



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi
Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ

(Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN)

MİDE KANSERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE
NEOADJUVAN TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Cemalettin Kaan MANSIROĞLU
(Uzmanlık Tezi)

İstanbul-2016

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Ali ALEMDAR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca cerrahi bilgi ve hayat tecrübesinden yararlandığım Eğitim Sorumlumuz Sayın **Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN**'a, Gastrointestinal Sistem Cerrahisi Servisi Sorumlusu ve Başhekimimiz Sayın **Prof. Dr. Hakan GÜVEN**'e, hocalarım Sayın **Prof. Dr. Orhan YALÇIN**, **Op. Dr. Musa Yavuz ERYAVUZ** ve emekli hocam Sayın **Doç. Dr. Enis YÜNEY**'e;

Gerek cerrahi gerek sosyal hayatımda yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, mide cerrahisini bana sevdiren, tez danışmanım **Op. Dr. Ali ALEMDAR**'a, radyoloji verilerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan **Uz. Dr. Recep Yılmaz BAYRAKTARLI**'ya, patoloji verilerinin tamamlanmasında yardımcı olan **Uz. Dr. Selma ŞENGİZ ERHAN**'a ve istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan **Günay CAN**'a; üzerimde değeri ölçülemeyecek kıymette emeği olan, beraber çalışmaktan zevk aldığım servisimizin tüm **Operatör Doktorlarına**, Tezimin oluşum aşamasında büyük yardımları olan **As. Dr. Ahmet Cem ESMER**'e, **As. Dr. Deniz TAZEÖĞLU**'na ve şevkle çalıştığım tüm **Asistan Doktor arkadaşlarıma**,

Yardımsever Servis ve Ameliyathane **Hemşire ve Personellerine**,

Bugünlere gelmemi sağlayan **Aileme**, hayatıma anlam ve huzur katan eşim **Ashı KURTAR MANSIROĞLU** ve kızım **Ada**'ya

Hayatımda var oldukları için ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Cemalettin Kaan MANSIROĞLU

İstanbul-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
A. Tarihçe	4
B. Embriyoloji.....	5
C. Anatomi	5
D. Histoloji.....	13
E. Fizyoloji.....	14
F. Patoloji	15
G. Etiyoloji	19
H. Klinik Bulgular	23
I. Tarama Yöntemleri	24
J. Tanı	25
K. Evreleme.....	26
L. TNM Sınıflaması ve Klinik Önemi.....	28
M. Tedavi.....	30
1. Erken Mide Kanserinde Tedavi.....	31
2. İleri Mide Kanserinde Tedavi ve Lenf Nodu Diseksiyonu	32
3.Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu	37
4.T4b Tümörlerin Cerrahi Tedavisi.....	38

5. Palyatif Tedavi.....	40
6. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi.....	41
7. Splenektomi Endikasyonları	43
8. Profilaktik Kolesistektomi.....	44
N. Komplikasyonlar	45
O. Takip, Uzun Dönem Sonuçlar, Nüks ve Cerrahi Tedavi	46
P. Kemoterapi	48
1. Neoadjuvan Kemoterapi.....	48
2. Adjuvan Kemoterapi	50
R. Radyoterapi.....	51
S. Prognosta Etki Eden Faktörler	54
GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
BULGULAR.....	63
TARTIŞMA	82
SONUÇ.....	91
KAYNAKLAR	93
ÖZGEÇMİŞ.....	111

KISALTMALAR

AFP: Alfa-fetoprotein

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAP: College of American Pathologists

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EIPL: Ekstensif profilaktik intraoperatif peritoneal lavaj

EMK: Erken mide kanseri

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon

ESMO: European Society for Medical Oncology

EUS: Endoskopik ultrasonografi

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

HİPEK: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi

HP: Helicobacter pylori

IORT: İntraoperatif radyoterapi

JGCA: Japon Mide Kanseri Derneği

JCGC: Japon Mide Kanseri Evrelemesi

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

LN: Lenf nodu

LND: Lenf nodu diseksiyonu

MD-BT: Multidedektör bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MVR: Multivisseral rezeksiyon

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

NET: Nöroendokrin tümör

PET: Pozitron emisyon tomografi

RT: Radyoterapi

SRC: Sitoredüktif cerrahi

S-1: Tegafur, gimeracil, oteracil potasyum birleşimi

TNM: Tumor-Node-Metastasis

UICC: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü

XELOX: Kapesitabin ve oxaliplatin rejimi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.1: Lenf nodu(LN) istasyonlarının anatomik tanımları

Tablo 1.2: Mide NET derecelendirmesi

Tablo 1.3: Mide kanserinin T evrelemesi

Tablo 1.4: Mide kanserinin N evrelemesi

Tablo 1.5: Mide kanserinin M evrelemesi

Tablo 1.6: Mide kanserinin pT, pN, pM'ye göre evrelenmesi

Tablo 1.7: Lenf nodu diseksiyon tipleri

Tablo 2.1: Cerrahi komplikasyonların sınıflaması için kullanılan Clavien-Dindo sınıflaması

Tablo 3.1: Gruplar arası yaş ortalamasının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.2: Gruplar arası cinsiyet dağılımının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.3: Gruplar arası ameliyata kadar geçen ortalama sürenin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.4: Gruplar arası hastaların tanı anındaki klinik evrelemelerinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.5: NAK grubunda NAK'ye klinik yanıtın değerlendirilmesi

Tablo 3.6: Gruplar arası staging laparoskopi uygulamasının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.7: NAK grubunda re-staging laparoskopi uygulamasının değerlendirilmesi

Tablo 3.8: Gruplar arası lenf nodu diseksiyon tipinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.9: Gruplar arası uygulanan cerrahi tedavinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.10: Gruplar arası uygulanan rezeksiyon tipinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.11: Gruplar arası uygulanan kombine rezeksiyonun istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.12: Gruplar arası cerrahi tedavi esnasında alınan sitolojik örneklemin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.13: Gruplar arası komplikasyon oranlarının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.14: Gruplar arası hastanede kalma ortalama süresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tablo 3.15: Gruplar arası sağkalım süresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tablo 3.16: Gruplar arası ölüm sıklığı ve hastanede ölüm sıklığının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.17: Gruplar arası tümör çapının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.18: Gruplar arası tümör yerleşim yerinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.19: Grupların Lauren sınıflamasına göre istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.20: Grupların Borrmann sınıflamasına göre istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.21: Grupların diferansiyasyon derecesine göre istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.22: Gruplar arası patolojik T evresinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.23: Gruplar arası patolojik N evresinin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.24: Grupların pTNM evrelemesine göre istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.25: Gruplar arası c-erb reseptör varlığının istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.26: NAK grubunda NAK'ye patolojik yanıtın değerlendirilmesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1: Midenin görünümü

Şekil 1.2: Midenin arterleri

Şekil 1.3: Midenin venleri

Şekil 1.4: Midenin bölgesel lenfatik dolaşımını gösteren şematik çizim

Şekil 1.5: Midenin lenf nodları

Şekil 1.6: Erken mide kanserinde büyüme paternleri

Şekil 1.7: İleri mide kanserinde Borrmann sınıflaması

Şekil 1.8: Midenin bölümleri

Şekil 1.9: Subtotal gastrektomide çıkarılan lenf nodu istasyonları

Şekil 1.10: Total Gastrektomide çıkarılan lenf nodu istasyonları

Şekil 3.1: Klinik evrenin gruplara göre dağılımı

Şekil 3.2: NAK'ye klinik yanıt

Şekil 3.3: Staging laparoskopi uygulamasının gruplara göre dağılımı

Şekil 3.4: Lenf nodu diseksiyon tipinin gruplara göre dağılımı

Şekil 3.5: Rezeksiyon tipinin gruplara göre dağılımı

Şekil 3.6: Clavien-Dindo sınıflmasına göre komplikasyonların gruplar arası dağılımı

Şekil 3.7: Tümör yerleşim yerinin gruplara göre dağılımı

Şekil 3.8: Patolojik evrenin gruplara göre dağılımı

Şekil 3.9: NAK'ye patolojik yanıt

MİDE KANSERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE NEOADJUVAN TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

ÖZET

Amaç: Günümüzde mide kanseri dünyada 3. en sık ölüme neden olan kanserdir. Cerrahi alanında sağlanan tüm gelişmelere rağmen genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda istenen düzeylere ulaşılamaması mide kanseri cerrahi tedavisinde yeni ve ilave tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Sağkalımı iyileştirmek amacıyla birçok yenilik geliştirilmiş; hastaya özel cerrahi tedavi seçilmesi ile preoperatif ve postoperatif tedavilerin eklenmesi gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, neoadjuvan kemoterapinin küratif rezeksiyon oranlarına etkisinin ve neoadjuvan kemoterapiye patolojik yanıtın değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde Ocak 2014-Ağustos 2016 tarihleri arasında neoadjuvan kemoterapi tedavisini tamamlayan sonrasında cerrahi tedavi uygulanan 42 mide adenokarsinomlu hasta grubu ile neoadjuvan kemoterapi almadan sadece cerrahi tedavi uygulanan 83 mide adenokarsinomlu hasta grubu küratif rezeksiyon(R0 rezeksiyon) ve postoperatif komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanan hastalar patolojik yanıt açısından incelenmiştir.

Bulgular: R0 rezeksiyon oranı neoadjuvan kemoterapi grubunda %81, cerrahi grubunda %77 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi grubundaki hastaların %2'sinde komplet; %19,4'ünde belirgin, %38,8'inde orta patolojik yanıt saptanmıştır. Hastaların %38,8'inde neoadjuvan kemoterapiye yanıt görülmemiştir. Her türlü girişimsel tedavi gerektiren(üçüncü derece), yoğun bakım takibi gerektiren(dördüncü derece) ve ölümle sonuçlanan(beşinci derece) komplikasyon oranı neoadjuvan kemoterapi grubunda %11,9; cerrahi grubunda %14,4 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Neoadjuvan kemoterapi R0 rezeksiyon oranını artırmış; postoperatif komplikasyon oranını artırmamıştır. Tedaviye patolojik yanıtın prognostik değeri ortaya konmalıdır.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, neoadjuvan kemoterapi, R0 rezeksiyon

EFFECTIVENESS OF NEO-ADJUVANT TREATMENT AT GASTRIC CANCER SURGERY

ABSTRACT

Aim: Gastric cancer is the third most common cause of cancer-related death in the world. Although progressing gastric cancer procedures, gastric cancer survival rate and disease-free survival rate haven't attained wanted levels that cause search of new and additional treatments. Many changes on treatment of gastric cancer have been improved for getting better survival; deciding surgical procedures according to patient, accompanying new additional pre-operative and post-operative treatments have come to order. The aim of this study is assessing the effect of neo-adjuvant chemotherapy on rates of curative resection and pathologic response rate of neo-adjuvant chemotherapy

Materials and Methods: 125 patients were diagnosed with gastric adenocarcinoma at Okmeydani Training and Research Hospital between January 2014 and August 2016. 42 patients with resectable gastric adenocarcinoma were assigned to neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery group and 83 patients with resectable gastric adenocarcinoma were assigned to surgery alone group. Two groups were compared according to curative resection(R0 resection) and post-operative complications. Neo-

adjuvant chemotherapy followed by surgery group is assessed according to pathologic response rate.

Findings: R0 resection rate was %81 in neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery group as compared with %77 in surgery alone group. According to pathological assessment, the rate of complete response was %2; the rate of marked response was %19,4; the rate of moderate response was %38,8. No response was determined in %38,8 of patients in neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery group. Complication(necessitating interventional treatment or intensive care and causing death) rate was %11,9 in neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery group as compared with %14,4 in surgery alone group.

Results: Neo-adjuvant chemotherapy increased R0 resection rate. Furthermore neo-adjuvant chemotherapy didn't increase the rate of post-operative complication. The prognostic value of pathologic response rate must be searched.

Key Words: gastric cancer, neo-adjuvant chemotherapy, R0 resection

GİRİŞ

Günümüzde mide kanseri dünyada 5. en sık görülen(%6,8) ve 3. en sık ölüme neden olan(%8,8) kanserdir. Mide kanserli hastaların %50'den fazlasında başvuru anında lokorejyonel alanı aşan hastalık mevcuttur, küratif rezeksiyon oranı %30-50 hastada mümkün olmaktadır. Rezeksiyon materyallerinin %70-80'inde bölgesel lenf nodu tutulumu saptanmaktadır. Cerrahi alanında sağlanan tüm gelişmelere rağmen genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda istenen düzeylere ulaşılabilmesi mide kanseri cerrahi tedavisinde yeni ve ilave tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir (1, 2, 3).

Son yirmi yıl içinde ileri mide kanserine terapötik yaklaşım olarak neoadjuvan kemoterapi(NAK) ve neoadjuvan kemoradyoterapi(KRT) üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu yeni yaklaşımlarla ilgili daha çok bilgi ve deneyime ihtiyaç olsa da mide kanserinin kombine tedavisinde preoperatif tedavi yaklaşımlarının sonuçları ümit vericidir; bu yeni preoperatif tedaviler ile daha yüksek oranda küratif rezeksiyon oranları elde edilmektedir.

Yakın zamanlarda yapılan faz 3 çalışmaları; rezektabil ileri mide kanserli hastalarda uygulanan NAK hakkında bilime dayalı kanıt düzeyinde tatmin edici sonuçlar ortaya koymaktadır.

Küratif rezeksiyonun onkolojik prensiplere bağı kalınarak tam yapılması, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etki eden esas faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Japonya ve Güney Kore gibi Doğu Asya ülkelerinde yapılan etkin tarama yöntemleri ile mide kanserli hastaların yarısından fazlasına erken mide kanseri tanısı konulmaktadır. Mide kanserinin düşük insidansla seyrettiği Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde bu tarama yöntemleri maliyet olarak etkin gözükmemekte ve uygulanmamaktadır. Bu yüzden Doğu Asya bölgesi dışındaki ülkelerde erken mide kanseri tanı oranları ile küratif rezeksiyon, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları daha düşük seyretmekte; çoğu mide kanserli hastaya hastalığın ileri evresinde tanı konabilmektedir (4).

Sağkalımı iyileştirmek amacıyla birçok yenilik geliştirilmiş; hastaya özel cerrahi tedavi seçilmesi ile cerrahi tedaviye preoperatif ve postoperatif tedavilerin eklenmesi gündeme gelmiştir.

Adjuvan KRT tedavisi üzerine yapılan INT-0116 çalışması, adjuvan kemoterapi(KT) üzerine yapılan ACTS-GC çalışması ve perioperatif kemoterapi üzerine yapılan MAGIC çalışması sonrasında ileri mide kanserli hastaların sadece cerrahi ile tedavisinin mümkün olamayacağı, bu hastalarda ilave tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu görülmüştür (5, 6, 7). Başka çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir (8, 9).

Preoperatif evrelemenin doğru yapılması; preoperatif evrelemeye göre uygun hasta seçiminin yapılması; optimal tedavi protokolünün(gerekirse hastaya özel) belirlenmesi; uygulanan radikal cerrahinin ve lenf nodu diseksiyonunun standardize edilmesi; NAK'nin mide kanserli hastalarda morbidite ve mortalite oranlarına etkisinin araştırılması ve NAK'ye yanıtın klinik ve patolojik olarak doğru değerlendirilmesi NAK konusunda öne çıkan ve çalışmalara konu olmaya devam eden ana başlıklardır.

Bu çalışmada birincil olarak NAK'nin küratif rezeksiyon(R0 rezeksiyon) oranı üzerine etkisini ve NAK'ye patolojik yanıtı değerlendirmek amaçlanmıştır.



I- GENEL BİLGİLER

A. TARİHÇE

İlk mide kanseri olgusuna MÖ 17. yüzyılda George Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır. Mide kanserine ait olabilecek ilk bulgular 11. yüzyılda İbn-i Sina tarafından ortaya konmuştur. 1835 yılında Dr.Cruveilhier tarafından mide ülserinin tanımı yapılmış, 1839'da Bayle tarafından mide kanserinin kliniği tarif edilmiştir.

1879'da Jules Emile Pean tarafından ilk mide rezeksiyonu yapılmış, 1881'de Theodor Billroth ilk subtotal gastrektomi ve gastroduodenostomi ameliyatını gerçekleştirmiştir. 1897 yılında Schlatter ilk total gastrektomiyi yaparak tarihe geçmiştir.

Mide kanserinin makroskopik sınıflaması Borrmann tarafından 1926 yılında yapılmış ve halen kullanılmaktadır. 1967'de TNM evreleme sistemi geliştirilmiştir.

20. yüzyılda özellikle Japonlar mide kanseri tanı ve tedavisinde öncü bir ekol oluşturmuş ve ilk araştırma grubunu kurmuşlardır. 1980'lerden itibaren tıp alanındaki gelişmeler ile mide kanseri tedavisinde pek çok yenilik olmuştur. 1984 yılında iyi

diferansiye mukozal mide kanserlerinde(T1N0) endoskopik mukozal rezeksiyon uygulaması başlamıştır. Günümüzde mide kanseri ameliyatlarında artan sayıda laparoskopik ve robotik cerrahi teknikler kullanılmakta, minimal invaziv cerrahi girişimler ön plana çıkmakta, onkolojik tedavideki gelişmeler baş döndürmektedir (10, 11).

B. EMBRİYOLOJİ

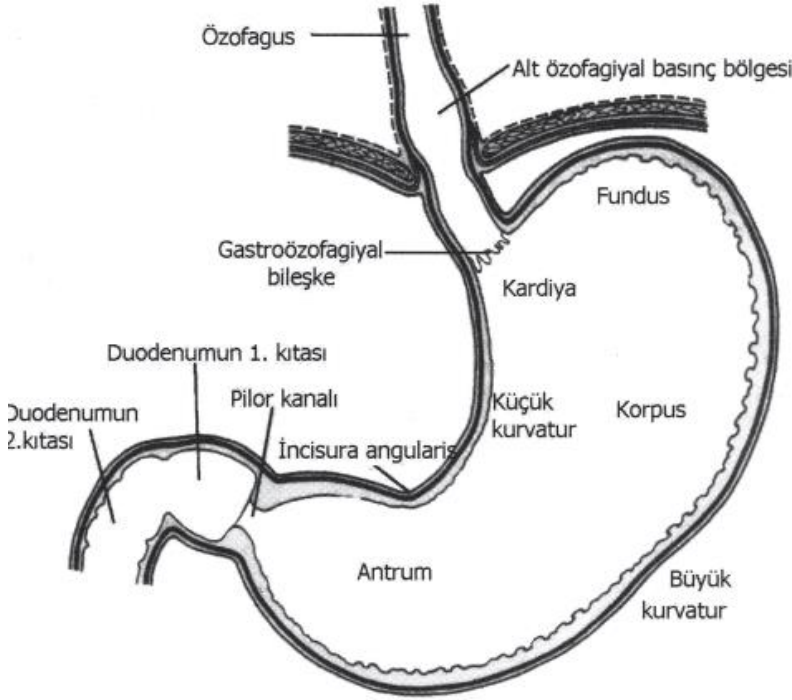
Mide sindirimin başladığı esas organdır. Proteinler başta olmak üzere besinlerin sindirimi midede başlar. Yaklaşık 1000-1500 ml kapasitesi vardır. 4.-5. haftada embriyonik foregutun kaudal kısmının uzaması ile özofagus ve mide oluşur. Genişleyen mide ön-arka mezenterler tarafından sabitlenir; 6.-7. haftada arka mezenterin daha hızlı büyümesiyle mide döner, yatay konuma gelir. Arka mezenter sola aşağı ilerleyerek büyük kurvaturu ve büyük omentumu, ön mezenter sağa yukarı dönerek küçük kurvaturu ve küçük omentumu oluşturur. Bu arada nervus vaguslar yer değiştirerek sol vagus öne, sağ vagus arkaya yerleşir. 12. haftanın sonunda gastrik glandlar oluşur (11).

C. ANATOMİ

Mide, özofagus ve duodenum arasında yer alır; kardial, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Özofagus ile midenin birleştiği yer kardiadır. Kardianın solu ve midenin üst kısmını fundus oluşturur. Fundustan incisura angularise kadar uzanan alan korpustur. Antrum korpus ile pilor arasında kalır. Midede iki tane sfinkter vardır: Alt özofageal sfinkter ve pilorik sfinkter. Alt özofageal sfinkter yüksek basınçlı gerçek bir sfinkterdir. Yutma ve dinlenme halinde mide içeriğinin özofagusa geçişini engeller. Pilorik sfinkter gerçek bir sfinkter olmamakla beraber o bölgedeki düz kas yoğunlaşması ile oluşmuştur. Pilorik sfinkter midenin boşalmasını düzenler.

Mide fundusu sol diafragma ile mide üst-ön yüzü karaciğer sol lobu ile komşudur. Dalak midenin sol üstünde yer alır. Mide arka yüzü pankreasla, mide büyük kurvatur ise transvers kolon ile komşuluk içindedir.

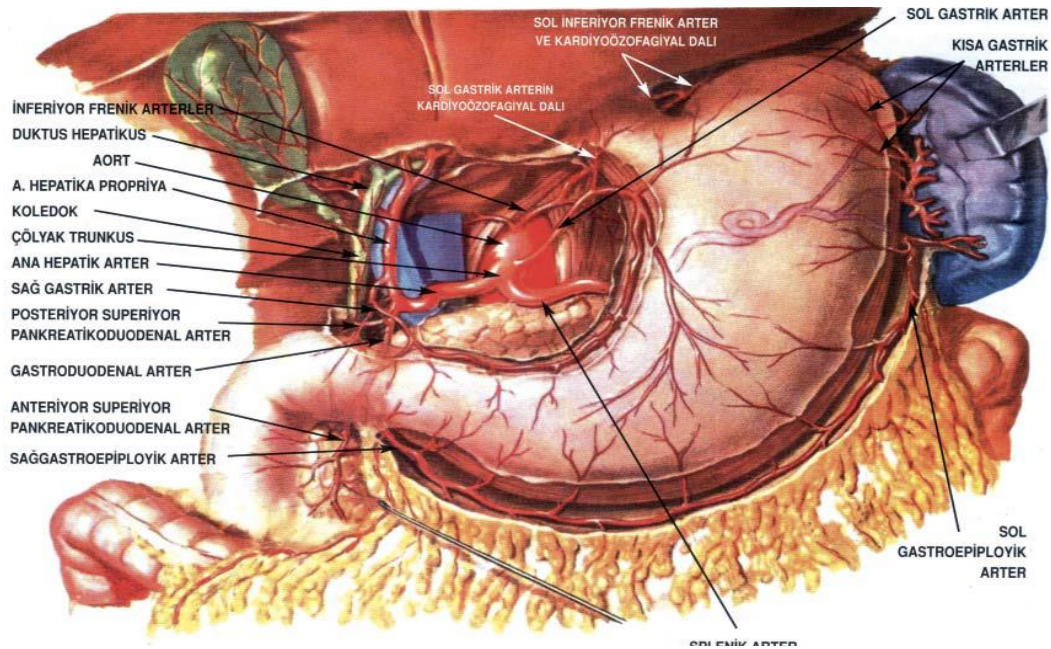
Özofagus, mideyi stabilize eden en önemli yapıdır. Gastrohepatik, gastrofrenik, gastrosplenik, gastrokolik ve hepatoduodenal bağlar mideyi destekleyen diğer peritoneal yapılardır. Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır: Ön yaprak mide ön yüzü, kardial ve özofagus; arka yaprak midenin arka yüzünü örter. Periton yaprakları kardial ve özofagus üzerinden diafragmaya geçerek gastrofrenik ligamenti, büyük kurvatur üzerinden dalağa geçerek gastrosplenik ligamenti, büyük kurvatur altından transvers kolona geçerek gastrokolik ligamenti oluşturur (12).



Şekil 1.1: Midenin görünümü

1. Midenin Arterial Dolaşımı

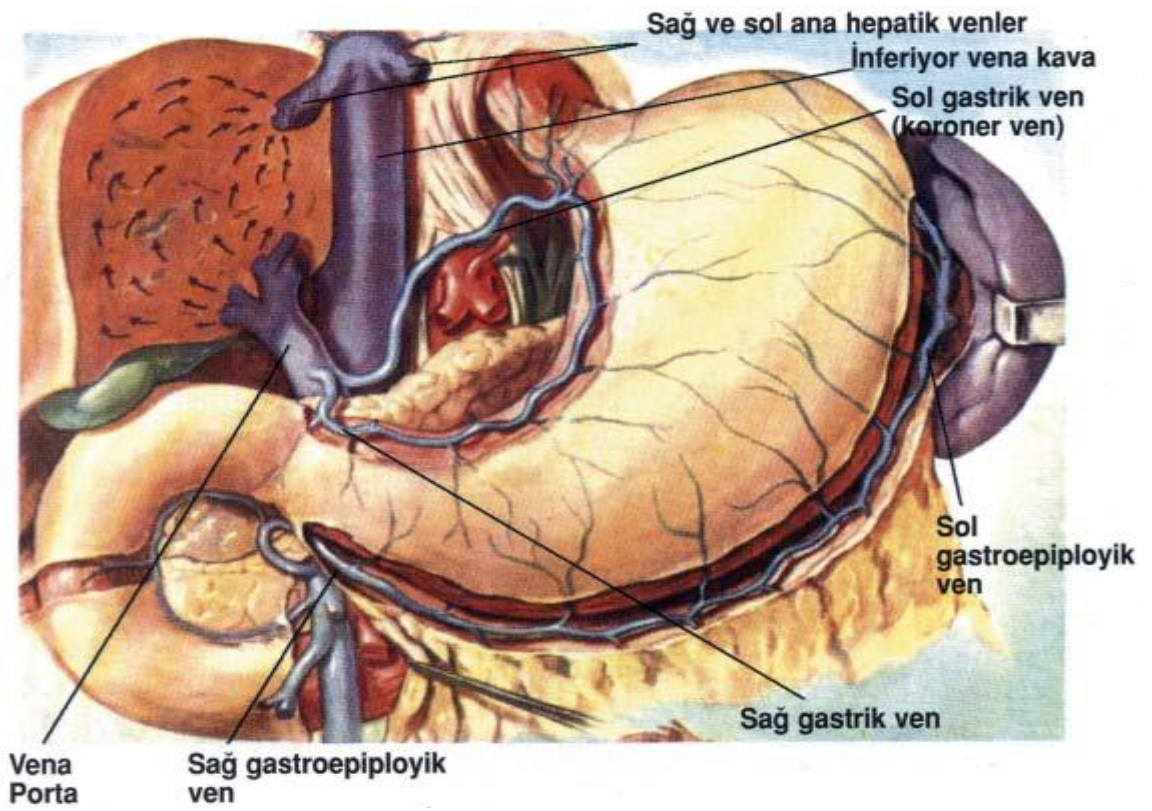
Midenin arterleri çölyak trunkustan köken alır. Çölyak trunkus sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dal verir. Midenin major arterleri sol gastrik arter, sol gastroepiploik arter, sağ gastrik arter, sağ gastroepiploik arter ve kısa gastrik arterlerdir. Sol gastrik arter, midenin en kalın arteri olup %90 çölyak trunkustan çıkar. Kardias seviyesinde mideye ulaşır, sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Distal özofagus, kardias, mide ön ve arka yüzünü besler. %25 olguda sol hepatik arter sol gastrik arterden köken alabilir, diseksiyon sırasında karaciğer nekrozundan sakınmak için dikkat edilmelidir. Sol gastroepiploik arter, splenik arterden çıkar. Büyük kurvatur tarafında sağa doğru seyrederek, sağ gastroepiploik arterle anastomoz yapar. Korpusun ön ve arka yüzünü besler. Sağ gastrik arter, a.hepatica propriadan köken alır. Duodenumun birinci kısmını, midenin alt kısmının ön ve arka yüzünü besler. Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterden köken alır. Büyük kurvatur boyunca sola doğru seyrederek, duodenumun birinci kısmı ile büyük kurvatur ön ve arka yüzünü besler. Kısa gastrik arterler, splenik arterin distalinden çıkar. Sol gastrik arter, sol gastroepiploik arter ve inferior frenik arterle anastomoz yapar. Büyük kurvatur tarafında fundus ve kardiayı besler. Posterior gastrik arter, splenik arterden çıkar; %10 olguda görülür (11).



Şekil 1.2: Midenin arterleri

2. Midenin Venöz Dolaşımı

Midenin venleri genelde arterlere eşlik eder: Sol gastrik ven(koroner ven), sol gastroepiploik ven, sağ gastrik ven, sağ gastroepiploik ven ve kısa gastrik venler. Sol gastrik ven, kardioözofageal bölge dallarını alır; genellikle portal vene dökülür. Sol gastroepiploik ven splenik vene dökülür. Sağ gastrik ven, portal vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven, superior mezenterik vene dökülür. Kısa gastrik venler, kardioözogafageal ve fundus bölgesinden çıkarlar (11).

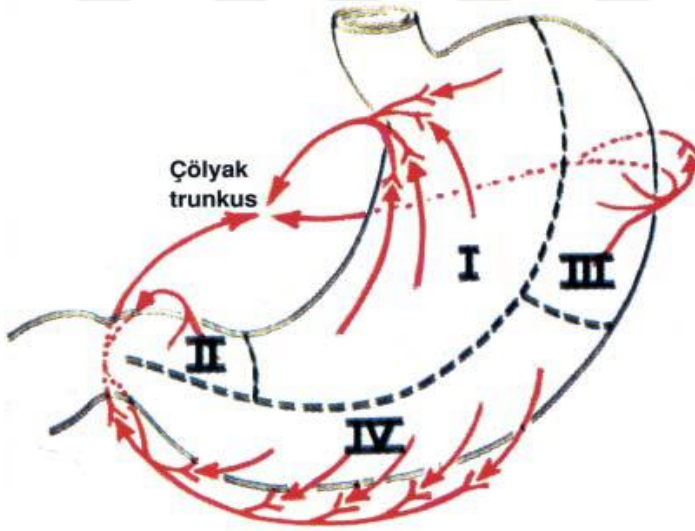


Şekil 1.3: Midenin venleri

3. Midenin Lenfatik Dolaşımı

Lenfatik damarlar, mukozada başlar; diğer tabakalarda ağlar yaparak mide dışı lenf yollarını oluştururlar. Mide dışı lenf yolları öncelikle mide çevresindeki ardından mide arterleri etrafındaki lenf nodlarına sonra çölyak bölge ve en son olarak paraaortik bölge lenf nodlarına ulaşır. Lenfatik dolaşım duktus torasikus yoluyla venöz sisteme

taşınır. Midenin kardiasındaki lenfatik damarlar submukozal seviyede distal özofagusta lenfatik damarlarla anastomoz yapar, bu proksimal mide kanserlerinin submukozal yayılım ile özofagus tutulumunu açıklar. Ancak aynı yapı antropilorik bölgedeki lenfatik damarlarda yoktur, duodenumda devamlılık göstermez. Midenin lenfatik dolaşımı bölgesel olarak dört bölgeye ayrılır: Kardianın ve korpus medial tarafının lenfatik dolaşımı, sol gastrik arter çevresindeki lenf nodlarına; antrum ve pilorus küçük kurvatur tarafındaki lenfatik dolaşım, sağ gastrik arter çevresindeki lenf nodlarına; fundus ve korpusun lateral tarafının lenfatik dolaşımı, sol gastroepiploik arter çevresindeki lenf nodlarına; korpusun alt tarafının lenfatik dolaşımı; sağ gastroepiploik arter çevresindeki lenf nodlarına doğru olur. Bu dört bölgenin lenfatik dolaşımı çölyak bölgede birleşir.



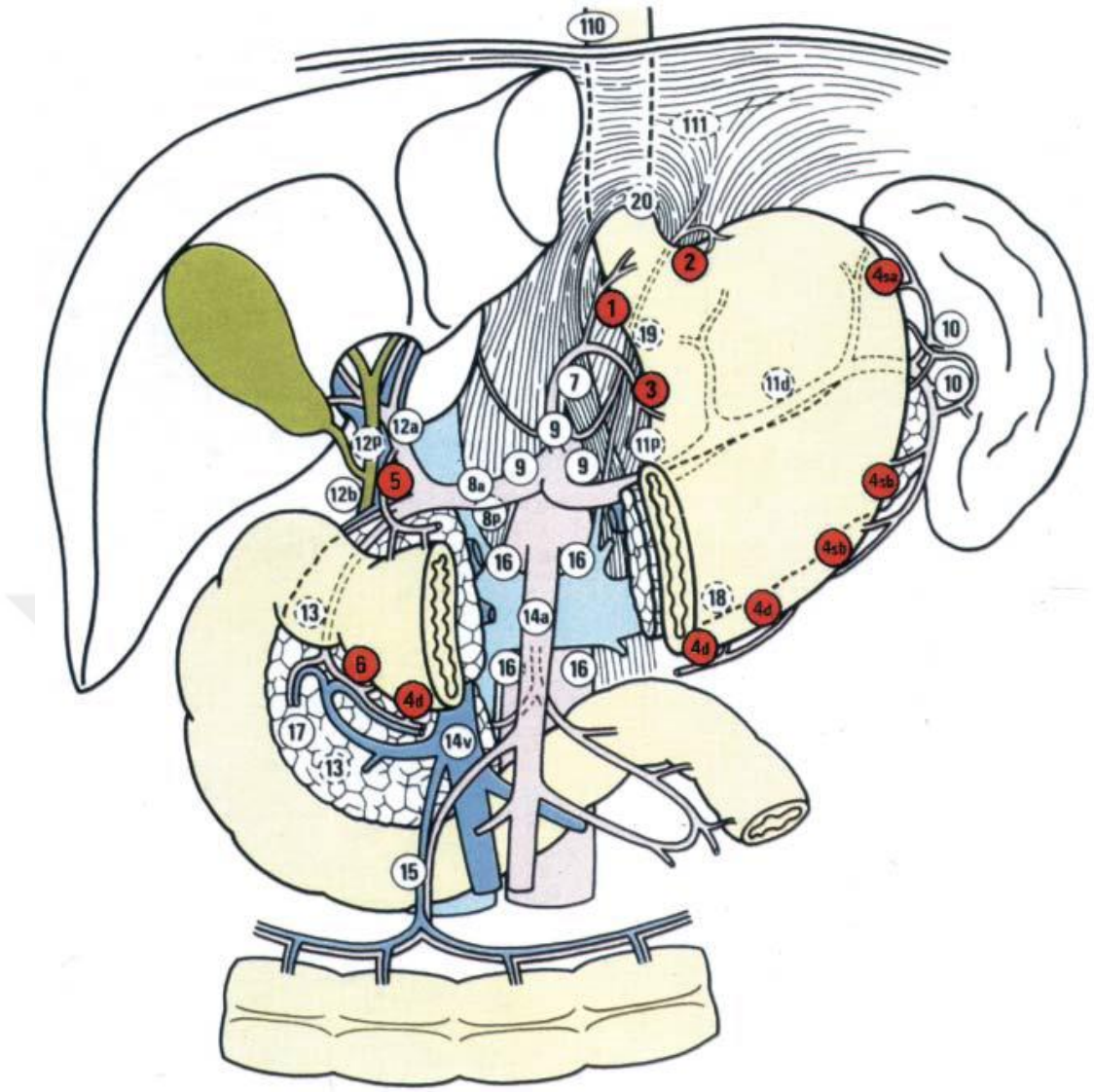
Şekil 1.4: Midenin bölgesel lenfatik dolaşımını gösteren şematik çizim

Midenin lenf nodları üç başlık altında incelenebilir: Perigastrik, perivasküler ve diğer. Perigastrik lenf nodları N1 grubu olarak adlandırılır. Japon kaynaklara göre yapılan numaralandırma sisteminde 1-7 numaralı lenf nodlarıdır. Perivasküler lenf nodları N2 grubu olarak adlandırılır. Japon kaynaklara göre yapılan numaralandırma sisteminde 8-11 numaralı lenf nodlarıdır. Perivasküler hattın ilerisindeki lenf nodları midenin diğer lenf nodlarını oluşturur. Japon kaynaklara göre yapılan numaralandırma sisteminde 12-16 numaralı lenf nodlarıdır (11).

1. Sağ parakardiyal LN;sol gastrik arter assendan kısmının ilk dalı çevresindeki LN'ları
2. Sol parakardiyal LN; sol subfrenik arterin özofagokardiak dalı çevresindeki LN'ları
3a. Küçük kurvatur LN; sol gastrik arter dalları boyunca olan LN'ları
3b. Küçük kurvatur LN; sağ gastrik arterin ikinci dalı ve distal kısmı boyunca LN'ları
4sa. Sol büyük kurvatur LN; kısa gastrik arterler boyunca LN'ları
4sb. Sol büyük kurvatur LN; sol gastroepiploik arter boyunca LN'ları
4d. Sağ büyük kurvatur LN; sağ gastroepiploik arterin ikinci dalı ve distal kısmı boyunca LN'ları
5. Suprapiloric bölge LN; sağ gastrik arterin birinci dalı ve proksimal kısmı boyunca LN'ları
6. İnfrapiloric bölge LN; sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı ile sağ gastroepiploik ven ve anterior superior pankreatikoduodenal venin birleştiği alan LN'ları
7. Sol gastrik arter LN; assendan dalı başlangıcı ve kök kısmı arasındaki gövde boyunca LN'ları
8a. Common hepatic arter boyunca olan anterosuperior lenf nodları
8p. Common hepatic arter boyunca olan posterior lenf nodları
9. Çölyak arter lenf nodları
10. Splenik hiler LN; pankreas kuyruğunun distalindeki splenik artere komşu olan, kısa gastrik arterlerin köklerinde olan ve sol gastroepiploik arterin birinci gastrik dalının proksimalindeki lenf nodları
11p. Proksimal splenik arter LN; arter başlangıcından pankreas kuyruğuna kadar olan kesimin ilk yarısı
11d. Distal splenik arter LN; arter başlangıcından pankreas kuyruğuna kadar olan kesimin ikinci yarısı
12a. Hepatoduodenal ligament LN; arteria hepatica propria boyunca, sağ ve sol hepatic kanalların bileşkesi ve pankreas üst sınırı arasındaki lenf nodları
12b. Hepatoduodenal ligament LN; ortak safra kanalı boyunca, sağ ve sol hepatic kanalların bileşkesi ve pankreas üst sınırı arasındaki lenf nodları
12p. Hepatoduodenal ligament LN; portal ven boyunca, sağ ve sol hepatic kanalların bileşkesi ve pankreas üst sınırı arasındaki lenf nodları
13. Pankreas baş kesiminden duodenal papillaya kadar olan pankreasın posterior

yüzündeki lenf nodları
14v. Superior mezenterik ven boyunca LN'ları
15. Orta kolik damarlar boyunca LN'ları
16-a1. Paraaortik LN; diyafragmatik aortik hiatus bölgesindeki LN'ları
16-a2. Paraaortik LN; çölyak arter orijini ile sol renal ven alt kenarı arasındaki LN'ları
16-b1. Paraaortik LN; sol renal ven alt kenarı ile inferior mezenterik arter üst sınırı arasındaki LN'ları
16-b2. Paraaortik LN; inferior mezenterik arter üst kenarı ile aort bifurkasyonu arasındaki LN'ları
17. Pankreas kılıfı altındaki pankreas baş kısmının anterior yüzünde olan LN'ları
18. Pankreas gövdesi alt kenarı boyunca uzanan LN'ları
19. İnfradiyafragmatik , ağırlıklı olarak subfrenik arter boyunca LN'ları
20. Paraözofageal LN; diyafragmatik özofageal hiatus LN'ları
111 Paraözofageal LN; alt toraks bölümü LN'ları
111 Supradiyafragmatik LN; özofagustan ayrı olan LN'ları
112. Posterior mediastinal LN; özofagus ve özofageal hiatustan ayrı LN'ları

Tablo 1.1: Lenf nodu(LN) istasyonlarının anatomik tanımları



Şekil 1.5: Midenin lenf nodları

4. Midenin İnnervasyonu

Midenin parasempatik sinir lifleri nervus vagustan, sempatik sinir lifleri çölyak pleksustan gelir. Sol vagus, özofagus önünde seyrederek; kardiyak ve hepatik dallarını verdikten sonra incisura angularise ulaşır. Bazen fundusa ait tek dal verir(Grassi'nin kriminal siniri). Hepatik dalı porta hepatis'e giderek karaciğer, safra kesesi ve duodenum birinci kısmı innerve eder. Sağ vagus, özofagus ve mide arkasında seyrederek; gastrik dallar ve çölyak dalı verir. Çölyak dalı duodenum, pankreas, ince barsaklar ve sağ kolonu innerve eder. Sempatik innervasyonu çölyak pleksus, hepatik

ve frenik pleksuslar yapar. Çölyak pleksustan çıkan lifler; hepatik arter, sol gastrik arter ve splenik arteri takip ederek mideye varır. Mideye ulaşan sinir lifleri muskularis propriada miyenterik (Auerbach) ve submukozada submuköz (Meissner) sinir ağlarını yapar (11).

D.HİSTOLOJİ

Mide duvarı dört tabakadan oluşur: Tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza. Tunika mukozada yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza bulunur. Yüzey epiteli tek sıralı prizmatik, salgı yapan epiteldir. Lamina propriada foveolalar ve glandüller bulunur. Muskularis mukoza içte sirküler dışta longitudinal düz kas liflerinden oluşur. Yüzey epiteli, lamina propriaya doğru uzanır; gastrik çukurcuk ve glandları oluşturur.

Çukurcukların altında bulunan gastrik glandların sekretuar işlevleri vardır. Yüzey epitelyum hücreleri tarafından salgılanan bikarbonat ile alkali özellik kazanan mukoza üzerindeki mukus, kimusun asidine karşı mukozayı korur. Her glandda istmus, boyun ve taban olmak üzere üç bölge vardır. Bu glandları oluşturan başlıca hücreler; müköz boyun hücreleri, esas(şef,zimogenik) hücreler, parietal(oksintik) hücreler, enteroendokrin hücreler ve kök hücrelerdir. Müköz boyun hücreleri, vagal stimülasyon ile mukus üretir. Esas hücreler proteolitik pepsin öncülü pepsinojen ve zayıf etkili bir lipaz salgılar. Parietal hücreler pepsinojenin dönüşümünü sağlayan hidroklorik asit ve B12 vitamininin emiliminde mutlak gerekli olan intrinsek faktörü salgılar. Enteroendokrin hücreler daha çok tabanda yerleşir ve çok sayıda hormon, hormon benzeri madde salgılar. Enterokromafin benzeri hücreler histamin, G hücreleri gastrin ve D hücreleri somatostatin salgılar. Tunika submukozada submuköz(Meissner) pleksusu oluşturan sinir hücreleri, lenfovasküler damarsal ağlar, konnektif dokular bulunur. Tunika muskulariste peristaltik hareketleri sağlayan içten dışa oblik, sirküler, longitudinal kas lifleri bulunur; bu liflerin arasında miyenterik(Auerbach) pleksusu bulunur. Tunika seroza duvarın en dış tabakasıdır, parietal periton ile devam eder.

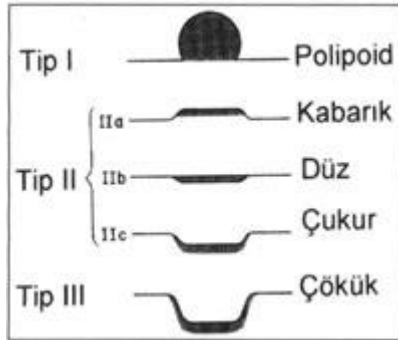
E.FİZYOLOJİ

Mide motilite özelliklerine göre orad(ağza yakın) ve kaudad(kuyruğa yakın) olmak üzere ikiye ayrılır. Orad bölge fundus ve proksimal korpus bölgelerini kapsar, kaudad bölge ise distal korpus ve antrum bölgelerinden oluşur. Kaudad bölgenin kasılmaları daha güçlü olup besinleri karıştırarak ince barsağa gönderir. Mide otonom sinir sistemiyle ekstrensek sinirlenmeye, submuköz ve miyenterik pleksuslarla intrinsek sinirlenmeye sahiptir. Oral alınan besin alt özofageal sfinkter ve mide orad bölgesinin basıncını düşürerek gevşemesini sağlar, bu vazovagal bir reflekstir. Mekanoreseptörler aracılığıyla santral sinir sistemine iletilen mide gerginliği ile ilgili uyarılar sonucunda düz kaslara gevşetici efferent uyarılar gönderilir. Midenin kaudad bölgesi besinlerin gastrik salgılarla karıştırılması, sindirilmesi ve ince barsağa iletilmesinden sorumludur. Bu bölgedeki kasılma frekansı 3-5 dakikadır. Parasempatik uyarı ile gastrin ve motilin mide kasılmalarını güçlendirir. Yemek sonrası midede yaklaşık 1,5 litrelik içerik birikir. Duodenuma geçiş yaklaşık 3 saatte olur. Sıvı besinler, izotonik içerikli gıdalar mide boşalma zamanını kısaltır. Duodenal asit nötralizasyonunun uzaması; katı, yağlı, hipertonic besin alımı ve kolesistokinin mide boşalma zamanını uzatır. Duodenumdaki asit nötralizasyonu, duodenal hidrojen reseptörlerinin pH düşüklüğünü algılamasının ardından midenin uyarılması ve pankreas tarafından bikarbonat salgılanması ile sağlanır. Mide hidroklorik asit, pepsinojen, intrinsek faktör ve mukus salgılar. Hidroklorik asit ve pepsinojen protein sindiriminde, intrinsek faktör B12 vitamini emiliminde ve mukus mukozanın korunmasında esas rol oynarlar. Midede protein sindirimini sağlayan pepsin oluşumu parietal hücreler tarafından salgılanan hidroklorik asit sayesinde gerçekleşir. Aerobik metabolizma sonucu oluşan karbondioksit karbonik anhidraz enziminin katalize etmesi ile suyla birleşir, karbonik asit oluşur. Karbonik asit hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır. Hidrojen ve klor iyonları mide lümenine salınır, bikarbonat kana geçer. Apikal membrandan H-K ATPaz pompasıyla aktif transportla lümenine salınan hidrojen iyonu, apikal membrandan difüzyonla geçen klor iyonuna eşlik eder. Bikarbonat bazolateral membrandan kana emilir, besin alımı sonrası venöz kanın alkalileşmesinden sorumludur. Asetilkolin, gastrin ve histamin parietal hücrelerden hidrojen iyonu salınımını uyarır. Ayrıca mide distansiyonu, midede peptid ve aminoasit varlığı, nervus vagusun uyarılması gastrin salınımını artırır. Asetilkolin, gastrin ve histamin, etki yolları nedeniyle birbirlerinin etkilerini

potansiyelize ederler. Besin alımı sırasında mide korpus parietal hücrelerden hidroklorik asit salgınır, antral G hücrelerinden gastrin kana salgınır. Nervus vagus asetilkolin ile doğrudan parietal hücreleri ve dolaylı olarak gastrin serbestleştirici peptid ile G hücrelerini uyarır. Kana salgınan gastrin mideye dönerek parietal hücrelerden hidrojen iyonu salgınımını uyarır. Besin alımı sırasında hidroklorik asit salgınımı sefalik, gastrik ve intestinal olmak üzere üç fazda gerçekleşir. Pepsinojen bazı müköz hücreler ve esas hücreler tarafından salgılanır, salgılanan hidrojen ile mide pH düşer, pepsinojen aktif hali olan pepsine döner. Vagal uyarı pepsinojen salgınımı için en önemli uyarandır (13).

F. PATOLOJİ

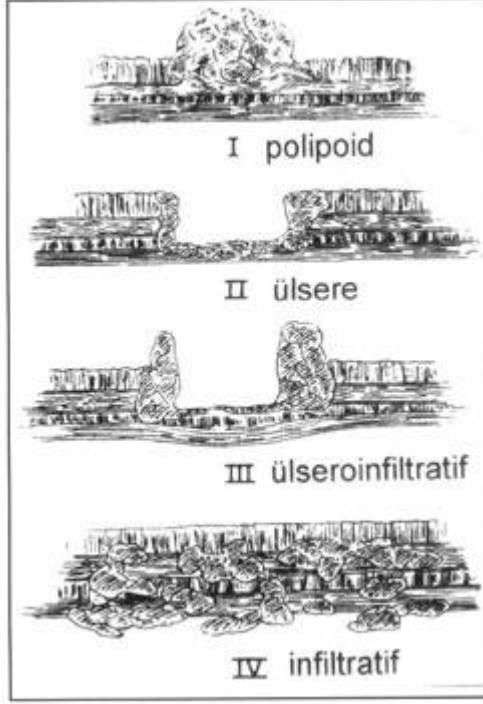
Mukoza ve submukozada sınırlı mide karsinomları erken mide karsinomu olarak tanımlanır. Erken mide kanserleri makroskopik olarak beş farklı büyüme paterni gösterir: Tip 1, polipoid; tip 2a, kabarık; tip 2b, düz; tip 2c, çukur; tip 3, çökük.



Şekil 1.6: Erken mide kanserinde büyüme paternleri

Erken mide kanserleri lamina propria ve muskularis mukozaya sınırlı ise pT1a; submukozaya yayılım gösteriyorsa pT1b olarak evrelendirilir. Erken mide kanserleri sıklıkla mide distalinde, küçük kurvatur boyunca yerleşirler; genellikle 2 cm'den küçük olurlar (14).

İleri mide kanseri makroskopik olarak Borrmann sınıflamasına göre tiplendirilir: Borrmann tip 1, polipoid; Borrmann tip 2, ülser; Borrmann tip 3, ülseroinfiltratif; Borrmann tip 4, diffüz infiltratif (15).



Şekil 1.7: İleri mide kanserinde Borrmann sınıflaması

Borrmann tip 4 mide kanseri yaygın dağılım gösterirse, buna linitis plastica ya da matara mide denir. Borrmann tip 4 mide kanserleri genelde diffüz tip kanserlerdir. Mide karsinomları genelde 10 cm'den küçük olur, %5 oranında birden fazla tümör görülebilir (16, 17).

İleri mide kanserinde en sık kullanılan mikroskopik sınıflamalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Lauren sınıflamasıdır. DSÖ sınıflamasında mide kanserleri dört tipe ayrılır: Papiller adenokarsinom, tubuler adenokarsinom, müsinöz karsinom ve zayıf koheziv karsinom. Papiller adenokarsinomlar daha çok ileri yaşta ve proksimal midede görülür, karaciğer ve lenf nodu metastazına daha sık rastlanır. Tümöral kitlenin %50'sinden fazlasında hücre dışı müsin içeren mide kanserleri müsinöz karsinom olarak

adlandırılır. Zayıf koheziv karsinomlarda desmoplazi belirgindir; şaşırtıcı olarak lobüler meme karsinomu metastazı ile benzerlik gösterir. İndiferansiye karsinomlar yapısal ve hücresel düzeyde farklılaşma göstermez; kesin tanı için immünohistokimyasal çalışma gerekir. Mide adenokarsinomları iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere mide ve metaplastik intestinal epitele benzerlik açısından incelenir (18).

1965 yılında ortaya konan Lauren sınıflamasında mide karsinomları intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye ayrılır. Bu sınıflamaya göre tümörlerin %70'i intestinal tiptedir. İki gruba da dahil edilemeyen tümörler indetermine karsinom olarak sınıflanır. İntestinal tip mide karsinomları, intestinal metaplazi ve helicobacter pylori(HP) gastriti zemininde gelişir; gelişiminde diyet ve çevresel faktörler etkilidir. Diffüz tip mide karsinomları; az da olsa kadınlarda daha sık görülür. Görülme yaşı daha erkendir. Genetik faktörler daha ön plandadır. Sağkalım süresi daha kısadır. DSÖ sınıflamasındaki müsinöz karsinomlar Lauren sınıflamasında diffüz tip grubunda yer alır (19, 20).

Lenfoid stromalı mide karsinomu(medüller karsinom), hepatoid karsinom, adenoskuamoz karsinom, skuamoz hücreli karsinom, koryokarsinom, yolk sak tümörü, paneth hücreli karsinom, parietal hücreli karsinom ve rabdoid karsinom mide karsinomlarının nadir görülen diğer tipleridir.

Mide nöroendokrin tümörleri(NET), mide kanserleri içinde %1'den daha az görülür. NET'lerde DSÖ-2010 sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada mitoz sayımı ve Ki67 proliferasyonu kullanılarak NET'ler üçe ayrılmıştır.

Derece(grade)	Mitoz	Ki67
1	<2	<%3
2	2-20	%3-20
3	>20	>%20

Tablo 1.2: Mide NET derecelendirmesi

Mide NET ve nöroendokrin karsinom klinik bulgular, genetik özellikler ve patogenetik mekanizmalar bakımından üçe tipe ayrılırlar. Tip 1 mide NET'ler otoimmün kronik atrofik gastrit zemininde gelişir, mide NET'lerinin %74'ünü oluşturur. Parietal hücre kaybına bağlı olarak asit ve intrinsik faktör salınımı azalır, antral gastrin salınımı artar. Aklorhidri ve pernisiyöz anemi eşlik eder, lenf nodu ve uzak metastaz oranı yaklaşık %8'dir. Tip 2 mide NET'ler mide NET'lerinin %6'sını oluşturur, multipl endokrin neoplazi tip 1 ve Zollinger-Ellison Sendromu ile ilişkilidir. Genellikle multipl odaklı, korpus yerleşimlidir. HP'nin tetiklediği kronik gastrit, intestinal metaplazi, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ve hipergastrinemiye neden olan diğer faktörler gastrin salınımını artırır; gastrin enterokromafin hücrelerde proliferasyona neden olur. Tip 3 NET'ler mide NET'lerinin %13'ünü oluşturur; sporadik gelişir. Genellikle dispepsi, kanama, obstruksiyon, kilo kaybı gibi belirtiler vererek adenokarsinom gibi davranır (21, 22, 23).

Tüm iyi diferansiye ve sporadik gelişen NET'ler malign kabul edilir ve kötü prognozludur. Mukoza ve submukozada sınırlı, vasküler invazyonu olmayan, endokrin sendrom oluşturmayan ve 1 cm'den küçük tümörler iyi prognozludur. Sık mitotik aktivite, vasküler invazyon gösteren, endokrin sendromların eşlik ettiği ve 1 cm'den büyük tümörler kötü prognozludur.

Gastrointestinal stromal tümör (GİST); tüm gastrointestinal sistem içinde en sık midede yerleşir(%60) ve midenin en sık görülen mezenkimal tümörüdür. Çoğunlukla sporadiktir ancak ailesel GİST sendromu, Carney Triadı Sendromu, Carney-Stratakis Sendromu ve nörofibromatozis tip 1 hastalığı gibi klinik durumlarla ilişkili olabilir (24, 25).

Mide GİST'ler benign veya malign olabilir. En önemli prognostik faktörler, tümör boyutu ve mitoz sayısıdır. Tümör nekrozu, mukozal invazyon ve ülserasyon kötü prognostik göstergelerdir. Genelde 2 yıl içinde sıklıkla karaciğere metastaz yapar, lenf nodu metastazı yapmaz, ince barsak GİST'lerine göre daha iyi prognozludur.

Leiomyom, leiomyosarkom, schwannom(miyenterik plexus kaynaklı), glomus tümörü, inflamatuvar miyofibroblastik tümör ve kaposi sarkomu midenin nadir görülen diğer mezenkimal tümörleridir.

Metastatik mide kanserleri otopsi serlerinde yaklaşık %5-6 civarındadır, genellikle birden fazladır. Meme ve akciğer kanserleri ile malign melanom hematolenfoid yolla; özofagus ve pankreas kanserleri direkt yolla; over kanserleri peritoneal yayılımıla mideye metastaz yapabilir (26).

Primer mide lenfomalarının %30-60 kadarını HP'nin sebep olduğu MALT lenfoma oluşturur. Bu hastaların çoğunda HP enfeksiyonu eşlik eder. HP tedavisiyle tümör kısmen ya da tamamen iyileşebilir. Makroskopik olarak diffüz infiltratif veya polipoid patern gösterebilirler; yaygın ve multifokal tutulum yapabilirler. Klinik olarak yavaş seyirlidir; ortak etiyolojik faktörler nedeniyle mide karsinomu gelişebilir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma de novo gelişebilir ya da MALT lenfomanın transformasyonu ile ortaya çıkabilir. gastrointestinal lenfomaların evrelemesinde Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır. İnvazyon derinliği, doku infiltrasyon yaygınlığı ve lenf nodu tutulum durumu prognostik göstergelerdir (27, 28).

G. ETİYOLOJİ

Güncel verilere göre mide kanseri dünyada 5. en sık görülen(%6,8) ve 3. en sık ölüme neden olan(%8,8) kanserdir. Mide kanseri etiopatogenezinin daha iyi anlaşılması, HP eradikasyonunun yaygınlaşması, besinlerin saklanma koşullarının iyileşmesi ve kanser tarama-tanı tekniklerinin gelişmesi son birkaç dekat boyunca mide kanserinin insidans ve mortalite oranlarının azalmasını açıklamaktadır.

Erkeklerde insidans, kadınlardakinin 2-2,5 katıdır. Mide kanserinin mortalite oranları Doğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupada yüksektir; Kuzey Amerika, Kuzey ve

Batı Avrupa, Afrika ülkelerinde düşük seyreder. Mortalite erkeklerde daha yüksektir (1).

Gelişmiş tarama programları ile erken tanı önem kazanmaktadır. Japonya’da saptanan mide kanseri olgularının yarısı erken mide kanseridir. Bu sayede Japonya’daki 5 yıllık sağkalım oranları, Amerika ve Avrupadaki değerlerin üzerinde seyreder.

Midede en sık görülen tümörler adenokarsinom(%95), lenfoma(%4) ve gastrointestinal stromal tümörlerdir(%1). Mide adenokarsinomları histolojik olarak iki çeşittir: Diffüz tip ve intestinal tip. Diffüz tip adenokarsinomlar, her iki cinsten eşit dağılır. Gençlerde daha sık rastlanır. Son yıllarda diffüz tip adenokarsinom(özellikle taşlı yüzük hücreli) insidansı artmaktadır. İntestinal tip adenokarsinomlar erkeklerde, yaşlılarda ve siyah ırkta daha çok görülür. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerde görülür. İntestinal tip adenokarsinom insidansı azalmaktadır (29).

Yerleşim yerine göre mide kanseri ikiye ayrılır: Kardia(proksimal) ve non-kardia(distal). Proksimal mide kanseri daha çok gastroözefageal reflü hastalığı(GÖRH) ile ilişkilidir. Avrupa ve Amerikada insidansı artmaktadır. Distal mide kanseri, daha sık görülmekle beraber insidansında azalma olmaktadır. Bu azalma HP’nin keşfinden önce başlamış; besinleri saklama ve tüketme alışkanlıklarındaki iyileşmeler, tuz kullanımının ve tütsülemenin azalması, sigara kullanımının azalmasına bağlanmıştır (30, 31).

Mide kanseri etiopatogenezi Correa modeli olarak tarif edilen kronik gastritten, displazi ve adenokarsinom gelişimine uzanan çok basamaklı ve uzun bir süreçtir. Bu süreçte enfeksiyöz ajanlara ait faktörler, konağa ait faktörler, çevresel ve genetik faktörler rol oynar (32, 33).

1. Enfeksiyöz Ajanlara Ait Faktörler

HP, hem intestinal hem diffüz tip mide kanseri için risk faktörüdür(34). HP'ye bağlı kronik aktif gastrit gelişen hastaların %10'unda atrofi meydana gelir. Bu gastrik atrofi olgularının %5'inde intestinal tip mide kanseri görülür (35). HP, diffüz tip mide kanserinde atrofi geliştirmeden kansere neden olur. HP distal mide kanseri riskini 5,9 kat artırır ve distal mide kanserlerinin %80'inden sorumlu tutulur (36, 37). Düşük dereceli MALT lenfoma hastalarının %90'ından fazlasında kronik HP enfeksiyonu vardır. HP eradikasyonu, düşük dereceli mide MALT lenfomalarının büyük çoğunluğunda kür sağlar (38).

Ebstein-Barr virüsü, mide kanserinin yaklaşık %10'undan sorumludur. HP ile beraberliğinde mukozal inflamasyon daha belirgin olur (37). Proksimal mide kanserleri ve remnant mide tümörleri ile daha çok ilişkilidir (39).

2. Konağa Ait Faktörler

Düşük sosyoekonomik durum mide kanseri için risk faktörüdür. Diğer yandan kardial kanserleri yüksek sosyoekonomik düzeylilerin hastalığı olarak ortaya çıkar.

Tuz kullanımı ve tuzlanmış besinler mide kanseri riskini artırır (40). Tuzlanmış besin tüketimi ile HP enfeksiyon riski, atrofik gastrit ve mide kanseri riski artar. Bunların yanında buzdolabı kullanımı, besinlerin saklanma koşullarındaki iyileşmeler, taze meyve-sebze tüketiminin artması ve tuz kullanımının kısıtlanması ile mide kanseri insidansı azalmıştır (36).

Nitrit besinlerin saklanması kullanılır, nitrat doğal olarak bazı sebzelerde ve suda bulunur. Nitrit ile mide kanseri arasında zayıf da olsa ilişki vardır (34). Bunun yanında nitroso bileşiklerinin HP ile enfekte hastalarda distal mide kanseri riskini artırdığı saptanmıştır (41).

Özellikle işlenmiş et tüketimi mide kanseri için olası bir risk faktörüdür (39). Meyve-sebze tüketimi mide kanseri için koruyucudur(42). C vitamininin HP üzerine inhibe edici özelliği vardır (43).

Sigara gastrit, peptik ülser, intestinal metaplazi yanında proksimal ve distal mide kanseri için risk faktörüdür. Sigara özellikle distal mide kanseri gelişiminde daha etkilidir. Sigara ile beraber alkol alımının bu kanserojen etkiyi potansiyelize ettiği bilinmektedir (44).

Obezite, GÖRH ve Barret özofagus gelişimini artırarak özellikle kardiyaya yerleşimli mide kanseri için risk faktörü oluşturur (44, 45).

Atrofik gastrit, peptik ülser, pernisiyöz anemi ve geçirilmiş mide cerrahisi mide kanseri riskini artıran diğer faktörlerdir (30).

3. Çevresel Faktörler

Bazı meslek gruplarında mide kanseri riski artmıştır. Bunlar marangozlar, maden ve çelik sanayisi çalışanları ile lastik ve petrol sanayisi çalışanlarıdır (46).

Testis kanseri ve hodgkin lenfoma gibi kanserlerde uygulanan radyoterapiye bağlı mide kanseri riski artar (47, 48).

4. Genetik Faktörler

Kan grubu A olan kişilerde mide kanseri, 0 olan kişilerde peptik ülser daha sık görülmektedir. HP ile enfekte hastaların sadece %1'inde mide kanseri görülmesi genetik faktörlerin, çevresel faktörlerin konağa etkisini değiştirmede daha etkili olduğunu göstermektedir. İnflamasyon ile ilgili genler(IL-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10, TNF), DNA tamir genleri(XPG,ERCC5), tümör supresör genler(HDAB2IP, TP53) ve metabolik genlerde(CYP2E1,CYP19A1, MTHFR) meydana gelen genetik polimorfizmler mide kanseri gelişiminde etkili olmaktadır.

Aile öyküsü olan olgularda mide kanseri riski 2-10 kat artar, bunların çoğu sporadik gelişir. Herediter diffüz gastrik sendrom(e-cadherin geninde mutasyon), familial adenomatozis polipozis, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu ve Peutz-Jeghers sendromu gibi kanser sendromlarında ailesel mide kanseri gelişimi görülür.

H. KLİNİK BULGULAR

Mide kanseri erken evrede genelde asemptomatik seyretmesi nedeniyle geç tanı konur ve prognozu kötüdür. Doğu Asya ülkelerinde 5 yıllık sağkalım %65-70; Avrupada %10-30'dur. Genelde 50-70 yaş arası tanı konur, yetmişli yaşlarda pik yapar. Erkeklerde 2,2 kat daha çok görülür, en sık antrum ve 1/3 distal mide bölgesinde yerleşir. Kore ve Japonya gibi rutin tarama uygulanan ülkelere sağkalım oranları daha yüksektir (49, 50, 51).

Mide kanseri semptomları erken dönemde belirsiz ya da non-spesifiktir. Hastalarda genellikle dispepsi, iştahsızlık, epigastrik ağrı, halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri mevcuttur. Kronik gastrointestinal sistem kanaması, disfaji, kilo kaybı, kusma, demir eksikliği anemisi, epigastrik kitle ve maligniteyi işaret eden baryumlu tetkikler alarm semptomlarıdır. Bunlar arasında en sık kilo kaybı görülür. Disfaji ve akalazya benzeri

bulgular, gastroözofageal bileşke tümörlerinde görülür. Erken doyma yaygın infiltratif tümörlerde, kusma pilorik bölge tümörlerinde görülebilir. Alarm semptomlarının bir ya da birkaçının varlığında %0,6-7,9 oranında artmış mide kanseri riski bulunur, endoskopi mutlaka önerilir. Asit, sarılık, batında palpabl kitle inkürabl hastalık semptomlarıdır. Transvers kolon fistülizasyonu veya obstrüksiyonu, peritoneal implantlara bağlı intestinal obstrüksiyon, overde kitle(Krukenberg tümörü) ve rektal peritoneal implant(Blumer rafı) diğer belirtilerdir. Sol supraklavikuler lenf nodu(Virchow nodülü), sol aksiler lenf nodu(Irish nodülü) ve periumblikal tümör depoziti(Sister Mary Joseph nodülü) fizik muayenede atlanmaması gereken semptomlardır (52, 53).

I. TARAMA YÖNTEMLERİ

Mide kanseri taramasında hastalığa erken evrede tanı konması, prognoz ve sağkalımda iyileşme amaçlanır. 1963 yılından beri Japonya’da mide kanseri taraması uygulanmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır. Japonya’da tarama, 40 yaş ve üzerindeki kişilere yapılmakta; taramada kişi için risk hesaplanarak baryum grafi ve endoskopi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle Doğu Asyada mide kanseri tarama yöntemleri içinde kromoendoskopi, magnifikasyon endoskopi ve otoflöresan görüntüleme gibi yeni metotlar geliştirilmiştir.

Serum pepsinojen düzeyleri mide mukozasının işlevsel ve morfolojik yapısı hakkında bilgi veren bir parametre olarak kabul edilir. Pepsinojen 1 / pepsinojen 2 oranının düşük olması, atrofik gastrit gelişimi ile korelasyon gösterir. Düşük pepsinojen 1 seviyesi intestinal metaplaziye eşlik edebilir. Yüksek riskli hastalarda endoskopi yapılması için yönlendirici olabilir. Serum trefoil faktör 3, gastrointestinal metaplaziye eşlik eden bir parametredir. HP için tarama yapılması ve HP enfeksiyonunun tedavi edilmesi yüksek riskli toplumlarda önerilir (54, 55, 56).

J. TANI

Mide kanserinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji tetkikleri, endoskopi ve biyopsi birbirini tamamlayıcı rutin işlemlerdir.

Mide kanseri tanısında endoskopi altın standarttır, sensitivitesi %94-98'dir. Endoskopik olarak saptanan tüm lezyonların dört kadran kenarından ve tabanından en az 7 adet biyopsi alınmalıdır. Klasik endoskopi yanında kromoendoskopi, magnifiye endoskopi, endomikroskopi ve endositoskopi gibi yeni yöntemler gelişmiş merkezlerde erken mide kanseri tanısında kullanılmaktadır (57). Endoskopi uygulayıcıya bağlı bir işlemdir. Bu açıdan baryumlu radyolojik incelemeler daha nesnel ve uygulayıcıdan bağımsızdır.

Baryumlu radyolojik incelemelerin erken mide kanserindeki mukozal değişiklikleri ve skiröz tümörleri saptamada önemli bir yeri vardır. Baryumlu radyolojik incelemeler tarama amaçlı en az invaziv, tarama ve tanı amaçlı en etkin radyolojik yöntemdir. Erken mide kanseri tanısında mukozal paterni değerlendirme imkanı veren en iyi radyolojik yöntem çift kontrastlı mide-duodenum grafisidir. Patolojik olarak saptanan her lezyon, endoskopi ve biyopsi ile mutlaka değerlendirilmelidir. İleri mide kanserli hastalar çift kontrastlı mide-duodenum grafisi ile %99 oranında saptanır. Çift kontrastlı mide-duodenum grafisi ile lezyonun polipoid, ülser veya infiltran tipte olduğu ortaya konur; lümen içine uzanan kitle, mide lümeninde daralma, dolum defekti, mide cidarında düzensizlik, mukozal nodularite, ülserasyon ve spikülasyon görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi(BT) mide lümenini, mide duvarını, ektramural ve perigastrik alanı göstererek mide kanserinin tanı ve evrelemesinde önemli rol oynar. İlk inceleme 1 cm aralıkla distal özofagustan pelvis bitimine kadar yapılır. BT tümöral kitle özofagogastrik bileşke, posterior gastrik duvar veya büyük kurvaturda ise pron pozisyonda; antrum veya küçük kurvaturda ise supin pozisyonda yapılmalıdır. Optimal

mide distansiyonunda duvar kalınlığı 3 mm'dir; 5 mm'yi geçen duvar kalınlığı patolojik kabul edilir. BT erken evrede %26-75, ileri evrede ise %95-100 doğruluk oranında mide kanserini saptar.

Endoskopik ultrasonografi(EUS) ile mide duvarı; süperfisyal mukoza, muskularis mukozayı içeren derin mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere 5 tabaka halinde incelenir. Perigastrik lenf nodları EUS ile incelenebilir. Santral yağ içeriği ve homojenitenin kaybı maligniteyi gösterir. EUS'nin malign lenf nodunu belirlemede doğruluk oranı %50-82'dir. EUS batin içi asit ve peritümöral lenf nodlarından örnekleme yapma imkanı da verir. Bunların dışında EUS ekstraluminal yapıların değerlendirilmesinde en yararlı yöntem olup lenfomanın ayırıcı tanısını %95 doğruluk oranıyla yapar, ancak metastazların saptanmasındaki rolü sınırlıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG), mide kanseri tanı ve evrelemesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Uygun oral kontrast maddenin olmaması, maliyetinin yüksek olması, hareket artefaktı gibi olumsuzluklara rağmen MRG, T evrelemesinde %88 doğruluk oranı sağlar.

K. EVRELEME

Uygun cerrahi tedavi için tümörün lokal invazyonunu(T), lenf nodu tutulumunu(N) ve uzak metastaz varlığını(M) esas alan doğru bir preoperatif evreleme gerekmektedir (58).

Preoperatif evrelemede USG, BT, MRG ve pozitron emisyon tomografi(PET) kullanılabilir. Ancak tüm bu radyolojik tetkiklerin kendilerine göre kısıtlılıkları vardır, gereğinde yöntemlerin beraber uygulanması ile doğru preoperatif evreleme mümkün olmaktadır. Günümüzde multidedektör bilgisayarlı tomografi (MD-BT); mide kanserinin evrelemesinde en iyi non-invaziv yöntemdir (59).

Negatif kontrast madde olan su ile yapılan ve ekspanse edilen midenin daha net görülmesini sağlayan yöntem hidro BT adı verilir. Dinamik BT'de mide duvarı içten dışa doğru mukozal, submukozal ve muskularis propria ile seyreden serozal olmak üzere 3 tabaka halinde görülür; tabakalı görünümün kaybı ve 5mm'den fazla duvar kalınlığı patolojiktir.

T1 evre tümörlerde mide duvarında mukozal kontrast tutulumu ve hafif kalınlaşma vardır, submukozal tabaka korunmuştur. T2 evre tümörlerde mide duvarında kalınlaşma vardır, mide dış duvarı düzdür, perigastrik yağlı planlar açıktır. T3 evre tümörlerde tümör serozal yüzeyin dışına taşarak perigastrik yağlı dokuları infiltrate eder; mide dış konturunda düzensizlik, nodularite ve çevre dokulara spiküler uzanımlar görülür. T4 evre tümörlerde tümörün komşu organlarla arasındaki yağlı planlar silinmiştir. MD-BT'nin T evrelemede doğruluk oranı %77-89'dur (60, 61).

BT, N evrelemede metastatik ve reaktif lenf nodu ayırımını yapmada yetersiz kalır. Tanısal doğruluk oranı %69-92'dir. Klinik olarak prognozda N evrelemesi T evrelemesinden daha önemlidir. Patolojik lenf nodları; tümöral kitlenin çevresindeki 3 cm'lik alanda bulunursa, N1; 3 cm'den uzakta, sol gastrik, splenik ve çölyak trunkus boyunca yer alırsa N2; hepatoduodenal, retropankreatik, mezenterik, orta kolik ve paraaortik bölgede bulunursa N3 olarak tanımlanır. 8 mm'nin üzerindeki lenf nodları patolojik olarak kabul edilir. BT'de asit varlığı, mezenterik kalınlaşma, mezenterik çizgilenme ve peritoneal nodüller peritoneal metastaz bulgularıdır. Serozal metastazlar ve uzak organ metastazları, BT'de saptanabilen diğer bulgulardır. MRG ile mide duvarı tabakaları daha iyi ayırt edilir. Teknolojik gelişmeler T evrelemede MRG kullanımı için umut vericidir. MRG, BT'de görülen non-spesifik karacaciğer lezyonlarında endikedir (62, 63, 64).

Primer tümör ve lenf nodu metastazı saptamada duyarlılığı MD-BT'den düşük olan PET-BT metastatik evrelemede akciğer, karaciğer ve kemik metastazları saptamada önemli fayda sağlar (65, 66, 67).

EUS, kanser evrelemesinde uzun zamandır kullanılan ve doğruluk oranı %60-90 olan bir yöntemdir. Mide kanserinde EUS kullanılarak mide duvar tabakaları, mukozal ve submukozal lezyonlar, perigastrik lenf nodları, komşu organ yayılımı ve asit varlığı değerlendirilebilir. Böylece mide kanserinin prognozu hakkında bilgi sağlar; endoskopik, cerrahi ve onkolojik tedavide rol oynar (68, 69).

Mide kanserinin lokorejyonel evrelemesinde EUS; USG, BT, MRG ve PET gibi yöntemlerden üstündür. Günümüzde EUS lokal tümörlerin evrelemesinde en güvenilir yöntem olmuştur. Doğruluk oranı; T evrelemesinde %60-90, N evrelemesinde %50-80'dir (70, 71, 72).

Lamina propria ve muskularis mukoza tutulumu T1a, submukoza tutulumu T1b, muskularis propria tutulumu T2, subseroza tutulumu T3, seroza ya da komşu organ tutulumu T4 olarak sınıflanır. EUS perigastrik lenf nodu varlığını, lenf nodlarının benign ya da malign olduğunu belirlemede ve ileri mide kanserli hastalarda sınırlı etkiye sahiptir (73, 74). İleri mide kanserinde peritoneal karsinomatozis ve asit varlığını tespit etmede EUS, BT'den daha duyarlıdır. Son olarak EUS, adenokanserin lenfomadan ayrımını yapmada; takip ve tedavisinde kullanılır (75).

L. TNM SINIFLAMASI VE KLİNİK ÖNEMİ

TNM evrelemesi; mide kanserinin evresini ve evreye göre tedavi planını belirler. Mide kanseri evrelemesinde iki esas evreleme sistemi kullanılır: Japon Mide Kanseri Evrelemesi(JCGC) ve TNM(UICC/AJCC) Evrelemesi. 2009 yılında 6.TNM evrelemesi, 14.JCGC'ye göre güncellenmiştir (91). 6.TNM evrelemesindeki pT2a, pT2; pT2b, pT3 olarak değiştirilmiştir. pN1(lenf nodu sayısına göre ikiye ayrılarak) pN1 ve pN2; pN2, pN3a; pN3 ise pN3b olarak revize edilmiştir. 7.TNM evrelemesinde periton yıkama mayisi pozitif olan ve organ metastazı saptanan hastalar M1 ve evre 4 olarak kabul edilmiştir (76).

Primer Tümör: Kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

Tx	Primer tümör değerlendirilememiş
T0	Tümöre ait belirti yok
Tis	Karsinoma in-situ tümör, intraepitelial veya lamina propriaya infiltrate
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya infiltrate
T1b	Tümör submukozaya infiltrate
T2	Tümör muskularis propriaya infiltrate
T3	Tümör subserozaya infiltrate; serozaya, visseral peritona veya komşu dokulara invaze değil; tümör gastrokolik ve hepatoduodenal ligament, omentum minus veya majus'a visseral peritonu perforate etmeksizin infiltrate edebilir
T4a	Tümör serozaya infiltrate(visseral periton)
T4b	Tümör dalak, karaciğer, transvers kolon, pankreas, diafragma, karın duvarı, adrenal gland, böbrek, ince barsak gibi organlara infiltrate

Tablo 1.3: Mide kanserinin T evrelemesi

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

Nx	Bolgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N1	1-2 adet lenf nodu metastazı
N2	3-6 adet lenf nodu metastazı
N3a	7-15 adet lenf nodu metastazı
N3b	> 15 adet lenf nodu metastazı

Tablo 1.4: Mide kanserinin N evrelemesi

Uzak Metastaz:

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz mevcut değildir
M1	Uzak metastaz mevcuttur

Tablo 1.5: Mide kanserinin M evrelemesi

	N0	N1	N2	N3
T1a, T1b	IA	IB	IIA	IIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1	IV	IV	IV	IV

Tablo 1.6: Mide kanserinin pT, pN, pM'ye göre evrenlenmesi

M. TEDAVİ

Mide kanserli hastaların %50'den fazlasında, başvuru anında lokorejyonel alanı aşan hastalık mevcuttur. Küratif rezeksiyon oranı %30-50 olguda mümkün olmaktadır. Rezeksiyon materyallerinin %70-80'inde bölgesel lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (2, 77, 78).

Preoperatif değerlendirme ve evrelemede sağlanan ilerlemeler, evrelemeye göre tedavi planına multidisipliner karar verilmesi, intraperitoneal yayılımı göstermede ve radikal cerrahiye karar vermede en uygun yöntem olan laparoskopinin artarak kullanılması, sağkalımda etkili olan genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun daha çok uygulanması ile mide kanseri tedavisinde umut verici sonuçlar beklenmektedir (79, 80, 81, 82, 83).

KT ve destekleyici tedaviler palyatif tedavi kapsamına girer: endoskopik lazer, fotodinamik tedavi, endoskopik stent yerleştirilmesi, perkütan gastrostomi, beslenme jejunostomisi, analjezi, parenteral beslenme.

Multidisipliner yaklaşımla ileri mide kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi(RT) gündeme gelmiş; neoadjuvan tedavinin küratif rezeksiyon oranını artırdığı, adjuvan tedaviler ile genel ve hastalıksız sağkalımın arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (6, 7, 8, 9).

Peritoneal karsinomatozis saptanan seçilmiş mide kanserli hastalarda; deneyimli merkezlerde sitoredüktif cerrahi yapılmakta ve intraperitoneal kemoterapi uygulanmaktadır (84).

1.ERKEN MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

Erken mide kanseri(EMK), lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza ve submukozada sınırlı adenokarsinom olarak 1962 yılında tarif edilmiştir. EMK hastaları evre 1A(T1N0), evre 1B(T1N1) ve evre 2(T1N2)'dir. EMK'nin prognozu iyidir, dünya genelinde 5 yıllık sağkalımı %90'ın üzerindedir. EMK Borrmann sınıflamasında tip 0 olarak yer almaya başlamıştır.

EMK tip 1, protrudan; tip 2, yüzeysel; tip 3, çukur olarak üçe ayrılır. EMK tanısında en kullanışlı yöntem endoskopidir. EMK klinik olarak dispepsi ve ülser benzer yakınmalar ile ortaya çıkar. Tümör tamamen mide duvarında olduğu için lenf nodu metastazı nadirdir, periton yayılımı olmaz. Mukozal kanserlerde lenf nodu tutulumu %3, submukozal kanserlerde %20'dir (85, 86).

Japon Mide Kanseri Derneği(JGCA)'nin yayınladığı mide kanseri tedavi ilkeleri ile her hastaya evresine göre standart tedavi önerilmiştir.

Evre 1A hastalarda; tümör 2 cm'den küçükse, iyi-orta derece diferansiye adenokarsinomsa, endomukozal rezeksiyon(EMR) yapılır. 2 cm'den büyük lezyonlarda rezeksiyon EMR ile mümkün olmamakta; yetersiz histopatolojik örnekleme ve yüksek rekürrens riski nedeniyle EMR yerine endoskopik submukozal diseksiyon(ESD) tercih edilir. Eğer rezeksiyon piyesi mukoza ile sınırlı gelmezse modifiye gastrektomi yapılır (87, 88).

Evre 1B hastalarda, tümör 2 cm'den küçükse modifiye gastrektomi; 2 cm'den büyükse standart gastrektomi(D2 lenf nodu diseksiyonu ile) yapılır.

Evre 2 olgularda; standart gastrektomi(D2 lenf nodu diseksiyonu ile) yapılır.

Endoskopik rezeksiyon işleminin en sık komplikasyonu kanamadır; EMR'de %8, ESD'de %23 oranında görülebilir. EMR'de perforasyon sık değildir, ESD işleminde ise perforasyon oranı %1-5'tir. Yaygın(> 5cm) olarak yapılan ESD işlemi sonrası striktür gelişme oranı %2'dir. Gastrik iskemi-nekroz, flegmenoz gastrit ve epigastrik ağrı diğer komplikasyonlardır (89, 90).

2.İLERİ MİDE KANSERİNDE TEDAVİ VE LENF NODU DİSEKSİYONU

Mide kanseri tedavisinde hastalığın agresif biyolojisi düşünüldüğünde multidisipliner çalışma ve multimodal yaklaşım daha ön plana çıkmaktadır. İleri mide kanserli hastalarda cerrahi tedaviye ek olarak adjuvan ve neoadjuvan tedaviler gerekir. En önemli küratif tedavi, hastanın genel durumu değerlendirilerek yapılan kaliteli ve titiz küratif rezeksiyon ile mümkündür.

Mide kanserinin en sık yayılım şekli lenfatik yayılımdır. Lateral tümör yayılımı tümör derinliği ile doğrudan ilişkili olmakla beraber submukozal ve subserozal lenfatik damarlarla gerçekleşir. Lenfatik damarlar midenin arterleri boyunca seyreder, başlıca dört lenfatik yol vardır.

Midenin lenfatik dolaşımı bölgesel olarak dört bölgeye ayrılır: Kardianın ve korpus medial tarafının lenfatik dolaşımı, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatik dolaşımı, fundus ve korpusun lateral tarafının lenfatik dolaşımı ve son olarak korpusun

alt tarafının lenfatik dolaşımı. Bu dört bölgenin lenfatik dolaşımı çölyak bölgede birleşir. Kardia tümörlerinde direkt olarak paraaortik lenf nodlarına ulaşan sol subfrenik arter lenfatik yolu unutulmamalıdır.

Peritoneal yayılım; mide duvarı infiltrasyonu, vasküler ya da lenfatik dolaşımla olmaktadır. Diffüz kanserlerde daha sık görülür. Peritoneal yayılımın önlenmesi için ameliyat esnasında lenfatik pedikülün açılmamasına, serozaya ulaşmış tümörün manipüle edilmemesine ve mide lümeninden peritona serbest kanser hücrelerinin dağılmamasına dikkat edilmelidir. Lenfatik pediküllerin klipe kapatılması, diseksiyon esnasında damar mühürleyici cihazların kullanılması ve rezeksiyon materyali çıkarıldıktan sonra batının yıkanması önerilir (91, 92, 93). Peritoneal sitoloji pozitif olan hastalar 7.TNM evrelemesinde M1 olarak kabul edilir. Bu hastalarda prognoz kötüdür, iki yıl içinde peritoneal karsinomatozis gelişir (94, 95). Peritoneal yayılım sistemik kemoterapiye dirençlidir, sitoredüktif cerrahi ile intraperitoneal kemoterapi tedavisinin sağkalımı uzattığı bilinmektedir. (96, 97).

Mide kanseri cerrahisi zor bir prosedürdür; dorsal mezogastriumun önemli organlara komşulukları, başta çölyak trunkus ve dalları olmak üzere major vasküler yapılar çevresinde yapılan diseksiyonlar, bursektomi, pankreas kapsül diseksiyonu titizlik gerektiren cerrahi işlemlerdir.

Mide kanseri evrelemesinde mikrometastazları kaçırmamak; gereksiz laparotominin önüne geçmek; T3, T4 ve N+ olgularda doğru preoperatif evreleme yaparak optimal tedaviyi belirlemek amacıyla evreleme laparoskopisi ve sitolojisi önerilmektedir (81, 98).

Proksimal cerrahi sınır, total ya da subtotal gastrektomi yapma kararını belirler. T2 ve daha ileri tümörlerde 5cm'lik proksimal cerrahi sınır yeterlidir, ancak diffüz tip mide kanseri için 8cm'lik sınır önerenler vardır. Özofagusa invaze hastalarda, temiz proksimal cerrahi sınır için frozen istenir. Total gastrektominin mortalite ve

morbiditesi daha yüksektir, hastalıklı sağkalım oranı ve sağladığı hayat kalitesi daha düşüktür, uzun dönem beslenme problemlerine sebep olur (99, 100).

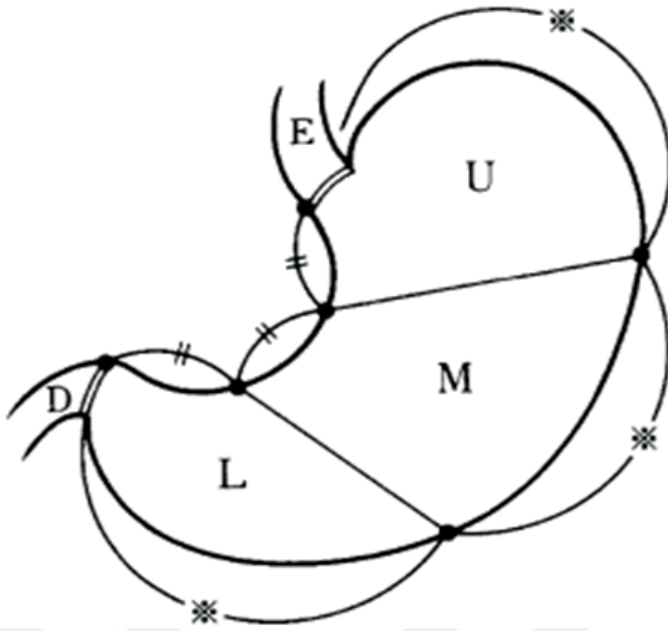
Lenf nodu metastazı mide kanserinin en önemli ve en sık metastaz şeklidir. Submukozaya yakın T1 tümörlerde LN yayılım oranı %18 iken, T4 tümörlerde %90'dır. LN yayılımı ve lenf nodlarının diseksiyonunun tedaviye etkisi üzerine yapılan araştırmalar sonucunda lenf nodları anatomik istasyonlara göre numaralandırıldı. Lenfatik dolaşım çalışmaları, tümör lokalizasyonu, sağkalım ve yayılım insidansına göre lenf nodları N1, N2, N3 ve M1 olarak dört gruba ayrıldı. Bu gruplama hem N evrelemesini hem de lenfadenektominin genişliğini belirlemektedir (82, 101).

Lenf nodlarının bölgelerine göre(perigastrik, perivasküler) gruplandırılmasında yaşanan zorluk ve tümör lokalizasyonuna göre(proksimal, distal) hangi lenf nodunun hangi N grubuna dahil olacağı konusundaki karışıklık nedeniyle bu sınıflama sistemi 2010 yılında değiştirildi. Yeni sınıflamada rezeksiyon tipine göre(subtotal, total, pilor koruyucu, proksimal) D0, D1, D1+ ve D2 diseksiyon kavramları tanımlandı (82).

D0	D1'den az yapılan LND
D1	ESD ve EMR'ye uygun olmayan T1a ve iyi diferansiye, 1,5 cm'den küçük cT1bN0 hastalar için uygun LND
D1+	kötü diferansiye, 1,5 cm'den büyük cT1N0 hastalar için uygun LND
D2	tedavi edilebilir T2,T3,T4 ve cT1N+ hastalar için uygun LND
D2+	D2 LND'na ek olarak paraaortik lenf nodlarının çıkarıldığı LND

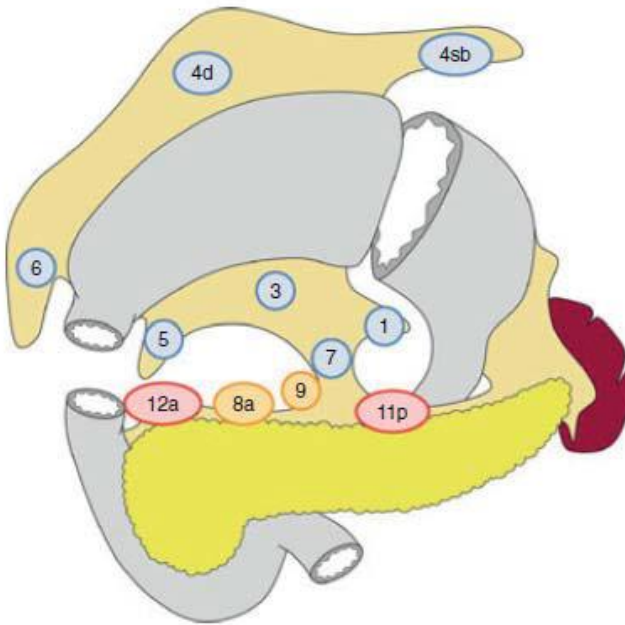
Tablo 1.7: Lenf nodu diseksiyon tipleri

JGCA tarafından tümör lokalizasyonuna göre mide üç bölgeye ayrılmıştır: Üst(upper), orta(middle) ve alt(lower) bölge(Küçük kurvatur ve büyük kurvaturun eşit aralıklarla üçe bölünmesi ile).



Şekil 1.8: Midenin bölümleri

Yapılan gastrektomi tipine göre LND düzeyleri ve diseke edilecek istasyonlar değişmektedir, eski sınıflamaya göre diseksiyon sınırları daha net ortaya konmaktadır.



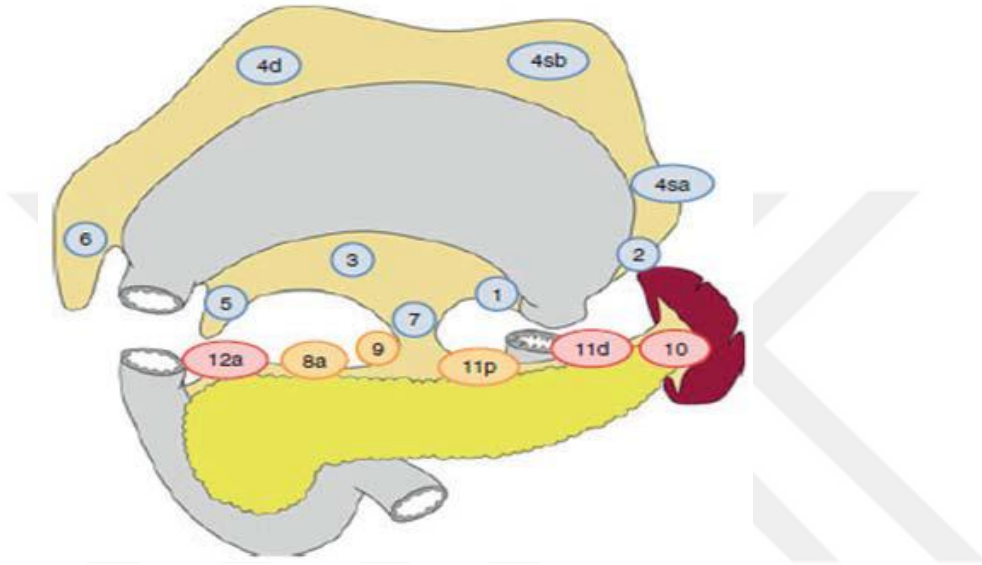
Şekil 1.9: Subtotal gastrektomide çıkarılan lenf nodu istasyonları

D0: D1'den az lenfadenektomi

D1: No.1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7 lenf nodları diseksiyonu

D1+: D1 + No. 8a, 9 lenf nodları diseksiyonu

D2: D1 + No. 8a, 9, 11p, 12a lenf nodları diseksiyonu



Şekil 1.10: Total Gastrektomide çıkarılan lenf nodu istasyonları

D0: D1'den az lenfadenektomi

D1: No. 1-7 lenf nodları diseksiyonu

D1+: D1 + No.8a, 9, 11p lenf nodları diseksiyonu

D2: D1 + No.8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a lenf nodları diseksiyonu

(Eğer tümör özofagusa invaze ise, D1+'da No.110, D2'de No.19, 20, 110 ve 111 nolu lenf nodlarının da çıkarılmasını gerekmektedir)

JGCA; ileri(T2, T3, T4) veya klinik lenf nodu pozitif tedavi edilebilir mide kanserli hastalarda gastrektomi ile D2 lenf nodu diseksiyonunu(D2 LND) standart cerrahi prosedür olarak önerir.

D2 LND'nu değerlendiren Hollanda'da yapılan Dutch çalışması ile İngiltere'de yapılan Medical Research Council(MRC) çalışmasında D2 LND yapılan hastalarda postoperatif morbidite ve mortalite oranları yüksek bulunmuştur. Cerrahi tecrübe yetersizliği, hasta hacminin düşüklüğü, protokol hataları nedeniyle Dutch çalışması çok eleştirilmiştir. İtalya Mide Kanseri Araştırma Grubunun yaptığı çalışmada ise düşük morbidite ve mortalite oranları ile D2 LND gerçekleştirilmiş, evre 2 ve evre 3A hastalarda yüksek sağkalım oranları elde edilmiştir (102, 103).

Günümüzde tedavi edilebilir ileri mide kanserinde gastrektomi ile birlikte D2 LND standart olarak önerilmektedir. (82, 104). Hastanenin deneyimi; hasta hacmi; cerrahın deneyimi; hastanın beslenme durumu, yaşı, ek hastalıkları ve obezite durumu D2 LND'nun uygulanmasına karar vermede önemlidir (105, 106, 107, 108).

3.GENİŞLETİLMİŞ LENF NODU DİSSEKSİYONU

Günümüzde Japonya'da genişletilmiş lenf nodu diseksiyonundan kastedilen paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Batılı ülkelerde ise D2 lenf nodu diseksiyonu, genişletilmiş LND olarak bilinmektedir.

Maruyama ve ark.'nın çalışmasında (109) tümör derinliği arttıkça LN metastazının arttığı, submukoza ötesine ilerlemiş tümörlerde D2 LND ve hatta daha fazla LND'nun gerektiği, bunun yanında perigastrik lenf nodu metastazı olmayan hastaların çok azında uzak lenf nodlarına skip metastaz olduğu belirtilmiştir.

Japonya’da D2 LND, mide kanseri cerrahisinde standart tedavi olarak uygulanmaktadır ancak genişletilmiş LND tartışmalıdır. İsozaki ve ark.’nın yaptığı çalışmada (110) erken olmayan mide kanserli hastaların %20-30’unun paraaortik lenf nodlarında mikroskopik metastaz saptanmıştır.

Sano ve ark.’nın D2 LND’na ilave olarak yapılan cerrahi tedavilerin komplikasyon ve sağkalıma etkisini değerlendiren çalışmasında (111) profilaktik paraaortik LND yapılmış; lenf nodlarının son istasyonu olan paraaortik lenf nodlarının çıkarılması ile sistemik metastazların önlenebileceği belirtilmiştir. Bunun yanında deneyimli merkezlerde yapılan paraaortik LND’nun erken dönem sonuçlarında önemli komplikasyonlara sebep olmadığı, mortaliteyi artırmadığı görülmüş ancak D2 LND ile karşılaştırıldığında kan kaybında artma, ameliyat süresinde uzama, hastanede kalış süresinde uzama, lenforaji ve paralitik ileus gelişmesi gibi problemlerin daha fazla olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Uzun dönem sonuçlarında D2 LND’na ilave olarak genişletilmiş LND yapılan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda düzelme görülmemiştir. (112, 113, 114).

Bunlara karşın D2 LND’na ilave paraaortik LND’nun; N3 evreli hastalarda ve paraaortik tutulumu olan hastalarda sağkalımı uzattığını belirten çalışmalar da vardır (115, 116)

Terapötik paraaortik LND için ameliyat öncesi evrelemenin geliştirilmesi, hasta seçiminin iyi yapılması ve daha hacimli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.T4b TÜMÖRLERİN CERRAHİ TEDAVİSİ

T4b evreli mide kanseri komşu organlara invazyonu olan hastalığı ifade eder. Bu organlar dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, batin duvarı, ince barsaklar, retroperiton ve nadir olarak böbrek ile böbrek üstü bezidir (117).

Esas amacı küratif rezeksiyon olan cerrahi tedavide multivisseral rezeksiyon(MVR) prosedürü tanı ve tedavide karar verilmesi gereken bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (118, 119, 120).

Çoğu komşu organ rezeksiyon materyalinin histopatolojik sonucu, inflamatuvar lenf nodları ya da primer kansere bağlı desmoplastik reaksiyon olarak raporlanmaktadır.

Ciddi deneyim gerektirmesi, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle multivisseral rezeksiyonlar, zor cerrahi girişimlerdir. Uygun endikasyon ve hasta seçimi, peritoneal ve uzak metastaz olmaması, temiz cerrahi sınırla en-blok rezeksiyon imkanı ve hastanın genel durumu çok önemlidir (121, 122).

Anastomoz ve duodenum güdük kaçağı, intraabdominal apse, kanama, pankreas fistülü, pankreatit, plevral effüzyon, pnömoni ve pulmoner emboli başlıca komplikasyonlardır. Morbidite oranı %50 ve mortalite oranı %15'tir (123).

T4b evreli mide kanseri hastalarında sağkalım için en önemli prognostik faktör küratif rezeksiyondur(R0 rezeksiyon). Ancak küratif rezeksiyona rağmen T4b evresinde 5 yıllık sağkalım oranı %20-36 arasında değişir; nüks oranı %52'dir (124, 125, 126).

Pankreas invazyonu kötü prognoz göstergesidir. Özellikle pankreas başı invazyonunda sağkalım yararı gösterilemeyen pankretikoduodenektomi yerine öncelikle neoadjuvan tedavi planlaması yapılmalıdır (124).

Tutulan organ ve organ sayısı, cerrahi deneyim prognoz için önemlidir. Sirkumferansiyel tutulum, geniş lenf nodu yayılımı olanlar; Borrmann tip 4 tümörler ve andiferansiye tümörler kötü prognozludur

T4a ve T4b evreli hastalarda, serozayı aşarak peritoneal yayılım oldukça yüksektir. Bu hastalarda neoadjuvan tedaviler, ekstensif proflaktik intraoperatif peritoneal lavajlar (EIPL) ve intraperitoneal kemoterapi tedavileri gibi yeni ve multidisipliner yaklaşımlar düşünülmelidir (127, 128, 129, 130).

5.PALYATİF TEDAVİ

İleri mide kanserli hastalarda palyatif tedavinin amacı hastanın hayat kalitesini artırmaktır. Palyatif girişimler cerrahi ve cerrahi olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Palyatif rezeksiyonda amaç kanser nedenli kanama, obstrüksiyon ve perforasyon gibi klinik durumlarda çözüm sağlamaktır. Palyatif rezeksiyonlar sağkalımı artırmaz, semptomatik olmayan ileri evreli hastalarda palyatif rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada (131) palyatif rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım 16 ay; by-pass yapılan hastalarda 5,8 ay ve by-pass yapılmayanlarda 4,7 ay olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada palyatif rezeksiyon düşük unrezektabilite kriterli, genç(<70yaş) hastalarda sağkalımı artırmakta; yüksek unrezektabilite kriterli, yaşlı hastalarda sağkalıma katkısı olmamaktadır (132).

Tümörün lokalizasyonuna, komşu organlarla ilişkisine ve semptomlara göre parsiyel gastrektomi; proksimal ya da distal gastrektomi, subtotal, totale yakın ya da total gastrektomi veya en-blok rezeksiyon ile beraber gastrektomi uygulanabilir.

By-pass yöntemleri; sağkalımı artırmaz ve sıklıkla mide çıkış obstrüksiyonlarında uygulanır. By-pass yapılamayan hastalarda palyatif stomalar açılabilir. İleri mide kanserli hastalarda enteral beslenmenin devam ettirilebilmesi için proksimal mide kanserlerinde gastrostomi ya da jejunostomi ve distal mide kanserlerinde jejunostomi uygulanır.

Endoskopik girişimler, RT, KT, lazer tedavisi, fotodinamik tedavi, argon plazma koagülasyon ve etanol enjeksiyonu cerrahi olmayan palyatif girişimlerdir. Tümöre bağlı kanamalarda endoskopi aracılığıyla enjeksiyon, mekanik tedavi ve ablatif tedavi uygulanabilir (133). Obstrüksiyon gelişen proksimal mide kanserli veya mide çıkış obstrüksiyonlu hastalarda metalik ve plastik stentler endoskopik olarak yerleştirilebilir. İleri mide kanserli hastalarda ağrı ve kanama kontrolü ile disfaji-obstrüksiyonun giderilmesi için palyatif RT kullanılabilir. KT sağkalımı uzatıp semptomların gerilemesini sağlar (134).

6.SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Sitoredüktif cerrahi(SRC) primer organı aşırı abdominopelvik intraperitoneal ve retroperitoneal serozal yüzeylere yayılmış, senkron ya da metakron olabilen makroskopik tümör yayılımının tamamını ortadan kaldırmayı amaçlar. Küratif rezeksiyon planlanan hastalarda peritoneal karsinomatosis görülme oranı %5-20; küratif rezeksiyon yapılan hastalarda peritoneal rekürrens oranı %30-50'dir. Mortalitenin %60'ından peritoneal karsinomatosis sorumludur. SRC ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi(HİPEK), iyi seçilmiş sınırlı peritoneal karsinomatosisi bulunan mide kanserli hastalarda ümit vaat eden yeni bir tedavi seçeneğidir (135, 136, 137).

Ameliyat esnasında tümöral hücrelerin periton içine yayılması veya batına dökülmesi patofizyolojinin temelini oluşturur. Genellikle asemptomatiktir, klinik sinsidir. Radyolojik olarak tanı konamama oranı yüksektir; ancak operatif tanı konur. Bazen radyolojik olarak perigastrik, peritoneal, pelvik bölgelerde; ince barsak mezenterlerinde ve overlerde implantlar, noduler yapılar görülebilir. Asit varlığı progresif peritoneal ayılımın en çarpıcı göstergesidir. Bu implant ve noduler yapılara bağlı intestinal ve kolonik organlarda adezyon, darlık, tıkanma görülebilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, sarılık, ele gelen kitle, düşkünlük, halsizlik ve kilo kaybı diğer belirtilerdir.

SRC ve HİPEK tedavisi için hasta seçiminde kabul görmüş kılavuz yoktur, uzlaşma sağlanmış bildiriler mevcuttur. SRC için uygun hastalar; performans durumu iyi, semptomu ve yandaş hastalığı az olan ve tüm tümör odaklarının ortadan kaldırılabileceği hastalardır. Uzak organ metastazının olmaması; önceki ameliyatının onkolojik kalitesinin iyi olması; KT tedavisinin az olması(<15 seans) ve KT'ye yanıt vermiş olması diğer pozitif prediktif faktörlerdir.

Çok odaklı ince barsak tutulumu, tümöral retroperitonit tablosu, ekstensif portal pedikül ve ana vasküler yapıların tutulumu, bilier sistem tıkanıklığı, kolestaz, iki taraflı üreteral darlık veya tıkanıklık ve pankreatikoduodenal rezeksiyonu gerektirecek invazyon tablosu SRC için kontraendikasyonlardır.

Doğru seçilmiş hastalarda uygulanan ve makroskopik düzeyde hastalığın azami derecede kontrol altına alınmasını sağlayan SRC sonrası HİPEK, tümöral hücrelere yüksek konsantrasyonda etki ederek mikroskopik hastalık tedavisini sağlar. Bu yüksek konsantrasyonda uygulanan tedavi düşük sistemik toksisite ile mümkün olmaktadır. Tümöral hücrelere öldürücü etkili yüksek ısı ile uygulanan KT ajanları sinerjistik etki gösterir.

Mide kanserli hastalarda küratif rezeksiyon sonrası intraperitoneal KT üzerine yapılan meta-analizde intraperitoneal KT verilen hastalarda sağkalım avantajı sağlanmıştır. Kuramoto ve ark.'nın yaptığı çalışmada (129) profilaktik intraoperatif lavaj ve KT uygulanan ileri mide kanserli hastaların 5 yıllık sağkalımlarında artış bildirilmiştir.

Günümüzde HİPEK'nin profilaktik adjuvan olarak kullanılması düşünülmüş, onkolojik prensiplere uygun görülmüştür. Özellikle peritoneal sitolojisi pozitif olan hastalarda peritoneal metastaz oranı %80'lere ulaşmaktadır. Koga ve ark.'nın yaptığı pilot çalışmada serozaya invaziv mide kanserli hastalar cerrahi ve cerrahi sonrası HİPEK grubuna ayrılmış; cerrahi grubunda %67, cerrahi sonrası HİPEK grubunda %83 oranında 3 yıllık sağkalım bildirilmiştir. Bunun yanında diğer randomize çalışmalarda

adjuvan HİPEK tedavisinin peritoneal rekürrenste azalma ve sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (138, 139).

Mide kanserine bağlı karsinomatozun peritonektomi, visserektomi ve HİPEK ile tedavisi diğer organlara bağlı karisnomatozlara göre bekleneni vermemektedir. En iyi sonuçlar apendiks, periton ve kolon kanserlerinde alınmaktadır. Cerrahi sonrası morbidite oranı %25, mortalite oranı %6 olarak bildirilmiştir. Uygun hasta seçimi, SRC tekniği ile makroskopik hastalığın radikal tedavisi, tedavinin multimodal planlanması karsinomatozlu hastalarda tedavi başarısını artırmaktadır (140).

7.SPLENEKTOMİ ENDİKASYONLARI

Mide sol üst kısmının lenfatik drenajı kısa gastrik arterler yoluyla dalak hilusu lenf nodlarına(No.10), buradan dalak arteri boyunca(No.11) seyrederek çölyak trunkus lenf nodlarına olmaktadır. Proksimal mide kanserli hastalarda No.10 lenf nodu metastazı daha çok görülür. Proksimal mide kanserinde total gastrektomi ve D2 LND yapılacaksa No.10 lenf nodlarının çıkarılması gerekir (141, 142, 143).

Tümör lokalizasyonu yanında tümör çapı, Borrmann makroskopik sınıflaması ile T ve N evreleri No.10 lenf nodlarına metastazda etkilidir. Tümörün 5 cm'den büyük olması, No.1, No.7 ve No.9 lenf nodlarına metastaz olması diğer bağımsız faktörlerdir (82, 109)

Mide kanseri cerrahi tedavisinde ek organ rezeksiyonu konusu hala tartışmalıdır. Splenektomi sonrası kalan midede iskemi, anastomoz kaçağı gibi mortal seyredebilen komplikasyonların yanında plevral effüzyon, pankreatit, pankreas fistülü, batin içi apse, yara yeri enfeksiyonu ve ileus sık karşılaşılan komplikasyonlardır (144, 145).

Japonya’da D2 LND ve splenektomi yapılan mide kanserli hastalarda sağkalım artmamış, komplikasyonlar artmıştır; Avrupa kaynaklı çalışmalarda splenektomi postoperatif morbidite ve mortalite için risk faktörü kabul edilmektedir. Amerika’da yapılan retrospektif çalışmalarda splenektomi ve pankreatektominin morbiditeyi artıran bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (196,197,198,199). Derlenen bir meta-analizde dalak ve pankreas koruyucu D2 LND’nun ileri mide kanserli hastalarda komplikasyon ve mortaliteyi azaltarak en iyi sağkalımı sağladığı bildirilmiştir (146).

Günümüzde dalak ve pankreasın tümör ya da metastatik lenf nodları tarafından invazyonu durumunda pankreatikosplenektominin fayda vereceği kabul görmektedir. Japon mide kanseri tedavi rehberinde büyük kurvatur yerleşimli, sol gastroepiploik arter bölgesi veya No.10 istasyon lenf nodlarınınada metastaz düşünülen evre T2,T3,T4 mide kanserli hastalarda total gastrektomi ile beraber splenektomi önerilmektedir. NCCN rehberinde de dalak ve hilus tutulumunda splenektomi önerilir (12, 81, 147).

8.PROFLAKTİK KOLESİSTEKTOMİ

Üst gastrointestinal sisteme cerrahi uygulanması, distal rezeksiyona bağlı tam vagus kesisi, gastrektomiye bağlı kolesistokinin ve ghrelin salgılanmasında azalma, gastrektomi sonrası ani kilo kaybıyla kolesterolün artmış saturasyonu, ameliyat sonrası dönemde verilebilecek parenteral nutrisyon ve kan transfüzyonu gibi faktörler mide kanserli hastalarda kolelitiazis oluşumuna katkı sağlar. Rezeksiyonun ve LND genişliğinin artması ile doğrudan ilişkilidir. Distal rezeksiyon, Billroth 2 ve Roux en Y anastomoz gibi rekonstruksiyonlarda özellikle risk artar.

Gastrektomi sonrası mide kanseri hastalarının %25’inde iki yıl içinde kolelitiazis gelişir. Mide kanserli hastalarda yalnız gastrektomi ile gastrektomi ve kolesistektomiyi karşılaştıran tek çalışmada proflaktik kolesistektominin ilave komplikasyona, ameliyat süresinde uzamaya ve maliyette artışa neden olmadığı bildirilmiştir (148, 149).

N. KOMPLİKASYONLAR

Ameliyatın mortalite ve morbiditesi, rezeksiyonun tipine bağlıdır; en emniyetliden en kötüye doğru sırasıyla; distal parsiyel gastrektomi, subtotal gastrektomi ve total gastrektomi sayılabilir. Postoperatif komplikasyonlarla anlamlı biçimde ilişkili faktörler, ameliyattan ayrı olarak, yaş, cins ve splenektomidir. Erkek ve ileri yaş hastalar, splenektomi yapılan hastalar komplikasyon gelişimine daha yatkındırlar. Mide kanserinin cerrahi rezeksiyonuna bağlı mortalite oranları Batılı ülkelerde giderek düşmektedir. 1970'lerde %10'un altında iken, 1990'larda %2 olarak saptanmış, Japonya'da elde edilen sonuçlara yaklaşımıştır. Erken postoperatif komplikasyonlar sıklıkla anastomoz kaçağına bağlıdır. Gastroenterostomiye göre özofagoenterostomiler kaçak bakımından daha risklidir. Mide kanseri cerrahisinde duodenal güdük kaçakları nadir görülür. Lenfadenektomi işlemine bağlı olarak lenfatik fistül ya da bu esnada meydana gelen pankreatik kapsül yaralanması ile pankreatik fistül gelişebilir. Bütün bu durumlar sonuçta cerrahi alanda enfeksiyona neden olur ve septik komplikasyon olarak değerlendirilir. Ancak ikinci bir cerrahi girişime nadiren gerek duyulur. Sıvı toplanması BT eşliğinde kolayca tespit edilip perkütan olarak drene edilebilir. Gastrik kanser için tarif edilen prosedürlerin mortalitesi, özelleşmiş merkezlerde %5'in altındadır.

Roux en Y tipi rekonstrüksiyon uygulanmaya başlanması ile geç komplikasyonlardan alkalen reflü özofajit görülme sıklığı çok azalmıştır. Subtotal rezeksiyonla karşılaştırıldığında total gastrektomi sonrası Dumping sendromu daha az görülür. Gastrektomi sonrası yaşam kalitesi ile ilgili yapılan analizler hastaların çoğunun değişen durumlara adapte olduklarını göstermiştir. Hastaların gastrektomi sonrası vücut ağırlıkları hesaplanan ideal kilodan %10-15 az olmakla beraber genellikle aynı kalır. Gastrektomi geçiren tüm hastalar arasında poş rekonstrüksiyonu uygulananlarda yaşam kalitesi en iyidir. Bunu subtotal gastrektomi takip eder. Anastomozu göğüs içinde olan basit özofagojejunostomi uygulanan hastalarda yaşam kalitesi en kötüdür.

Postoperatif komplikasyonların prognoz açısından önemi büyüktür. Çeşitli analizler göstermiştir ki mide kanserli hastaların uzun süreli sürvisinde postoperatif komplikasyonların bağımsız negatif etkisi vardır. Lokal mide kanserlerinde preoperatif kemoterapinin faydalı olduğu gösterilmiştir ancak bunun için doğru evrelendirme şarttır. Kemoterapi perigastrik ve gastrik yapılarda fibroz oluşumunu indükler. Buna rağmen, bu cerrahi prosedürde risk ya da zorluğa yol açmaz. Aynı zamanda postoperatif kanama ve enfeksiyon riski de artmaz. Rezeksiyonun genişliği preoperatif kemoterapi sonrası azaltılmamalıdır, hatta primer rezeksiyon uygulanan hastalardaki gibi D2 lenf nodu diseksiyonu bu olgularda da gereklidir. Bu durumda rezeksiyonun genişliği kemoterapi öncesi primer tümöre bağlıdır. Kemoterapi ile tam remisyon olsa da rezeksiyon sınırları neoadjuvan tedavi öncesi tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlıdır. Aynı şey lenfadenektomi için de geçerlidir. Yapılan çalışmalar, preoperatif kemoterapinin postoperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmadığını açıkça göstermektedir. Buna rağmen preoperatif kemoterapi sonrası septik komplikasyonlar daha uzun süreli olur.

O. TAKİP, UZUN DÖNEM SONUÇLAR, NÜKS VE CERRAHİ TEDAVİ

Mide kanseri için tarama yöntemleri uygulanan ülkelerde erken evre hastaların sayısında artış sağlansa da cerrahi sonrası rekürrens önemli bir klinik sorundur. Küratif rezeksiyon sonrası sağkalıma etki eden en önemli faktör rekürrenstir. Rekürrenslerin en az %70'i cerrahi sonrası ilk 2 sene içinde görülmekte, bu oran 5. sene sonrasında %3-9'dur. Mide kanserinin evresi ve uygulanan cerrahi tedavi rekürrens ile doğrudan ilişkilidir (150, 151). Kürarif rezeksiyon sonrası hastalığın evresi ve lenf nodu metastazı sağkalım ve rekürrense etki eden bağımsız faktörlerdir. Seroza tutulumu rekürrens gelişimine etki eden diğer bir faktördür. Seroza ve lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda sağkalım anlamlı oranda artmaktadır (152, 153). Diffüz tip mide kanserli hastaların peritoneal metastaz açısından yüksek riskli olduğu ve taşlı yüzük hücreli karsinomlu hastalarda sağkalımın düşük olduğu gösterilmiştir (154, 155, 156).

Değişik çalışmalarda farklı yöntemlerle hastalar cerrahi sonrası takibe alınmıştır: Kimi çalışmada 6 ayda bir batın USG, akciğer grafisi ve rekürrens düşünüldüğünde batın BT ile; kimi çalışmada ilk 2 yıl 6 ayda bir, sonraki yıllarda yılda bir batın USG, akciğer grafisi ve rekürrens düşünüldüğünde batın BT ile, kimi çalışmada ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonraki yıllarda yılda bir akciğer grafisi ve batın BT ile hastalar takip edilmiştir. Görüldüğü üzere takip süresi, takip aralığı ve kullanılan yöntemler bakımından bir fikir birliği yoktur (157, 158, 159).

European Society for Medical Oncology(ESMO)'nin 2010 kılavuzuna göre düzenli ve yoğun takibin prognoza katkısı gösterilememiş, semptomlara göre takip önerilmiştir. ESMO'nun 2013 kılavuzunda cerrahi sonrası takibin progresyon semptomlarının ve rekürrenslerin erken saptanmasını sağladığı ancak yine prognoza katkısının olmadığı gösterilmiştir (83, 160).

Mide kanserli hastalarda erken rekürrensi belirlemede hangi radyolojik görüntüleme yönteminin kullanılacağı kesinlik kazanmamıştır. BT, kolay ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle rekürrens tanısında kullanılan temel yöntemdir. Cerrahi sonrası değişikliklere bağlı lokorejyonel rekürrenslerin belirlenmesinde, reaktif ve metastatik lenf nodu ayırımının yapılmasında yaşanan zorluklar BT'nin handikaplarıdır (161, 162).

Küratif rezeksiyon sonrası karaciğer metastazlarının saptanmasında PET, MRG, BT ve USG'nin duyarlılık oranları sırasıyla %90, %76, %72 ve %55'tir (163). Bu üstünlüğün yanında taşlı yüzük hücreli ve kötü diferansiye karsinomlu hastalarda yetersiz FDG tutulumundan dolayı PET-BT'nin duyarlılık oranı düşmekte, ek radyolojik görüntüleme yöntemi tavsiye edilmektedir (164). Endoskopi intraluminal rekürrenslerin belirlenmesinde altın standart yöntemdir (165).

10. Uluslararası Mide Kanseri Kongresinde düzenli kontrollerin hastaya tıbbi güvence ve psikolojik fayda sağladığı, gelecekte daha efektif KT protokollerinin devreye

girmesiyle onkolojik takibin öneminin artacağı, BT'nin rekürrens belirlemede temel yöntem olduğu, 60 aya kadar takibin gerekli ve yararlı olduğu sonuçlarına varılmıştır (151).

Mide kanserinin takibinde sıklıkla kullanılan serum tümör belirteçleri CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'tür. Bu belirteçler, rekürrens ya da metastazın radyolojik olarak belirlenmesinden 2-3 ay önce yükselmeye başladığı için hastalığın progresyon ve rekürrensini saptanmasında faydalı bulunmuştur. CEA ve CA 19-9'un birlikte rekürrens belirlemede duyarlılığı %85'tir. Rekürrens gelişmeyen olgularda CA 72-4'ün özgüllüğünün %97 olması, rekürrens belirlemede güvenilirliğini artırmaktadır. Tercihen bu belirteçlerin kombine takibi daha uygundur. Karaciğer metastazlarının tespitinde alfa-fetoprotein(AFP) ve peritoneal metastazların tespitinde CA 125 ve sialyl Tn antigen düzeyleri önemlidir (166, 167, 168, 169).

Rekürrens gelişen ve küratif rezeksiyon yapılabilen hastalarda sağkalım artmakta ancak bu hastalardaki düşük rezektabilite, yüksek morbidite-mortalite ve yüksek kombine rezeksiyon oranları uygun hasta seçilmesini gerektirmektedir (170, 171).

P. KEMOTERAPİ

1.Neoadjuvan Kemoterapi

MAGIC çalışmasına dayanarak Avrupa ülkelerinde evre 1 mide kanserli hastalar dışında rezektabl mide kanserli hastalar için preoperatif ve postoperatif KT standart tedavi haline gelmiştir. Amerika bölgesinde INT-0116 çalışmasına dayanarak rezektabl mide kanserli hastalara, gastrektomi ve D2 LND'ndan daha az genişlikte LND yapıldığı için postoperatif KRT standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Doğu Asya ülkelerinde NAK endikasyonu sınırlıdır. NAK, sınırda rezektabl veya küratif rezeksiyon sonrası kötü prognostik özelliklere sahip mide kanserli hastalarda

kullanılmakta; gastrektomi ve D2 LND sonrası adjuvan kemoterapi standart tedavi şeklinde uygulanmaktadır (5, 6, 7).

NAK'nin, postoperatif adjuvan KT'ye göre birçok üstünlüğü vardır. Primer tümörde küçülme sağlar, böylece tümör hücrelerinin karın içine ekilmesi azalır. Mikrometastazların tedavisine erken başlanır. Rezeksiyondan önce büyük olan tümör yüküne yoğun olarak uygulanabilir, hastaların ameliyat öncesi KT'ye uyumu yüksektir. NAK'nin etkinliği klinik, radyolojik ve patolojik olarak değerlendirilebilir.

Bunların yanında NAK uygulaması sırasında küratif rezeksiyonda gecikme olmakta, tümöral progresyon gerçekleşebilmektedir. NAK'ye bağlı toksisite gelişmesi durumunda cerrahi tedavi ertelenmekte, bazı durumlarda yapılamamaktadır. Preoperatif evrelendirmenin doğru yapılabilmesi için yöntemlerin geliştirilmesi, uygun hasta seçim kriterlerinin ve NAK protokollerinin ortaya konması hala çalışma konularıdır. NAK almış mide kanserli hastalarda morbidite ve mortalitede potansiyel artış olduğu bildirilmiştir.

Adjuvan KT uygulanmasında kesin patolojik evreleme ile tedavinin belirlenmesi en önemli avantajdır. Günümüzde Japonya'da NAK uygulamasında öncelikli hedef kitle; linitis plastica hastaları ile çölyak, paraaortik lenf nodları tutulmuş mide kanserli hastalardır. Kore'de yapılan PRODIGY çalışması ile doksataksel, S-1, oksaliplatin içeren NAK'yi takiben gastrektomi ve D2 LND yapılan hastalarda adjuvan S-1 monoterapi; Çin'de yapılan RESONANCE çalışması ile S-1 ve oksaliplatin içeren NAK'yi takiben gastrektomi ve D2 LND yapılan hastalarda adjuvan S-1 ve oksaliplatin tedavisi araştırılmakta, sonuçları eklenmektedir (172, 173).

2.Adjuvan Kemoterapi

Mide kanseri tedavisi için oluşturulan güncel kılavuzlarda artık cerrahi tedavi tek başına tedavi olmaktan çıkmış, hastaya spesifik KT ve RT tedavilerinin eklenmesiyle multimodal tedavi benimsenmeye başlamıştır. Küratif rezeksiyon sonrası sık gelişen rekürrensler prognozu olumsuz etkilemektedir.

Son 30 yıldır ileri mide kanserli hastalarda küratif rezeksiyona ek olarak preoperatif, perioperatif ve postoperatif KT, KRT ya da RT uygulamaları başlamıştır. Asyada adjuvan kemoterapi, Amerikada adjuvan kemoradyoterapi ve Avrupa'da perioperatif kemoterapi standart tedavi olarak kabul görmektedir. NCCN kılavuzunda T2-4 veya lenf nodu pozitif mide kanserli hastalarda cerrahiye ek olarak perioperatif KT veya neoadjuvan KRT önerilmektedir.

Yapılan çalışmalar; hastaların dahil edilme kriterlerinde ve uygulanan tedavilerde farklılıklar olmasına rağmen adjuvan KT'nin sadece cerrahi tedaviye oranla olumlu etkisini göstermektedir. CLASSIC çalışmasında mide kanserli 1035 hasta incelenmiş, ilk gruba tek başına cerrahi(gastrektomi ve D2 LND) uygulanmış, ikinci gruba 6 ay adjuvan XELOX(kapesitabin, oxaliplatin) tedavisi verilmiştir. 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı ilk grupta %59, adjuvan XELOX grubunda %74; genel sağkalım oranı ilk grupta %78, adjuvan XELOX grubunda %83 olmuştur. ACTS-GC çalışmasında mide kanserli 1059 hasta incelenmiş, ilk gruba tek başına cerrahi(gastrektomi ve D2 LND) uygulanmış, ikinci gruba cerrahi sonrası 1 yıl oral S-1(tegafur, gimeracil, oteracil potasyum) verilmiştir. İlk grupta 5 yıllık sağkalım %61, S-1 grubunda %71 olarak bulunmuştur. Adjuvan S-1 kullanımı ile mortalite riski rölatif olarak %34 azalmıştır. Yapılan iki meta-analizde adjuvan KT desteklenmiş, postoperatif KT ile %15-18 risk azalması gösterilmiştir (5, 174, 175, 176).

Adjuvan KT tedavisinin içeriği için görüş birliği bulunmamaktadır. Hasta gruplarını daha iyi tanımlayacak moleküler incelemelerle uygun tedaviler ve cerrahiye eklenecek

tedavi modaliteleri hakkında daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır (177, 178).

R.RADYOTERAPİ

T3-T4 evreli veya bölgesel lenf nodu metastazına sahip veya cerrahi sınıra yakın tutulumu olan cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda lokorejyonel rekürrens oranı %70, 5 yıllık sağkalım oranı %35'tir. Cerrahi tedavi uygulanamayan M0 hastalar veya palyasyon gerektiren metastatik hastalarda prognozu iyileştirmek için KT ve RT gibi ek tedavilerin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (179).

Mide kanserinde onkolojik prensiplere uygun yapılacak küratif rezeksiyonun tedavide esas rol oynamasıyla beraber lokorejyonel rekürrenslerin sık olması, geniş LND veya kombine organ rezeksiyonunu içeren daha invaziv cerrahi tedavilerin sağkalımı artırmaya ve rekürrensi azaltmaya katkısının olmaması RT'yi onkolojik sonuçlarda iyileşme sağlaması açısından lokal bir tedavi olarak gündeme taşımaktadır. Macdonald ve ark.'nın yaptığı çalışma (180) ile evre 1B-4 ve M0 hastalara postoperatif dönemde RT ile eşzamanlı 5-FU içerikli KT uygulanması ve ardından KT ile devam edilmesi standart tedavi haline gelmiştir.

Rezeke edilemeyen veya yüksek komorbidite nedeniyle ameliyat edilemeyen organa sınırlı mide kanserli hastalarda eşzamanlı 5-FU içerikli KT ile definitif RT uygulaması bir diğer endikasyondur. Küratif rezeksiyon yapılamayan ve yakın tutulumlu veya pozitif cerrahi sınırlı hastalarda RT uygulanır. İnoperabl ileri mide kanserli hastalarda hastalığın uzak metastaz yapmadan mideye sınırlı kalması amacıyla KT ile beraber ya da KT olmadan RT uygulanır. KT ile beraber uygulanan RT, sağkalımı uzatır (181). Bunun yanında tek başına KT'ye göre kemoterapiyle kombine RT tedavisi sağkalımı artırır.

Operabl mide kanserli hastalarda uygulanacak RT'nin dozu, şeması; uygulanma zamanı(preoperatif, intraoperatif,postoperatif) ve KT ile birlikte uygulanmasında farklı yaklaşımlar mevcuttur.

1.Adjuvan Radyoterapi

British Stomach Cancer Group tarafından adjuvan RT'nin değerlendirildiği çalışmada hastalar tek başına cerrahi, cerrahi sonrası KT ve cerrahi sonrası RT gruplarına ayrılmış; lokorejyonel rekürrens oranlarının sırasıyla %27, %19 ve %10 olduğu bildirilmiştir. RT alan grupta lokal kontrolde RT'nin olumlu katkısı olmuştur (182, 183).

2.Neoadjuvan Radyoterapi

Beijing ve ark.'nın tarafından yapılan ve neoadjuvan RT'nin değerlendirildiği çalışmada (184); 370 kardial yerleşimli mide kanseri hastası tek başına cerrahi ve cerrahi öncesi RT gruplarına ayrılmış; 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %20 ve %30 olarak bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi öncesi RT grubunda lokorejyonel lenf nodu kontrolünde iyileşme görülmüş, morbidite ve mortalitede değişiklik saptanmamıştır.

3.İntraoperatif Radyoterapi

İntraoperatif radyoterapi(IORT)'de amaç tümör veya tümör yatağına büyük fraksiyonda RT uygulamaktır. Abe ve ark. tarafından yapılan çalışmada (185) 211 mide kanserli hasta cerrahi ve IORT gruplarına ayrılmış; IORT grubundaki hastalarda sağkalımda iyileşme sağlanmıştır.

4.Adjuvan Kemoradyoterapi

Adjuvan kemoradyoterapi(KRT) konusunda dönüm noktası olan çalışma INT-0116 çalışmasıdır. Evre 1B-4 olan metastazı bulunmayan gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomlu 556 hasta gözlem ve cerrahi sonrası KRT gruplarına ayrılmış; 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %31 ve %48; 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %41 ve %50 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın geç sonuçlarında sağkalımdaki artış devam etmiştir. Bu çalışma ile Amerika ve pek çok ülkede adjuvan KRT standart tedavi olarak kabul edilmiştir (186, 187). Adjuvan KT ve adjuvan KRT'yi karşılaştıran çalışmalarda, adjuvan KRT'nin hastalıksız sağkalım oranını, ortalama sağkalım süresini artırdığı görülmüştür (188).

5.Preoperatif Kemoradyoterapi

Preoperatif tedavide amaç tümörü küçülterek küratif rezeksiyon yapmak ve mikrometastazları erkenden engellemektir. Özofagogastrik bileşke ve kardial tümörlerinde preoperatif KRT'yi inceleyen çalışmada preoperatif KRT'nin sağkalıma katkısı bildirilmiştir (182). Preoperatif KRT için hasta ve uygulanacak tedavi seçimi konularındaki belirsizlik devam etmekle beraber preoperatif evrelemede küratif rezeksiyon yapılamayacağı düşünülen mide kanserli hastalarda neoadjuvan tedaviler önerilir.

Tek başına NAK ile kombine neoadjuvan tedaviyi karşılaştıran POET çalışmasında ileri özofagogastrik bileşke tümörlü hastalar tek başına KT ve KT ardından RT ile eşzamanlı KT gruplarına ayrılmış; KT ardından RT ile eşzamanlı KT grubunda daha fazla N0 ve patolojik tam yanıt oranları bildirilmiş, lokal kontrol ve sağkalımda iyileşme saptanmıştır. Bu konuyla ilgili TOPGEAR çalışmasının sonuçları beklenmektedir (183).

6.Palyatif Radyoterapi

Mide kanserli hastalarda görülen mide çıkış obstrüksiyonu, lokal tümöre bağlı ağrı, kanama gibi klinik durumlarda palyatif RT oldukça başarılıdır.

S.PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mide kanserli hastaların yarıdan fazlası 60 yaş ve üzeridir. Yaklaşık %6-15'i 40 yaş altıdır. Genç mide kanserli hastalarda, tümör histolojik olarak daha agresiftir; diffüz paternli, kötü diferansiye, taşlı yüzük hücreli karsinom olma oranları ile ileri T evresi ve lenf noduna metastaz görülme oranları daha yüksektir. Mide kanseri erkeklerde 2 kat daha fazla görülür, prognoza etkisi zayıftır.

HP ile ilişkili preneoplastik durumlar, intestinal tip mide kanserine sebep olmaktadır. Virulans faktörü olan cagA bir onkoproteindir. Enfeksiyonun edinilme yaşı ve karsinogenez için geçen süre önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. HP pozitifliği olan grupta kanser gelişme riski negatif olan gruba göre 6 kat daha fazladır (189, 190).

Obezite; serum adinopektin, leptin, insülin benzeri büyüme faktörü, seks steroidleri ve glukokortokoid düzeylerini artırarak oksidatif stresi indükler. GÖRH ve Barret özofagus patogeneğinde rol alarak özofagus ve kardial adenokarsinom gelişimine neden olur (191, 192, 193).

Mide kanserinin çoğu sporadiktir. Mide kanseri hastalarında pozitif aile hikayesi sağkalımda negatif prognostik faktör olarak bildirilmiştir (194). A kan grubu olan kişilerde 0 kan grubu olan kişilere göre mide kanseri daha sık görülmektedir ancak

prognostik değeri yoktur. Perioperatif kan transfüzyonunun kötü prognostik ve rekürrensten bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (195, 196).

Küratif rezeksiyon(R0 rezeksiyon) bağımsız prognostik faktördür. R0 rezeksiyon lokorejyonel nüksün azaltılması ve sağkalımın uzamasında en etkin faktör olarak kabul görmektedir. Non-küratif rezeksiyon yapılan ileri mide kanserli hastalarda sağkalım ve kansere bağlı komplikasyon oranı sırasıyla 15 ay ve %12 iken, yapılmayanlarda sırasıyla 6 ay ve %63'tür. Subtotal gastrektomi yapılan hastalarda sağkalımın daha uzun olması indirekt etki olarak kabul edilir (197, 198, 199). Komşu organ rezeksiyonu yapılan hastalarda sağkalım artmaktadır. Komşu organ tutulumlarına göre yapılan kombine rezeksiyonlar sonrası sırasıyla karaciğer, pankreas, transvers kolon en iyi prognozun sağlandığı organ rezeksiyonlarıdır. Birden daha fazla komşu organ tutulumunda sağkalım kısalmaktadır. Tutulan komşu organ rezeksiyonu ile beraber yapılan gastrektominin palyatif gastrektomiden daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (200).

Yüksek metastatik lenf nodu oranının, rezidü tümör varlığının ve D2 LND'nun yapılmamasının uzun dönem sonuçları olumsuz etkilediği 1990'larda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. UICC çalışmasında D2 LND'nun evre 2 mide kanserli hastalarda ortalama ve 10 yıllık yaşam süresini artırdığı görülmüştür (92, 197, 201). Evre kayması ile yanlış evrelemeden sakınmak için diseke edilmesi gereken ideal lenf nodu sayısı 15'tir. D2 LND, sağkalım için bağımsız prognostik faktördür. Japonya'da yapılan bir çalışmada D2 lenf nodlarına %20 oranında skip metastaz olabileceği gösterilmiştir, bu yüzden D2 LND, standart prosedür haline gelmiştir (202). Metastatik lenf nodu sayısı ve oranı, LND'nun cerrahi kalitesi, diseke edilen lenf nodu sayısı, rezidü tümör varlığı gibi parametreler prognoz, hastalıksız sağkalım ve sağkalım için önemlidir.(203, 204, 205) Küratif rezeksiyon yapılan hastalarda en önemli prognostik faktör lenf nodu metastazıdır. Orta ve distal mide kanserli hastalarda subtotal ve total gastrektomi arasında sağkalım farkı saptanmamıştır (203, 206, 207).

Proksimal mide kanseri; ileri evrede tanı alması, mediastinel ve paraözofageal lenfatik yayılım yapması nedeniyle kötü prognozludur. Daha kötü diferansiasyon gösterir. Derin invazyon yaptığından metastatik lenf nodu oranları daha yüksektir. Cerrahi tedavileri teknik olarak daha zordur. Morbidite ve mortalitesi daha yüksek ameliyatlardır. Distal mide kanserleri obstrüksiyon yaparak daha erken tanı alır ve daha iyi prognozludur (208, 209, 210).

Tümör çapının küçük olması; daha az invazyon derinliği, daha az lenf nodu yayılımı ve iyi prognozla ilişkilidir (211, 212, 213, 214) Makroskopik sınıflamaya göre infiltratif tip mide kanserleri daha kötü prognozludur. Polipoid ve ülseratif tip mide kanserleri ağrı ya da kanama nedeniyle erken tanı alarak daha iyi prognoz gösterirler (215, 216). Lauren sınıflamasına göre intestinal tip ve iyi diferansiye mide kanserleri daha iyi prognozludur. Histopatolojik evrelemenin rezektabilite üzerine etkisi daha fazla görülmektedir. Müsinöz mide kanserleri de kötü prognozludur (217, 218).

Mide kanserlerinde tümör evresi, en önemli prognostik faktördür; tümörün invazyonu(T), lenf nodu tutulumu(N) ve uzak organ metastazı(M) evreyi belirler. İnvazyon derinliği arttıkça lenf nodu tutulumu artar, sağkalımı direkt etkiler. Erken mide kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90-95, evre 4 hastalarda %20'nin altındadır. TNM sınıflamasına göre pT1a, pT1b, pT2, pT3, pT4a ve pT4b hastalarda; 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %98,6 %98,2 %75 %48 %26 ve %24'tür (219, 220, 221).

5 yıllık sağkalım oranı lenf nodu tutulumu olmayan mide kanserlerinde %50, tutulum olanlarda ise %10 olarak bildirilmiştir. Daha güncel çalışmalarda özellikle Avrupa bölgesi gibi LND'nun kısıtlı yapıldığı yerlerde metastatik lenf nodu sayısı ve oranı prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. 2015 tarihli bir meta-analizde D2 LND yapılan mide kanserli hastalarda, D1 LND yapılan hastalara göre hastalığa özgü sağkalımın arttığı; D3 LND yapılan hastalarda D2 LND yapılan hastalara göre ve D2 LND yapılan hastalarda D1 LND yapılan hastalara göre istatistiksel olarak sağkalımda fark olmadığı bildirilmiştir (222).

Mide kanserinde CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 gibi tümör belirteçlerinin ve serum c-erb ile idrar c-erb seviyelerinin prognostik faktör olabileceğini savunan çalışmalar vardır. Mide kanserinde EGFR ailesinden "human epithelial growth factor receptor 2" onkogeninin aşırı salınımı mevcuttur. HER2 onkogeninin bu artan salınımı patolojik olarak intestinal tip adenokarsinomlarda daha çok görülmekte; tümör invazyonu ve metastaz gelişimi ile korelasyon göstermektedir. kanser hücrelerinde daha fazla HER2/neu proteini bulunan hastaların daha kötü prognozla seyrettiği, standart kemoterapi tedavisine iyi yanıt vermediği belirlenmiştir. P53 gen mutasyonu mide kanserinin tüm evrelerinde sık görülmekte, daha fazla lenf nodu ve karaciğer metastazı görülmesi ile ilişkili olması nedeniyle kötü prognoz göstergesi olmaktadır. T-cadherin tümör supresör geni ekspresyonunun sağkalım üzerinde bağımsız prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir (223, 224, 225).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 31/05/2016 tarihli ve 486 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Bu çalışmada Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2014-Ağustos 2016 tarihleri arasında NAK tedavisini tamamlayan, sonrasında cerrahi tedavi uygulanan 42 mide adenokarsinomlu hasta ile NAK almadan sadece cerrahi tedavi uygulanan 83 mide adenokarsinomlu hasta retrospektif değerlendirilmiştir. Histolojik olarak adenokarsinom tanısı olan, BT ile T2N+, T3N± ve T4N± olarak klinik evrelemesi yapılan, 20-80 yaş aralığındaki hastalar NAK grubuna dahil edilmiştir. Erken mide kanseri(T1) olanlar; anstabil hepatik, kardiyak, renal hastalığı olanlar; uzak metastazı olan ve anrezektabl olarak değerlendirilenler; Siewert 1-2 özofagogastrik bileşke kanseri olanlar; geçmişinde başka kanser hastalığı geçirenler; başka hastalık nedeniyle KT ve RT tedavisi alanlar ve mide ameliyatı geçirmiş olanlar NAK grubundan çıkarılmıştır.

Tüm hastalar Gastrointestinal Sistem Tümör Konseyinde tartışılmıştır. Toplamda 61 hastaya NAK sonrası cerrahi tedavi planlanmış; çeşitli nedenlerle 19 hasta çalışmaya alınmamıştır.

Preoperatif değerlendirme ve preoperatif klinik evreleme; NAK grubunda tanı safhasında kontrastlı veya hidro BT ve NAK öncesinde staging laparoskopisi ile yapılmıştır. Cerrahi grubunda tanı safhasında kontrastlı veya hidro BT ve cerrahi tedavi öncesinde staging laparoskopisi ile yapılmıştır. Klinik evrelemede oral-iv kontrastlı BT veya hidro BT her hastada opsiyonel olarak kullanılmıştır.

NAK'ye klinik yanıtın değerlendirilmesi ve NAK sonrası evreleme için NAK bitiminde kontrastlı veya hidro BT ve re-staging laparoskopisi yapılmıştır.

Staging ve re-staging laparoskopisi imkanlar dahilinde ve cerrahın tercihine göre yapılmış; her hastada uygulanamamıştır. Staging laparoskopisi sırasında hastalardan sitolojik örnekleme ve gerek halinde metastatik olduğu düşünülen implant ya da organlardan biyopsi alınmıştır.

NAK'ye klinik yanıt; NAK grubundaki hastalarda tanı anında çekilen BT ile NAK bitiminde çekilen BT'nin evrelemelerinin karşılaştırılmasına göre yapılmıştır. Klinik T(cT) veya klinik N(cN) evresindeki değişikliklere ya da değişmezliğe göre klinik yanıt; var, yok ya da progresyon olarak sınıflanmıştır.

Cerrahi grubundaki hastalar için karar verilen konsey tarihi, NAK grubundaki hastalar için NAK başlangıç tarihi veya staging laparoskopisi yapılma tarihi(hangisi daha erkense) temel alınmış, bu tarihten ameliyat tarihine kadar geçen süre hesaplanmıştır.

Uygulanacak cerrahi tedavi hastanın kondisyonuna, evreleme laparoskopisi ve klinik evreleme bulgularına, intraoperatif cerrahi bulgulara göre seçilmiştir. Küratif rezeksiyon uygulanan hastalar R0 rezeksiyon, patoloji raporuna göre pozitif cerrahi sınırlı hastalar R1 rezeksiyon, eksplorasyon veya palyasyon uygulanan hastalar R2 rezeksiyon olarak sınıflanmıştır.

D2 lenf nodu diseksiyonu prosedürü amliyatı gerçekleştiren cerrahın bilgi ve deneyimine, hastanın genel durumuna göre karar verilerek uygulanmıştır.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda intraoperatif olarak sitolojik örnekleme alınmıştır. Cerrahın tercihine göre bazı hastalardan alınmamıştır.

NAK grubu ile cerrahi grubu, postoperatif komplikasyonlar açısından Clavien-Dindo sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. 2004 yılında komplikasyonlara bağlı yapılan girişimlerde anestezi uygulanması, yoğun bakım ihtiyacı olması ve organ yetmezliği gelişmesi gibi parametreler eklenmiştir. Cerrahi komplikasyonlar beş bölüm altında yedi seviyeye ayrılmıştır (226).

1. derece:	Medikal tedavi; cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmayan normal postoperatif izlemde meydana gelen herhangi bir değişiklik. Kabul edilen tedavi rejimleri; diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, analjezikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapidir. Ayrıca bu grup yatak başında açılarak tedavi edilebilen yara yeri enfeksiyonunu içermektedir.
2.derece:	1. derece komplikasyonlarda kullanılmasına izin verilen ilaçlar dışındaki diğer ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Total parenteral nutrisyon ve kan transfüzyonları bu grubun içinde yer alır.
3. derece:	Cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişim gereksinimi vardır. 3a Genel anestezi gerektirmeyen girişimler 3b Genel anestezi gerektiren girişimler
4. derece:	Ara yoğun bakım ya da yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonlar(transient iskemik atak dışındaki kranial hemoraji, iskemik inme ve subaraknoid kanama gibi durumlar) 4a Tek organ disfonksiyonu(dializ dahil) 4b Çoklu organ disfonksiyonu
5. derece	Hastanın ölümü

Tablo 2.1: Cerrahi komplikasyonların sınıflaması için kullanılan Clavien-Dindo sınıflaması

NAK'ye patolojik yanıt, College of American Pathologists(CAP)-2013 kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Patolojik incelemede rezidü tümör görülmemesi grade 0(komplet yanıt), minimal rezidü tümör görülmesi grade 1(belirgin yanıt), orta yanıt grade 2 ve yanıt olmaması grade 3 olarak derecelenmiştir (227).

Ayrıca hasta grupları cinsiyet, yaş, uygulanan LND tipi, uygulanan cerrahi tedavi, uygulanan kombine rezeksiyon, patolojik T evresi, patolojik N evresi, küratif(R0) rezeksiyon, patoloji bulguları(Lauren sınıflaması, Borrmann sınıflaması, diferansiasyon derecesi, tümör yerleşimi, tümör çapı, c-erb reseptör durumu, sitolojik

örnekleme, patolojik evre), ameliyata kadar geçen süre, sağkalım ve hastanede kalma süresi gibi parametreler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.



BULGULAR

Çalışmaya 125 hasta dahil edildi. 42 hasta neoadjuvan kemoterapiyi takiben cerrahi tedavi grubuna, 83 hasta sadece cerrahi tedavi grubuna ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması NAK grubunda 57,2; cerrahi grubunda 64,2'dir. İki grup karşılaştırıldığında NAK grubundaki hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(Ki-kare, $p<0,001$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	57,29	9,814	64,23	12,278	0,001***

Tablo 3.1: Gruplar arası yaş ortalamasının istatistiksel karşılaştırılması

NAK grubunda erkek/kadın oranı 2, cerrahi grubunda 2,77'dir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
CİNSİYET						
KADIN	14	33,3	22	26,5		
ERKEK	28	66,7	61	73,5	0,63	0,426

Tablo 3.2: Gruplar arası cinsiyet dağılımının istatistiksel karşılaştırılması

NAK grubunda ameliyata kadar geçen süre ortalama olarak 109, cerrahi grubunda 13 gündür. NAK grubunda bu süre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur(Ki-kare , $p<0,001$).

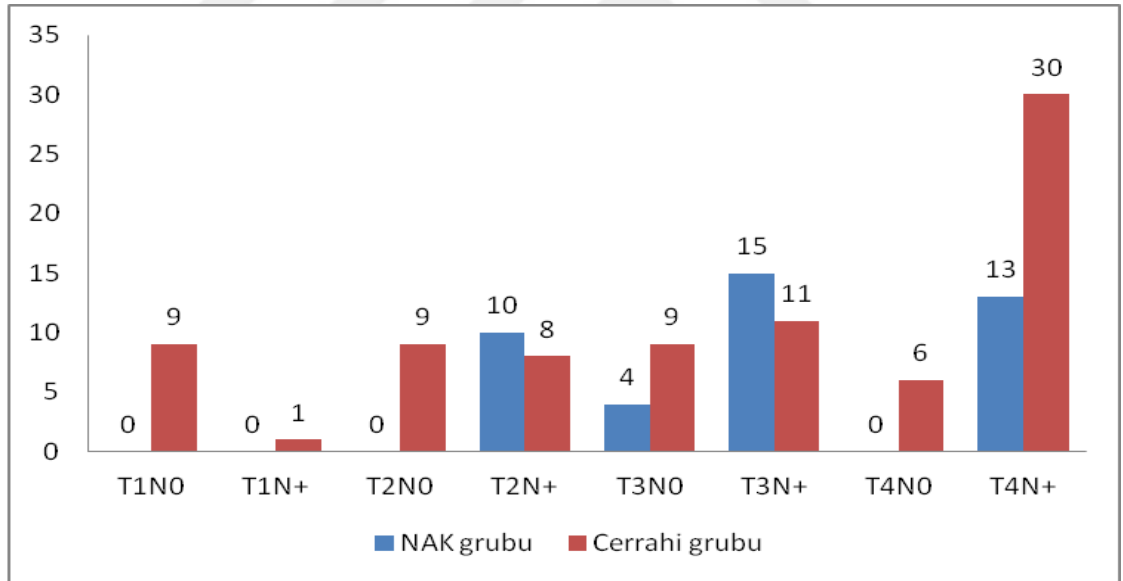
	NAK grubu		Cerrahi grubu		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
AMELİYATA KADAR GEÇEN SÜRE(GÜN)	109,14	57,587	13,78	13,511	0,001***

Tablo 3.3: Gruplar arası ameliyata kadar geçen ortalama sürenin istatistiksel karşılaştırılması

Tanı anında çekilen BT'ye göre yapılan klinik evrelemede NAK grubunda 10 hasta(%23,8) T2N+, 4 hasta(%9,5) T3N0, 15 hasta(%35,7) T3N+ ve 13 hasta(%31) T4N+ olarak evrelenmiştir. Cerrahi grupta 9 hasta(%10,8) T1N0, 1 hasta(%1,2) T1N+, 9 hasta(%10,8) T2N0, 8 hasta(%9,6) T2N+, 9 hasta(%10,8) T3N0, 11 hasta(%13,3) T3N+, 6 hasta(%7,2) T4N0 ve 30 hasta(%36,1) T4N+ olarak evrelenmiştir. İki grup arasında klinik evre bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
KLİNİK EVRE						
T1N0	0	0,0	9	10,8		
T1N+	0	0,0	1	1,2		
T2N0	0	0,0	9	10,8		
T2N+	10	23,8	8	9,6		
T3N0	4	9,5	9	10,8		
T3N+	15	35,7	11	13,3		
T4N0	0	0,0	6	7,2		
T4N+	13	31,0	30	36,1	5,80	0,055

Tablo 3.4: Gruplar arası hastaların tanı anındaki klinik evrelemelerinin istatistiksel karşılaştırılması

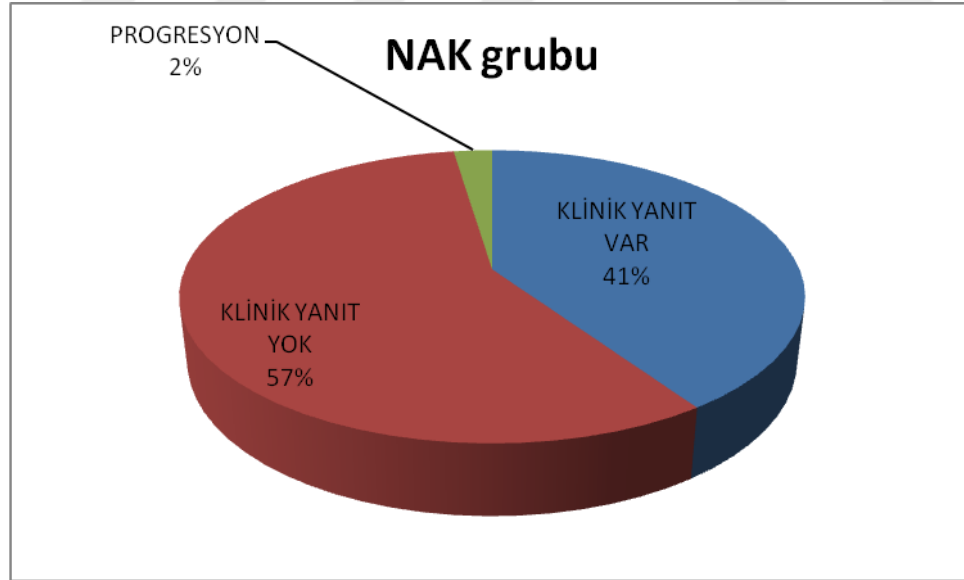


Şekil 3.1: Klinik evrenin gruplara göre dağılımı

Preoperatif tedavi sonrası BT ile saptanmaya çalışılan NAK'ye klinik yanıtın değerlendirilmesinde 17 hastada(%40,1) klinik yanıt alınmış, 24 hastada(%57,1) klinik yanıt alınamamış ve 1 hastada(%2,3) progresyon gelişmiştir. R1 rezeksiyon yapıldığı saptanan 2 hastada klinik yanıt alınamamıştır. Palyatif cerrahi ve eksplorasyon yapılan 6 hastadan 5'inde klinik yanıt alınamamıştır.

	NAK grubu	
	42	%
NAK'ye KLİNİK YANIT		
VAR	17	40,1
YOK	24	57,1
PROGRESYON	1	2,3

Tablo 3.5: NAK grubunda NAK'ye klinik yanıtın değerlendirilmesi

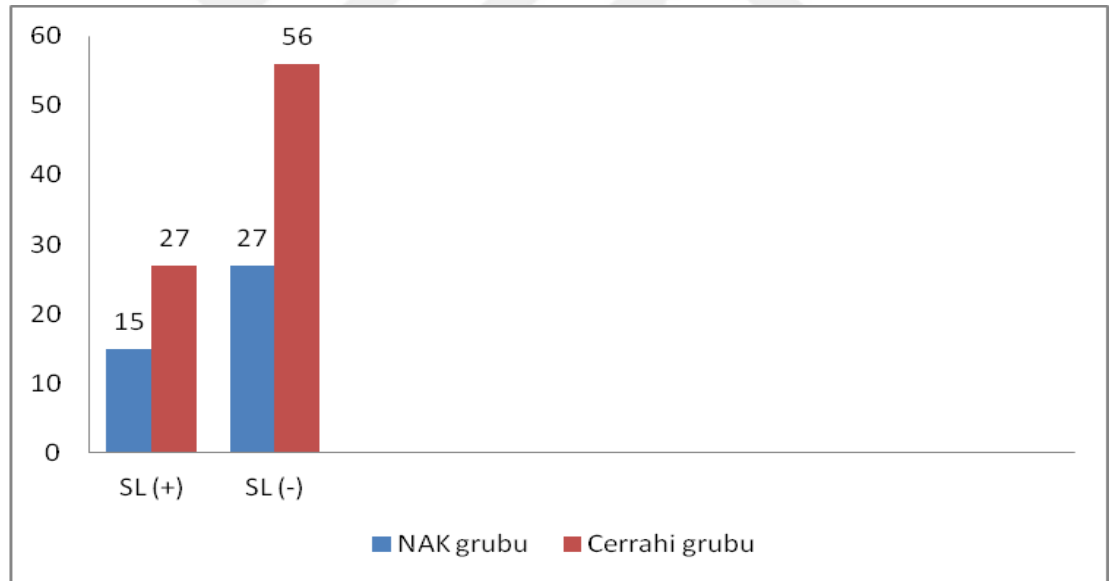


Şekil 3.2: NAK'ye klinik yanıt

NAK grubunda 15 hastaya(%35), cerrahi grubunda 27 hastaya(%32) staging laparoskopisi yapılmıştır. İki grup arasında staging laparoskopisi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
STAGING LAPAROSKOPİ						
UYGULANMAMIŞ	27	64,3	56	67,5		
UYGULANMIŞ	15	35,7	27	32,5	0,13	0,722

Tablo 3.6: Gruplara arası staging laparoskopisi uygulamasının istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 3.3: Staging laparoskopisi uygulamasının gruplara göre dağılımı

NAK grubundaki 12 hastaya(%28) re-staging laparoscopi yapılmıştır.

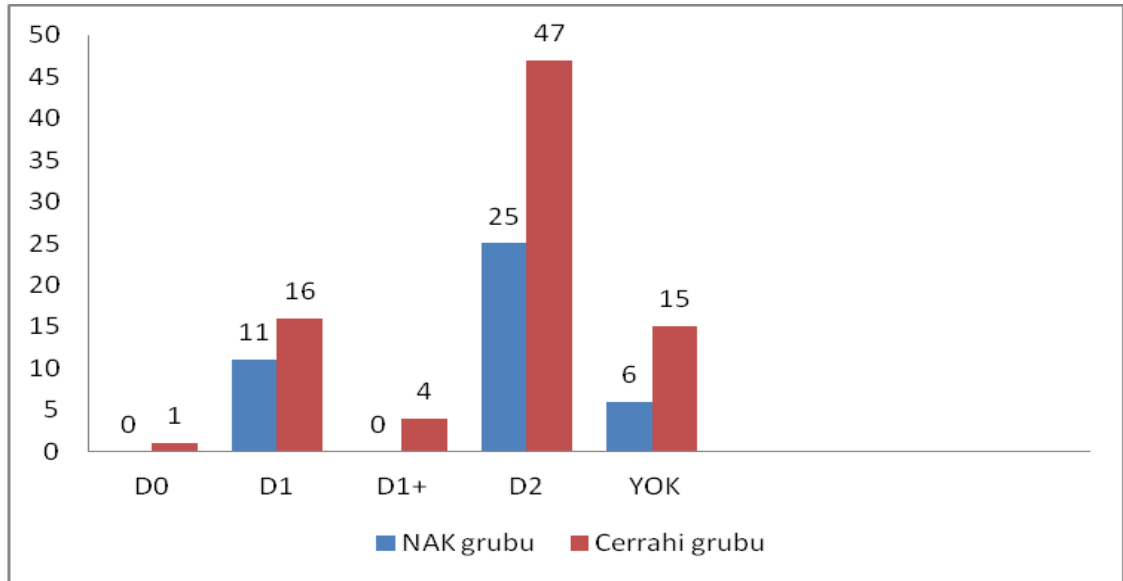
	NAK grubu	
	42	%
RE-STAGING LAPAROSKOPİ		
UYGULANMAMIŞ	30	72
UYGULANMIŞ	12	28

Tablo 3.7: NAK grubunda re-staging laparoscopi uygulamasının değerlendirilmesi

NAK grubundaki 25 hastaya(%59,5) ve cerrahi grubunda 47 hastaya(%56,6) D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. İki grup arasında LND bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
LENF NODU DİSEKSİYON TİPİ						
D0	0	0,0	1	1		
D1	11	26,1	16	19,2		
D1+	0	0,0	4	4,8		
D2	25	59,5	47	56,6	0,36	0,543

Tablo 3.8: Gruplar arası lenf nodu diseksiyon tipinin istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 3.4: Lenf nodu diseksiyon tipinin gruplara göre dağılımı

NAK grubunda 36 hastaya(%85,7) ve cerrahi grubunda 68 hastaya(%81,9) gastrektomi yapılmıştır. İki grup arasında gastrektomi açısından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

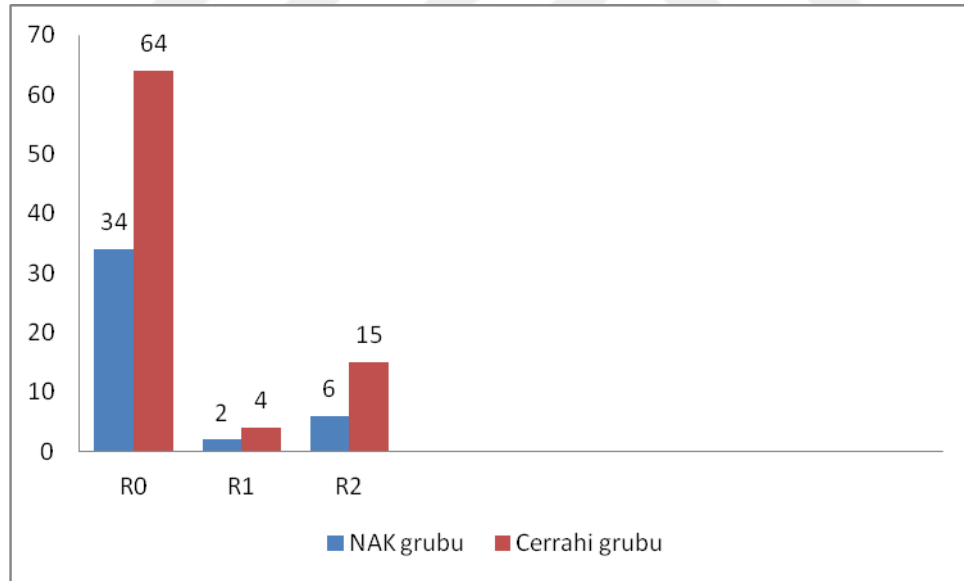
	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
CERRAHİ TEDAVİ						
Gastrektomi	36	85,7	68	81,9		
Palyatif cerrahi	2	4,8	9	10,8		
Ekpslorasyon	4	9,5	6	7,2	1,40	0,496

Tablo 3.9: Gruplar arası uygulananan cerrahi tedavinin istatistiksel karşılaştırılması

NAK grubunda 34 hastaya(%81) ve cerrahi grubunda 64 hastaya(%77) R0 rezeksiyon yapılmıştır. NAK grubunda küratif rezeksiyon amaçlanarak ameliyat edilen 2 hasta(%4,8)) R1 rezeksiyon ile cerrahi uygulanmıştır. İki grup arasında R0 rezeksiyon bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
REZEKSİYON TİPİ						
R0 REZEKSİYON	34	81,0	64	77,1		
R1 REZEKSİYON	2	4,8	4	4,8		
R2 REZEKSİYON	6	14,3	15	18,1	0,29	0,865

Tablo 3.10: Gruplar arası uygulanan rezeksiyon tipinin istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 3.5: Rezeksiyon tipinin gruplara göre dağılımı

NAK grubunda 4 hastaya(%9,5) ve cerrahi grubunda 9 hastaya(%10,8) gastrektomi yanında kombine rezeksiyon yapılmıştır. İki grup arasında kombine rezeksiyon bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
KOMBİNE REZEKSİYON						
YOK	38	90,5	74	89,2		
VAR	4	9,5	9	10,8	0,23	0,819

Tablo 3.11: Gruplar arası uygulanan kombine rezeksiyonun istatistiksel karşılaştırılması

NAK grubunda 26 hastadan(%61) intraoperatif sitoloji örnekleme alınmış, 3 hastada(%11,5) sitoloji pozitif gelmiştir. Cerrahi grubunda 42 hastadan(%50) intraoperatif sitoloji örnekleme alınmış, 6 hastada(%14,3) sitoloji pozitif gelmiştir. İki grup arasında sitoloji örnekleme bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

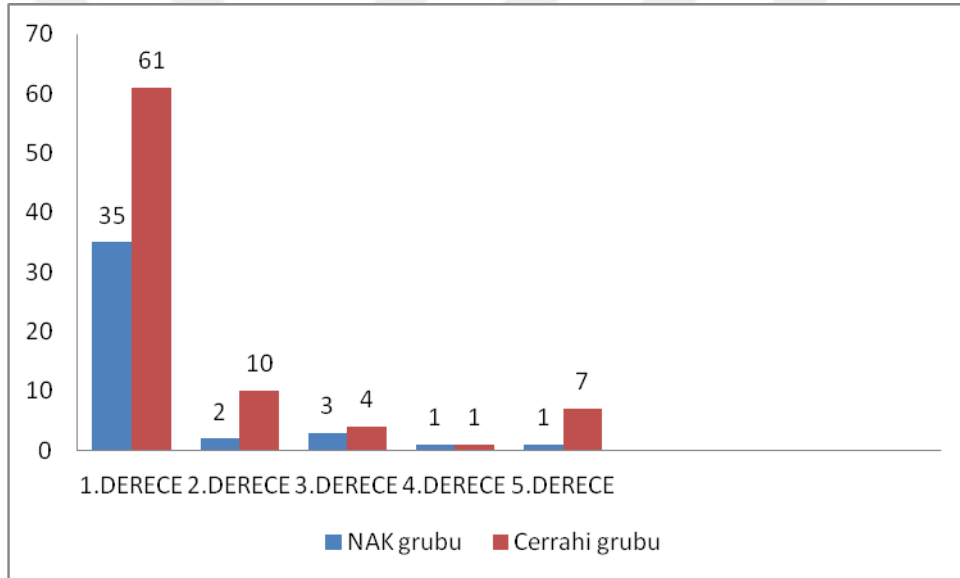
	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	26	%	42	%	Ki-kare	p
SİTOLOJİK ÖRNEKLEME						
NEGATİF	23	88,5	36	85,7		
POZİTİF	3	11,5	6	14,3	0,51	0,745

Tablo 3.12: Gruplar arası cerrahi tedavi esnasında alınan sitolojik örnekleme istatistiksel karşılaştırılması

Clavien-Dindo cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre NAK grubunda 1 hastada(%2,4) ve cerrahi grubunda 7 hastada(%8,4) hastanın ölümü ile sonuçlanan komplikasyon görülmüştür. İki grup arasında komplikasyon sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
Clavien-Dindo SINIFLAMASI						
1. DERECE	35	83,3	61	73,5		
2. DERECE	2	4,8	10	12,0		
3. DERECE	3	7,1	4	4,8		
4. DERECE	1	2,4	1	1,2		
5. DERECE	1	2,4	7	8,4	1,51	0,218

Tablo 3.13: Gruplar arası komplikasyon oranlarının istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 3.6: Clavien-Dindo sınıflmasına göre komplikasyonların gruplar arası dağılımı

NAK grubunda hastanede kalma süresi ortalama 11,7 gün; cerrahi grupta 9,5 gün olarak saptandı. İki grup arasında hastanede kalma süresi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
HASTANE KALMA SÜRESİ(GÜN)	11,71	13,673	9,58	4,986	0,332

Tablo 3.14: Gruplar arası hastanede kalma ortalama süresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

NAK grubundaki hastalarda median sağkalım 18,2 ay, cerrahi grubunda median sağkalım 22,4 ay olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında sağkalım süresi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Kaplan meier survi analizi, $p>0,05$).

Kaplan Meier sürvi analizi	NAK grubu		Cerrahi grubu		
	median	Standart hata	median	Standart hata	p
SAĞKALIM(AY)	18,23	1,97	22,42	1,45	0,213

Tablo 3.15: Gruplar arası sağkalım süresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

NAK grubunda 25 hasta(%59,5) ve cerrahi grupta 59 hasta(%71,1) halen yaşamaktadır. Cerrahi grubunda 6 hasta(%7,2) hastanede kaybedilmiştir. İki grup arasında ölüm sıklığı ve hastanede ölüm sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
ÖLÜM SIKLIĞI						
Yaşayan	25	59,5	59	71,1		
Ölen	17	40,5	24	28,9	1,69	0,193
HASTANEDE ÖLÜM SIKLIĞI						
Yaşayan	41	97,6	77	92,8		
Ölen	1	2,4	6	7,2	1,02	0,397

Tablo 3.16: Gruplar arası ölüm sıklığı ve hastanede ölüm sıklığının istatistiksel karşılaştırılması

NAK grubunda patolojik piyese göre ortalama tümör çapı 4,5 cm ve cerrahi grubunda 5,3 cm olarak saptanmıştır. İki grup arasında tümör çapı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

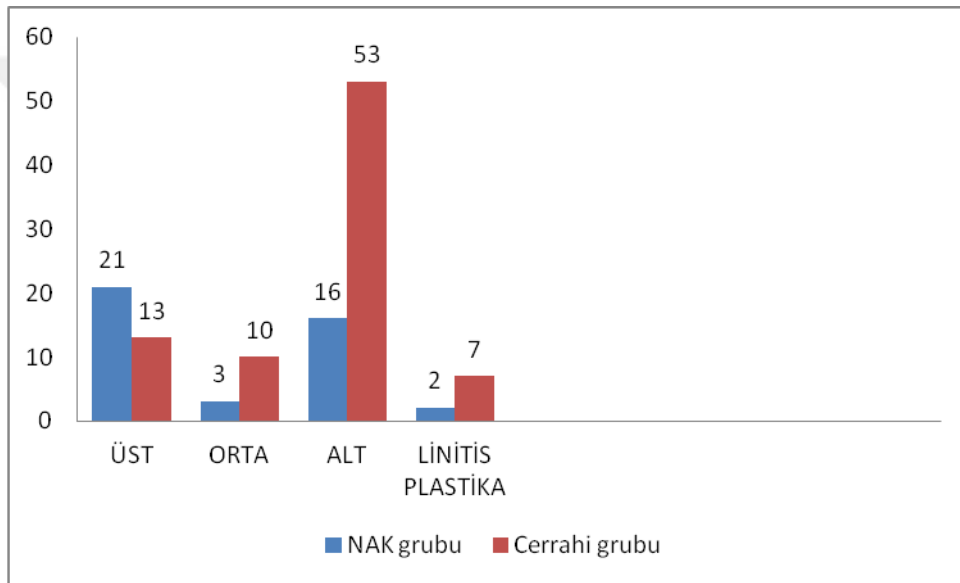
	NAK grubu		Cerrahi grubu		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
TÜMÖR ÇAPI(cm)	4,53	2,886	5,29	3,497	0,269

Tablo 3.17: Gruplar arası tümör çapının istatistiksel karşılaştırılması

NAK grubunda 21 hasta(%50) üst mide, 3 hastada(%7,1) orta mide, 16 hasta(%38,1) alt mide yerleşimlidir. Cerrahi grubunda 13 hasta(%15,7) üst mide, 10 hasta(%12) orta mide ve 53 hasta(%63,9) alt mide yerleşimlidir. NAK grubundaki üst mide yerleşimi ve cerrahi grubundaki alt mide yerleşimi bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardır (Ki-kare, $p<0,001$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
YERLEŞİM						
ÜST	21	50,0	13	15,7		
ORTA	3	7,1	10	12,0		
ALT	16	38,1	53	63,9		
LİNİTİS PLASTİKA	2	4,8	7	8,4	14,72	0,001

Tablo 3.18: Gruplar arası tümör yerleşim yerinin istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 3.7: Tümör yerleşim yerinin gruplara göre dağılımı

Lauren sınıflamasına göre NAK grubunda 36 hasta(%85,7) ve cerrahi grubunda 78 hasta(%94) diffüz tip olarak saptanmıştır. İki grup arasında Lauren sınıflaması bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	42	%	83	%	Ki-kare	p
LAUREN SINIFLAMASI						
DİFFÜZ	36	85,7	78	94,0		
İNTESTİNAL	6	14,3	5	6,0	1,47	0,179

Tablo 3.19: Grupların Lauren sınıflamasına göre istatistiksel karşılaştırılması

Borrmann sınıflamasına göre NAK grubunda 2 hasta(%5,6) Borrmann tip 1, 1 hasta(%2,8) Borrmann tip 2, 27 hasta(%75) Borrmann tip 3 ve 6 hasta(%16,7) Borrmann tip 4 olarak saptanmıştır. Cerrahi grubunda 10 hasta(%14,7) Borrmann tip 1, 49 hasta(%72,1) Borrmann tip 3 ve 9 hasta(%13,2) Borrmann tip 4 olarak saptanmıştır. İki grup arasında Borrmann sınıflaması bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	36	%	68	%	Ki-kare	p
BORRMANN SINIFLAMASI						
BORRMANN TİP 1	2	5,6	10	14,7		
BORRMANN TİP 2	1	2,8	0	0,0		
BORRMANN TİP 3	27	75,0	49	72,1		
BORRMANN TİP 4	6	16,7	9	13,2	3,81	0,282

Tablo 3.20: Grupların Borrmann sınıflamasına göre istatistiksel karşılaştırılması

Patolojik diferansiasyon açısından NAK grubunda 3 hasta(%9,7) grade 1, 12 hasta(%38,7) grade 2 ve 16 hasta(%51,6) grade 3 şeklinde derecelenmiştir. Cerrahi grubunda 8 hasta(%12,5) grade 1, 25 hasta(%39,1) grade 2 ve 31 hasta(%48,4) grade 3 şeklinde derecelenmiştir. İki grup arasında patolojik diferansiasyon derecesi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	31	%	64	%	Ki-kare	p
DİFERANSİYASYON						
GRADE 1	3	9,7	8	12,5		
GRADE 2	12	38,7	25	39,1		
GRADE 3	16	51,6	31	48,4	0,19	0,911

Tablo 3.21: Gruplar arası diferansiyasyon derecesinin istatistiksel karşılaştırılması

Patolojik T evrelemesi bakımından NAK grubunda 3 hasta(%8,3), 18 hasta(%50) T3, 10 hasta(%27,8) T4a, 1 hasta(%2,8) T4b olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi grubunda 8 hasta(%11,8) T2, 18 hasta(%26,5) T3, 27 hasta(%39,7) T4a ve 2 hasta(%2,9) T4b olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında patolojik T evresi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	36	%	68	%	Ki-kare	p
PATOLOJİK T EVRESİ						
T0	1	2,8	0	0,0		
T1a	2	5,6	5	7,4		
T1b	1	2,8	8	11,8		
T2	3	8,3	8	11,8		
T3	18	50,0	18	26,5		
T4a	10	27,8	27	39,7		
T4b	1	2,8	2	2,9	4,4	0,111

Tablo 3.22: Gruplar arası patolojik T evresinin istatistiksel karşılaştırılması

Patolojik N evrelemesi bakımından NAK grubunda 10 hasta(%27,8) N0, 5 hasta(%13,9) N1, 8 hasta(%22,2) N2, 8 hasta(%22,2) N3a ve 5 hasta(%13,9) N3b olarak saptanmıştır. Cerrahi grubunda 15 hasta(%22,1) N0, 11 hasta(%16,2) N1, 15

hasta(%22,1) N2, 19 hasta(%27,9) N3a ve 8 hasta(%11,8) N3b olarak saptanmıştır. İki grup arasında patolojik N evresi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

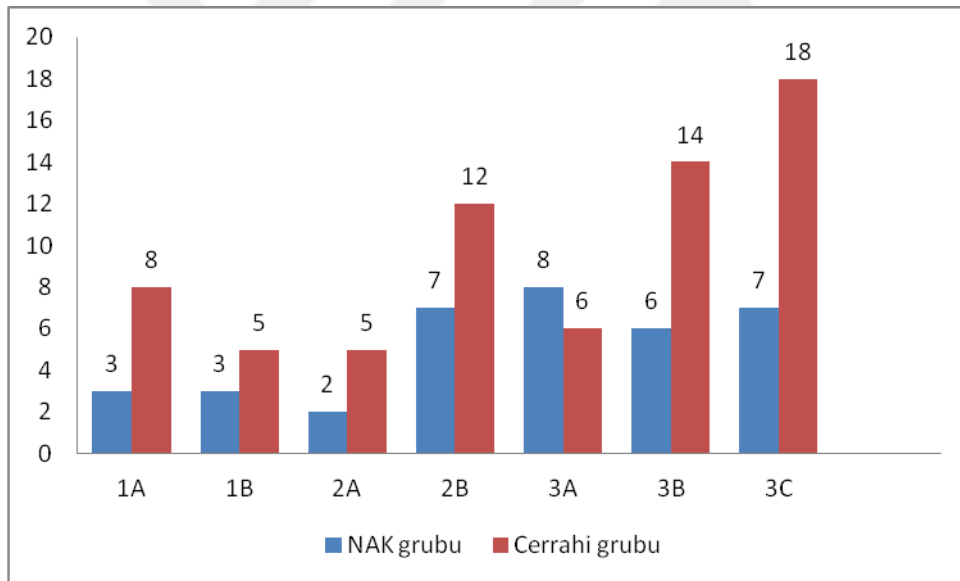
	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	36	%	68	%	Ki-kare	p
PATOLOJİK N EVRESİ						
N0	10	27,8	15	22,1		
N1	5	13,9	11	16,2		
N2	8	22,2	15	22,1		
N3a	8	22,2	19	27,9		
N3b	5	13,9	8	11,8	0,78	0,941

Tablo 3.23: Gruplar arası patolojik N evresinin istatistiksel karşılaştırılması

Patolojik TNM(pTNM) evrelemesine göre NAK grubunda 3 hasta(%8,3) evre 1A, 3 hasta(%8,3) evre 1B, 2 hasta(%5,6) evre 2A, 7 hasta(%19,4) evre 2B, 8 hasta(%22,2) evre 3A, 6 hasta(%16,7) evre 3B ve 7 hasta(%19,4) evre 3C olarak saptanmıştır. Cerrahi grubunda 8 hasta(%11,8) evre 1A, 5 hasta(%7,4) evre 1B, 5 hasta(%7,4) evre 2A, 12 hasta(%17,6) evre 2B, 6 hasta(%8,8) evre 3A, 14 hasta(%20,6) evre 3B ve 18 hasta(%26,5) evre 3C olarak saptanmıştır. İki grup arasında pTNM evrelemleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	36	%	68	%	Ki-kare	p
pTNM EVRELEMESİ						
1A	3	8,3	8	11,8		
1B	3	8,3	5	7,4		
2A	2	5,6	5	7,4		
2B	7	19,4	12	17,6		
3A	8	22,2	6	8,8		
3B	6	16,7	14	20,6		
3C	7	19,4	18	26,5	3,88	0,421

Tablo 3.24: Grupların pTNM evrelemesine göre istatistiksel karşılaştırılması



Şekil 3.8: Patolojik evrenin gruplara göre dağılımı

NAK grubunda 35 hastada c-erb bakılmış, 29 hastada(%82,9) c-erb negatif, 1 hastada(%2,9) pozitif bulunmuştur. Cerrahi grubunda 60 hastada c-erb bakılmış, 41 hastada(%68,3) negatif ve 6 hastada(%10) pozitif bulunmuştur. İki grup arasında c-erb resptör durumu bakımından anlamlı bir farklılık yoktur(Ki-kare, $p>0,05$).

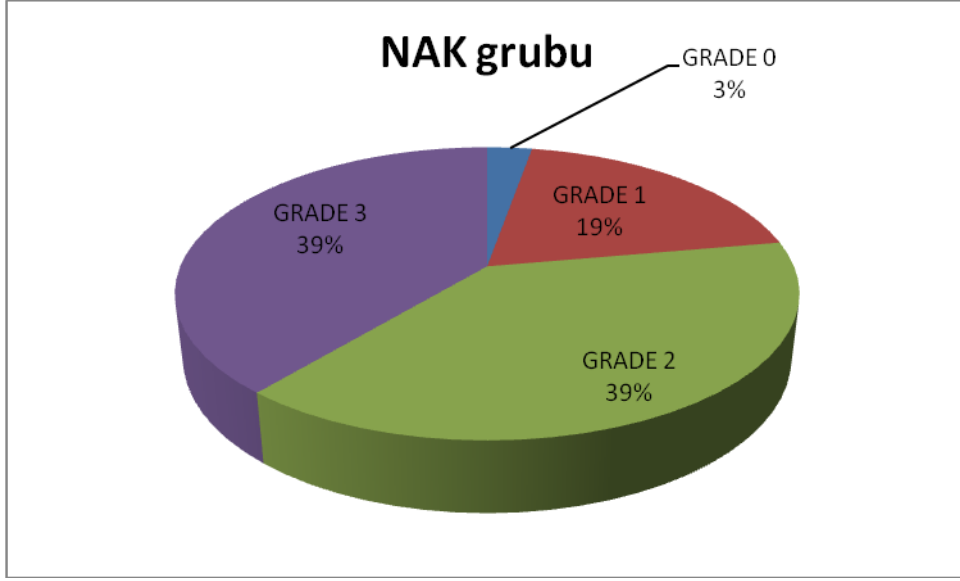
	NAK grubu		Cerrahi grubu			
	35	%	60	%	Ki-kare	p
c-erb RESEPTÖRÜ						
NEGATİF	29	82,9	41	68,3		
ŞÜPHELİ	5	14,3	13	21,7		
POZİTİF	1	2,9	6	10,0	2,79	0,247

Tablo 3.25: Gruplar arası c-erb reseptör varlığının istatistiksel karşılaştırılması

NAK'ye patolojik yanıtın değerlendirmesinde kullanılan CAP 2013 kılavuzuna göre NAK grubunda gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanan 36 hastadan 1 hastada(%2) grade 0, 7 hastada(%19,4) grade 1, 14 hastada(%38,8) grade 2 ve 14 hastada(%38,8) grade 3 olarak patolojik yanıt saptanmıştır.

	NAK grubu	
	36	%
CAP KILAVUZU		
Grade 0	1	2
Grade 1	7	19,4
Grade 2	14	38,8
Grade 3	14	38,8

Tablo 3.26: NAK grubunda NAK'ye patolojik yanıtın değerlendirilmesi



Şekil 3.9: NAK'ye patolojik yanıt

TARTIŞMA

Günümüzde mide kanseri dünyada 5. en sık görülen (%6,8) ve 3. en sık ölüme neden olan(%8,8) kanserdir. Küratif rezeksiyonun onkolojik prensiplere göre tam olarak yapılması genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etki eden esas faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Küratif rezeksiyon %30-50 hastada mümkün olmaktadır.

Doğu Asya ülkelerinde yapılan etkin tarama yöntemleri ile mide kanserli hastaların yarısından fazlasına erken mide kanseri tanısı konulabilmektedir. Doğu Asya bölgesi dışındaki bölgelerde erken mide kanseri tanı oranları, küratif rezeksiyon oranları, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları daha düşük seyretmektedir.

Yaptığımız çalışmada 125 hastadan 16'sı(%12,8) patoloji tarafından erken mide kanseri olarak raporlanmıştır. Doğu Asya ülkeleri ile karşılaştırıldığında ülke olarak bu oranın çok gerisinde olduğumuz ortaya çıkmakta, mide kanseri alarm semptomlarının değerlendirilmesi ve erken mide kanserinin tanısında endoskopist gastroenterolog ve cerrahlara daha çok görev düşmektedir.

Cerrahi alanında sağlanan tüm gelişmelere rağmen genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda istenen düzeylere ulaşılamaması mide kanseri cerrahi tedavisinde yeni ve ilave tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir (1, 2). Sağkalımı iyileştirmek amacıyla birçok yenilik geliştirilmiş; cerrahi tedavinin hastaya göre belirlenmesi ile preoperatif ve postoperatif tedavilerin eklenmesi zorunlu hale gelmiştir.

Son yirmi yıl içinde ileri mide kanserine terapötik yaklaşım olarak neoadjuvan kemoterapi ve neoadjuvan KRT zerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu yeni yaklaşımlarla ilgili daha çok bilgi ve deneyime ihtiyaç olsa da mide kanserinin kombine tedavisinde preoperatif tedavi yaklaşımlarının sonuçları mit vericidir; bu yeni preoperatif tedaviler ile daha yüksek oranda küratif rezeksiyon oranları elde edilmektedir (4).

Perioperatif tedavi yöntemleri(preoperatif, intraoperatif, postoperatif dönemlerde kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulamaları) hakkında yapılan üç çalışma, bu konuda dünyada dönüm noktası olmuş ve birçok çalışmanın nn açmıştır. Adjuvan KRT tedavisi üzerine yapılan INT-0116 alışması, adjuvan KT zerine yapılan ACTS-GC alışması ve perioperatif KT zerine yapılan MAGIC alışması sonrasında ileri mide kanserli hastalarda cerrahi tedavinin artık tek başına yeterli olmadığı ortaya konmuştur (5, 6, 7).

Rezektabl mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlu hastalarda cerrahi ve adjuvan KRT'nin değerlendirildiği Macdonald ve ark.'nın yaptığı çalışmada (7); 556 hasta değerlendirilmiştir. Randomize olarak 275 hasta cerrahi grubuna; 281 hasta cerrahi ve adjuvan KRT grubuna alınmıştır. 181 hasta adjuvan KRT'yi tamamlamıştır. Sadece 54 hastaya D2 LND yapılmış; 199 hastaya D1, 299 hastaya D0 LND yapılmıştır. 3 yıllık sağkalım oranı cerrahi grubunda %41 ve adjuvan KRT grubunda %50; hastalıksız sağkalım oranı cerrahi grubunda %64, adjuvan KRT grubunda %43 olarak grlmştir. Lokal rekürens, rejyonel rekürens ve uzak metastaz adjuvan KRT grubunda anlamlı olarak daha az grlmştir.

Gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanan evre 2 ve evre 3 mide adenokarsinomlu hastalarda cerrahi tedaviyi takiben adjuvan S-1 (tegafur, gimeracil, oteracil) terapinin araştırıldığı Sakuramoto ve ark. tarafından yapılan çalışmada (5); 530 hasta cerrahi gruba, 529 hasta cerrahi ve adjuvan S-1 grubuna ayrılmıştır. Cerrahi gruptan 4 hasta ve S-1 grubundan 12 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. 3 yıllık genel sağkalım oranı cerrahi grupta %70 ve adjuvan S-1 grubunda %80; hastalıksız sağkalım oranı cerrahi grupta %59 ve adjuvan S-1 grubunda %72 olarak saptanmıştır. Lokal rekürrens oranı cerrahi grupta %2,8 ve adjuvan S-1 grubunda %1,3; peritoneal rekürrens oranı cerrahi grupta %15 ve adjuvan S-1 grubunda %8 olarak bulunmuştur.

Özellikle çalışmamızla ilgili olan perioperatif KT üzerine yapılan MAGIC çalışması sonrasında perioperatif tedavi yöntemleri üzerine birçok önemli çalışma daha yapılmıştır (6, 8, 9, 228).

Rezektabl mide, gastroözofageal bileşke ve distal özofagus adenokarsinomlu hastalarda perioperatif KT ve cerrahinin değerlendirildiği Cunningham ve ark.'nın yaptığı çalışmada (6); 253 hasta cerrahi grubuna, 250 hasta perioperatif KT ve cerrahi grubuna ayrılmıştır. Perioperatif KT ve cerrahi grubunda 237 hasta ile preoperatif tedaviye başlanmış, 215 hasta preoperatif tedaviyi tamamlamış, 209 hasta preoperatif KT'yi tamamlamalarını takiben ameliyat edilmiştir. Bunlardan 137 hasta ile postoperatif KT'ye başlanmış, 104 hasta postoperatif KT'yi tamamlamıştır. Cerrahi grubundaki 253 hastadan 244'ü ameliyat edilmiştir. Küratif rezeksiyon oranı cerrahi grubunda %66, perioperatif KT ve cerrahi grubunda %69; postoperatif komplikasyon oranı cerrahi grubunda %45,3, perioperatif KT ve cerrahi grubunda %45,7 olarak saptanmıştır. Postoperatif mortalite (30 gün içinde) ve hastanede kalma süresi benzer bulunmuştur. Lokal rekürrens cerrahi grubunda %20,6, perioperatif KT ve cerrahi grubunda %14,4; uzak metastaz oranı cerrahi grubunda %36,8, perioperatif KT ve cerrahi grubunda %24,4 olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım oranları cerrahi grubunda %23, perioperatif KT ve cerrahi grubunda %36 olarak bulunmuştur.

Mide ve özofagogastrik bileşke(II, III) adenokarsinomlu hastalarda preoperatif KT'yi takiben cerrahi tedavinin araştırıldığı Schuhmacher ve ark. tarafından yapılan çalışmada (8), 144 hasta incelenmiştir. 72 hasta cerrahi gruba, 72 hasta preoperatif KT grubuna ayrılmıştır. Cerrahi grupta 72 hastadan 68'i ameliyat edilmiş, 63 hastaya gastrektomi yapılmıştır(%92). Preoperatif KT grubunda 70 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 69 hastaya gastrektomi yapılmıştır(%95). Komplikasyon oranı cerrahi grupta %16 ve preoperatif KT grubunda %27 olarak belirlenmiştir. Preoperatif KT grubunda postoperatif komplikasyona bağlı 3 hasta, cerrahi grubunda 1 hasta kaybedilmiştir. R0 rezeksiyon(küratif rezeksiyon) oranı cerrahi grupta %66,7 ve preoperatif KT grubunda %81,9 olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazı cerrahi grubunda daha çok görülmüştür. 2 yıllık sağkalım oranı cerrahi grupta %69,9 ve preoperatif KT grubunda %72,7 olarak belirlenmiştir.

Distal özofagus, gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomlu hastalarda perioperatif KT ve cerrahi tedaviyi değerlendiren Ychou ve ark. tarafından yapılan çalışmada (9) 224 hasta incelenmiştir. 111 hasta cerrahi gruba, 113 hasta perioperatif KT ve cerrahi grubuna ayrılmıştır. Cerrahi grupta 110 hasta, perioperatif KT ve cerrahi grubunda 109 hasta ameliyat edilmiştir. R0 rezeksiyon oranı cerrahi grupta %74 ve perioperatif KT ve cerrahi grubunda %84 olarak saptanmıştır. Postoperatif fatal olmayan komplikasyon ve postoperatif mortalite oranları benzer bulunmuştur. 5 yıllık sağkalım oranı cerrahi grupta %24, perioperatif KT ve cerrahi grubunda %38; 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı cerrahi grupta %19 ve perioperatif KT ve cerrahi grubunda %34 olarak saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada birincil amaçlardan olan küratif rezeksiyon(R0 rezeksiyon) oranının değerlendirilmesinde, R0 rezeksiyon oranı NAK grubunda %81 ve cerrahi grubunda %77 olarak saptanmıştır. Bu fark, muhtemelen hasta azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır, daha fazla hasta içeren büyük ölçekli çalışmalar gerekmektedir. Diğer çalışmaların sonuçlarına paralel olarak R0 rezeksiyon oranı NAK grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada Ocak 2014 ve Nisan 2016 arasında NAK sonrası cerrahi tedavi kararı verilen 61 hastadan 42'si NAK grubuna dahil edilmiştir. 61 hastanın 47'si(%77) NAK tedavisini tamamlamış, 44'ü(72,1) ameliyat edilmiş(42 mide adenokarsinomu, 2 özofagus adenokarsinomu), 3'ü NAK bitiminde yapılan re-staging laparoskopisi ile peritoneal karsinomatosis tanısıyla onkolojiye yönlendirilmiştir. 3 hastaya NAK öncesinde yapılan staging laparoskopisi ile peritoneal karsinomatosis tanısı konmuş, bu hastalar onkolojiye devredilmiştir. 8 hasta NAK'yi tamamlayamamış, 3 hastanın kayıtlarına ulaşamamıştır.

Çalışmamızda NAK grubunda 42 hastanın %35,7'sine(15 hasta) NAK öncesi staging laparoskopisi uygulanmıştır. Cerrahi grubunda ise 83 hastanın %32,5'ine(27 hasta) staging laparoskopisi uygulanmıştır. Cerrahi grubunda staging laparoskopisi yapılan 5 hastaya gastrektomi uygulanmamıştır. NAK grubunda NAK'nin tamamlanmasının ardından 42 hastanın %28,5'ine(12 hasta) re-staging laparoskopisi uygulanmıştır. Re-staging laparoskopisi yapılan 4 hastaya gastrektomi uygulanmamıştır. Staging ve re-staging laparoskopisi uygulamaları imkanlara veya cerrahın tercihinine göre yapıldığı için standardize edilememiştir. Staging laparoskopisi ve re-staging laparoskopisinin evreleme ve cerrahi tedaviye karar vermedeki yeri hakkında yorum yapabilmek için daha fazla hasta ve daha yüksek uygulanma oranı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız çalışmada 125 hastanın %57,6'sına(72 hasta) D2 LND yapılmıştır. D2 LND yapılma oranı NAK grubunda %59,5 ve cerrahi grubunda %56,6'dır. D2 LND uygulanma oranı; perioperatif KT ve cerrahinin değerlendirildiği Cunningham ve ark. tarafından yapılan çalışmada (6) %42,5; preoperatif KT'yi takiben cerrahi tedavinin araştırıldığı Schuhmacher ve ark. tarafından yapılan çalışmada (8) %94,2'dir. İki çalışma arasındaki kısa zamana dikkat edilerek D2 LND'nun ne kadar hızlı şekilde standart tedavi haline geldiği ve bu çaptaki çalışmalarda önemli bir kalite göstergesi olduğu anlaşılmaktadır. D2 LND, mide kanseri cerrahisinde yerini daha da sağlamlaştırmış; sağkalım, rekürrens ve prognozda küratif rezeksiyonla beraber etkili faktör olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Cerrahi tedavinin ve bundan sonraki çalışmaların daha yüksek D2 LND uygulanma oranı hedeflenerek yapılmasında tartışılmaz fayda vardır.

Yaptığımız çalışmada 125 hastanın %10,4'üne(13 hasta) gastrektomi yanında kombine rezeksiyon yapılmıştır. Kombine rezeksiyon oranı NAK grubunda %9,5(4 hasta) ve cerrahi grubunda %10,8(9 hasta) olarak saptanmıştır. Toplamda 4 hastaya kolesistektomi, 3 hastaya segmenter kolektomi, 2 hastaya subtotal kolektomi, 2 hastaya karaciğer segmentektomi ve 2 hastaya splenektomi yapılmıştır. 2 hastada batin içi apse gelişmiştir. Yapılan kombine rezeksiyonların cerrahi tedavinin güvenliğine, komplikasyon oranlarına ve uzun dönemde sağkalıma etkisinin görülebilmesi için daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Perioperatif tedavi yöntemleri uygulanmaya başlanırken KT tedavisi için geçen süre ve oluşabilecek medikal onkolojik yan etkiler nedeniyle cerrahi tedavide ertelenme, primer hastalık evresinde progresyon gibi çekinceler mevcuttu. Bu konuların yanı sıra perioperatif tedavi uygulanan hastalarda hastanede kalma süresi; komplikasyon, morbidite ve mortalite oranları bilinmemekteydi. Yapılan çalışmalarla bu konular aydınlığa kavuşmaktadır.

Yaptığımız çalışmada gün olarak ortalama hastanede kalma süresi, NAK grubunda 11,7 gün ve cerrahi grubunda 9,5 gün olarak saptanmıştır. NAK grubunda hastanede kalma süresi yaklaşık 2 gün daha uzun olmuştur. Hastanede kalma süresi Cunningham ve ark.'nın yaptığı çalışmada (6) iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada ikincil amaç olan NAK sonrası cerrahi tedavi uygulanan hasta grubu ile sadece cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda gelişen komplikasyonların karşılaştırılması; Clavien-Dindo cerrahi sonrası komplikasyon sınıflamasına göre yapılmıştır. Her türlü girişimsel tedavi gerektiren(üçüncü derece), yoğun bakım takibi gerektiren(dördüncü derece) ve ölümlü sonuçlanan(beşinci derece) komplikasyon oranı NAK grubunda %11,9; cerrahi grubunda %14,4 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında komplikasyon oranı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç NAK tedavisinin komplikasyon gelişimi üzerine etkisinin olmadığı yönündeki diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir (6, 8, 9).

Çalışmamızda gruplar arası mortalite değerlendirilmesi ölüm sıklığı ve hastanede ölüm sıklığı üzerinden karşılaştırılarak yapılmıştır. NAK grubunda 25 hasta(%59,5) ve cerrahi grubunda 59 hasta(%71,1) halen yaşamaktadır. NAK grubunda 1 hasta(%2,3) ve cerrahi grubundaki 6 hasta(%7,2) postoperatif dönemde hastanede kaybedilmiştir. İstatistiksel olarak ölüm sıklığı ve hastanede ölüm sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ychou ve ark. tarafından yapılan çalışmada (9), gruplar arası postoperatif mortalite oranları benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar 32 aylık süre içinde retrospektif olarak toplanmış ve gruplara ayrılmıştır. Median sağkalım üzerinden değerlendirilen sağkalım, NAK grubunda 18,2 ay ve cerrahi grubunda 22,4 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da görüldüğü üzere NAK grubunda median sağkalım daha kısa bulunmaktadır. Takip süresinin kısalığı nedeniyle sağkalım oranları verilememiştir, belki de uzun dönem takipte median sağkalım ve sağkalım oranları değişecektir. İlave olarak patolojik T evresine göre hastalar değerlendirildiğinde NAK grubunda %80,6 hasta T3 veya T4 evreli, cerrahi grubunda %69,1 hasta T3 veya T4 evreli olarak saptanmıştır. Erken mide kanserli hastalar çalışmamız gereği NAK grubuna dahil edilmemiştir. Cerrahi grubunda erken mide kanserli(T1 evreli) hasta oranı %19,2'dir. Bu oranlar cerrahi grubundaki uzun sağkalıma katkı sağlamış olabilir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda daha homojen gruplar oluşturularak daha objektif sonuçlar elde edilebilir. Yapılan çalışmalarda ve meta-analizlerde perioperatif tedavi gruplarında sağkalım oranı daha yüksek bulunmuş; lokal rekürrens ve uzak metastaz oranları daha düşük bulunmuştur (6, 8, 9, 175, 229, 230).

Çalışmamızın birincil amaçlarından olan NAK'ye patolojik yanıtın değerlendirilmesinde CAP kılavuzuna göre NAK grubundaki hastaların %2'sinde komplet(grade 0); %19,4'ünde belirgin(grade 1), %38,8'nde orta(grade 2) patolojik yanıt saptanmıştır. Hastaların %38,8'inde NAK'ye yanıt görülememiştir(grade 3). Schuhmacher ve ark. tarafından yapılan çalışmada (8) hastaların %7,1'inde(5 hasta) komplet patolojik yanıt saptanmıştır. Hasta hacminin artması ve uzun dönem sonuçların araştırılması ile NAK'ye patolojik yanıtı etki eden faktörler saptanabilir. Preoperatif tedaviler ve değerlendirmede kullanılan kılavuzlar arasındaki farklılıklar

ortaya konabilir. Değişik derecede patolojik yanıt veren hastaların prognozları araştırılarak patolojik yanıtın prognostik değeri saptanabilir.

Yaptığımız çalışmada NAK grubundaki hastalar tanı safhasında ve NAK sonrasında torakoabdominal BT(opsiyonel olarak hidro-BT) ile klinik olarak evrenmiştir. NAK'ye klinik yanıtın değerlendirilmesinde 42 hastanın 17'sinde(%40,1) klinik yanıt alınmış, 24'ünde(%57,1) klinik yanıt alınamamıştır. 1 hastada(%2,3) progresyon gözlenmiştir. Schuhmacher ve ark. tarafından yapılan çalışmada (8) NAK'ye klinik yanıt endoskopi ve BT ile değerlendirilmiş; 69 hastanın 4'ünde(%5,8) komplet ve 21'nde(%30,4) parsiyel klinik yanıt saptanmıştır. Ychou ve ark. tarafından yapılan çalışmada (9) klinik evrelemede BT kullanılmış; 11 hastada(%11) progresyon saptanmıştır.

NAK sonrası uygulanacak cerrahi tedaviyi içeren tedavi yönteminde ameliyata kadar geçen süre, her koşulda tedaviyi geciktirmektedir. Ancak küratif rezeksiyon sağlayan bir cerrahi tedavi imkanı için bu erteleme bir zaman kaybı olarak görülmemektedir.

Yaptığımız çalışmada NAK grubunda gün olarak ameliyata kadar geçen süre ortalama 109,1 ve cerrahi grubu için 13,7 gündür. Ameliyata kadar geçen süre bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur. Ychou ve ark. tarafından yapılan çalışmada (9) ameliyata kadar median geçen süre perioperatif KT ve cerrahi tedavi grubunda 78 gün, cerrahi grubunda 13 gün olarak saptanmıştır.

Yapılan meta-analiz çalışmalarında perioperatif tedavi yöntemlerinin sağkalım ve hastalıksız sağkalımda katkı sağladığı, R0 rezeksiyon ve sağkalım oranlarını artırdığı, komplikasyon ve mortalite oranlarında farka neden olmadığı belirtilmiştir (175, 229, 230).

Çalışmamızda c-erb reseptör varlığı değerlendirilen 95 hastadan 7'sinde c-erb reseptör varlığı pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 1'i intestinal histotipli, 6'sı diffüz histotipli hastadır. c-erb reseptör varlığının tümör invazyonu, metastaz gelişimi ve kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmekle beraber c-erb reseptörü pozitif hastaların değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastaya ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.



SONUÇ

Perioperatif tedavilerin R0 rezeksiyon oranı, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından sağladığı katkılar; mide kanserinin tedavisinde sadece cerrahi yöntemlerin kullanılmasının günümüzde artık mümkün olmadığını göstermektedir.

Bunun yanında tümör boyutunun ve tümör evresininin küçültülmesi, preoperatif uygulanarak primer tümöre yoğun olarak uygulanabilmesi, klinik ve patolojik olarak değerlendirilebilir olması, mikrometastazların tedavisine erken başlanması NAK'nin sağladığı önemli avantajlardır.

Potansiyel R0 rezeksiyon imkanının sağladığı avantaj ve katkılara karşılık ameliyata kadar geçen süre zarfında gelişebilecek progresyon riski göze alınmalıdır.

NAK'ye patolojik yanıtın prognoza etkisini ortaya koyabilecek ve patolojik yanıtı etki eden faktörleri inceleyecek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

NAK'nin hastanede kalma süresi; komplikasyon, morbidite, mortalite oranları bakımından anlamlı bir farka sebep olmadığı, bu tespitten yola çıkarak cerrahi teknik olarak ilave zorluğa yol açmadığı anlaşılmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Cheung LY, Delcore R. Gastriccancer, In: Sabiston Textbook of surgery. Townsend CM (Ed). S:855-865, W.B Saunders Comp. Philadelphia. Pennsylvania 2001.
3. Roder RD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymphnode metastases from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 621-631.
4. Alberto Biondi, Maria C Lirosi, Domenico D'Ugo et al. Neo-adjuvant chemo(radio)therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives *World J Gastrointest Oncol*. 2015 Dec 15; 7(12): 389–400.
5. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi Tb et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20
7. Macdonald JS1, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725-30.
8. Christoph Schuhmacher, Stephan Gretschel, Florian Lordick et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954 *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10; 28(35): 5210–5218.
9. Ychou M1, Boige V, Pignon JP et al. 2011 Mar 28. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
10. Santaro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. Fifth International Gastric Cancer Congress. Rome, 2003,13-17.
11. Skandalakis JE: Cerrahi Anatomi, Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri, Palme Yayıncılık, 2008; 689-788
12. Kuran O: Sindirim sistemi. Kuran O. Sistemik Anatomi Kitabı. İstanbul, Filiz Kitabevi 1980, 388-396.

13. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
14. Kaneko E, Nakamura T, Fujino M, et al. Endoscopic analysis on the growth of early gastric carcinoma. *Gastroenterol Jpn.* 1979;14: 103-9.
15. Borrmann R: Geshwulste des Magens und Duodenums. HenkeF Lubarsch O Handbuch der Speziellen Patho-logischen Anatomie und Histologie. Springer-Verlag Berlin 1926; 865.
16. Marrano D, Viti G, Grigioni W, et al. Synchronous and metachronous cancer of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 493-8.
17. Kim C, Chon H, Kang B, et al. Prediction of metachronous multiple primary cancers following the curative resection of gastric cancer. *BMC Cancer* 2013; 23;13: 394.
18. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, et al. Tumours of the stomach. Hamilton SR Aaltonen LA World Health Organization Classifi cation of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press Lyon, France 37-52, 2000.
19. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diff use and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classifi cation. *Acta Pathol Microbiol Scand.*; 64:31-49, 1965.
20. Figueiredo C, Costa S, Karameris A, et al. Pathogenesis of Gastric Cancer. *Helicobacter* 2015 Sep;20 Suppl 1: 30-5. doi: 10. 1111/hel. 12254.
21. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classifi cation of neuroendocrine neoplasms of digestive system in WHO classifi cation of tumours of the digestive system. 13-14, 4th ed, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
22. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol* 2013;19: 8687-95.
23. de Souza IK, da Silva AL, de Araujo A Jr, et al. Qualitative analysis of anatomopathological changes of gastric mucosa due to long term therapy with proton pump inhibitors: experimental studies x clinical studies. *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26: 328-34.
24. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
25. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24: 147-151.

26. Oda I, Kondo H, Yamao T, et al. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy* 2001; 33: 507-510.
27. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19:3861-73.
28. Hatano B, Ohshima K, Tsuchiya T et al. Clinicopathological features of gastric B-cell lymphoma: a series of 317 cases. *Pathol Int* 2002; 52: 677-682.
29. Crew K D, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12: 354-62.
30. Kelle y JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56: 1-9.
31. Wang C, Weber A, Graham DY. Age, period, and cohort eff ects on gastric cancer mortality. *Dig Dis Sci* 2015;60: 514-23.
32. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52: 6735-40.
33. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer* 2004;7: 9-16.
34. Humans IWG otEoCRt. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:1-441.
35. Venerito M, Selgrad M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and extragastric malignancies - clinical aspects. *Helicobacter* 2013;18 Suppl 1: 39-43.
36. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23: 351-65.
37. Zhang L, S ung JJ, Yu J, et al. Xenophagy in *Helicobacter pylori*- and Epstein-Barr virus-induced gastric cancer. *J Pathol* 2014;233:103-12.
38. Stolte M, Bayerdorff er E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III19-24.
39. Piazu elo MB, Correa P. Gastric cancer: Overview. *Colomb Med (Cali)* 2013;44: 192-201.

40. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67: 253-6.
41. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPICURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006;27: 1497-501.
42. Lunet N, V albuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007;16: 312-27.
43. Bae JM, Le e EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer* 2008;11: 23-32.
44. Liu C, Rus sell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008;66: 237-49.
45. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130: 883-90.
46. Raj A, May berry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 2003;79: 252-8.
47. Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2015;112: 44-51.
48. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31: 3369-77.
49. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14: 1149-55
50. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46: 109-23.
51. Axon A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20: 697-708
52. Avital I, Pisters PWT, Kelse Dp, Willett CG. Chapter 80. Cancer of the Stomach, DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A, Editors. Lippincott Williams &Wilkins. Principles&Practice of Oncology, 9th Edition. 2011
53. Stephens MR, Lewis WC, White S, et al. Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2005;92: 840-6

54. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy; interobserver consistency using nerve criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Jul; 16(7):1249-59.
55. Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and treatment options. *American Family Physician.* 2004 Mar; 69(5): 1133-40.
56. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2008 Aug 1;168(3):237-49.
57. Kenshi Yao. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26.
58. Ly QP, Sasson AR. Modern surgical considerations for gastric cancer. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2008;6(9):885-94.
59. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26: 143-156.
60. Chen CY, Hsu JS, Wu DC et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT: correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007; 242:472-482.
61. Kim HJ, Kim AY, Oh ST et al. Gastric cancer staging at multidetector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005; 236: 879-885.
62. Liu S, He J, Guan W et al. Added value of diffusion-weighted MR imaging to T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging in T staging of gastric cancer. *Clin Imaging.* 2014 Mar-Apr;38(2):122-8.
63. Caivano R, Rabasco P, Lotumolo A et al. Gastric cancer: The role of diffusion weighted imaging in the preoperative staging. *Cancer Invest.* 2014 Jun;32(5):184-90.
64. Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging.* 2006;6: 33-42.
65. Kinkel K, Lu Y, Both M et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748-756.
66. Kim EY, Lee WJ, Choi D et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2011; 79: 183-188.

67. Ha TK, Choi YY, Song SY, Kwon SJ. F18-fl uorodeoxyglucosepositron emissiontomography and computedtomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2011;81; 104-110.
68. Fischbach W, Al-Taie O, Staging role of EUS. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 13-7.
69. Yasuda K, EUS in the detection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 68-75.
70. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. Comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophagogastric carcinoma. *EUR J Radiol.* 2002; 41: 161-167
71. Van Vliet EP, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, et al. Publication bias does not play arole in the reporting of the results of endoscopic ultrasound staging of upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy.* 2007; 39: 325-332.
72. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric cancer.* 2009; 12: 6-22
73. Kida M. EUS in gastric Cancer. 2009; 12: 6-22.
74. Maluf- Filho F, Dotti CM, Halwan B, et al. An evidence-based concensusu statement on the role and application of endosonography in clinical practice. *Endoscopy.* 2009; 41: 979-87.
75. Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* 2001; 49: 534-39.
76. Santiago JM¹, Sasako M, Osorio J. TNM-7th edition 2009 (UICC/AJCC) and Japanese Classification 2010 in Gastric Cancer. Towards simplicity and standardisation in the management of gastric cancer 2011 May;89(5):275-81
77. Winn RJ, McClure J. The NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric cancer, *Journal of National Comprehensive Cancer Network.* 1:28-39. 2003..
78. Isik A, OkanI, Firat D, et al. A new prognostic strategy for gastric carcinoma: albumin level and metastatic lymphnode ratio. *Minerva chirurgica* 2014; 69: 147-53
79. Saka M, Morita S, Fukogawa T et al. Present and Future status of gastric cancer surgery. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2011; 41(3)307-313.
80. Jackson C, Cunningham D, Olivera J. Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(S4):34-36

81. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
82. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123
83. T. Waddell, Verheji M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO– ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol*. October 1, 2013; 24: suppl 6 vi57-vi63.
84. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systemic review and meta- analysis of the randomised controlled trials on adjuvan intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14: 2702-13.
85. Kim YI, Lee JH, Kook MC, et al. Lymph node metastasis risk according to the depth of invasion in early gastric cancers confined to the mucosal layer. *Gastric Cancer* 2015. DOI:10. 1007/s10120-015-0535-7.
86. Shin N, Jeon TY, Kim GH, et al. Unveiling lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5389-95.
87. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41: 929-42.
88. Kim MY, Cho JH, Cho JY. Ever-changing endoscopic treatment for early gastric cancer: yesterday-today-tomorrow. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13273-83.
89. Oda I, Suzuki H, Nonaka S, et al. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 71-8.
90. Park CH, Lee H, Kim DW, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 599-609.
91. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Annals of Surgery*. Volume 250, Number 2, August 2009:242-246.
92. Yang HK. Operating room to bench for gastric cancer. *Pathobiology* 2011;78: 320-327.
93. Misawa K, Mochizuki Y, Ohashi N et al. A randomized phase III trial exploring the prognostic value of extensive intraoperative peritoneal lavage in addition to standard treatment for resectable advanced gastric cancer: CCOG 1102 study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2014;44(1) 101 – 103.

94. Cabalag CS, Chan STF, Kaneko Y. A systematic review and metaanalysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology. *Gastric Cancer* 2015;18: 11-22.
95. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Annals Surgical Oncology* 2010;17: 3077-3079.
96. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. S-1 plus intravenous and intraperitoneal paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Gastrointestinal Cancer Research* 2012;Volume 5 Issue 3 Supplement 110-113.
97. Rausei S, Dionigi G, Sano T, et al. Updates on surgical management of advanced gastric cancer: New evidence and trends. Insights from the first international course on upper gastrointestinal surgery- Varese (Italy), December 2. 2011. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20: 3942-3947.
98. Ishigami S, Uenosono Y, Arigami T, et al. Clinical utility of perioperative staging laparoscopy for advanced gastric cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2014;12: 350.
99. Degiuli M, Sasako M and Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2010;97: 643-649.
100. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2014;101: 23-31.
101. Tamura S, Takeno A, and Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy of advanced gastric cancer. *International Journal of Surgical Oncology* 2011;Volume 2011, Article ID 748745, 8 pages.
102. Degiuli M, Sasako M and Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2010;97: 643-649.
103. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2014;101: 23-31.
104. Jackson C, Cunningham D, Olivera J. Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(S4):34-36.

105. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl 1):60-69. 57. Yoon SS, and Yang HK. Lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: Should West Meet East? *The Oncologist* 2009;14: 871-882.
106. Endo S, Yoshikawa Y, Hatanaka N, et al. Prognostic factors for gastrectomy in elderly patients. *Int Surg* 2014; 99:166-173
107. Voglino C, Mare GD, Ferrara F, et al. Clinical and oncological value of preoperative BMI in gastric cancer patients: A single center experience. *Gastroenterology Research and Practice* 2015;Article ID 810134, 8 pages.
108. Asoglu O, Matlim T, Kurt A, et al. Guidelines for extended lymphadenectomy in gastric cancer: A prospective comparative study. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20: 218-225.
109. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer-general pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210: 596-602.
110. Isozaki H, Okajima K, Fuji K. Effectiveness of para-aortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 549-54.
111. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy- Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-73.
112. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359:453-62.
113. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1138–49.
114. Zhang Y, Tian S. Does D2 plus para-aortic nodal dissection surgery offer a better survival outcome compared to D2 surgery only for gastric cancer consistently? A definite result based on a hospital population of nearly two decades. *Scand J Surg*. 2013; 102:251-7.
115. Liang YX, Liang H, Ding XW, et al. The prognostic influence of D2 lymphadenectomy with para-aortic lymph nodal dissection for gastric cancer in N3 stage. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2013; 51: 1071- 6.

116. Zhang C, He Y, Schwarz RE, et al. Evaluation of para-aortic nodal dissection for locoregionally advanced gastric cancer with 1-3 involved para-aortic nodes. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127: 435-41.
117. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Annals Surgical Oncology* 2010; 17: 3077-9.
118. Martin RCG II, Jaques DP, Brennan MF, et al. Extended lokal resection for advanced gastric cancer: Increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg*. 2002;236:159-65.
119. Park D, Lee H, Kim H, et al. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *Br J Surg*. 2005; 92: 1099-102.
120. Persiani R, Antonacci V, Biondi A, et al. Determinants of surgical morbidity in gastric cancer treatment. *J Am Coll Surg*. 2008; 207: 13-19.
121. Xue YW, Wei YZ. The relationship of prognosis to surgery and pathologic characteristics of stage IV (M0) gastric cancer patients. *Chin J Cancer*. 2010; 29: 355-8.
122. Min JS, Jin SH, Park S, et al. Prognosis of curatively resected pT4b gastric cancer with respectto invaded organ type. *Annals of Surgical Oncology* 2012;19: 494-501.
123. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: asystematic reviw. *Gastric Cancer* 2012;15(suppl 1):100-107.
124. Min JS, Jin SH, Park S, et al. Prognosis of curatively resected pT4b gastric cancer with respectto invaded organ type. *Annals of Surgical Oncology* 2012;19: 494-501.
125. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: asystematic reviw. *Gastric Cancer* 2012;15(suppl 1):100-107.
126. Martin R, Jaques D, Brennan M, et al. Achieving R0 resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? *J Am Coll Surg*. 2002;194:568-77.
127. Han TS, Kong SH, Lee HJ et al. Dissemination of free cancer cells from the gastric lumen and from perigastric lympho vascular pedicles during radical gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2818-
128. Saito H, Miyatani K, Takaya S et al. Tumor infiltration pattern into the surrounding tissue has prognostic significance in advanced gastric cancer. *Virchows Arch*. 2015 Aug 16. [Epub ahead of print]

129. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Annals of Surgery*. 2009;250:242-6.
130. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Aproposal of a practical and optimal prophylactic strategy for peritoneal recurrence. *Journal of Oncology* 2012; Article ID 340380, 7 pages.
131. Zhang JZ, Lu HS, Huang CM, et al. Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *Am J Surg* 2011; 202: 91-6.
132. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2009;374:477-90.
133. Kim YI, Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc* 2015; 48: 121-7.
134. Misleh JG, Santoro P, Strasser JF, et al. Multidisciplinary management of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 247-64.
135. Brücher BLDM, Itzhak A, Bilchik A, Nissan A, Stojadinovic A. Carcinomatosis: Cytoreduction and Heated Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Versus Palliation. In: Steele SR, Maykel JA, Champagne BJ, Orangio GR. Eds. *Complexities in Colorectal Surgery*. New York: Springer, 2014. Pp: 63-89.
136. Glockin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 625-33.
137. Shen P, Stewart 4th JH, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: overview and rationale. *Curr Probl Cancer* 2009; 33: 125–41.
138. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, et al. Prophylaxis with intraoperative chemo hyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 450-4.
139. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemo hyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepato gastroenterology* 2001; 48: 1776-82.
140. Ahmed S, Stewart JH, Shen P, et al. Outcomes with cytoreductive surgery and hipec for peritoneal metastases. *J Surg Oncol* 2014; DOI 10. 1002/jso. 23749: 1-10.
141. Ito H, Inoue H, Odaka N, et al. Prognostic impact of prophylactic splenectomy for upper-third gastric cancer: a cohortstudy. *Anticancer Res* 2013; 33: 277-82.

142. Shin SH, Jung H, Choi SH, et al. Clinical significance of splenic hilar lymph node metastasis in proximal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1304–1309.
143. Sasada S, Ninomiya M, Nishizaki M, et al. Frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus and effect of splenectomy in proximal gastric cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3347-51.
144. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, et al. Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 837–841.
145. Furukawa H, Hiratsuka M, Ishikawa O, et al. Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery: a pancreas-preserving method. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 669-73.
146. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012; 15(suppl 1): S89–99.
147. Okinaga K, Iinuma H, Kitamura Y, et al. Effect of immunotherapy and spleen preservation on immunological function in patients with gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 339-349
148. Lai SL, Yang JC, Wu JM, et al. Combined cholecystectomy in gastric cancer surgery. *Int J Surg* 2013; 11: 305-8.
149. Bernini M, Bencini L, Sacchetti R et al. The Cholegas Study: safety of prophylactic cholecystectomy during gastrectomy for cancer: preliminary results of a multicentric randomized clinical trial. *Gastric Cancer* 2013 Jul;16(3):370-6
150. D'ugo D, Biondi A, Tufo A, et al. Follow-up: The Evidence. *Dig Surg*. 2013; 30: 159-68.
151. Baiocchi GL, Kodera Y, Marrelli D, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: Results of an international web round table. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11966–71.
152. Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, et al. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer*. 2000; 89: 255-61.
153. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, et al. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. *Br J Cancer*. 2001; 84: 1602-9.

154. Lee IS, Yook JH, Kim TH, et al. Prognostic factors and recurrence pattern in node-negative advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39: 136-40.
155. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009; 250: 878-87.
156. Jin LX, Moses LE, Squires MH 3rd, et al. Factors Associated With Recurrence and Survival in Lymph Node-Negative Gastric Adenocarcinoma: A 7-Institution Study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg*. 2015; [Epub ahead of print]
157. Marelli D, De Stefano A, Manzoni G et al. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer. A scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Annals of Surgery* 2005; 241(2):247-255.
158. Deng J, Liang H, Dianchang W et al. Investigation of the recurrence patterns of gastric cancer following a curative resection. *Surg. Today* 2011;41: 210-215.
159. Youn GH, An JY, Choi GM et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 448-454.
160. Okines A, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supp 5) 2010: v50-v54.
161. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26: 143-156.
162. Sim SH, Kim JY, Oh D-Y et al. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence. *BMC Cancer* 2009; 9: 73 doi:10.1186/1471-2407-9-73.
163. Kinkel K, Lu Y, Both M, et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002; 224: 748–56.
164. Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci*. 2011; 26: 875-80.
165. Whiting J, Sano T, Saka M, et al. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2006; 9: 74-81.
166. Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014; 17: 26-33.

167. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/ or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study-Tumor Marker Committee. *Gastric Cancer*. 2003; 6: 142-5.
168. Kim DH, Oh SJ, Oh CA, et al. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2011; 104: 585-91.
169. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19- 9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*. 2001; 181: 16-9.
170. Badgwell B, Cormier JN, Xing Y, et al. Attempted salvage resection for recurrent gastric or gastroesophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 42-50.
171. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000; 87: 236-42.
172. Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type4 and large type 3 gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013; 107: 741-5.
173. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para- aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2014; 101: 653-60.
174. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315 -21.
175. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis. *JAMA* 2010; 303: 1729-37.
176. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No: CD008415
177. Cohen DJ, Leichman L. Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1754-59.
178. Schirren R, Reim D, Novotny A. R. Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015; 7: 39-48.
179. Kao GD, Whittington R, Coia L. Anatomy of the celiac axis and superior mesenteric artery and its significance in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25(1): 131-137.

180. Macdonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90: 166-70.
181. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969; 2(7626): 865-7.
182. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer*. 1989; 60(5): 739-44.
183. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994; 343(8909): 1309-12.
184. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42(5): 929-34.
185. Abe M, Takahashi M, Ono K, et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988; 15(6): 1431-3.
186. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg*. 1993; 165(1): 178-86.
187. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley SR, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S.
188. Callister MD, Gunderson LL. Advancements in radiation techniques for gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8(4): 428-35.
189. Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from H. pylori Infection to Gastritis and Gastric Cancer Development. *Front Genet* 2012; 14;3: 294.
190. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, et al. Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 433-37.
191. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009;45: 2867-73.
192. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P et al. Implications of over weight in gastric cancer: a multicenter study in a Western patient population. *European Journal of Surgical Oncology*, 2010; 36: 969-76

193. Voglino C, Di Mare G, Ferrara F, et al. Clinical and Oncological Value of Preoperative BMI in Gastric Cancer Patients: A Single Center Experience. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:810134 2
194. Yatsuya H, Toyoshima H, Mizoue T, et al. Family history and the risk of stomach cancer death in Japan: Differences by age and gender. *Int J Cancer* 2002; 97: 688-94.
195. Qiu MZ, Zhang DS, Ruan DY, et al. A relationship between ABO blood groups and clinicopathologic characteristics of patients with gastric adenocarcinoma in China. *Med Oncol*. 2011; 28: 268-73.
196. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, et al. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: 5-12.
197. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer. *Ann Surg* 1998; 228:449-61.
198. Seshadri RA, Jayanand SB, Ranganathan R. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: An Indian experience. *W J Surg Oncol* 2011;9: 48.
199. Deng j, Liang H, Sun D, et al. Prognosis of gastric cancer patients with node-negative metastasis following curative resection: Outcomes of the survival and recurrence. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 835-39.
200. Isozaki H, Tanak N, Tanigawa N, et al. Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer with macroscopic invasion to adjacent organs treated with radical surgery. *Gastric Cancer* 2000;3: 202-10.
201. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993;80: 1015-8.
202. Kycler W, Teresiak M, Lozinski C. Prognostic factors for patients with gastric cancer after surgical rezection *Rep Pract Oncol radiother* 2006;11: 235-46. 3
203. Chang-Ming Huang, Bi-Juan Lin, Hui-Shan Lu, et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4383-388.
204. Bonekamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymphnode dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer group. *N Engl J Med* 1999; 340:908-14.
205. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309-15.

206. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, et al. Prognostic impact of dissected lymph node counts on patients with node-negative gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3926-930.
207. Santaro R, Ettore GM, Santaro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13667.
208. Piso P, Werner U, Lang H et al. Proximal versus Distal Gastric Carcinoma-What are the Differences? *Ann SurgOncol* 2000;7: 520- 25.
209. Pacelli F, Papa V, Caprino P et al. Proximal Compared With Distal Gastric Cancer: Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Am Surg* 2001;67: 697-703.
210. Talamanti MS, Kim SP, Yao KA et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003;134:720-7.
211. Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is Tumor Size a Prognostic Indicator for gastric Carcinoma? *Anticancer Res* 2002; 22: 3673-7.
212. Orsenigo E, Carlucci M, Braga M et al. Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases under going surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori* 2005; 4: S86-7.
213. Adachi Y; Shiraishi N, Suematsu T. Most important lymphnode information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:503-7.
214. Mihmanlı M, Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mihmanlı M (ed). *Tıbbi Yayınlar Merkezi*, 2016: 273-282
215. Li C, Oh SJ, Kim S et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*. 2009;77: 197-204.
216. Yamashita K, Hosoda K, Katada N et al. Survival outcome of Borrmann type IV gastric cancer potentially improved by multimodality treatment. *Anticancer Res*. 2015; 35: 897-906.
217. Liu N, Zhang J, Sun S et al. Expression and clinical significance of fibroblast growth factor 1 in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2015; 8: 615-21.
218. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after RO surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28: 633-6.
219. Maehara Y, Oshiro T, Baba H et al. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery*; 1995; 117: 380-5.

220. Zhang P, Xu Y, Guo J et al. Comparison of the predictive value of the sixth and seventh edition TNM pT classifications in prognosis for gastric cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015;37(3):190-4.
221. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K et al. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73(3):550-5.
222. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 12;8:CD001964.
223. Tsigris C, Karayiannakis AJ, Syrigos KN et al. Clinical significance of soluble c-erbB-2 levels in the serum and urine of patients with gastric cancer. *Anticancer Res*. 2002; 22: 3061-5.
224. Hu B, Hajj NE, Sittler S et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep; 3(3): 251–261.
225. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012; 25: 637-50.
226. Dindo, D, N. Demartines, and P.A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
227. <http://www.cap.org/web/home>
228. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009; 96: 2379-84.
229. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16: 5621–5628. [PMC free article] [PubMed] 3
230. Xiong B, Ma L, Cheng Y, Zhang C. Clinical effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40: 1321–1330. [PubMed]

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Cemalettin Kaan MANSIROĞLU

- | | |
|-----------|---|
| 1985 | Ankara’da doğdum |
| 1991-1996 | Ankara Namık Kemal İlkokulunda eğitim |
| 1996-2000 | Ankara Atatürk Anadolu Lisesinde eğitim |
| 2000-2003 | Konya Meram Fen Lisesinde eğitim |
| 2003-2009 | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim |
| 2009-2010 | Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Genel Cerrahi asistanlığı |
| 2010-2011 | Erzurum Acil Sağlık Hizmetlerinde pratisyen doktorluk |
| 2011- | Halen İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde eğitim görmekteyim. |