,753	4,115			
Evre III	1,944	0,199	1,555	2,333			
Evre IV	0,859	0,287	0,297	1,421			
Toplam	2,765	0,185	2,402	3,128			

Kanser evrelerine göre yapılan karşılaştırmada

- Evre I’de ortalama sağ kalım süresi 4,75 yıl,
- Evre II’de 3,43 yıl,
- Evre III’de 1,94 yıl ve
- Evre IV’de 0,85 yıl olarak saptanmıştır.

Evreler arasındaki sağ kalım farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0,001$)

(Tablo 7) (Şekil 21).



Şekil 21. Evresine Göre Kanser Vakalarında Sağ Kalım Eğrisi

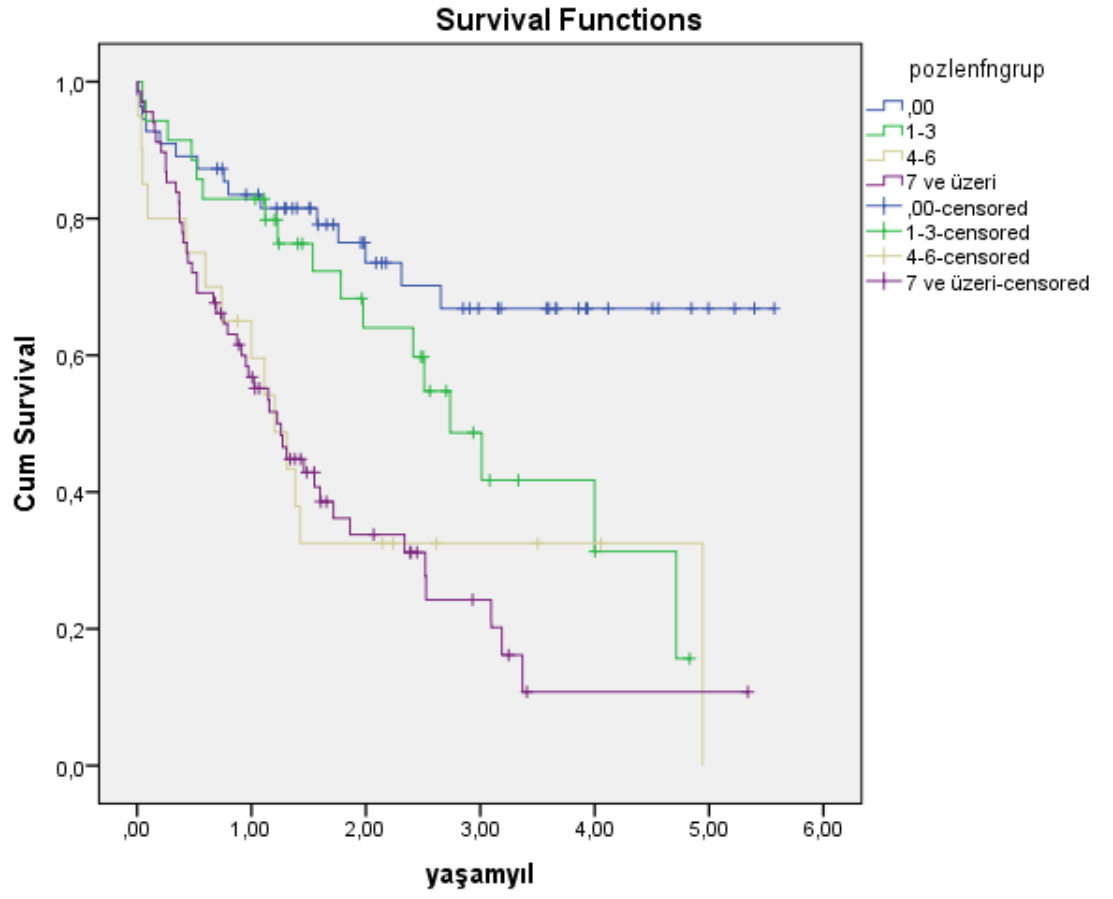
Tablo 8. Kanser Vakalarının Pozitif Lenf Nodu Sayısına Göre Ortalama Sağ Kalım Sürelerinin Karşılaştırılması (N=178)

Pozitif Nodu Sayısı	Lenf	Ortalama	Log Rank	Breslow	Tarone Ware
	Tahmini Sağkalım (yıl)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı		
			Alt Sınır	Üst Sınır	
0	4,104	0,318	3,481	4,728	<0.001
1-3	2,865	0,323	2,233	3,498	
4-6	2,107	0,479	1,169	3,046	
7 ve üzeri	1,765	0,231	1,312	2,219	
Toplam	2,788	0,185	2,426	3,150	

Kanser vakalarında pozitif lenf nodu sayısına göre yapılan karşılaştırmada ise;

- Hiç pozitif lenf nodu olmayanlarda ortalama sağ kalım süresi 4,10 yıl iken,
- 1-3 pozitif lenf nodu olanlarda 2,86 yıl,
- 4-6 pozitif lenf nodu olanlarda 2,10 yıl,
- 7 ve üzeri pozitif lenf nodu olan vakalarda ise 1,76 yıl olduğu görüldü.

Vakalardaki pozitif lenf nodu sayısına göre sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 8) (Şekil 22).

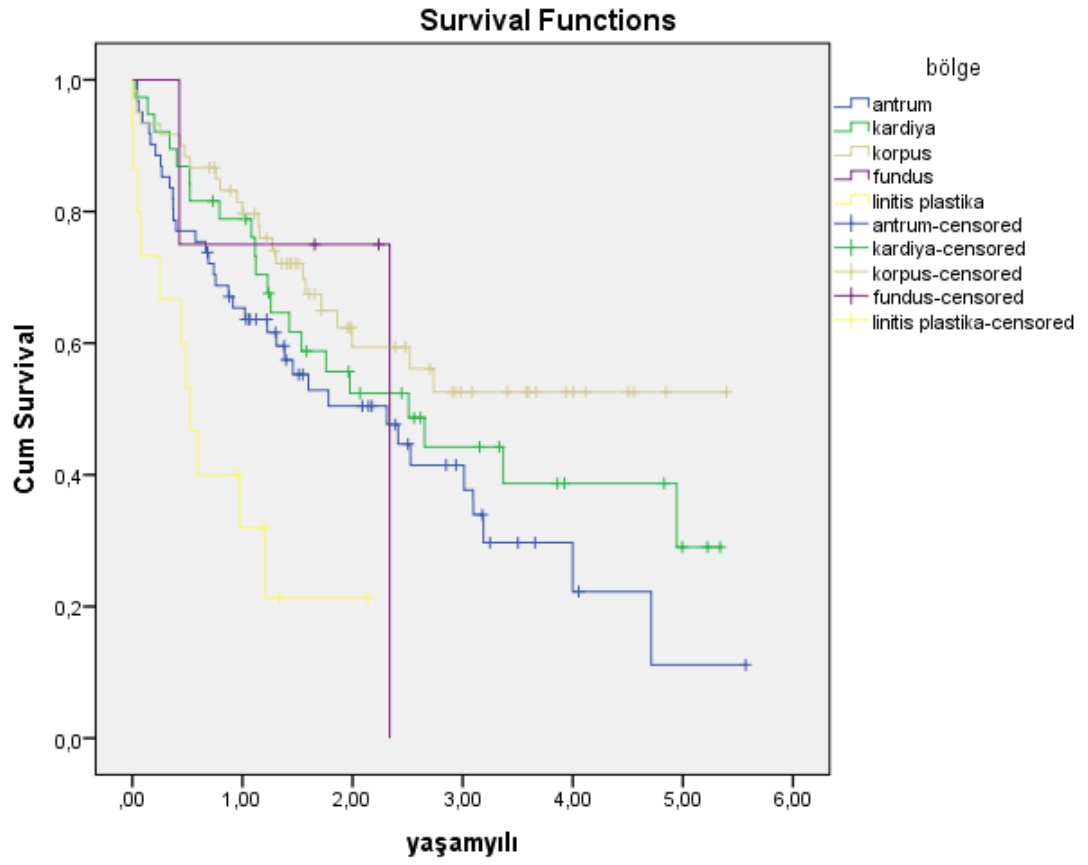


Şekil 22. Pozitif Lenf Nodu Sayısına Göre Kansere Vakalarında Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 9. Kanserin Yerleşim Yerine Göre Vakaların Ortalama Sağ Kalım Sürelerinin Karşılaştırılması (N=178)

Yerleşim Yeri	Ortalama				Log Rank	Breslow	Tarone Ware
	Tahmini Sağkalım (yıl)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı				
			Alt Sınır	Üst Sınır			
Antrum	2,375	0,283	1,821	2,929	0.001	0.001	0.001
Kardiya	2,876	0,356	2,179	3,573			
Korpus	3,425	0,313	2,812	4,038			
Fundus	1,860	0,585	0,714	3,006			
Linitis Plastica	0,825	0,208	0,417	1,232			
Toplam	2,788	0,185	2,426	3,150			

Yerleşim yerine göre en uzun ortalama sağ kalım süresi 3,42 yıl ile korpus yerleşimli kanser vakalarında iken, bunu ortalama 2,87 yıl ile kardiya, ortalama 2,37 yıl ile antrum yerleşimli kanserler takip etmekteydi. Yerleşim yerine göre de sağkalım açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 9) (Şekil 23).



Şekil 23. Kanserin Yerleşim Yerine Göre Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 10. Sağ kalıma etki eden faktörlerin Cox Regresyon Modeli İle İncelenmesi (N=176)

				%95,0 Güven Aralığı for Exp(B)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Evre 1 (Referans)				0,005	
Evre 2				0,877	7,189
Evre 3				1,411	11,934
Evre 4 (Referans)				2,295	38,861
Yaş				0,035	1,057
Pozitif Lenf Nodu Sayısı				0,029	1,052
				0,008	1,029
Tümör uzun kenar (cm)				0,080	1,158
				0,019	1,083

Çalışmaya katılan hastaların çok değişkenli sağkalım analizi Cox Regresyon modeli ile yapılmıştır. Modelde tümör çapındaki her bir cm artış, ölüm riskini 1,08 kat arttırmaktadır. Her bir yıl yaş artışında ölüm riski 1,03 kat artmaktadır. Evre III'te ölüm riski evre I'e göre 4,09 kat, evre IV'te ise 9,92 kat artmaktadır (Tablo 10). Modelin -2 Log Likelihood değeri 790,222 olup, kikare değeri 64,673'tür ($p<0.001$).

5. TARTIŞMA

Küresel insidans oranlarının düşmesine rağmen, mide kanseri en yaygın beşinci malignite ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir [1]. Mide kanseri için küratif tedavinin temel taşı, uygun cerrahi rezeksiyon ve yeterli lenfadenektomi olarak önemini korumaktadır. Son yıllarda, tümör rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu için cerrahi tekniklerin oluşturulması da dahil olmak üzere tedavi seçeneklerinde birçok ilerleme kaydedilmiştir. Adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve moleküler hedefli tedavideki ilerleme ile birlikte mide kanserli hastaların uzun vadeli sonuçları önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu nedenle tedavi ve takip stratejisinin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için bireysel hastaların prognozlarını oluşturmak ve uygun tedavi stratejilerini uygulamak önemlidir [65].

Mide kanseri hastalarının prognozu genellikle ilk tedavi sırasındaki postoperatif patolojik bulgular ışığında değerlendirilir. Şimdiye kadar, birçok faktörün 5 yıllık sağkalım oranı için prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında TNM evresi, grade'i, primer tümör boyutu, tümörün lokalizasyonu, lenfatik ve vasküler invazyon, yaş ve cinsiyet yer alır [65] [6].

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla görülmektedir [1]. Mide kanseri insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu iyi bilinmesine rağmen, cinsiyete özgü bir prognozun varlığı nadiren ele alınmıştır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada cinsiyet için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla beraber mide kanseri erken evrede teşhis edilen kadınlar için önemli ölçüde olumlu prognoz gözlemlendi. Bu da cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkisinin evreye göre farklı olduğunu göstermektedir [66]. Bizim çalışmamızda da mide kanserinin erkeklerde 1.97 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi.

Mide kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta, özellikle de 6. ve 7. dekatta pik yapmaktadır [67]. Ne yaştan ne de cinsiyetin mide kanserinde sağkalım için kesin olarak prognostik öneme sahip olup olmadığı net gösterilememiştir [6]. Yapılan bir çalışmanın alt grup analizinde yaş önemli bir prognostik değişken olarak tanımlanmıştır [68]. Yine başka bir çalışmanın retrospektif çok değişkenli analizinde yaştan bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir [69]. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $62,9 \pm 12,1$ idi. Hastalar 65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri olarak iki grupta

incelendi. Yaş grubunda hastaların sağ kalım süreleri 65 yaş ve üstünde ortalama 1,55 yıl iken, 65 yaş altında 2,65 yıl olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Hastaların sağkalımının Cox Regresyon modeli ile incelenmesinde de yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olduğu anlaşılmıştır. Model incelendiğinde her bir yıl yaş artışının ölüm riskini 1,03 kat arttırdığı görülmüştür.

Tümör boyutunun mide kanseri için prognostik değeri için çalışmalar yapılmıştır. 1987 yılında yayınlanan Maruyama'nın çalışmasında tümörün boyutu ile prognoz arasında güçlü bir korelasyon vardı; boyutun artması hayatta kalma oranının düşmesine neden oldu. Bununla birlikte, tümör boyutu, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile korele olduğundan, analiz çok değişkenli model kullanılarak diğer değişkenler için ayarlandığında prognostik bir önemi görülmedi [70]. Daha sonraki yıllarda Adachi ve ark. tümör boyutunu üç alt gruba ayırdı: 4cm'den küçük, 4-10cm arası ve >10 cm çapında ve tümör boyutunun bağımsız olarak hastaların sağkalımını etkilediğini buldu [71]. Yine Giuliani ve ark. 5 yıllık sağ kalım oranlarını etkileyen değişkenleri çok değişkenli analiz yoluyla karşılaştırdı. Tümör boyutunu sağkalım açısından bağımsız değişken olarak tanımladılar [72]. Daha yakın tarihli bir başka çalışmada tümör boyutu için 8 cm çapında bir eşik tanımlandı ve hastalar iki gruba ayrıldı. Bu çalışmanın sonuçları tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterdi [73]. Ancak benzer başka bir çalışmada Yokota ve ark. hastalarını üç kategoriye ayırdı: 2 cm'den küçük, 2-7 cm ve >7 cm çapında. Tümör boyutunun klinik olarak sadece tek değişkenli analizde mide kanseri hastalarının sağkalımının bir göstergesi olduğunu, çok değişkenli analizde ise önemsiz hale geldiğini bulmuşlardır [74]. Yine başka bir çalışma da tek değişkenli sağkalım analizinde tümör boyutunun prognoz ile anlamlı korele olduğu ve çok değişkenli sağkalım analizinde prognostik değerini koruduğu tespit edildi. Ayrıca tümör boyutu ile lenf nodlarının durumu ve tümör invazyonu derinliği arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın bulguları tümör boyutunun lenf nodlarının durumunu ve tümör invazyonunun derinliğini verimli ve güvenilir bir şekilde yansıtabileceğini düşündürmektedir. Sonuçta yazarlar preoperatif veya intraoperatif önemli yol gösterici etkilerinin göz önüne alınarak, tümör boyutunun prognostik değerinin ihmal edilmemesi ve mide kanserinin yönetimindeki rolüne daha fazla dikkat edilmesini önermişlerdir [69]. Bizim çalışmamızda da çok değişkenli sağkalım analizinde tümör boyutu

prognostik olarak anlamlı bulundu. Analiz sonucunda tümör çapındaki her bir cm artışın, ölüm riskini 1,08 kat arttırmakta olduğu görüldü.

Hastalığın evresi, lenf bezlerinin durumu ve tümör dokusunun mide duvarındaki penetrasyon derecesi (T kategorisi) prognozu belirleyen önemli faktörlerdir. Patolojik evrenin, hem 5 yıllık sağkalım hem de lokal nüks oranları için sürekli olarak prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir [6]. 1998 yılında yayınlanan German Gastric Cancer Study (GGCS), %20'den büyük pozitif lenf nodu oranının (pozitif lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranı) en önemli bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdi. Ardından rezidüel tümör durumu ve T kategorisi geliyordu. Tamamen rezeke edilmiş tümörlerin çok değişkenli bir alt grup analizinde, nodal durumun en önemli belirleyici olduğunu ve bunu T kategorisinin izlediğini doğruladılar. Yeterli cerrahi sınır ile tümörün tam rezeksiyonunun sağlanması (R0 rezeksiyon) tekrar tekrar tanımlanmış ve mide kanserli hastalarda lokal tümör nükslerinin azaltılması ve sağkalım süresinin iyileştirilmesi için ana faktör olarak geniş çapta kabul edilmiştir. Yine bu çalışmada, evre II mide kanserli hastalarda uzun süreli sağkalımı belirleyen en önemli faktörün genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu olduğunu gösterilmiştir. Ancak GGCS'nin uzun vadeli sonuçları, tüm hasta popülasyonu analiz edildiğinde genişletilmiş lenfadenektominin sağkalıma yararını göstermedi. Bununla birlikte, 5 yıllık sonuçların ara analizi, hasta alt gruplarında genişletilmiş lenfadenektomi sonrası sağkalım oranının arttığını gösterdi. Uzun vadeli hayatta kalma verilerinin mevcut analizi bu gözlemi doğrulamaktadır. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, evre II tümörlü hastalarda 10 yıllık sağkalım oranını ve medyan sağkalım süresini önemli ölçüde artırdı. Bu hasta alt grubunda, genişletilmiş lenfadenektomi, standart lenfadenektomi ile 10 yıllık sağkalım oranında %19.9'dan genişletilmiş lenfadenektomi ile %49.2'ye belirgin bir iyileşme sağladı. Batı dünyasında mide kanseri için rezeksiyon geçiren hastaların sadece % 15 ila % 20'sini Evre II tümörleri olan hastalar oluşturduğundan, bu küçük alt gruptaki prognozda belirgin bir iyileşme bile rezeke edilen mide kanseri olan hastaların genel prognozunu önemli ölçüde etkilemeyecektir. Evre II tümörleri olan hastalarda uzun vadeli sağkalım oranının %20'den %50'ye çıkması, rezeke edilmiş mide kanserli hastaların genel uzun vadeli hayatta kalma oranında %5'ten daha az bir artış anlamına gelir. Ancak evre II tümörlü hastalar bireysel pTN alt gruplarına göre analiz edildiğinde, pNO ve pN1 kategorilerindeki (pT2N1 ve pT3NO) hastalarda genişletilmiş

lenfadenektomi için sağkalım yararı gösterilmiştir. Bu da, lenfadenektominin sadece görünen lenf nodu metastazı olan hastalarda değil, aynı zamanda standart histopatolojik değerlendirme ile lenf nodu metastazı saptanamayan hastalarda da faydalı olduğunu göstermektedir. Lenf düğümlerinin radikal olarak çıkarılmasının yararı, genellikle standart histopatolojik değerlendirme ile saptanamayan lenf nodu mikrometastazlar fenomeni ile açıklanabilir. Mide kanserli ve standart histolojide belirgin lenf nodu metastazı olmayan hastalarda lenf nodlarının mikro tutulumunun yaygın olduğunu, tümörün çevresindeki lenf nodlarında tutulum olmadan birkaç santimetre uzaktaki lenf nodlarında tutulum olabileceğini midenin lenfatik yayılımından biliyoruz. Bu çalışma, standart ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu arasında cerrahi sonrası morbidite ve mortalite oranlarında hiçbir farklılık göstermemektedir. Bu nedenle bu çalışma deneyimli merkezlerde genişletilmiş lenfadenektominin düşük morbidite ve mortalite oranları ile yapılabileceğini göstermektedir [75].

Yapılan bir başka çalışmada olumsuz prognostik faktörler arasında Borrmann tip 4, subserozal tabakayı aşmış kanser invazyonu, infiltratif ve sikiröz histolojik patern, lenf nodu tutulumu, mikroinvazyon varlığı ve tüm midede yerleşim gösteren tümörler vardı. Lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı, %34.5'e karşı %92 oran ile lenf nodu tutulumu olmayan hastalardan daha kötüydü. Bu faktörler arasında mide kanserli hastaların prognozu en güçlü şekilde lenf nodu tutulumundan etkilendiği gösterildi. Çoklu lojistik regresyon modeline göre, kanser invazyonunun derinliği ve lenfatik invazyon, lenf nodu metastazları ile önemli ölçüde ilişkiliydi. İnvazyon derinliği ve tümör bölgesi de çok değişkenli analize göre önemliydi ve çoklu lojistik regresyon analizi kullanarak yapılan çalışmada, lenfatik mikroinvazyon ve invazyon derinliğinin lenf nodu tutulumunu etkileyen bağımsız değişkenler olduğunu gösterdi [76].

Lenfadenektomi kapsamı için yapılan bir çalışmada N2 hastalığı olan hastalarda D2 diseksiyondan sonra sağkalımın daha iyi olduğu görüldü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mide kanserine bağlı ölüm D1 grubunda D2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti, diğer nedenlere bağlı ölüm ise gruplar arasında farklı değildi. Hastaliksız sağkalım D2 grubunda daha uzun ve rekürrens riski daha düşük olarak bulundu. Bu çalışmanın 15 yıllık takip verilerine dayanan bulguları, D2 lenfadenektominin, D1 grubundan daha düşük bölgesel nüks ve daha az mide kanserine

bağlı ölüm ile ilişkili olduğunu göstermektedir [77]. Yine başka bir çalışmanın alt grup analizinde, D2 lenfadenektomi yapılan N2 statüsüne sahip hastalar daha iyi sağkalıma sahip olma eğilimindeydi [78]. Bu grubun 11 yıllık takip sonrası yayınlanan verilerinde sağkalım açısından genel bir fark yoktur. Analiz edilen tüm alt gruplardan sadece N2 hastalığı olan hastalar D2 diseksiyonundan fayda görebilir. Morbidite ve mortalite için rölatif risk oranı, D2 diseksiyonlar, splenektomi, pankreatektomi ve 70 yaşın üzerinde olanlarda anlamlı derecede yüksektir [79].

2013 yılında yayınlanan bir çalışmada 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı D1 grubu için yüzde 38 ve D2 grubu için yüzde 59'du. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tek değişkenli analiz, pozitif lenf nodu olan, pN1 kategorisi, patolojik TNM evre II ve IIIA'lı hastalarda D2 rezeksiyonu için 5 yıllık sağkalımda bir fayda önerdi. Çok değişkenli analizde D2 diseksiyonu bağımsız bir prognostik faktör değildi. Alınan 5 yıllık takip verilerine dayanan mevcut bulgular, D2 gastrektominin daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Ancak alt grup analizleri, lokal olarak ilerlemiş mide kanseri ve pozitif lenf düğümleri olan hastalarda genişletilmiş cerrahinin bir yararı olabileceğini düşündürmektedir [80].

Bizim çalışmamızda katılan tüm hastalara total gastrektomi ve D2 lenfadenektomi uygulandı. Hastalar çoğunlukla ileri evrede teşhis edilmişti. Hastalarımızın evreleme sırlamasında ilk üçte Evre 3C (%23,1), 3B (%22,1) ve Evre 2A (%15,0) yer almaktaydı. Vakaların %38,1'inde pozitif lenf nodu sayısı 7 ve üzerinde bulundu. Kanser evrelerine göre yapılan karşılaştırmada evre 1'de ortalama sağ kalım süresi 4,75 yıl iken evre 2'de 3,43 yıl, evre 3'de 1,94 yıl ve evre 4'de 0,85 yıl olarak saptanmıştır. Evreler arasındaki sağ kalım farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır. Hastalar çıkarılan pozitif lenf nodu sayısına göre gruplara ayrıldığında yapılan karşılaştırmada hiç pozitif lenf nodu olmayanlarda ortalama sağ kalım süresi 4,10 yıl; 1-3 pozitif lenf nodu olanlarda 2,86 yıl; 4-6 pozitif lenf nodu olanlarda 2,10 yıl; 7 ve üzeri pozitif lenf nodu olan vakalarda ise 1,76 yıl olarak saptanmıştır. Vakalardaki pozitif lenf nodu sayısına göre sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Multivariant analizde evre artışının sağkalıma kötü prognostik etkisi olduğu gösterilmiştir. Evre 3'te ölüm riski evre 1'e göre 4,09 kat, evre 4'te ise 9,92 kat artmaktadır. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak pozitif lenf nodu sayısının ve ileri evre mide kanserinin kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda rezeke edilebilir tümörü olan mide kanserli hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktörlerin hastalığın evresi, tümör boyutu, hastanın yaşı ve çıkarılan pozitif lenf nodu sayısı olduğu görüldü. Çalışmamız bu anlamda literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızla ilgili kısıtlamalar bulunmaktadır. Hasta sayımızın göreceli olarak kısıtlı olması ve acil opere edilen hastaların da çalışmaya dahil edilmesi, çalışmanın retrospektif olmasından dolayı cerrahi tekniğin tam anlamıyla standardize edilememesi, hastaların komplikasyon durumlarının incelenmemiş olması gözlemlenen kısıtlamalardır. Ayrıca çalışmamız 2016-2021 yılları arasındaki hastaları kapsamakta olduğundan takip süreleri her hasta için yeterli değildir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $62,9 \pm 12,1$ idi. Literatüre göre mide kanseri tanı yaşı 6. ve 7. dekatta pik yapmaktadır [67]. Çalışmaya katılan hastaların tanı yaşı literatürle uyumlu bulunmuştur.
- Çalışmaya katılan hastaların %66,3'ü erkeklerden, %33,7'si kadın hastalardan oluşmaktaydı. Literatüre göre de mide kanseri vakalarının görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır [1].
- Hastaların %83,5'i ileri evre tümör tanısı almıştı. Evreleme sıralamasında Evre 3C (%23,8) ve 3B (%22,1) ilk iki sırada yer almaktaydı.
- Erken evre karsinom tanılı hastalar tüm hastaların %15,4'ünü oluşturmaktaydı.
- Hastalarımızın histopatolojik tanılarının %89,5'i Adenokarsinom'du. Literatüre göre de mide kanserleri %90-95 oranında Adenokarsinom'lardır [8].
- Hastalarımızın tümör yerleşim yeri olarak
 - En sık antrum tümörleri (%34,3) görüldü.
 - Linitis plastika (%8,3) mevcut olan hastalarda sağkalımın düşük olduğu gözlemlendi.
- Lenfadenektomi incelemesinde hastaların %38,1'inde 7 ve üzeri pozitif lenf nodlarının olduğu görüldü.
- Sağkalımı etkileyen faktörlerin Cox-Regresyon analizi ile incelenmesinde;
 - Tümör çapındaki her bir cm artış, ölüm riskini 1,08 kat arttırmaktadır.
 - Her bir yıl yaş artışında ölüm riski 1,03 kat artmaktadır.
 - Evre 3'te ölüm riski evre 1'e göre 4,09 kat, evre 4'te ise 9,92 kat artmaktadır.
- Sonuçta hastanın yaşı ve hastalığın TNM evresi prognoza etki eden önemli faktörler olduğundan erken yaşta ve erken evrede kanser tanısı koymak amacıyla toplum bilinçlendirmesi ve tarama programlarının uygulanması gerektiği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre and A. Jemal, "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, pp. 394-424, 2018.
- [2] Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, "Türkiye Kanser İstatistikleri 2017," Ankara, 2021.
- [3] P. Rawla and A. Barsouk, "Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention," *Gastroenterology Review*, vol. 14, no. 1, pp. 26-38, 2019.
- [4] W. Wang, Y.-F. Li, X.-W. Sun, Y.-B. Chen, W. Li, D.-Z. Xu, X.-X. Guan, C.-Y. Huang, Y.-Q. Zhan and Z.-W. Zhou, "Prognosis of 980 Patients with Gastric Cancer after Surgical Resection," *Chinese Journal of Cancer*, vol. 29, no. 11, pp. 923-930, 2010.
- [5] C.-S. Wang, C.-C. Hsieh, T.-C. Chao, Y.-Y. Jan, L.-B. Jeng, T.-L. Hwang, M.-F. Chen, P.-C. Chen, J.-S. Chen and S. Hsueh, "Resectable Gastric Cancer: Operative Mortality and Survival Analysis," *Chang Gung Med Journal*, vol. 25, no. 4, pp. 216-227, 2002.
- [6] B. J. Dicken, D. L. Bigam, C. Cass, J. R. Mackey, A. A. Joy and S. M. Hamilton, "Gastric Adenocarcinoma: Review and Considerations for Future Directions," *Annals of Surgery*, vol. 241, no. 1, pp. 27-39, 2005.
- [7] F. C. Brunicaudi, D. K. Andersen, T. R. Biliar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Matthews and R. E. Pollock, "Stomach," in *Schwartz's Principles of Surgery*, F. Brunicaudi, Ed., New York, McGraw-Hill, 2014, pp. 1035-1095.
- [8] D. M. Mercer and E. K. Robinson, "Stomach," in *Sabiston Textbook of Surgery*, Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2018, pp. 1265-1317.
- [9] L. J. Skandalakis, J. E. Skandalakis and P. N. Skandalakis, "Stomach," in *Surgical Anatomy and Technique*, New York, Springer Science+Business Media, 2009, pp. 285-332.
- [10] R. G. Jackson, "Anatomy of the vagus nerves in the region of the lower esophagus and the stomach," *Anatomic Record*, vol. 103, no. 1, pp. 1-18, 1949.
- [11] D. I. Soybel, «Anatomy and Physiology of the Stomach,» *Surgical Clinics of North America*, cilt 85, no. 5, pp. 875-894, 2005.
- [12] E. Monnet, "Anatomy and Physiology of the Stomach," in *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals*, John Wiley & Sons, 2020, pp. 129-134.
- [13] D. W. Mercer, T. H. Liu and A. Castaneda, "Anatomy and Physiology of the Stomach," in *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, vol. 2, Philadelphia, Saunders, 2002, p. 3.
- [14] B. O. Schneeman, "Gastrointestinal physiology and functions," *British Journal of Nutrition*, vol. 2, no. 88, pp. 159-163, 2002.
- [15] J. M. Sauer and M. A. Merchant, "Physiology of the Gastrointestinal System," in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2018, pp. 16-44.
- [16] L. K. Cheng, G. O'Grady, P. Du, J. U. Egbuji, J. A. Windsor and A. J. Pullan, "Gastrointestinal system," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 65-79, 2010.
- [17] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay and J. Lortet-Tieulent, "Global Cancer Statistics, 2012," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 65, no. 2, pp. 87-108, 2015.
- [18] R. Sitarz, M. Skierucha, J. Mielko, J. Offerhaus, R. Maciejewski and W. Polkowski, "Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment," *Cancer Management and Research*, vol. 10, pp. 239-248, 2018.
- [19] International Agency for Research on Cancer (IARC), "Global Cancer Observatory," [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/>. [Accessed 4 Nisan 2022].
- [20] F. Vahid and S. H. Davoodi, "Nutritional Factors Involved in the Etiology of Gastric Cancer: A Systematic Review," *Nutrition and Cancer*, pp. 1-15, 2020.

- [21] C. A. Gonzalez, G. Pera, A. Agudo, H. B. Bueno-de-Mesquita, M. Ceroti, H. Boeing, M. Schulz, G. D. Giudice, M. Plebani, F. Carneiro, F. Berrino, C. Sacerdote, R. Tumino, S. Panico, G. Berglund, H. Siman, G. Hallmans, R. Stenling, C. Martinez, M. Dorronsoro, A. Barricarte, C. Navarro, J. R. Quiros, N. Allen, T. J. Key, S. Bingham, N. E. Day, J. Linseisen, G. Nagel, K. Overvad, M. K. Jensen, A. Olsen, A. Tjønneland, F. L. Büchner, P. H. Peeters, M. E. Numans, F. Clavel-Chapelon, M. Boutron-Ruault, D. Roukos, A. Trichopoulou, T. Psaltopoulou, E. Lund, C. Casagrande, N. Slimani, M. Jenab and E. Riboli, "Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST)," *International Journal of Cancer*, vol. 118, no. 10, pp. 2559-2566, 2006.
- [22] J. Machlowska, J. Baj, M. Sitarz, R. Maciejewski and R. Sitarz, "Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 11, 2020.
- [23] H. J. Kim, W. K. Chang, M. K. Kim, S. S. Lee and B. Y. Choi, "Dietary factors and gastric cancer in Korea: A case-control study," *International Journal of Cancer*, vol. 97, no. 4, pp. 531-535, 2002.
- [24] J. Robinwarren, «Unidentified Curved Bacilli on Gastrics Epithelium in Active Chronic Gastritis,» *The Lancet*, cilt 321, no. 8336, pp. 1273-1275, 1983.
- [25] D. Oral, A. Yirün and P. Erkekoğlu, "Epigenetic and genetic changes caused by helicobacter pylori and their roles in gastric carcinogenesis," *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, pp. 285-308, 2019.
- [26] M. Yılmaz and A. Baran, "Mide kanseri epidemiyolojisi ve risk faktörleri," vol. 3, no. 1, pp. 9-11, 2015.
- [27] M. A. Shah, R. Khanin, L. Tang, Y. Y. Janjigian, D. S. Klimstra, H. Gerdes and D. P. Kelsen, "Molecular Classification of Gastric Cancer: A New Paradigm," *Clinical Cancer Research*, vol. 17, no. 9, p. 2693–2701, 2011.
- [28] F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban and N. D. Theise, WHO Classification of Tumours of the Digestive System, vol. 4, Switzerland: World Health Organization, 2010.
- [29] P. Karimi, F. Islami, S. Anandasabapathy, N. D. Freedman and F. Kamangar, "Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 23, no. 5, pp. 700-713, 2014.
- [30] G. Doğusoy, "Mide Kanseri Patolojisi," *Kanser Gündemi Dergisi*, vol. 3, no. 1, 2015.
- [31] Japanese Gastric Cancer Association, "Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition," *Gastric Cancer*, vol. 14, no. 2, pp. 101-112, 2011.
- [32] P. Sipponen, M. Kekki and M. Siurala, "Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample," *Cancer*, vol. 52, no. 6, pp. 1062-1068, 1983.
- [33] F. Wang, X. Zhang, Y. Li, L. Tang, X. Qu, J. Ying, J. Zhang, L. Sun, R. Lin, H. Qiu, C. Wang, M. Qiu, M. Cai, Q. Wu, H. Liu, W. Guan, A. Zhou, Y. Zhang, T. Liu, F. Bi, X. Yuan, S. Rao, Y. Xin, W. Sheng, H. Xu, G. Li, J. Ji, Z. Zhou, H. Liang, Y. Zhang, J. Jin, L. Shen, J. Li and R. Xu, "The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021," *Cancer Communications*, vol. 41, no. 8, pp. 747-795, 2021.
- [34] J. M. Mcloughlin, "Adenocarcinoma of the Stomach: A Review," *Baylor University Medical Center Proceedings*, vol. 17, no. 4, pp. 391-399, 2004.
- [35] D. Shi and X. Xi, "Factors Affecting the Accuracy of Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Early Gastric Cancer Invasion Depth: A Meta-analysis," *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2019, pp. 1-11, 2019.
- [36] K. Kuroki, S. Oka, S. Tanaka, N. Yorita, K. Hata, T. Kotachi, T. Boda, K. Arihiro and K. Chayama, "Clinical significance of endoscopic ultrasonography in diagnosing invasion depth of early gastric cancer prior to endoscopic submucosal dissection," *Gastric Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 144-155, 2020.
- [37] B. W. Feig and D. C. Ching, The MD Anderson Surgical Oncology Handbook, 6 ed., London:

Wolters Kluwer, 2019.

- [38] B. S. Ungureanu, V. M. Sacerdotianu, A. Turcu-Stiolica, I. M. Cazacu and A. Saftoiu, "Endoscopic Ultrasound vs. Computed Tomography for Gastric Cancer Staging: A Network Meta-Analysis," *Diagnostics*, vol. 11, no. 1, 2021.
- [39] Japanese Gastric Cancer Association, "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)," *Gastric Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 1-21, 2021.
- [40] K. Washington, "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 12, pp. 3077-3079, 2010.
- [41] B. Markl, K. Wunsch, K.-U. Hebick, M. Anthuber, A. Probst, H. M. Arnholdt and H. Spatz, "Methylene blue-assisted lymph node dissection in combination with ex vivo sentinel lymph node mapping in gastric cancer," *Histopathology*, vol. 54, no. 4, pp. 433-441, 2009.
- [42] S. R. Puli, J. B. K. Reddy, M. L. Bechtold, M. R. Antillon and J. A. Ibdah, "How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 25, p. 4011, 2008.
- [43] S. Obana, H. Uda, H. Kuwabara and H. Sakamoto, "Two Types of Lymphatic Invasion in Lymph Node Metastasis with Special References to the Morphology of Gastric Carcinomas and Immunohistology of E-Cadherin and β -Catenin," *The Kobe Journal of Medical Sciences*, vol. 48, pp. 43-54, 2002.
- [44] Hopkins Medicine, "<https://www.hopkinsmedicine.org>," [Online]. Available: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_docs/_pdfs/esophagus_stomach/gastric_cancer.pdf. [Accessed 23 Temmuz 2022].
- [45] M. Tao, X. Zhou, M. Hu and J. Pan, "Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: a meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 9, no. 12, 2019.
- [46] J. D. Wayne and M. S. Talamonti, "Tumors of the stomach, duodenum and small intestine," in *ACS Surgery Principles and Practice*, 6 ed., vol. 1, BC Decker, 2012, pp. 564-576.
- [47] USA Health System, "<https://www.usahealthsystem.com>," [Online]. Available: <https://www.usahealthsystem.com/services/stomach-cancer>. [Accessed 23 Temmuz 2022].
- [48] K. Y. Song, H. M. Yoo, H. H. Lee and H. M. Jeon, "Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer," in *Management of Gastric Cancer*, 2011, pp. 73-86.
- [49] Png Egg, "<https://www.pngegg.com>," [Online]. Available: <https://www.pngegg.com/en/png-nftbh>. [Accessed 23 Temmuz 2022].
- [50] Türk Cerrahi Derneği, "<https://www.turkcerrahi.com>," [Online]. Available: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>. [Accessed 20 Temmuz 2022].
- [51] J. Du, Y. Shen, W. Yan and J. Wang, "Risk factors of lymph node metastasis in the splenic hilum of gastric cancer patients: a meta-analysis," *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 18, no. 1, p. 233, 2020.
- [52] S. H. Shin, H. Jung, S. H. Choi, J. Y. An, M. G. Choi, J. H. Noh, T. S. Sohn, J. M. Bae and S. Kim, "Clinical Significance of Splenic Hilar Lymph Node Metastasis in Proximal Gastric Cancer," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 16, no. 5, p. 1304-1309, 2009.
- [53] A. E. Russo and V. E. Strong, "Gastric Cancer Etiology and Management in Asia and the West," *Annual Review of Medicine*, vol. 70, no. 1, pp. 353-367, 2019.
- [54] Health Jade, "<https://healthjade.com/>," [Online]. Available: <https://healthjade.com/gastrectomy/>. [Accessed 20 Temmuz 2022].
- [55] W. Kim, H.-H. Kim, S.-U. Han, M.-C. Kim, W. J. Hyung, S. W. Ryu, G. S. Cho, C. Y. Kim, H.-K. Yang, D. J. Park, K. Y. Song, S. I. Lee, S. Y. Ryu, J.-H. Lee and H.-J. Lee, "Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer," *Annals of Surgery*, vol. 263, no. 1, pp. 28-35, 2016.
- [56] J. Yu, C. Huang, Y. Sun, X. Su, H. Cao, J. Hu, K. Wang, J. Suo, K. Tao, X. He, H. Wei, M. Ying, W. Hu, X. Du, Y. Hu, H. Liu, C. Cheng, P. Li, J. Xie, F. Liu, Z. Li, G. Zhao, K. Yang, C. Liu, H. Li, P. Chen, J. Ji and G. Li, "Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, no. 20, pp. 1983-1992, 2019.

- [57] Y. Hu, C. Huang, Y. Sun, X. Su, H. Cao, J. Hu, Y. Xue, J. Suo, K. Tao, X. He, H. Wei, M. Ying, W. Hu, X. Du, P. Chen, H. Liu, C. Zheng, F. Liu, J. Yu, Z. Li, G. Zhao, X. Chen, K. Wang, P. Li, J. Xing and G. Li, "Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, no. 12, pp. 1350-1357, 2016.
- [58] R. Makuuchi, T. Irino, Y. Tanizawa, E. Bando, T. Kawamura and M. Terashima, "Esophagojejunal anastomotic leakage following gastrectomy for gastric cancer," *Surgery Today*, vol. 49, no. 3, pp. 187-196, 2018.
- [59] S. Wang, L. Xu, Q. Wang, J. Li, B. Bai, Z. Li, X. Wu, P. Yu, X. Li and J. Yin, "Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies," *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 1, 2019.
- [60] S. H. Noh, S. R. Park, H.-K. Yang, H. C. Chung, I.-J. Chung, S.-W. Kim, H.-H. Kim, J.-H. Choi, H.-K. Kim, W. Yu, J. I. Lee, D. B. Shin, J. Ji, J.-S. Chen, Y. Lim, S. Ha and Y.-J. Bang, "Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 15, no. 12, pp. 1389-1396, 2014.
- [61] J. Lee, D. H. Lim, S. Kim, S. H. Park, J. O. Park, Y. S. Park, H. Y. Lim, M. G. Choi, T. S. Sohn, J. H. Noh, J. M. Bae, Y. C. Ahn, I. Sohn, S. H. Jung, C. K. Park, K.-M. Kim and W. K. Kang, "Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 3, pp. 268-273, 2012.
- [62] A. Patel and V. G. Gupta, "Adjuvant therapy in resectable gastric cancer—the CRITICS trial," *The Lancet Oncology*, vol. 19, no. 7, p. e328, 2018.
- [63] P. Ghimire, "Primary gastrointestinal lymphoma," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 17, no. 6, pp. 697-707, 2011.
- [64] J.-Y. Blay, Y.-K. Kang, T. Nishida and M. v. Mehren, "Gastrointestinal stromal tumours," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 7, no. 1, 2021.
- [65] J. W. Lee, B. Ali, H. M. Yoo, C. H. Park and K. Y. Song, "Conditional survival analysis in Korean patients with gastric cancer undergoing curative gastrectomy," *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, 2015.
- [66] A. Maguire, M. Porta, J. M. Sanz-Anquela, I. Ruano, N. Malats and J. L. Pinol, "Sex as a Prognostic Factor in Gastric Cancer," *European Journal of Cancer*, vol. 32A, no. 8, pp. 1303-1309, 1996.
- [67] B. Karabulut and E. Göker, "Mide Kanseri," *Medical Journal of İzmir Hospital*, vol. 10, no. 1, pp. 1-8, 2004.
- [68] T. Yokota, Y. Kunii, S. Teshima, Y. Yamada, T. Saito and M. Takahashi, "Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer," *International Surgery*, vol. 85, no. 4, pp. 286-290, 2000.
- [69] X. Wang, F. Wan, J. Pan, G.-Z. Yu, Y. Chen and J.-J. Wang, "Tumor Size: A Non-Neglectable Independent Prognostic Factor for Gastric Cancer," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 97, p. 236-240, 2008.
- [70] K. Maruyama, «The Most Important Prognostic Factors for Gastric Cancer Patients: A Study Using Univariate and Multivariate Analyses,» *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, cilt 22, no. 133, pp. 63-68, 1987.
- [71] Y. Adachi, T. Oshiro, M. Mori, Y. Maehara ve K. Sugimachi, «Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma,» *Annals of Surgical Oncology*, cilt 4, no. 2, pp. 137-140, 1997.
- [72] A. Giuliani, A. Caporale, M. Di Bari, M. Demoro, P. Gozzo, M. Corona, M. Miccini ve T. Ricciardulli, «Maximum Gastric Cancer Diameter as a Prognostic Indicator: Univariate and Multivariate Analysis,» *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, cilt 22, no. 4, pp. 531-538, 2003.

- [73] H. Saito, T. Osaki, D. Murakami, T. Sakamoto, Kanaji S., S. Oro, S. Tatebe, S. Tsujitani and M. Ikeguchi, "Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer," *The American Journal of Surgery*, vol. 192, no. 3, pp. 296-300, 2006.
- [74] T. Yokota, S. Ishiyama, T. Saito, S. Teshima, Y. Yamada, K. Iwamoto, M. Takahashi, K. Murata ve H. Yamauchi, «Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma?», *Anticancer Research*, cilt 22, no. 6, pp. 3673-3677, 2002.
- [75] Siewert, J. R.; Bottcher, K.; Stein, H. J.; D., Roder J.; German Gastric Carcinoma Study Group, "Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study," *Annals of Surgery*, vol. 228, no. 4, pp. 449-461, 1998.
- [76] T. Yokota, S. Ishiyama, T. Saito, S. Teshima, Y. Narushima, K. Murata, K. Iwamoto, R. Yashima, H. Yamauchi and S. Kikuchi, "Lymph Node Metastasis as a Significant Prognostic Factor in Gastric Cancer: a Multiple Logistic Regression Analysis," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 39, no. 4, pp. 380-384, 2004.
- [77] I. Songun, H. Putter, E. M.-K. Kranenbarg, M. Sasako and C. J. van de Velde, "Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 11, no. 5, pp. 439-449, 2010.
- [78] Bonenkamp, J. J.; Hermans, J.; Sasako, M.; van de Velde, C. J. H.; Dutch Gastric Cancer Group, "Extended Lymph-Node Dissection for Gastric Cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 12, pp. 908-914, 1999.
- [79] H. H. Hartgrink, C. J. H. van de Velde, H. Putter, J. J. Bonenkamp, E. Klein Kranenbarg, I. Songun, K. Welvaart, J. H. J. M. van Krieken, S. Meijer, J. T. M. Plukker, P. J. van Elk, H. Obertop, D. J. Gouma, J. J. B. van Lanschot, C. W. Taat, P. W. de Graaf, M. F. von Meyenfeldt, H. Tilanus and M. Sasako, "Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 11, pp. 2069-2077, 2004.
- [80] Degiuli, M.; Sasako, M.; Ponti, A.; Vendrame, A.; Tomatis, M.; Mazza, C.; Borasi, A.; Capussotti, L.; Fronda, G.; Morino, M.; Italian Gastric Cancer Study Group, "Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer," *British Journal of Surgery*, vol. 101, no. 2, pp. 23-31, 2013.