

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Şef: Doç. Dr. M. Rafet Yiğitbaşı

**MİDE KANSERLİ HASTALARDA
CERRAHİ DENEYİMİN ve D2 DİSSEKSİYONUNUN
HASTA SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİSİ:
BİR ÜNİVERSİTE KLİNİĞİ VE BİR EĞİTİM HASTANESİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ)

Dr.Süleyman Orman

İstanbul-2008

TEŞEKKÜR:

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yakın ilgisini hoşgörüsünü gördüğüm, yetişmemde büyük emeği olan, cerrahi deneyimleri ve bilgisi ile gelişmeye katkıda bulunan saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Rafet Yiğitbaşı'na,

Tezimin oluşmasında büyük emeği geçen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy' a

Bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, tıbbi etiği bizlere aşıl原因 ve manevi desteğini her zaman yanımızda hissettiğimiz şef yardımcımız Sayın Op. Dr. Haydar Yalman'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bana genel cerrahiyi sevdiren, beni abi edasıyla hoşgören, koruyan ve eğiten, çok samimi ve içten bir asistanlık dönemi geçirmemi sağlayan Op. Dr. D. Ali Eren, Op. Dr.Hakan Baysal, Op. Dr.Fatih Büyüker, Op. Dr.Özgür Ekinci, Op. Dr.Salih Tosun, Op. Dr.Sait Özsoy'a,

Eğitimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, zorlu gün ve geceleri birlikte aştığım asistan doktor arkadaşlarıma,

Yardımsaver servis ve ameliyathane hemşirelerine ve personeline,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana güvenlerini hiç kaybetmeden zorlu yolları ve zamanları aşmamı sağlayan en büyük maddi ve manevi destekçim olan aileme,

Ayrı ayrı teşekkürü borç bilirim.

Dr.Süleyman Orman

İstanbul-2008

KISALTMALAR:

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
APUD	: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
ATP	: Adenozin Trifosfat
ark .	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD	: Cluster of Differentiation
CGPR	: Calsitonin Gene Related Peptide
C.paşa	:Cerrahpaşa
C.T.F.H.	: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi
D	: Disseksiyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSG	: Distal Subtotal Gastrektomi
EAH	:Eğitim Araştırma Hastanesi
ECL	: Enterokromaffin benzeri hücre
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EMK	: Erken Mide Kanseri
G	: Grade
GE	: Gastroözofageal
G.E.A.H.	:Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
GER	: Granüllü endoplazmik retikulum
HCl	: Hidroklorik asit
H.pilori	: Helikobakter pilori
IORT	: İntraoperatif Radyoterapi
JRSGC	: Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu
KC	: Karaciğer
MÖ	: Milattan önce
MR	: Magnetik Rezonans
n .	: Nervus
NCSS	: National Coucil for the Social Studies
NO	: Nitrik Oksit

Op.	:Operatör
Öğr. Üyesi	:Öğretim Üyesi
PAS	: p-aminosalisilik asit
PGE2	: Prostoglandin E2
PGI	: Prostoglandin I
R	: Rezidüel
TC	: Türkiye Cumhuriyeti
TCSB	: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TF.	:Tıp Fakültesi
TG	: Total Gastrektomi
TGFa	: Transforme edici büyüme faktörü a
TNM	: Tümör, nod, metastaz
UICC	: Union International Contre Cancere
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTELERİ:

- Şekil-1 : Midenin laparoskopik görünümü
- Şekil-2 : Midenin BT görünümü
- Şekil-3 : Mide komşuluklarının çok planlı görünümü
- Şekil-4 : Mide kanlanması MR Angiografi görüntüleri
- Şekil-5 : Vagus sinirlerinin şematik görünümleri
- Şekil-6 : Perigastrik lenf nodu istasyonları
- Şekil-7 : Ekstragastrik lenf nodu istasyonları
- Şekil-8 : Erken evre mide kanserinde sınıflama
- Şekil-9 : Erken evre mide kanseri için laparoskopik intragastrik cerrahi
- Şekil-10 : Gruplara göre yaş ortalaması grafiği
- Şekil-11 : Gruplara göre ortalama yaşam süresi grafiği
- Şekil-12 : Gruplara göre hasta cinsiyeti dağılımları
- Şekil-13 : Gruplara göre evre dağılımları
- Şekil-14 : Gruplara göre yapılan operasyon tipleri dağılımları
- Şekil-15 : Gruplara göre adjuvan tedavi dağılımları
- Şekil-16 : Hastanelere göre yaş ortalaması dağılımları
- Şekil-17 : Hastanelere göre ortalama yaşam süresi dağılımları
- Şekil-18 : Hastanelere göre evre dağılımları
- Şekil-19 : Hastanelere göre yapılan operasyon dağılımları
- Şekil-20 : Hastanelere göre adjuvan tedavi dağılımları
- Şekil-21 : Göztepe E.A.H.'deki operatör ve şef-şef yardımcılarının survi karşılaştırılma grafiği
- Şekil-22 : Cerrahpaşa T.F.H'indeki operatör ve öğretim üyelerinin karşılaştırılma grafiği
- Şekil-23 : Operatör grupların survi karşılaştırılma grafiği
- Şekil-24 : Eğitim kadrolarının karşılaştırılma grafiği
- Şekil-25 : Hastaneler arasında survi karşılaştırılma grafiği
- Şekil-26 : Adjuvan tedavi almaya göre survi karşılaştırılma grafiği
- Şekil-27 : Disseksiyon tipine göre survi karşılaştırılma grafiği

TABLO LİSTELERİ:

- Tablo -1 :Japon Mide Kanseri Araştırma Grubuna göre mide kanserinin lenf nodu istasyonları
- Tablo -2 :Gastrik mukozal hücreler ve salgıları
- Tablo -3 : Dünya Sağlık Örgütü'nün Mide kanseri için histolojik tümör tipleri
- Tablo -4 : Mide kanserinde Lauren sınıflaması
- Tablo -5 :UICC'ye göre TNM sınıflaması
- Tablo -6 : Japonya ve Kuzey Amerika-Avrupa'daki mide kanserinin evreleme sistemlerinin karşılaştırması
- Tablo -7 : Mide rezeksiyonunun komplikasyonları
- Tablo -8 : Ro rezeksiyon uygulanan hastalarda 5 yıllık yaşam oranları
- Tablo -9 : Çalışmada elde edilen toplam veriler
- Tablo -10 : Gruplara göre toplam veriler
- Tablo -11 : Grupların kendi aralarında p değerlerine göre karşılaştırılması
- Tablo -12 : Tüm hastaların istatistiksel genel değerlendirilmesi
- Tablo -13 : Göztepe E.A.H'indeki operatör ve şef-şef yardımcılarının survi karşılaştırılması
- Tablo -14 : Cerrahpaşa T.F.H'indeki operatör ve öğretim üyelerinin karşılaştırılması
- Tablo -15 : Operatör grupların survi karşılaştırılması
- Tablo -16 : Eğitim kadrolarının karşılaştırılması
- Tablo -17 :Hastaneler arasında survi karşılaştırılması
- Tablo -18 :Adjuvan tedavi almaya göre survi karşılaştırılması
- Tablo -19 :Disseksiyon tipine göre survi karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR:	II
ŞEKİL LİSTELERİ:.....	IV
TABLO LİSTELERİ:.....	V
GİRİŞ ve AMAÇ:.....	1
GENEL BİLGİLER:	3
TARİHÇE:	3
MİDENİN ANATOMİ ve FİZYOLOJİSİ:	5
MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve PATOLOJİ:.....	18
ETYOLOJİ:.....	26
PROGNOSTİK FAKTÖRLER:	28
PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE TANI YÖNTEMLERİ:	30
MİDE KANSERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ:	32
MİDE KANSERİ CERRAHİSİNİN KOMPLİKASYONLARI VE SONUÇLARI:	40
MİDE KANSERİNDE PALYATİF TEDAVİ:.....	42
MİDE KANSERİNDE UZUN DÖNEM TAKİP:	45
GEREÇ VE YÖNTEM:	47
BULGULAR:	49
TARTIŞMA:	65
SONUÇ:	71
ÖZET:.....	72
SUMMARY:	74
KAYNAKLAR:	76

GİRİŞ ve AMAC:

Mide adenokanseri dünyanın her bölgesinde yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. Bir zamanlar 1930'lu yıllarda ABD'de %38'lik oranla mide adenokanseri kanserden ölümün en sık sebebi idi (1). T.C. Sağlık Bakanlığı Savaş Dairesinin 1996 verilerine göre solunum sistemi kanserlerinden sonra gastrointestinal sistem kanserleri ikinci sırada gelmektedir. Yine bu verilere göre mide kanseri gastrointestinal sistem kanserleri arasında birinci sırada yer almaktadır (4). Kadın/Erkek oranı 3/2 dir. 1930'lardan sonra ABD'deki mide kanseri sıklığı gerilemiş ve şimdilerde 14. sıklıktaki kanser olmuştur (2). Bu azalışın nedeni tam olarak belirlenmemiş olmakla beraber planlı sosyal sağlık hizmetleri, kanser taramalarındaki ilerlemeler, daha iyi diyet koşulları, sigara içme alışkanlığındaki azalma, vitamin C alımının artması, Helikobakter pilori ile aktif mücadeleye bağlanmıştır. ABD'deki bu azalışa rağmen yılda 20000'in üzerinde insanın mide kanseri tanısı alması ve bunların yarısından fazlasının bu hastalıktan dolayı ölmesi beklenmektedir (3). Kanserinin midedeki yerleşim bölgesi de yıllar içinde değişim göstermiş olup daha üst mide kısımlarına doğru bir yöneliş olmuştur. Son 2 dekada özellikle 40 yaşından genç hastalarda proksimal mide kanserlerinde keskin bir artış olmuş ve oran %10'lardan %30'lara ulaşmıştır. Bunun nedeni üst bölge ve alt bölge mide kanserlerinin risk faktörleri arasındaki farklılıklar olabilir. ABD'deki mide kanserlerindeki bu azalışa rağmen 5 yıllık yaşam süresi hala %10-20'ler civarındadır. Adenokanser mide kanserlerinin %95'lik oranla en sık rastlanan kanser tipi durumundadır (1).

Toplumda önemli bir sağlık problemi olan mide kanserlerinin cerrahi tedavisinde Japonlar rolü yadsınamaz erken tanı ve tedavi yöntemleri ile önemli başarılar elde etmiştir. Tarama programlarının aktif kullanımı ile Japonya' da mide kanserinin önemli bir kısmı erken evrede tespit edilmekte, iyi bir radikal lenf nodu örnekleme ile 5 yıllık yaşam süresi %90'lara çıkmaktadır. Japonya'da yapılan çalışmalarda radikal lenfadenektominin mortalite ve morbiditeyi önemli derecede azalttığı saptanmış ancak Batı kaynaklı çalışmalarda bu gösterilememiştir (4,6).

Ülkemizde mide kanseri ancak ileri evrelerde tanınmakta olduğundan bu evrelerde mide kanseri ile aktif mücadele edilememektedir. Tutulan lenf bezi sayısı ve tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi en önemli prognostik faktörlerdir. Bu çalışmada amacımızda biri Sağlık Bakanlığına, biri İstanbul Üniversitesine bağlı ülkemizin iki referans hastanesi olan; İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Hastanesi'nde Şef, Şef yardımcısı ve profesör, doçent kadrolarında yer alan deneyimli cerrahlar ile cerrahi deneyimi nispeten daha az olan uzman, başasistan kadrolarında yer alan cerrahların yaptığı mide kanseri ameliyatlarını ve lenf nodu disseksiyon genişliğinin hasta yaşam süresi üzerine etkisini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER:

TARİHÇE:

Mide kanseri insanoğlunun eski çağlardan beridir yakalandığı bir hastalıktır. Eski zamanlardan beri problem olmaya devam eden bu hastalık iyi dokümente edilmiştir.

İlk olası mide kanseri olgusuna M.Ö.1660 yıllarında yazılan Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır. Hem Hipokrat hem de Galen mide kanseri ile ilgilenmiştir. Mide kanseri tanımına uyan bazı bulgular 11. yüzyılda İbni Sina tarafından İbni Sina Tıp Ansiklopedisine geçirilmiş ve mide kanserinin semptom ve bulgularının erken ve doğru tanınması gerektiğine değinilmiştir (7).

19. yüzyılda Aussent, Chardel, Otto ve Laennec gibi bilim adamları mide kanserinin birçok tanımlamasını yapmışlardır. 1810'da Merrem pilorektominin faydasını göstermiştir (7,9).

1830'lu yıllarda Dr.Cruveillhier midenin selim ve habis ülserlerinin tanımını yapmıştır (10).

1839'da Bayle 'maladies cancreuses'adlı yayınında mide kanserinin klinik tablosunu tarif etmiştir.

1879'da Fransız cerrah Jules Emile Pean mide kanserine ilk mide rezeksiyonunu yapmış ancak hasta anastomoz kaçağından ölmüştür (11).

22 Ocak 1881'de Viyana Üniversitesi profesörü olan Theodor Billroth ilk başarılı mide rezeksiyonunu yaptı. Yapılan ameliyat parsiyel gastrektomi ve gastroduodenostomi idi. Daha sonra 1885 'te Billroth parsiyel gastrektomilerine gastrojejunostomilerini de ekledi. Böylece literatürde Billroth I ve Billroth II ameliyatları yerlerini almış oldu (12).

1897'de Schlatter ilk başarılı total gastrektomiyi gerçekleştirdi.

1908'de Macar cerrah Hülthl stapler aletini geliştirdi.

1926'da Borrman mide kanserinin ilk kez makroskobik sınıflamasını yaptı (13).

Ülkemizde ise 1925 yılında M. Kemal Öke pilor tümörü için gastrektomi olgusunu yayınladı (14).

1930, 1937, 1941, 1951 yıllarında sırası ile Dr.Bahattin Toker, Dr.Cafer Kankat, Dr.Kazım İ.Gürkan, Dr.Bedii Gorbon mide cerrahisinde ülkemize yeni açılımlarda bulundular (15, 16, 17, 18).

1950'li yıllarda Sovyetler Birliği'nde stapler cihazı geliştirildi.

1951 yılında Allen mide kanseri nükslerinin çoğunun piyesin kalan kısmında arta kalan bakiye doku tarafından geliştiğini tespit etti ve üst sınırın histopatolojik olarak incelenmesi gerektiği sonucuna vardı (19).

1967 yılında Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği(UICC) tarafından TNM sınıflaması kabul edildi.

20.yy'ın son 2 dekadında teknolojinin gelişmesi ile birlikte yeni uygulamalar devreye sokulmuştur.

1984 yılında Japon gastroenterolog Tada T1N0 mide kanserine ilk endoskopik mukozal rezeksiyonu uyguladı (20).

Milenyuma mide kanserlerinin cerrahi tedavisinde laparoskopik işlemler damgasını vurmuştur. Çalışmamızın ileri dönemlerinde vurgulayacağımız mide 'wedge' rezeksiyonu erken evre mide kanserlerinde yeni bir metod olmuştur. İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde laparoskopik işlemler kaçınılmaz görünmektedir. Robotik cerrahinin son noktası konumunda olan Da Vinci laparoskopisi ile insan kolunun tüm manevralarını aynı mükemmellikte yapabilecek duruma gelinmiştir.

1993 yılında Abercrombie ve arkadaşları laparoskopik olarak kanayan bir mide kanseri olgusuna rezeksiyon uyguladılar (21).

1994 yılında Asencio- Arana laparoskopik yolla mide küçük kurvaturdaki bir tümöre evreleme yoluna gittiler (22).

1994 yılında Japon cerrahlar Kitano S, Iso Y, Moriyama M laparoskopik Billroth I operasyonunu gerçekleştirdi (23). 1995 yılında Yamashita Y, Kurohiji T, Kakagawa T laparoskopik olarak erken evre mide kanseri rezeksiyonunu yaptılar (24).

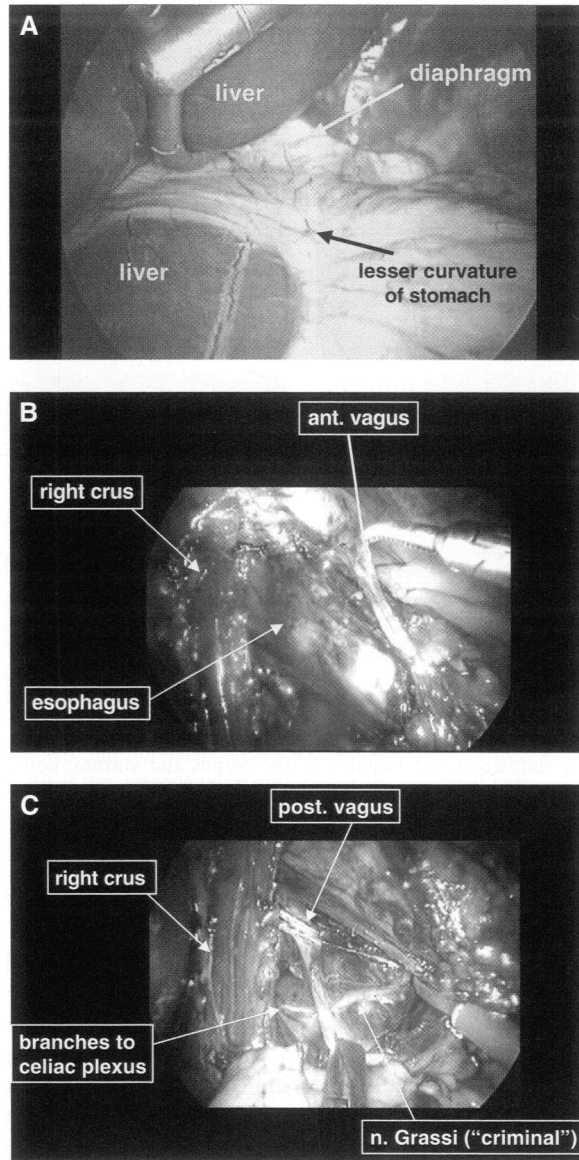
MİDENİN ANATOMİ ve FİZYOLOJİSİ:

İçorganlar arasında mide anatomistler, fizikçiler, tarihçiler arasında ilk tanımlanan, kimyacılar ve fizyologlar arasında fonksiyonel olarak ilk çalışılan organdır (25,27). Eski Mısırlılar midenin dış anatomik tanımını yapmış ve kabir törenlerinde mideye ‘çakal’ figürü ile tasvir eden tanrı Taumutef’in koruduğu bir kap olarak inanmışlar ve korumuşlardır. Hippokrat sindirimi ‘pepsis’olarak tanımlamış ve mideyi gıdalar için ‘yemeğin ateşi’ olarak tasvir etmiştir.

1547’de Vesalius De Humani Corporis Fabrica isimli eserinde insan midesi ve barsaklarına ilk bilimsel tanımlamayı yaptı(141). 1648’de J.B. van Helmont hayvanlar üstünde yaptığı çalışmalardan sindirimde bir takım asitlerin rol oynayabileceği kanaatine vardı (26). 1780’lerde Lazzaro Spallanzani ‘Dissertationi de Fisica Animale e Vegetale’sinde erimenin kimyasal fazını ‘fermentasyon’, mekanik fazını ‘tritürasyon’ olarak adlandırdı. Spallanzani denek olarak kendini de kullanarak yiyecek içeren delikli metal tüpleri yuttu. Sindirimden sonra tüplerin boş olduğunu saptayınca sindirimin asidik yolla olabileceği kanaatine vardı (27,28). 1823’te üç bilim adamı Prout, Tiedeman, Gmelin midenin asidinin ‘Hidroklorik Asit’ olduğunu keşfetti (28). 1883 yılında Amerikalı ordu cerrahı Baumont asit ile birlikte ek bir maddenin daha sindirimde rol oynadığını saptadı ve böylece ‘pepsin’ bulundu. Ayrıca midenin bu güçlü salgı maddelerine karşı bir savunma mekanizması olduğunu da vurguladı (29). Fizyolojik prensipler ancak 1960’larda Charles Code (30) ve Harace Davenport (31) tarafından ortaya konabildi.

A)DIŞ GÖRÜNÜM:

Topografik olarak midenin 5 bölgesi vardır: 1) Kardia, 2) Fundus, 3) Korpus, 4) Antrum, 5) Pilor. Fundus ve korpus asit salan bezleri içerirken antrum alkali salgı yapan bezleri, gastrin salan G hücrelerini, endokrin hücreleri barındırır. Laparoskop ile bakılınca Gastroözofageal bileşke fundusun yuvarlak yüzeyi ile düz özofagus arasındaki keskin açılı bölüm olarak izlenir.(Şekil 1). Pilorun gözle görülen anlamlı bir dış görüntüsü olmamakla birlikte elle palpe edilen kaslı bir çember olarak hissedilir. Dışardan bakılınca asit salan mide kısmı ile diğer bölümler 'incisura angularis' ile ayırt edilir.



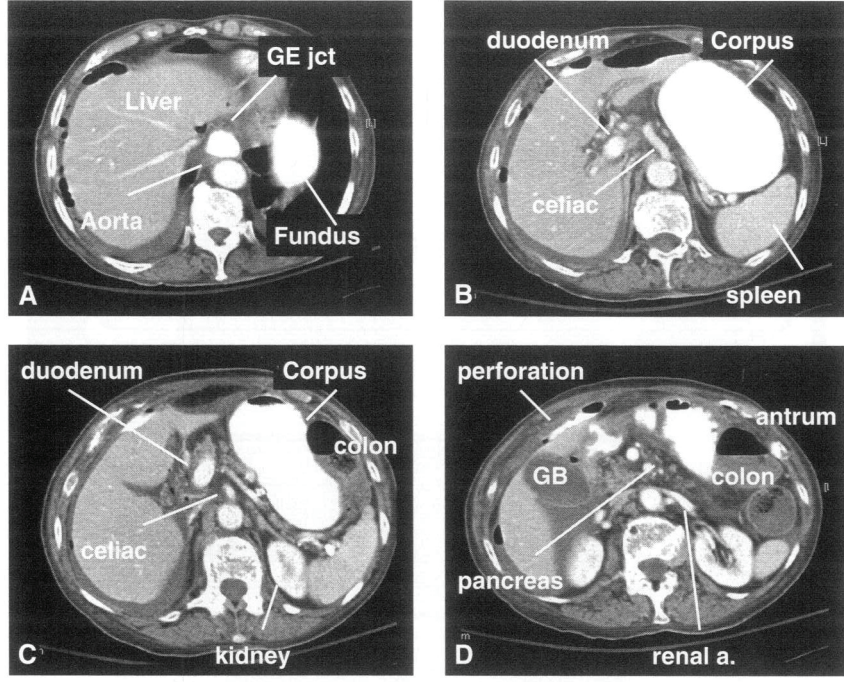
Şekil 1-Midenin laparoskopik görüntüsü. A) Ön yüz, B) GE Bileşke, sağ krura ve ön vagus, C) Arka özofagus (102).

Endoskopik olarak bakıldığında GE bileşke özofagusun düzgün ve açık pembe epiteli ile midenin pembe pilili epiteli arasındaki geçiş bölgesi olarak izlenir. Asit salan korpus kısmı ile asit olmayan salgı yapan antrum kısmı arasındaki sınırdan rahatlıkla ayırt edilebilir. Antral rugalar organın uzun aksına paralel iken korpustaki rugalar oblik seyir gösterir. Pilon ise rahatlıkla bir kassı çember olarak izlenir.

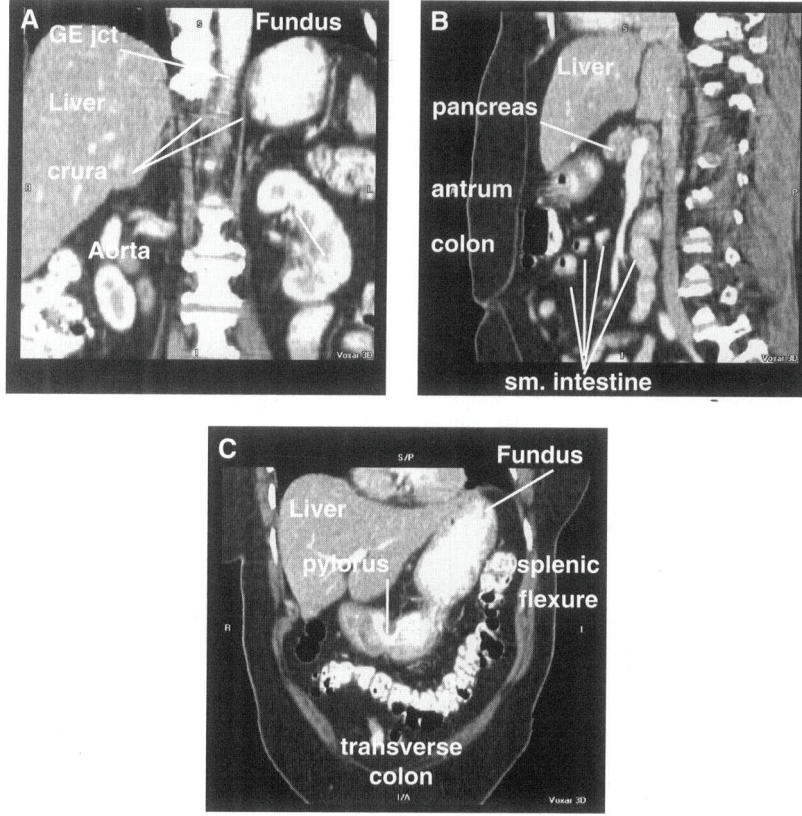
Yaşlılıkla birlikte asit olmayan salgı yapan antrum sınırı yukarılara doğru kayabilir. Böylece midenin asit salgı yapan kısmı %30'lara kadar gerileyebilir. Böylece midenin asit salma yeteneği azalır. Okzintik mukozanın kaybı kronik gastrit sonucu gelişebilir (32,34). Gastrin salan mukozanın artışı midenin koruyucu epitelinin azalmasına ve böylece ülserler oluşumuna neden olabilir (35).

B)ANATOMİK KOMŞULUKLAR:

GE bileşke düzeyinde midenin komşuluğu diafram ve krusları ile dir. Lateraldeki kardiak çentik açılmadan diaframın sol krusu gösterilemez. Fundus ve üst korpus düzeyinde dalak lateralde, KC sol lob lateral segment de ön ve medialde yer alır. Arkada ise abdominal aorta yer alır (şekil 2,3).



Şekil 2-Midenin BT görüntüsü. A) Kardia ve fundusun komşulukları, B)Üst korpusun komşulukları, C) Splenik arter düzeyinde korpusun komşulukları, D) Antrum ve pilorun komşulukları (102).



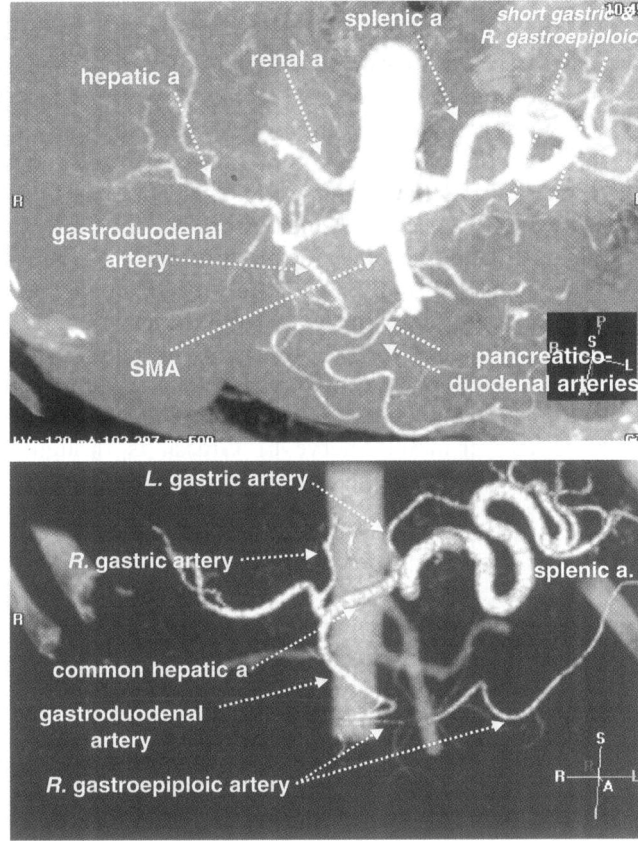
Şekil 3-Midenin komşuluklarının koronal ve sagittal planda görüntüsü (102).

Cerrahi disseksiyonda GE bileşke gösterilecekse sol lateral segmenti asan triangular ligamanın açılması gerekebilir. İncisura, corpus ve antrum komşuluğunu belirler. Bu seviyede aorta pankreasın arkasına geçmiştir. Transvers kolon aşağıda ve splenik fleksura lateralde kalır. Safra kesesinin fundusu pilorun ve bulbusun önündedir. Koledok bulbusun arkasında uzanır. Büyük omentum midenin büyük kurvaturuna asılı durumdadır ve avasküler yapışıklıklar gösterir. Küçük omentum ise küçük kurvatur ile falsiform ligaman arasında uzanım gösterir.

B)MİDENİN ARTERİYEL KANLANMASI:

Mide arterleriyel kanlanmasını 5 ana kaynaktan alır (şekil 4): 1) Sol Gastrik Arter; trunkus çöliakusun bir dalı olup küçük kurvaturun üst kısmını kanlandırır, 2) Sağ Gastrik Arter; ana hepatik arterin dalı olup küçük kurvaturun kaudal kısmını besler, 3) Sağ Gastroepiploik Arter; gastroduodenal arterin dalı olup antrum ve alt gövdeyi besler, 4) Sol

Gastroepiploik Arter; splenik arterin dalı olup üst gövdeyi besler, 5) Kısa Gastrik Arterler; splenik arterin dalları olup midenin fundusunu kanlandırır.



Şekil 4-Mide kanlanmasının MR Angiyografi görüntüleri (102)

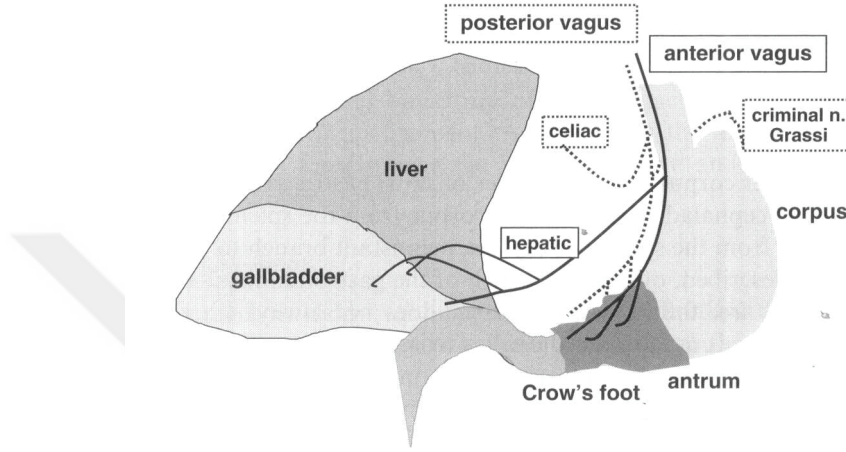
C)MİDENİN VENLERİ:

Midenin venleri genellikle arterlerine eşlik eder. 1) Sol Gastrik Ven; genellikle portal vene, bazen superior mezenterik vene dökülür, 2)Sağ Gastrik Ven; genellikle portal vene, bazen mezenterik vene dökülür, 3)Sağ Gastroepiploik Ven; genelde superiyor mezenterik vene dökülür, 4)Sol Gastroepiploik Ven ve 5)Kısa Gastrik Venler; splenik vene dökülürler.

D)MİDENİN SİNİRLERİ:

Vagus sinirleri özofagusun lateralinden aşağıya inerek diafram seviyesinde sol (ön) ve sağ(arka)vagal kökleri yapar (şekil 5). Diafram seviyesinde ön vagus 1-2 dala ayrılarak özofagusun muskuler tabakasına yapışır (şekil 5) (36). GE bileşke düzeyinde küçük dallar

halinde küçük kurvatur kenarı boyunca ilerleyerek en sonunda Laterjet dallarını (Kaz Ayağı) oluşturmak üzere sonlanır. Bu sonlanmadan önce KC ve safra yollarına dal verir. Diafram seviyesinde arka vagus genelde tek dal halindedir. Çöliak dalı veren arka vagus keskin bir dönüş ile kardiya Grassi'nin kriminal siniri denen bir dal verir ve oradan küçük kurvatur boyunca ilerleyerek en son arka Laterjet dalları oluşturarak sonlanır. Ülser cerrahisinden sonra görülen nökslerden inkomplet vagotomi veya kesilmemiş Grassi siniri sorumludur.



Şekil 5-Vagus sinirlerinin şematik görüntüleri (102).

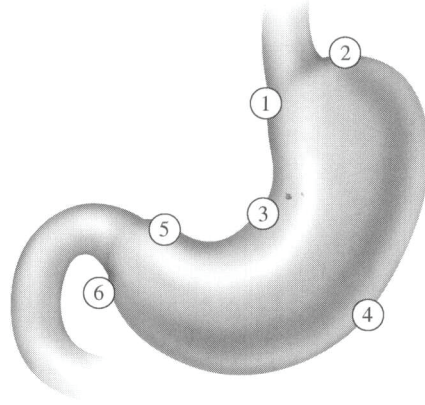
E)MİDENİN LENFATİK DOLAŞIMI:

Mide lenfatikleri arteriyel akımı yakından izler(şekil 6,7) (37). Sol gastrik lenf nodu grubu (10-20 adet) küçük kurvaturun arka üst kısmında sol gastrik arter düzeyinde yerleşiktir. Suprapilorik grup küçük kurvaturun en alt kısmında sağ gastrik arter düzeyinde (3-6 adet) yerleşiktir. Pankreatikosplenik grup (3-5 adet) fundus ve üst gövdenin lenfatığını alır.6-12 adet lenf nodu infrapilorik düzeyde gastroduodenal ve sağ gastroepiploik arter düzeyinde yerleşik olup pilorun lenfatığını alır. Bu gruplar arasında yoğun yan bağlantılar bulunur.

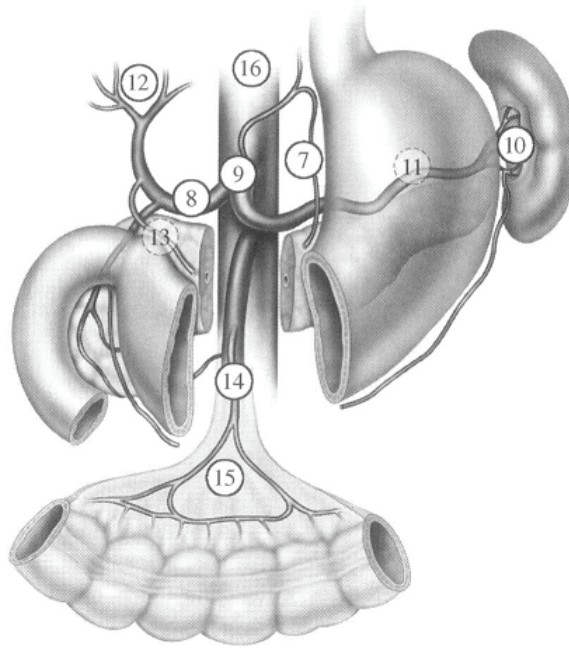
Gastrik kanserin evrelemesinde Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu (JRSGC) 16 nodal istasyon belirlemiştir. Bu istasyonlar Tablo1 de sergilenmiş olup lokal (R1), regional (R2) ve uzak regional (R3) yayılım grupları olarak da sınıflandırılmıştır (37).

İSTASYON	BÖLGE	ANTRUM	CORPUS/FUNDUS
1	Sağ cardia	R2	R1
2	Sol cardia	R2	R1
3	Küçük kurvatur	R1	R2
4	Büyük kurvatur	R1	R2
5	Suprapiloric	R1	R2
6	İnfrapiloric	R1	R2
7	Sol gastrik arter	R1	R1
8	Common hepatic	R2	R2
9	Çöliak aks	R3	R3
10	Splenik hilus	R3	R1
11	Splenik arter	R3	R1
12	Hepatuoduodenal lig.	R2	R1
13	Pankreas başı	R2	R2
14	SMA kökü	R3	R3
15	Orta kolik arter	R3	R3
16	Paraaortik	R3	R3

Tablo 1-Japon Mide Kanseri Araştırma Grubuna göre mide kanserinin lenf nodu istasyonları
(102)



Şekil 6-Perigastrik lenf nodu istasyonları: 1) Sağ Parakardiyal, 2) Sol Parakardiyal, 3) Küçük kurvatur, 4) Büyük Kurvatur, 5) Suprapilorik, 6) İnfrapilorik lenf nodu istasyonları (103).



Şekil 7-Ekstragastrik lenf nodu istasyonları: 7) Gastrika sinistra, 8) Ana hepatik, 9) Trunkus çöliakus, 10) Splenik hilus, 11) Splenik arter, 12)Hepatik Propriya, 13) Retropenkreatik, 14)Mesenterik kök, 15) Orta kolik, 16) Paraaortik lenf nodu istasyonları (103).

F)FONKSİYONEL ANATOMİ ve FİZYOLOJİ:

a)Gastrik Mukoza:

Fonksiyonel olarak gastrik mukoza asit üreten ve üretmeyen bölgeler olarak ikiye ayrılır. Asit ve pepsinojen üreten mukoza korpus ve fundusta yer alır. Mukozanın asit üreten birimi mide bezleri olup, gastrik bezin bazal kısmında pepsinojen üreten şef hücreler, orta kısmında HCl üreten pariyetal hücreler bulunur.Yüzeyde bu hücreler yerlerini tamamen mukus salan epitele bırakırlar.Parietal hücreler arasında yer yer yerleşmiş enterokromaffin hücreler bulunur(ECL). Bu hücreler histidin dekarboksilaz yoluyla histamin üretiminde rol oynar (38,39).

b)Asit Salınımının Nöroendokrin Kontrolü:

Gastrik asit salınımı 3 yoldan ilerler(40): 1) Vagal uyarı yoluyla salınan asetilkolin, 2) ECL hücrelerince salınan histamin, 3) Antrumdan salınan gastrin. Antral mukozanın anahtar hücrelerini gastrin salan G hücreleri, somatostatin salan D hücreleri oluşturur. Yakın zamanda gastrik asiditenin artışı ile somatostatin salgısının arttığı ve bu hormon üzerinden gastrin salgısının azaltıldığı tespit edilmiştir. Gastrinin salgı gücü ECL hücrelerince salınan histaminin situmulasyonu ile doğru orantılıdır (41,42).

3 adet endojen inhibitör nörohumoral etken vardır:1) Somatostatin, 2) EGF, TGf α , 3) PGI, PGE. Somatostatin gastrin ve histamin salınımını inhibe eder. EGF ve TGf α pariyetal hücrelerdeki tirozin kinaz enzimi üzerinden inhibisyon etkilerini gösterirler(38). PGE₂ ise histamin salınımını inhibe ederek etkisini gösterir (43,44).

c)Alkali Salgının Kontrolü:

Asit salınımının aksine bu mekanizma daha basittir. Korpus ve fundus seviyesinde bulunan bezlerin salgıladığı HCO₃ ve mukus salgısı 'mukozal bariyer' olarak isimlendirilir.

d)Gastrik Sindirim ve Emilim:

Lümen içindeki HCl sayesinde aktive olan pepsinojen katı ve sıvı gıdaların kimus halini almasını sağlar. Sonuçta proteinler daha basit yapıtaşları olan peptidlere ayrışır. Parietal hücrelerin bazıları 'İntrinzik Faktör' salgılar. Bu esansiyel bir kofaktör olup Vit B12

emiliminde rol alır. Mide asidi bazı elementlerin de emilimini inhibe eder ki bunlar; Ca⁺⁺ ve Fe⁺⁺⁺ tür.

e)Mide Motilitesi:

Midenin muskuler tabakasının 3 katmanı vardır; 1) Dış oblik tabaka, 2) Orta longitudinal tabaka, 3) İç sirküler tabaka. Sıvı ve katı gıdaların özofagusa girişi ile fundus genişler ki bu olaya 'reseptif relaksasyon' denir. Gıdalar fundusa girdikten sonra mide gövdesi genişler ki buna da 'adaptif relaksasyon' denir (45,46). Bu olay pilorda katılar sindirilirken sıvıların bekletilmesine neden olur. Büyük kurvaturun üst bölgesinde 'pacemaker' görevi alan elektriksel uyarı potansiyeline sahip mide motilitesini sağladığı düşünülen hücreler yer alır. Bu 'pacemaker' hücrelerin aktivitesi ile fundus ve korpus gıdayı antruma doğru iter. Hareket dalgaları arttıkça pilordan gıdaların geçişi başlar.

f)Doyunluk:

Bariatrik cerrahinin hız kazanması ile birlikte midenin doyma mekanizmasına üzerine etkinliği araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Burada 'Ghrelin' isimli hormonun etkisinden söz edilmektedir. Ghrelin gastrik mukoza tarafından portal kan akımına salınan ve buradan ana kan akımına geçtikten sonra hipotalamusun doyma merkezi üzerinden etkisini gösteren bir hormondur. Bariatrik cerrahi ile oluşturulan mide küçültücü işlemler sonucu kalan mide kısmını aşırı gerilimi ile ghrelin salınımı artmakta ve hasta doyma hissini duymaktadır (47).

g)Yemeğin Gastrik Fonksiyon Üzerine Etkileri:

Katı ve sıvı gıdaların mideye girmesi ile sindirim başlar. Yemek aralarında gastrik asit salınımı 4 mEq/saat olup minimal düzeyde tutulur. Yemeğin kokusu ve görüntüsü algılanınca

'Pavlovian yanıtı' denen sefalik yanıt ile mide asit salgısı artar (49). Ek olarak Gastrin Releasing Peptid salınımı ile gastrin salınımı artar ve mide sindirime hazır hale getirilir. Asit salınımının %15 lik kısmı bu sefalik fazda gerçekleşir (40). Asit sekresyonuna ek olarak sefalik fazda devreye giren vagal uyarı gastrik fundusun gevşemesine neden olarak mideyi sindirime hazır hale getirir (45). Yemek öncesi asit salınımı kolinerjik uyarı altında iken,

reseptif relaksasyon sürecinde kolinerjik olmayan ‘Kalsitonin Gene Related Peptid’ (CGRP) ve NO etkisi altındadır (46). Yemek esnasında artan mide içi basıncı dolayısıyla somatostatin salınımı baskılanır ve böylece gastrin salınımı artar. Gastrik fazda salınan asit miktarı %75 lik kısmı oluşturmaktadır. Normal kişilerin yemeğe salgı yanıtı 90-100mEq/saat’ tir.

Vagotomi sırasında yaratılan hasar pilorun bariyer fonksiyonunu ortadan kaldırır. Böylece;1) Sıvıların hızlı geçişi gerçekleşir ki bunun sebebi reseptif ve adaptif relaksasyonun ortadan kalkmasıdır. Sonuçta midede gereğinden fazla gaz birikir (50,51) 2) Hiperosmolar şimik gıdanın hızlı şekilde barsağa geçişi ile erken ve geç dumping yanıtları ortaya çıkar (50,52) 3) Safra geri kaçıışı ve bakteriyel aşırı çoğalma sonucu gastrik lümen asidik özelliğini kaybeder ve muhtemel malign dönüşüm başlar (53,54).

h)Gastrik Asit Sekresyonu ve Gastrik Mukozal Bariyer:

Mide epiteli hayat süresince asidik pH’ı otosindirir olmadan sağlama yeteneğindedir. HCl ile birlikte midenin kendisini safra suyu, pankreas salgıları, pepsin, NSAİİ ve alkole karşı da koruması gerekir. Tarihsel olarak asit peptik hastalığın tedavisi hep asit salgısını baskılamak üzerinden olmuştur. 1970’lerde mide asit salgısının fizyolojisi anlaşıldıkça antisekresyonel tedaviler de devreye girmiştir. En sonunda H.pilori’nin Kronik Gastrit Tip B de etken organizma olarak saptanması yeni tedavi seçeneklerinin doğmasına neden olmuştur. Asit peptik hastalığın oluşması midenin zararlı etkenler ile savunma mekanizmaları arasındaki dengesinin bozulmasına bağlanmaktadır.

Şef hücreler pepsinojen salgılar ki bu da pepsinin öncülüdür. Paryetal hücreler ise HCl salgılar (Tablo2). Pekçok nöral ve hormonal mekanizma mide salgısı üzerine etki gösterir. Mide korpus ve fundusunda bulunan oksintik bezler müköz hücreler, paryetal hücreler, şef hücreler, ECL hücreleri ve D hücrelerini barındırır. Somatostatin primer inhibitör rol oynar. Müköz hücreler, G hücreleri, şef hücreler, D hücreleri antrum ve pilorik bezlerin de yapısında bulunur (25,26).

Bez	Hücreler	Salgı
OKSİNTİK BEZ	Şef Hücre	Pepsinojen
	Parietal Hücre	HCl
	D Hücreler	Somatostatin
	Müköz Epitelial Hücreler	Mukus+HCO ₃
	ECL Hücreler	Histamin
PİLORİK BEZ	Şef Hücreler	Pepsinojen
	D Hücreler	Somatostatin
	Müköz Epitelial Hücreler	Mukus+HCO ₃
	G Hücreler	Gastrin

Tablo 2-Gastrik mukozal hücreler ve salgıları (112).

Gastrik asit sekresyonu yemeğin sindirimin değişik fazlarında bulunması ile olur. Sefalik fazda aktive olan vagal uyarılar sonucu asetilkolin salınır. Gastrik fazda mideye gıdanın girmesi ile gastrin salınır. İntestinal fazda ise intestinal gerilme ile aminoasitler, karbohidratlar, yağlar sayesinde asit salgısı uyarılır.

Parietal hücrelerden HCl salınımı Asetilkolin(M3 reseptörleri),Gastrin ve Histamin(H2 reseptörleri) sayesinde olur. Gastrin ve asetilkolin fosfoinozidid-Ca⁺⁺ kaskadını, histamin ise cAMP kaskadını kullanır. Sonuçta oluşan ATP lüminal H/K ATP'az pompasını aktifler.

Asetilkolin ve histaminin etkisi ile şef (peptik) hücreler pepsinojen salar. Asidik mide içeriği ile karşılaşınca pepsinojen direkt pepsin haline dönüşür.

H.pilorinin keşfi asit peptik hastalığının yanında diğer bazı mide hastalıklarını da gözden geçirmemizi sağlamıştır. H. pilori mide içi ortamına adapte olmuş bir mikroorganizma olup gastrik mukoza ve epitelyum bileşkesinde hayatını sürdürür.

H.pilori patojenitesini 2 yoldan gösterir:1) Saldığı toksinler, 2) Konakçı savunma mekanizmalarını yıkarak. Bir sitotoksin olan Vac A toksini ürenin epitelden geçişini ve epitele zarar vermesini sağlar. Vac A toksinin salınımından sorumlu olan gen CagA olup bu

genin ekspresyonunun fazla olduğu bakteri alt türlerinin daha çok premalign duruma ve ülsere neden olduğu saptanmıştır.

Gastrik ve duodenal defans mekanizmaları mukozanın hasarını engeller. Bu defans mekanizmaları 3 'e ayrılır:1) Preepitelial, 2)Epitelial, 3)Postepitelial. Preepitelial savunma mekanizmasının asıl sorumlusu mukus salgısı olup 7 lik pH değeri ile lümeni asit salgısına karşı korur. Epitelial savunma mekanizmalarını epitelyum hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar oluşturur. Postepitelial savunma mekanizmasını ise mide duvarının kanlanması sağlamaktadır (29).

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve PATOLOJİ:

Son yıllardaki moleküler analizlerin gelişmesi sonucu insan sindirim sistemi kanserlerinin gelişiminde pek çok gen bozukluğunun rol oynadığı ve bunlara DNA tamir genleri, onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki birtakım bozuklukların eşlik ettiği gösterilmiştir (52). Mide kanserinin karsinogenezisi bir miktar açığa kavuşmuşsa da tamamen anlaşılmiş olmaktan uzaktır. Bundan önemlisi elde edilen verilerin henüz yeni tedavi stratejileri gelişmesine katkısı olmamıştır

1)GENETİK İNSTABİLİTE:

Genetik instabilite insan kanserlerinin özelliklerinden biridir (53). Mesela MSH2 ve MLH1 gen mutasyonları herediter nonpolipozis koli kanserlerden sorumludur. Diffüz tip kanserlerin %64'ünde intestinal tip kanserlerin %17'sinde mikrosatellit odaklarında replikasyon hataları tespit edilmiştir (54). Genç popülasyondaki metaplazik olmayan mide mukozasından gelişen diffüz tip mide kanserinde genetik instabilitenin rolü olduğu düşünülmektedir (55). Bundan da önemlisi replikasyon hatalarının pek çok odaklı olmasıdır. DNA 'mismatch' genlerindeki genetik istikrarsızlığın mutasyonların ana kaynağı olduğu görülmektedir. Mide karsinogenezisinde bazı ek moleküler değişimler de olabilmektedir.p53 ve c-met genlerindeki değişiklikler,CD44 ve telomeraz aktivitesindeki kusurlar hem intestinal hem diffüz tip mide kanserinde tespit edilmiştir (56,57). Lenf nodu metastazlarına Cyclin E gen değişimlerinin neden olduğu düşünülmektedir. Bu değişimlere ek olarak intestinal tip mide kanserinde APT gen ve k-ras mutasyonları izlenmiştir (58). İntestinal tip kanserin ilerleyişini durduran 2 tip mutasyon da izlenmiştir. Bunlar 1q ve DCC genleri üzerinden

olabilmektedir (59). bcl-2 genleri aşırı basımı gözlenen intestinal tip kanser hücrelerinde apoptoz oranı diffüz tip kanser hücrelerine göre daha çöktür (58). Diffüz tip kanserin erken evrelerinde Kaderin ve Katenin'lerde mutasyonlar izlenir (60). Diffüz tip ve skiröz kanser tiplerinde k-sam geni amplifikasyonu izlenir.


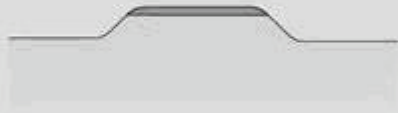




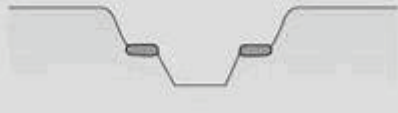
2)PATOLOJİ:

Midenin ana kanser tipi adenokanserdir ki bu kanser midenin herhangi bir bölümünden gelişebilir. Mide adenokanserlerinin %30' u üst, %39'u orta, %26' ı alt 1/3 lük kısımda, %5'i tüm midede izlenir (61). Mide adenokanserleri 2 bölümde incelenebilir: 1) Erken evre mide kanseri, 2) İleri evre mide kanseri. Japonya'da mide adenokanserlerinin %40' ı erken evrede iken Avrupa ve Amerika'da bu oran %15'i geçmemektedir.

a)Erken Evre Mide Kanserinin (EMK) Makroskopisi:

Lenf tutulumuna bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlı mide kanserleri erken evre mide kanserleri olarak bilinir. 3 ana tipi vardır (Şekil 8).

ERKEN EVRE MİDE KANSERİNDE SINIFLAMA

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

Şekil 8-Erken evre mide kanserinde sınıflama (112)

* 1)Protrüze lezyonlar: Bunlar polipoid yapılardır

2)Yüzeyel lezyonlar(superficial): 3'e ayrılır;

* Yüksek yüzeyel(superficial elevated)

Düz yüzeyel(superficial flat)

*Çökük yüzeyel (superficial depressed)

3)Gömük lezyonlar: (excavated)

Başına * konan EMK tiplerinde kısıtlı cerrahi uygulanabilmektedir.

b)İleri Evre Mide Kanserinin Makroskopisi:

1928’de Borrman tarafından yapılmıştır. 4 tipten söz edilir (62):

- Polipoid
- Ülsere-sınırları belirgin
- Ülsere-sınırları belirsiz
- Diffüz(yaygın) tip

Inokuchi ve arkadaşları bu tümör alt sınıfları için 5 yıllık yaşam oranlarını sırası ile: %45, %45, %20, %6 olarak bildirmişlerdir (63).

c)Mikroskopik Sınıflama:

Herhangi bir tedavi işlemine geçmeden önce tümörün histolojik tipinin belirlenmesi gerekir. Genelde çoklu biyopsiler (8-10) alınması yeterlidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) mide adenokanserlerinde 2 tip mikroskopik sınıflamayı kabul etmiştir (64).

1)GELENEKSEL SINIFLAMA: Mide kanserinin çoğu adenokanserdir. Bunlar glandüler epitelden gelişen tubuler, asiner, papiller yapılar içeren tümörlerdir. Bu tümörler barsak veya mide epiteline benzeyebilen hücrelerden oluşur. Değişik histolojik tipler Tablo 3’ te gösterilmektedir.

SIK TÜMÖRLER	NADİR TÜMÖRLER
Tubuler Adenokarsinom	Sküamöz Hücreli Kanser
Papiller Adenokarsinom	Küçük Hücreli Kanser
Müsinöz Adenokarsinom	İndifferansiye Kanser
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	Koryokarsinom
Adenosküamöz Karsinom	Embriyonal Karsinom
	Hepatoid Adenokarsinom
	Paryetal Bez Karsinom
	Lenfoepiteliom-benzeri Karsinoma

Tablo 3- Dünya Sağlık Örgütü’nün Mide kanseri için histolojik tümör tipleri (114).

Grade: Bir tümörün agresifliğini belirlemede kullanılan en önemli parametrelerden biridir. 4 adet olası differansiasyon derecesi saptanmıştır. WHO'ya göre mide kanserleri G1-3 arasında değerlendirilir. Taşlı yüzük hücreli olanlar Grade3, indifferansiye olanlar Grade 4 kabul edilmektedir. G1 ve G2 tümörler düşük grade kabul edilirken, G3-G4 tümörler yüksek grade kabul edilir. Bir tümörün grade'ini belirleyen bazı faktörler vardır: histositolojik parametreler, ana dokuya benzerlik, farklılaşma oranı, hücresel ve çekirdeksel pleomorfizm, mitotik aktivite ve nekroz. Bunların değerlendirmesi öznel olduğundan patoloğun bu konuda tecrübeli olması son derece önemlidir.

2)LAUREN SINIFLAMASI: Bu sınıflamaya göre tümörler 2 'ye ayrılır: (67)

**İntestinal Tip:* İntestinal silendirik hücreler ve bunların etrafına yayılmış glandüler epitelden oluşur.

***Diffüz Tip:* Çoğu zaman taşlı yüzük hücrelerinden oluşur ve mide duvarını aşar. Sınırları düzensiz ve sert kitlelerdir. Rugalarda tama yakın kayıp gözlenir. Tarihsel bir söylem olan 'linitis plastica' bu gruba aittir. (Tablo4)

İNTESTİNAL	DİFFÜZ
Endemik alanlarda daha sık	Az görülen alanlarda siktir
Gastrik atrofi ile ilişkilidir	A kan grubu ile ilişkilidir
İntestinal metaplazi vardır	Kötü differansiye, Taşlı Yüzük hücreler
Erkeklerde daha siktir	Kadında daha siktir
Hematojen yolla yayılım siktir	Lenfatik yolla yayılım siktir
Yaşla birlikte sıklığı artar	Daha genç yaşta gözlenir

Tablo 4- Mide kanserinde Lauren sınıflaması (112).

d)Postoperatif Sınıflama:

Operatif rezeksiyonlardan sonra birtakım morfolojik parametreler tanımlanır. Uygun bir tanımlamada şunlar yer almalıdır:

- Tümörün büyüklüğü ve yeri
- Tümörün makroskopik ve mikroskopik görünümü
- Anatomik yayılım

-Lenf nodu metastazı varlığı

-Rezeksiyon sınırına yakınlık durumu.

Tümörün durumunu rezeksiyon materyali üzerinden değerlendiren 2 adet sınıflama vardır:1) TNM, 2)UICC(tablo 5) (65). Avrupalı ve Japon kaynakların sınıflamalarının karşılaştırılması Tablo 6 de verilmiştir.

T KATEGORİSİ	
Tis	Mukozaya sınırlıdır, bazal membranı geçmemiştir
T1a	Mukozaya sınırlıdır(L.propria'yı aşmıştır)
T1b	Tümör submukozaya invazedir
T2a	Tümör muskularis propriaya invazedir
T2b	Tümör subserozaya invazedir
T3	Komşu organ invazyonu olmadan serozaya invazedir
T4	Komşu organlara invazyon vardır
N KATEGORİSİ	
No	Nodal tutulum yoktur
N1	1-6 lenf nodu tutulmuştur
N2	7-15 lenf nodu tutulmuştur
N3	15'ten fazla lenf nodu tutulmuştur
N oranı	İnvaze lenf nodu oranının alınan lenf nodu sayısına oranıdır
M KATEGORİSİ	
Mo	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

Tablo 5-UICC'ye göre TNM sınıflaması (112).

Evre	Tümörün	S Yaygınlığı			Tümörün	Yaygınlığı		Evre
I	No	So	Po	KCo	Tis	No	Mo	0
					T1	No		1A
					T1	N1		1B
II	N1	S1	Po	KCo	T2	No	Mo	II
					T1	N2		
					T2	N1		
III	N2	S2	Po	KCo	T3	No	Mo	IIIA
					T2	N2		
					T3	N1		
IV	N3,4	S3	P(+)	KC(+)	T4	No	Mo	IIIB
					T3	N2		
					T4	N1		
					T4	N2		
					Herhangi T	Herhangi N		

Tablo 6-Japonya ve Kuzey Amerika-Avrupa'daki mide kanserinin evreleme sistemlerinin karşılaştırması(S:Seroza tutulumu, P:Periton tutulumu, KC: Karaciğer tutulumu) (S1: Şüpheli seroza tutulumu,S2:Kesin seroza tutulumu,S3:Etraf doku tutulumu) (112).

TNM sınıflaması 3 yapıdan oluşur:

1)T:Tümörün Yaygınlığı:

T1 ve pT1 (patolojik T1) lamina propriya mukoza veya submukozaya sınırlı tümörler için kullanılır. Yani bu tanım erken evre mide kanserini betimler. Mukozal ve submukozal karsinomların değişik sıklıkta lenf nodu metastazları olduğundan patolojik T1 evresi 2'ye ayrılır:

-pT1a:Tümör lamina propriyayı infiltre etmiştir.

-pT1b:Tümör submukozayı infiltre etmiştir.

Şayet tümör muskuler tabaka veya subserozayı infiltre etmişse o zaman T2 ve pT2'den söz edilir. Bu kategorideki tümörler visseral peritonu aşmadan gastrokolik ligaman, gasrohepatik ligaman, küçük ve büyük kurvaturun yağ planlarına ilerleyebilir. UICC'ye göre serozal penetrasyonun olup olmaması tümörün T2 veya T3 olmasını belirler. Aslında midenin tüm yüzeyi periton ile kaplı değildir ve bu bölgelerdeki T2 tümörler direkt T3 olarak kabul edilebilir(fundus üst arka tarafı). pT2' ninde 2 ayrı sınıfı olup prognozları farklıdır:

-pT2a:Muskularis propriyayı tutan tümörler

-pT2b:Subserozayı tutan tümörler

2)N:Lenf Nodu Metastazı Durumu:

Japon Mide Kanseri Araştırma Grubunun verilerine göre bölgesel (regionel) ve bölgesel olmayan diye lenf nodları çeşitli gruplara ayrılır (66). Bölgesel lenf nodları 2 gruba ayrılmıştır: I, II. kompartman. Bölgesel olmayan lenf nodları ise III. kompartman olarak gruplanmıştır.

1997'deki TNM sınıflamasına göre lenf nodları tutulum sayısına göre değerlendirmeye alınır:

-pN1: (1- 6 adet tutulum)

-pN2: (7- 15 adet tutulum)

-pN3: (15' ten fazla tutulum)

Japon sınıflamasına göre ise tutulum şöyle sınıflandırılır:

-(p)N1: 1-6 adet anatomik lenf nodu grubunun tutulumu

-(p)N2: 7-15 adet anatomik lenf nodu grubunun tutulumu

-(p)N3: 15' ten fazla anatomik lenf nodu grubunun tutulumu

pNo değerlendirmesinin yapılabilmesi için en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiği söylenmektedir.

3)M:Metastaz Durumu:

Uzak metastazın olmadığı durumda M0, olduğu durumda M1 den bahsedilir.

4)R:Bakiye (rezidüel) Doku Durumu:

Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda prognozun en önemli belirleyicilerinden biri bakiye doku kalıp kalmamasıdır. R sınıflamasına göre

-R0: Gözlenebilen bakiye doku kalmaması

-R1: Sadece mikroskopik olarak gözlenebilen doku kalması

-R2: Makroskopik olarak gözlenebilen doku kalması

ETYOLOJİ:

Birtakım mukozal bozukluklar artmış mide kanseri ile ilişkilidir. Bunlar arasında kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, gastrik displazi ve gastrik polipler yer alır. Bunlardan başka hipogamaglobulinemi, diyet faktörleri, H. pilori infeksiyonu, geçirilmiş mide cerrahisi, genetik ve çevresel faktörler de artmış mide kanseri sıklığı ile ilişkilidir.

Mide kanserinde patoloji, moleküler patoloji ve etyolojiyi anlamak açısından sınıflandırmanın tipi iyi bilinmelidir. 1965 yılında Lauren 2 histolojik tip açıkladı (67).

1)İntestinal tip(iyi differansiye)

2)Diffüz tip(kötü differansiye)

İntestinal tip gastrik atrofi ve intestinal metaplazi alanlarından gelişir. Erkeklerde ve yaşlılarda daha sık gözlenir. H.pilori ile ilişkilidir ve mide kanserinin daha yaygın olduğu coğrafyada asıl görülen tiptir.

Diffüz tip ise daha çok kadınlarda ve genç popülasyonda gözlenir. Ailesel yatkınlığın gözlenmesi genetik ilişkinin önemini göstermektedir. Bu tipin peritona daha çok metastaz yapma eğilimi olduğu saptanmıştır.

a)Kronik Atrofik Gastrit: Kronik atrofik gastriti olan insanlarda mide kanseri oluşma riski 2-3 kat artmıştır ve daha çok intestinal tip hakimdir(68). Atrofik gastritin 2 tipi vardır:

1)Otoimmün, Tip A Gastrit: Daha çok fundus ve gövdeyi tutar. Pernisyöz anemi ve antiparyetal antikörlerle ilişkilidir. Pernisyöz anemililerde kanser riski 6-8 kat artar. Risk genç popülasyonda daha yüksektir.

2)Çevresel, Tip B Gastrit: H.pilorinin mukoza hasarı, toksik ve diyetsel faktörler ve kronik safra reflüsüne bağlanmaktadır. Tip B gastriti olanların %10'unda 10-20 yıl içinde mide kanseri gelişir.

Her iki tip gastritte de mukozal yenilenme kısmi olmakta ve rejenerasyondan kaçan mukozal bölgeler metaplaziye uğramaktadır. Zaman içinde metaplastik bölgeler displaziye ve nihai sonuç olan kansere ilerleyebilmektedir (69).

b)Gastrik Polipler: Gastrik polipler hiperplastik ve adenomatöz polipler olmak üzere ikiye ayrılır:

1)Hiperplastik Polipler:Gastrik poliplerin %75-90'ını oluşturur.Bu polipler hasara uğrayan epitelin aşırı çoğalması ile oluşur.Etraf salim doku ile sınır ayrımı net yapılamaz ve malign dönüşüm çok nadirdir.Yine de bu hastalarda bağımsız olarak %6,5- 25 oranında mide kanseri izlenebilmektedir (70).

2)Adenomatöz Polipler: Gastrik poliplerin %8-25'ini oluşturur(71). Bu gerçek neoplazmların etraf salim dokudan sınır ayrımı net yapılabilmektedir ve intestinal metaplazi izlenir(87). Düz, papiller ve villöz bir şekilde büyüme eğilimi gösterirler. Malign dönüşüm %6-75 'inde izlenebilir. 2 cm'nin üstündeki tümörler %30-60 oranlarına kadar ek kanseri barındırabilmektedir. 2 cm çapın üstüne çıktıkça malign dönüşüm riski artmaktadır (71).

c)Hipertrofik Gastropati (Menetrier Hastalığı): Rugal kalınlaşma, hipoklorhidri ve protein kaybettiren enteropatinin birlikte izlendiği nadir bir hastalıktır. Esas nedeni mide mukozasının mukus hücrelerinin aşırı çoğalmasıdır (69). Bildirilen 200 olgunun %15'inde mide kanseri saptanmıştır (73). Bu gerçek Menetrier hastalığının premalign bir durum olduğunu göstermektedir.

d)H.pilori Enfeksiyonu: Dünya nüfusunun %50'si H.pilori ile enfekte durumdadır.1983'e kadar Marshall ve Warren tarafından bulununcaya kadar bu mide mukozasında yaşayan spiral şekilli üreaz üreten organizmanın varlığı bilinmemekteydi (74). Epidemiyolojik pek çok çalışma H.pilori ile mide kanseri arasında ilişki bildirmişlerdir. Son zamanlarda yapılan 13 ülkeyi ve 3000 hastayı kapsayan bir çalışmada H.pilori ile enfekte olan kişilerde mide kanseri sıklığının 6 kat arttığı saptanmıştır (75). Bu çalışmada H.pilori enfeksiyonunun çocukluktan itibaren yerleştiği ve yıllarca midede kalıp kronik gastrite yol açtığı saptanmıştır. Eğilimi olan hastalarda kronik gastrit atrofik gastrite ve bu da intestinal metaplazi ve displaziye ilerler. Gelişmekte olan ülkelerde 10 yaşına kadar tüm çocukların %50'sinin, 60 yaşına kadar ise neredeyse tüm toplumun bu organizma ile enfekte olduğu

izlenmektedir (76). İntestinal tip mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların tümör barındırmayan mide kısımlarının %90 oranında, diffüz tip mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların tümör barındırmayan mide kesimlerinde ise %32 oranında H.pilori içerdiği izlenmiştir (77). Birtakım çalışmalar H.pilori ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi çok güzel betimlemiş ve özellikle mide distal kanserlerinde daha çok rol aldığını ispatlamıştır (78). Yapılan diğer bazı çalışmalarda ise H.pilori insidansının%61-76'lara çıktığı bazı gruplarda pek çok kişide mide kanserinin gelişmediği ve buradan da diğer birtakım faktörlerin de önemli olduğu sonucu çıkmıştır (79).

H.pilori enfeksiyonunun mide karsinogenezisi üzerine etkisi 3 yoldan olmaktadır:

- 1)Gastrik epitelde artmış proliferasyon hızı
- 2)Kemoprotektif olan Vitamin C salınımının engellenmesi
- 3)Uzamış enflamatuvar yanıt oluşturma

Enflamasyona uğrayan hücrelerde mutant p53 ürünlerinin arttığı gözlenmektedir (95).

e)Geçirilmiş Mide Cerrahisi:1922'de Balfour geçirilmiş kısmi mide cerrahisinin mide kanseri riskini arttırdığını saptadı (81). Kalan mide kısmında kanser 5 yıldan önce oluşmamakta idi. Bunun nedeni belirsizliğini korumaktadır. Billroth 2 operasyonu yapılmışlarda 8.6 kat, Billroth I operasyonu yapılmışlarda 4 kat risk olduğu tespit edilmiştir (82).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon durumudur (83). Bundan sonraki en önemli faktörler tümörün anatomik yayılımı ve evresini gösteren TNM, UICC, AJCC sınıflamalarıdır (65,84). Aşağıdaki açıklamalar sadece tamamen rezeksiyon uygulanmış Ro mide kanserleri için prognoz belirteçleridir:

a)TÜMÖR İLİŞKİLİ FAKTÖRLER:

1)Hastalığın Anatomik Yaygınlığı: pT, pN, pM durumunun hastaların prognozu açısından çok önemli olduğu bilinmektedir (83,85). Son zamanlarda Siewert ve ark.'ın yaptığı çalışmada mikrometastazların da önemli rol oynadığı saptanmıştır (86).

2)Batın Lavajında Serbest Tümör Hücresi Varlığı: Serozaya ulaşan mide kanserinde karın boşluğuna düşen kanser hücrelerinin saptanması olasıdır. Bonenkamp ve ark'ın yaptığı bir çalışmada küratif ve palyatif rezeksiyon uygulanan 535 hastada serozal invazyonu olanların %12 sinde sitoloji pozitif, lenf nodu tutulumu olanların %7 sinde sitoloji pozitif saptanmıştır (87). Pozitif sitolojisi olanlarda prognozun olmayanlarinkine oranla daha kötü olduğu tespit edilmiştir.

3)Kemik İliğinde Sitokeratin(+) Hücre Varlığı: Erken dönemde mide kanserinin sistemik bir hastalık olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Jauch ve ark'ın yaptığı bir çalışmada erken nüksün ve kötü prognozun bir belirteci olarak kemik iliğinde sitokeratin (+) hücrelerin varlığına dikkat çekilmiştir (88).

b)HASTA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER:

1993'te yapılan çalışmaları sonucu Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu kanaatine varmıştır (83). Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin önemli olmadığı vurgulanmıştır.

c)TEDAVİ İLİŞKİLİ FAKTÖRLER:

Ameliyatı yapan merkez ve cerrahın deneyiminin yaşam süresi üzerine etkinliğinin olduğu saptanmıştır (83,89). D2 disseksiyonun yaşam süresi üzerine etkinliği halen tartışmalıdır. Yapılan çok merkezli çalışmalarda D2 disseksiyonunun klasik anlamda yapılangastrektomilere oranla daha uzun yaşam süresi sağladığı saptanmıştır. Evre 2 ve 3a kanserlerde D2 disseksiyonunun bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan diğer bazı çok merkezli çalışmalarda bunun bir etkinliğinin olmadığı bulunmuştur (90,91). Cuschieri ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada deneyimli ellerde bile D1 ve D2

disseksiyonun hasta yaşam süresi üzerine etkinliğinin olmadığı vurgulanmıştır (92). Yine aynı çalışmalarda rutin splenektomi ve pankreatektominin ek morbidite getirdiği ve yaşam süresi üzerine etkinliklerinin olmadığı saptanmıştır (90,91). İntraoperatif kan transfüzyonunun, gastrektominin kısmi veya total tipinin hasta yaşam süresi üzerine etkisi tespit edilememiştir.

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE TANI YÖNTEMLERİ:

Yıllarca peptik ülser ile ilgili yakınmaları olan hastalarda baryumlu üst gastrointestinal sistem çalışmaları kullanılmıştır. Ancak günümüzde endoskopik yöntemlerle hem lezyonun direkt görülebilmesi hem de biyopsi alınabilmesi olasılığı yüzünden dispepside ilk yöntemin endoskopi olmasına neden olmuştur (93). Amerikan Cerrahi Derneği'nin çalışmasında endoskopi ve biyopsi ile mide kanserlerinin %94 üne doğru tanı konma imkanı saptanmıştır (86). Mide kanseri için bilinen bir serum tümör belirteci yoktur. CEA yaygın mide kanserinde ve tedavi sonrası hastalığın ilerleyişinde kullanılabilir bir marker gibi gözükmemektedir. Operasyon yapılabilmesini belirlemek amacıyla operasyon öncesi değerlendirme ile tümörün tamamen rezektabl olup olmadığını belirlemek önemlidir. Hastanın prognozu ancak yapılabilecek bir R0 rezeksiyon ile iyileşebilir. Prognostik çalışmaların amacı evre bağımlı terapilerin yapılmasını sağlamak olmalıdır.

Mide kanseri olabilecek hastalarda evreleme ve değerlendirme için Ulusal Kanser Çalışma Grubu (National Comprehensive Cancer Network) bir rehber hazırlamıştır. Önerilen ilk basamak çalışmaları iyi bir anemnez ve fizik muayenenin yapılması, laboratuvar çalışmalarının yapılması(örneğin tam kan sayımı, elektrolitler), göğüs grafisi, batin BT yapılmasıdır. Üst mide kanserleri için göğüs BT yapılması da önerilir. Özofagogastroskopi

hem tümörün görülmesi hemde doku tanısı için şarttır. 4-6 doku biyopsisi ve fırça biyopsisi alınması yeterlidir. Bu ilk çalışmalarla hastalar 2 gruba ayrılır: 1) Lokorejyonel hasta grubu (Evre 1-3), 2) Sistemik hasta grubu (Evre 4). Evre 4 hastalara palyatif rejimler uygulanır ve hastanın yakınmalarına göre tedavi şekillenir. Lokorejyonel hastalığı olanlar ise ek morbidite ve fonksiyonel durumları göz önüne alınarak tedaviye tabi tutulurlar. Lokal hastalığı olanlarda ise ek olarak evreleme laparoskopisi ve endoskopik ultrason (EUS) yapılır. Solunum fonksiyon testleri bazı hastalar için önemli olabilir. Lokorejyonel hastalığı olanlardan cerrahi

tedaviden fayda görecek olanlar laparotomi ve rezeksiyona tabi tutulur. Okkült(gizli) M1 metastazı olan hastalara palyatif rejimler uygulanır.

1)Üst GİS Endoskopisi ve Endoskopik Ultrason: Tümörün büyüklüğü, tipi, obstrüksiyona yol açıp açmadığını belirlemek için üst GİS endoskopisi yapılır. Bazı seçilmiş hastalarda özofagogastroskopi lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemlerde kullanılabilir. Tümörün invazyon derinliği evre ve prognozla direkt ilişkilidir.EUS ile tümörün invazyon derinliği net ortaya konabilir. EUS tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamadığından bu bir dezavantajdır. EUS ile evreleme oranları %75 civarındadır. T2 lezyonlarda başarı oranı %38 iken T1 ve T3 lezyonlarda bu oran %80-90' dır. EUS ile nodal tutulum teknik durum ve cerrahi deneyime göre %65 civarlarında saptanabilir (114).

2)Komputerize Tomografi: Yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT şarttır. Gereksiz laparatomilerin engellenmesinde faydalıdır. Uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılmaz. Üst mide kanserlerinde göğüs BT önem kazanır. BT ninde kısıtlı olduğu durumlar vardır ve özellikle 5 mm nin altındaki metastazları saptanmada etkinliği azdır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT nin yeri yoktur. Helikal BT ile %66-77 lere varan oranda evreleme imkanı doğmuştur. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı %25-86 arasındadır (114).

3)Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason: BT'nin etkisiz kaldığı durumlarda laparoskopi evrelemede tamamlayıcı rol oynar. Laparoskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve KC gözlemlenir. Nodal evreleme her hasta için şart olmamakla beraber yapılacaksa küçük omentumun açılması gerekliliği doğar. Periton ve KC'de metastazı saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 3-9 ay arasındadır. Bu hastaların palyatif rezeksiyondan fayda görmeleri olası görülmemektedir. Laparoskopinin diğer bir kullanım alanı da irrezektabl görülen hastaları neoadjuvan tedavi sonrası operabilitesinin saptanmasıdır. M.D. Anderson Kanser Merkezi BT ile saptanamayan metastazların %23-37 ek getiri ile laparoskopik evrelemelerde saptandığını belirtmiştir. Bu hastaların %2'sinden azı laparotomiye gitmektedir. Bu veriler doğrultusunda USA Ulusal Kanser Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparoskopik evrelemeyi önermiştir. Laparoskopik ultrason ek teknik teçhizat ve cerrahi deneyim gerektirdiğinden ve henüz tek başına helikal BT ve laparoskopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden, rutin uygulanmamaktadır (114).

4)Peritoneal Sitoloji: Periton sıvısının analizi ile gizli 'karsinomatozis peritonei' hali tespit edilebilir. Bu yüzden bazı ekoller preop dönemde periton sıvısını analiz eder. Pekçok seride pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozunun büyük metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) saptanmıştır. Bazı ekoller pozitif sitolojinin inoperabilite kriteri olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmuştur. Bazı ekoller ise bu tarz hastaların neoadjuvan tedaviye gitmesi ve sonrasında tekrar değerlendirmeye tabi tutulması gerektiğini savunmuştur (114).

5)Lenfatik Haritalama: Lenfatik disseksiyonun prognoz üstüne olan etkinliği tespit edildikten sonra santinel lenf nodu çalışmaları hız kazanmıştır. Ancak melanom ve meme kanserlerinin tersine atlayıcı(skip) metastazların mide kanserinde %15'ler oranına çıkması bu çalışmaları etkisiz kılmıştır (114).

6)Diğer Çalışmalar: Florodeoksiglukoz üzerine metabolik etkinlik üzerinden çalışan PET çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT'de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir. PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET'in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir. Mide kanserli hastaların sadece %30'unda CEA yüksekliği izlenir. Erken evre mide kanserlerinde genelde CEA normal seviyelerde olduğundan bir tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Ancak CEA'nın nüks tümörlerde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ispatlanmıştır (114).

MİDE KANSERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ:

Mide kanserinin tek küratif tedavisi operasyon ile olmaktadır. Diğer tedaviler ise operasyon sonrası adjuvan tedaviler ve palyatif tedavilerden oluşan kemoterapi, radyoterapi, immunoterapidir. Evreleme çalışmalarının gelişmesi ile evrelemenin doğruluğu %80-85'lere ulaşmaktadır. Herhangi bir cerrahi tedavi yapılırken amaç R0 rezeksiyonun sağlanmasıdır. Bir tümörün tamamen çıkarılması derken şu iki durumun sağlanması gerekir:

- 1)Tüm tümörün sınırlarının normal olan bölge ile birlikte çıkarılması,
- 2)Mutlak olarak tüm tutulan lenf nodlarının çıkarılması.

Hastanın prognozunun iyileştirilebilmesi için tümör tipine bağlı olarak rezeksiyon sınırlarının tamamen salim doku ile birlikte çıkarılması gerekir. Diffüz tip tümörlerde

intestinal tipe göre daha geniş bir rezeksiyon aralığı sağlanmalıdır. Bu durum tutulan lenf nodu sayısı ve oranı ile de ilgilidir. Tutulmuş lenf nodlarının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranı %20'nin altında olmalıdır. Böylece mikrometastazlardan olabildiğince kaçınılmış olur. Bu iki durumun sağlanamadığı hastalar için palyatif rezeksiyondan söz edilir. Operasyon öncesi ve sonrası dönemdeki adjuvan kemoterapilerin hasta yaşamına katkısı tartışmalıdır. Operasyon öncesi bir tümör şayet operabl fakat irrezektabl ise o zaman neoadjuvan terapi ile tümörün evrelemesinin düşürülmesi yolu düşünülebilir (downstaging) (94). Operasyon öncesi evrelemesi yapılan tümörlerde 3 çeşit tedavi tipi planlanır:

1)Evre IA (Erken Mukozal Kanser):Bu gruptaki erken evre mide kanserleri lokal eksizyonla tedavi edilir ve lenf nodu tutulumu oranı%5'in altındadır. Bu gibi sınırlı cerrahi endolüminal laparoskopik cerrahi ile yapılabilir (95).

2)Evre IB (Submukozal Kanser), II, IIIA Kanserler: Bu evre tümörlerde lenf nodu tutulumu sıktır. Bu evredeki tümörler için radikal cerrahi yoluna gidilir. Uygun rezeksiyon ve D2 disseksiyon ile bu evre tümörlerde R0 rezeksiyon sağlanabilir.

3)Evre IIIB ve IV(Lokal ileri ve ileri) Kanserler: Bu evredeki tümörlerde tam bir tümör temizlenmesi mümkün gözükmemektedir. Genelde makroskopik ve mikroskopik bakiye doku kaldığı gözlenir. Bunlarda uygulanan cerrahi palyatif kalmakta ve prognoz üstüne etkisi olmamaktadır (96).

OPERASYONLAR VE DOĞRU OPERASYON SEÇİMİ:

Uygun cerrahi seçim öncelikle hastalığın bulunduğu mide bölümüne bakılarak yapılır. Mide tümörleri temel olarak 3 bölümde ele alınır:

- 1)Alt 1/3 Tümörler
- 2)Orta 1/3 Tümörler
- 3)Üst 1/3 Tümörler

Tümörün büyüme patterni de rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde önemlidir. Diffüz tip tümörler için en az 5 cm lik sınır gerekirken intestinal tip tümörler için 3 cm lik temiz sınır yeterli olmaktadır. Son parametre de tutulan lenf nodlarının temizlenmesidir (97).

Evresine göre cerrahi seçim yapılabilir:

1)Evre IA Kanserde Cerrahi Tedavi:

Endoluminal ultrason ile mukozal ve submukozal tutulum belirlenir ve buna göre sınırlı cerrahi kararı alınır. Erken evre mide kanserinde metastazı belirleyen durumlar tümör grade'i, makroskobik görünümü, tümör çapı ve invazyon derinliğidir. Tip I, IIa, IIc tümörlerde 20 mm'nin altında çapı olanların lenf nodu metastazı yapmadığı kabul edilmektedir (98).

EMK'de 3 tip tedavi yapılabilir:

1)Lazer Tedavisi

2)Endoskopik mukozal rezeksiyon

3)Endoskopi ve laparoskopinin kombine kullanıldığı laparoskopik wedge duvar rezeksiyonu

Lazer tedavisinin dezavantajı alınan doku parçasını yaktığından histolojik incelemeye bazen sınırlama getirmesidir. Bu yüzden bu yöntem şimdilik sadece palyatif işlemlerde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada 111 adet EMK'li olgunun 99'unda 2.7 yıl sonra %81 oranında hiç nüks olmadığı gözlenmiştir (99).

Endoskopik mukozal rezeksiyon ile histolojik değerlendirme sekteye uğramaz. Bu tekniğin dezavantajı ise midenin her kısmına uygulanamamasıdır. Yapılan bir çalışmada 82 hastaya mukozal rezeksiyon yapılmış,27 hastaya ise operatif tedavi yapılmıştır.5 yıllık yaşam arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir (100).

Lokal tedavilerde günümüzde en yoğun ilgi endoskopi ve laparoskopinin kombine kullanıldığı yöntemlerdir. Operasyon ile çıkarılan doku incelenmeli ve mukozal kanser tanısı konmalıdır. Şayet mukozal bir tümör değilse o zaman rutin rezeksiyon işlemine geçilmelidir. Endoluminal mide cerrahisi olarak adlandırılan bu yeni cerrahi tedavi yöntemi 1987'de ilk laparoskopik kolesistektomiden sonra cerrahinin ulaştığı son noktalardandır. Hasta konforu düşünüldüğünde laparoskopik cerrahinin rolü yadsınamaz.

Laparoskopik deneyimin artması, teknolojideki ilerlemeler, laparoskopi ve endoskopinin birleştirilmesi ile endoluminal mide cerrahisi artık rahatlıkla yapılabilmektedir. Bu işlem ilk olarak Japon cerrahlardan Ohashi tarafından mide mukozasının lokal rezeksiyonu ile tanımlanmıştır (101).

Bir organ olarak mide özellikle endoluminal işlemler açısından avantajlı bir organdır. Gerilebilirliği ve lümenin genişliği mideye ek avantajlar sağlamaktadır. Mide şişirildiğinde ön yüzü batın ön duvarına yapışmakta ve böylece perkutan işlemler güvenli hale gelmektedir. Endoluminal cerrahi şu 2 cerrahi girişimde kullanılmaktadır:

- 1)Mide mukozasından kaynaklanan lezyonların rezeksiyonu
- 2)Pankreatik psödokistlerin drenajları (102).

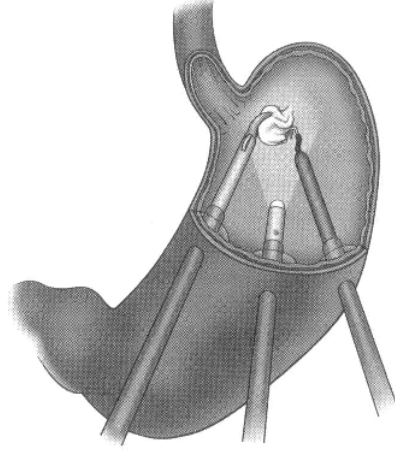
Erken evre mide kanseri mukoza ve submukozada sınırlı kanser olarak tanımlanmaktadır. Japonyadaki taramalarla mide kanserlerinin %20-40'lık kesimini artık EMK 'leri oluşturmaktadır. EMK'li hastaların tedavisindeki kritik nokta bu hastaların hangilerinin lenf nodu metastazı yapacağıdır. Endosonografi bu tip hastalığı olanlarda cerrahi rezeksiyonun seçiminde ana rolü üstlenmektedir. Submukoza tutulumlu EMK'lerinin %15'inde lenf nodu metastazları olmaktadır (103). Japon araştırmacılar ihmal edilebilir lenf nodu metastaz oranları dolayısıyla 'superfisiyel eleve' ve 'deprese' EMK' lerinde 3 cm'nin altında olanlar için lokal mukozal rezeksiyonun uygun olduğunu belirtmişlerdir(104). Günümüzde hiçbir batılı kaynak intragastrik EMK cerrahisi üzerine verilerini bildirmemiş olduğundan elimizdeki tüm veriler Japon kaynaklarına dayanmaktadır.

EMK tedavisinde birtakım yöntemler vardır. Esnek endoskopik yöntemler ile mukozal rezeksiyon mümkündür. Çentikli elektrocerrahi bıçağının gelişmesi ile en blok EMK rezeksiyonu mümkün hale gelmiştir (105,106). Fundus, kardial ve mide arka duvarı EMK 'lerinde endoskopik rezeksiyon nispeten daha zordur. Ek olarak 1.5 cm'nin üstündeki lezyonlar çoğu kez 'piecemeal' rezeksiyona uğramakta ve nükslere neden olmaktadır (104,105). Bu lezyonlar için 'laparoadoluminal' cerrahi önerilir. Günümüzde intragastrik laparoskopik mukozal rezeksiyon endikasyonları şunlardır:

- 1)EMK'lerinden sadece endoskopik yöntemle alınması güç olan tümörler,
- 2)Eleve tip EMK'lerinden 25 mm çapın üstünde olanlar,
- 3)Deprese tip EMK'lerinden 15 mm çapın üstünde olanlar,
- 4)Ön duvar dışında tutulum gösteren tüm EMK'ler (111,107).

Ohashi 1995' te laparoskopik intragastrik mukozal rezeksiyonu literatüre kazandırmıştır(101). Bu teknik ile midenin büyük bölümü korunmakta, hastalar

postgastrektomi sendromlarından uzak tutulmakta,ayrıca hastalar açık cerrahiye oranla daha hızlı ve ağrısız taburcu edilmektedir.(şekil 9)



Şekil 9-Erken mide kanseri için laparoskopik intragastrik cerrahi (102).

Kobayashi ve arkadaşları 8 yıllık deneyimlerini sunmuşlar ve uygun olan mide kanserlerinden 7'sine bu yöntemi uygulamıştır. Bu hastaların 3'ünde açık cerrahiye geçilmiş ve bu 8 yıllık süre zarfında hiç nüks saptanmamıştır (109). Japonya'da 1992-2001 yılları arasında 260 adet intragastrik mukozal rezeksiyon yapılmıştır. Komplikasyon oranları %4.2-6.5 arasındadır (110). Bu yöntemin henüz çok yeni olması ve yüksek beceri istemesi nedeniyle çok uygun EMK'li olgular dışında kullanılması mümkün gözükmemektedir.

2)Evre IB, II ve IIIA'da Cerrahi Tedavi:

Mide kanseri için 16 adet lenf nodu istasyonu belirlenmiştir. D1 lenfadenektomide 1-6. istasyonlar, D2 diseksiyonda ise ek olarak 7-11. istasyonlar rezeksiyona dahil edilir. Orta 1/3tümörlerde rutin splenektomi ve distal pankreatektomi önerilmemektedir. Avrupa ve Kuzey Amerikada lenfadenektomi en blok şekilde gerçekleştirilmektedir. Japonya'da ise lenf nodları tek tek ayıklanmakta ve isimlendirilmektedir (112).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da ileri evre mide kanserlerinin standart tedavisi total gastrektomidir. Total gastrektomiye her zaman D2 diseksiyon eklenir. Eğer Ro rezeksiyona katkısı olacaksa distal pankreatektomi ve splenektomi de eklenebilir. Yalnız bu işlemlerin ek morbidite getirdiği akıldan çıkarılmamalıdır (112).

Radikal distal subtotal gastrektomi'de midenin en az %80'i rezeksiyona dahil edilir. Küçük kurvatur tarafında rezeksiyon sınırı kardianın 2 cm distaline kadar ilerletilmelidir. Büyük kurvatur düzeyinde ise sınır dalak hilus düzeyidir. Subtotal gastrektomi genelde midenin distal 1/3 tümörlerinde uygulanır. Duodenal rezeksiyonun sınırı gastroduodenal arter trasesine uymalıdır. Lenfadenektomi total gastrektomidekine benzer şekilde yapılır. Rekonstrüksiyon antekolik veya retrokolik jejunal bir ans ile sağlanır. Genelde yanyan jejunojunostomi(Braun anastomoz) önerilir ki böylece alkalen reflüden kaçınılır (112).

Metastazik hastalık tespit edilmediği sürece mide kanserinin tedavisi cerrahidir. Çıkarılan lenf nodu sayısı Japonyadaki verilerde ortalama 62 iken, Memorial-Sloan-Kattering Kanser Merkezinde ortalama 12 adet olmuştur (111).

Lokalizasyonuna göre cerrahi seçim yapılabilir:

1)Üst 1/3 Tümörlerde Cerrahi Tedavi:

Proksimal tümörler mide kanserlerinin %50'sini oluşturmaktadır. Distal tümörlere göre bu tümörler ilk tespit edildiğinde daha ileri evrede ve prognozu daha kötüdür. Siewert klasifikasyonuna göre gastroözofageal bileşke tümörleri 3 tipe ayrılır:1) Tip I: Bunlar Barrett özofagusu ile ilişkili gerçek özofageal kanserlerin gastroözofageal bileşkeye doğru inmesi ile oluşur,2) Tip II: Bunlar skuamokolumnar bileşkenin gerçek tümörleri olup 2 cm'lik kısımda oluşur,3) Tip III: Bunlar subkardial mide tümörleridir (113). Tip II ve tip III tümörlerde cerrahi tedavi tartışmalıdır. Bunlarda iki tip cerrahi uygulanabilir; total gastrektomi veya proksimal subtotal gastrektomi. Pekçok merkez kardiya tümörlerinin ileri evrede olduğunu varsayıp bunlarda en basit yolun seçilmesi gerektiğini savunur ki bu da proksimal gastrektomi lehinedir. Bazı çalışmalar ise proksimal subtotal gastrektomi ile daha kötü prognoz tespit etmiştir. M.D. Anderson Onkoloji Merkezinde bu tip tümörlerde Total gastrektomi+Roux en Y Özofagojejunostomi+D2 disseksiyon yapılmaktadır (114).

2)Orta 1/3 Tümörlerde Cerrahi Tedavi:

Tüm mide kanserlerinin %15-30'unu oluşturur. M.D. Anderson Onkoloji Merkezinde bu tümörlerde Total Gastrektomi+Roux en Y özofagojejunostomi+D2 disseksiyon yapılmaktadır (114).

3)Alt 1/3 Tümörlerde Cerrahi Tedavi:

Tüm mide kanserlerinin %35'ini oluşturur. Bu tip tümörlerde standart tedavi Distal subtotal gastrektomi+D2 disseksiyondur. Bu tümörlerde total ve subtotal rezeksiyon arasında prognoz olarak fark saptanmamıştır. Hayat kalitesinin subtotal rezeksiyonlu hastalarda daha iyi olduğu saptanmıştır (114).

4)Splenektomi:

Dalak kapsülü veya damarlanması tutulmadığı sürece rutin splenektomi önerilmez. Rutin splenektominin prognoza etkisinin olmadığı gibi ek morbidite getirdiği saptanmıştır.

Şayet preoperatif dönemde yapılan BT'de dalak invazyon bulguları varsa preoperatif olarak profilaktik Pnömonokok, Hem. inf B, Meningokok aşılarının yapılması uygundur (114).

5)Lenfadenektomi:

1981 yılında Kodama ve arkadaşlarının çalışmaları sonrası lenfadenektomi literatürde yerini almıştır. D2-D3 disseksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam %39 iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda %18 idi. Pekçok ayrı Japon araştırması da benzer sonuçlar bildirmiş olsa da Batılı araştırmacılar aynı sonuçları elde edememiştir. Bunun birtakım nedenleri olabilir. En önemli neden Japonya'daki tarama programlarının etkinliği ile daha sık erken evre mide kanserlerinin saptanmasıdır. Bir başka neden ise Japonya'daki lenf nodu disseksiyonlarına geniş çapta yer verilmesidir. Ayrıca proksimal tümörler Japonlarda daha az sıklıkta izlenmektedir.1996'da Wanebo ve arkadaşları ABD'de 18346 mide kanserli hastayı incelemiş ve yapılan D1 ve D2 disseksiyonlar için 5 yıllık yaşam açısından bir fark saptanmamıştır. 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla D2 disseksiyon için %26.3, D1 disseksiyon için %30 saptanmıştır (114). Güney Afrika'dan Dent ve arkadaşları D1 ve D2 disseksiyon yapılan 43 hasta üzerinde

çalışma yapmıştır. D2 disseksiyon yapılan hastalarda ortalama operasyon süresi 2.5 saat iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda bu süre 1.8 saat saptanmıştır. D2 disseksiyon yapılan hastalarda hastanede kalış süresi ortalama 9.2 gün iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda 4.2 gün olmuştur. D2 disseksiyon yapılan hastalarda morbidite oran %30 iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda %15 olmuştur. Buna rağmen 5 yıllık yaşam arasında anlamlı fark saptanmamış olup D2 disseksiyon yapılanlarda %67 iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda %69 saptanmıştır (115). 2004 yılında Bonenkamp ve arkadaşları 711 hasta üzerinde D1 ve D2 disseksiyon karşılaştırmasını yapmıştır. Morbidite oranı D1 disseksiyonlu hastalarda %25 iken D2 disseksiyon yapılan hastalarda %43 saptanmıştır. 5 yıllık yaşam ise D1 disseksiyonlularda %45 iken D2 için %47 saptanmıştır (116). İngiltere’de 1999’da Cuschieri ve arkadaşları tarafından 400 hastada D1 ve D2 disseksiyon karşılaştırılmıştır. 5 yıllık yaşam D1 için %35, D2 için %33 saptanmıştır (117).

MİDE KANSERİ OPERASYONLARINDA CERRAHİ TEKNİK:

1)TOTAL GASTREKTOMİ:

Dissesiyon omentumun mezokolondan ayrılması ile başlar. Sağ gastroepiploik damarlar kökünden bağlanır. Subpilorik nodlar spesimene dahil edilir. Gastrohepatik ligaman açılır. Sağ gastrik arter kesildikten sonra duodenumun 1.bölümü pilorun 2 cm altından kesilir. Sol gastrik arter kökünden bağlanır. Burada sol gastrik arterden abberan sol hepatik arterin çıkabileceği (%17) unutulmamalıdır. Şayet geniş lenfadenektomi yapılacaksa çöliak, hepatik arter, splenik arter nodları spesimene dahiledilir. Kısa gastrik damarlar bağlanır. Distal özofagusun son 7-8 cm’lik kesiminde de disseksiyona devam edilir. Böylece özofagusta uygun proksimal sınır elde edilir. Tespit suturu olarak 2-0 ipek ile özofagus tutulur ve kesilir. Şayet tümör dalak, karaciğer, pankreas, diafram, kolonu tutmuşsa bunlar da enblok alınır. Pekçok rekonstrüksiyon tipi vardır. En çok kullanılanı ise Roux en Y özofagojejunostomidir. Şayet özofagusun distal kısmının önemli bir bölümü alınacaksa o zaman sol torakoabdominal veya sağ torakotomi(Ivor-Lewis Prosedürü) uygulanır. Roux en Y özofagojejunostomi 45 cm lik bir jejunal ansın interpozisyonu ile elle veya stapler yardımı ile anastomoz ile sağlanır. Bazı cerrahlar postoperatif beslenme için tüp jejunostomi eklemektedir (114).

2)SUBTOTAL GASTREKTOMİ:

Midenin mobilizasyonu distal %80'lik mide kısmı için total gastrektomideki gibidir. Kalan üstteki mide kısmı kısa ve arka gastrik damarlar yoluyla splenik arterden beslenir. Roux en Y veya Billroth II tekniği ile rekonstrüksiyon sağlanır (114).

MİDE KANSERİ CERRAHİSİNİN KOMPLİKASYONLARI VE SONUÇLARI:

Mide rezeksiyonları sonrası komplikasyonlar Tablo 7'te verilmektedir.

KOMPLİKASYON	Etkilenen Hasta Yüzdesi(%)
Solunumsal	3-55
Enfeksiyöz	3-22
Anastomoz İlişkili	3-21
Kardiyak	1-10
Renal	1-8
Kanama İlişkili	0.3-5
Pulmoner Emboli	1-4

Tablo 7-Mide rezeksiyonu komplikasyonları (114).

En önemli problem anastomoz kaçağı olup hastaların %3-21'inde izlenir. Bazen anastomoz kaçakları geç dönemlerde görülebilir. Ağızdan beslemeye şayet hasta semptomsuz ise 5-7. günlerde başlanır. Şayet ateş, taşikardi, taşipne varsa oral kontrastlı çalışmalar yapılabilir. Hastalara yemeklerini önceleri sıvı şekilde ve günde 6 öğün yiyecek şekilde almaları öğütlenir. (Postgastrektomi diyeti). Jejunostomisi olan hastalara aynı gün jejunostomiden beslenme başlanır. Birkaç ay içinde hastalar daha büyük miktarlarda gıdayı almaya başlar. Hastaların %10'undan azında dumping sendromu gelişir. Erken dumping sendromu tipik olarak yemekten 15-30 dakika sonra terleme, kramplar, palpasyon ve ishal ile kendini gösterir. Geç dumping sendromu ise hiperinsülinemi ve hipoglisemi ile karakterizedir. Dumping sendromunun temel tedavisi diyet değişimi(hiperosmolar sıvılardan kaçınma ve lifli diyet) ile olur. Sıkıntılı olgularda somatostatin analogları başlanılabilir (114).

Erken postoperatif komplikasyonlardan olan anastomoz kaçağı özofagointestinal anastomozlarda %4.8, gastrointestinal anastomozlarda ise %1.1 oranında izlenmektedir. Duodenal güdüğün atması çok nadir izlenir. Lenfadenektomi sonrası lenfatik fistüller, pankreatektomi sonrası pankreatik fistüller gözlenebilir. Bu durumların hepsi septik haller olarak kabul edilmeli ve buna göre tedavi edilmelidir. Bu komplikasyonlarda BT eşliğinde drenaj genelde yeterlidir. Mide kanserinde rezeksiyon sonrası mortalite oranı %5'in altındadır. Total gastrektomilerde bu oran ortalama%3.8, distal subtotal gastrektomilerde %2.7 civarındadır (116).

SONUÇLAR:

Günümüzde ABD'deki mide kanserlerinin %15'inden azı, Japonya'daki mide kanserlerinin yaklaşık %50'si erken evre mide kanseri olarak tespit edilmektedir.5 yıllık yaşam Batı serilerinde %10-21'dir. Küratif rezeksiyona giden hastalarda 5 yıllık yaşam %24-57'lere ulaşmaktadır. Japon kaynaklarda ise bu oran en az %50 civarındadır. Tablo 8' de yaşam oranları karşılatırılmaktadır.

5 yıllık yaşam oranları(%)

Amerika Birleşik Devletleri

AJCC Evresi	Hepsi(n:32,532)	ABD'deki Japonlar	Japonya(n:587)	Almanya(n:1017)
IA	78	95	95	86
IB	58	75	86	72
II	34	46	71	47
IIIA	20	48	59	34
IIIB	8	18	35	25
IV	7	5	17	16
Ortalama	28	42	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş

Tablo 8:R0 rezeksiyon uygulanan hastalarda 5 yıllık yaşam oranları (116)

Hastalığın nüksü otopsi, reoperasyon ve klinik serilerle ortaya konmuştur. Nüksün hastaların % 90'ından fazlasında olduğu gözlenmektedir. 1982'de Minnesota Üniversitesinden Gunderson ve Sosin 109 mide kanserli hastanın 86'sında (%80) nüks hastalığın geliştiğini saptamıştır. Bu nükslerin %54'ü peritoneal ekim ile, %25.6'sı ise lokorejyonel düzeyde olmuştur. Hastaların % 29'unda tek başına uzak metastaz saptanmıştır (118). 1990'da Landry ve arkadaşları Massachusetts Hastanesinde 130 mide kanserli olguyu irdelemiştir. Bu hastaların %16'sında tek başına lokorejyonel nüks, %30'unda tek başına uzak metastaz, %22'sinde hem lokorejyonel hem de uzak metastaz geliştiği saptanmıştır (119).

Lokorejyonel nüks oranı tümörün derinliği ile ilişkili bulunmuştur. Lokorejyonel nükslerin en çok geliştiği yerler gastrik anastomoz bölgesi, gastrik yatak ve bölgesel lenf nodları olarak saptanmıştır (119). 2004 yılında D'Angelica ve arkadaşları Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinde R0 rezeksiyon yapılan 1172 hasta için sonuçlarını yayınlamıştır. Bu analizde hastalık nüksü ilk 2 yıl içinde %79 olarak saptanmıştır. Lokorejyonel nüksler %54, uzak nüksler %51, peritoneal nüksler %29 izlenmiştir. Genelde erkek ve proksimal lezyonların lokorejyonel nükse daha yatkın olduğu saptanmıştır. Nüksten sonra ortalama yaşam süresi 6 ay olmuştur. Enteresan olan lokorejyonel nüks üzerine lenfadenektomi tipinin önemli olmadığı tespit edilmesidir. Bu çalışmada adjuvan terapilerin nüks üzerine etkinliği hesaba katılmamıştır (120).

MİDE KANSERİNDE PALYATİF TEDAVİ:

Almanya ve ABD'de cerrahi merkezlere yönlendirilen mide kanserlerinin %60'ı lokal ileri düzeydedir. Ek olarak tümenden lokal eksizyon sağlanamayan tüm tümörler palyatif rezeksiyona uğramış olarak kabul edilmelidir. Küratif operatif tedavi yapılamayacak hastalar için iki seçenek bulunmaktadır:

- 1) Kemoterapiye yanıt veren hastalarda preoperatif olarak kemoterapi denenmelidir.
- 2) Tümör komplikasyonlarından bazıları cerrahi tedavilere ve palyatif tedavilere gidebilir. Örneğin gastrik çıkış darlığı olanlar gastroenterostomilerle aşılabilir veya intraluminal stentlerle proksimal tümörlerde disfaji aşılabilir. Tümör kanamaları lazer veya cerrahi tedavilerle durdurulabilir.

Palyatif prosedürlerde amaç komplikasyonları en az riskle tümör azaltıcı herhangi bir işlem yapmadan aşmaktır (112).

Ciddi bir sorun olan tümör yayılımına bağlı ileuslar mümkünse cerrahi tedavilerle aşılmalıdır. Şayet bu hastalarda operasyon mümkün görünmüyorsa o zaman hastaya kalan ömrü boyunca TPN verilmelidir.

KEMOTERAPİ:

2 tip kemoterapiden söz edilir:

1)Neoadjuvan Kemoterapi: Lokal ileri kanserlerde Faz II çalışmaları preoperatif kemoterapinin etkinliğini ispatlanmıştır (96). Neo andjuvan kemoterapi alanlar ile almayanlar arasında yapılan operasyon açısından fark yoktur. Kemoterapi ile genelde tümör etrafındaki fibröz dokular azalır. Ama bunun operasyon riskini azaltıcı etkisi saptanmamıştır. Bu hastalarda da prognoz en önemli belirteci lenf nodu tutulumudur. Bu hastalarda yapılacak lenf nodu disseksiyonu ve cerrahi rezeksiyon sınırı preoperatif neoadjuvan terapiden önceki evre kıstas alınarak yapılır. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt veren hastaların ömrü daha uzundur. Yanıt vermeyenlerdeki oran tedavi edilmeyenlerle aynıdır (121). 1996'da Minsky'nin (127) yaptığı çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi ile tümör ekiminin azaldığı, postoperatif kemoterapiye tümör hücrelerinin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Neoadjuvan kemoterapinin bir dezavantajı erken evre mide kanserli hastalara başlandığında bu hastaların gereksiz kemoterapiye maruz kalmaksı riskidir.1999'da Lowy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapinin ömür süresi üzerine katkısı olduğu gösterilmiştir (128). 2004'te Ajani ve arkadaşları lokalize mide kanserlerinde 3 basamaklı neoadjuvan kemoterapiye hastaların %30'unun yanıt verdiğini göstermiştir. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaların %70'inde R0 rezeksiyon sağlandığı gösterilmiştir. 50 aylık ortalama izlem süresinde median survi 33.7 ay, 2 yıllık yaşam %54 olarak tespit edilmiştir (126).

2)Adjuvan Kemoterapi: R0 rezeksiyon uygulanan tümörlerde adjuvan kemoterapinin etkinliği net değildir (122). 11 merkezli bir çalışmada 2096 hasta üzerinde çalışılmış ve adjuvan terapinin survi üzerine etkisi tespit edilememiştir (138). Japonya'da adjuvan kemoterapi standart iken Avrupa ve ABD'de bu tedavi yaygın kullanım alanı bulamamıştır (124).

Japonya'da adjuvan kemoterapi postoperatif 2. günde başlatılmakta veya perioperatif dönemde intraperitoneal mitomisin ile yapılmaktadır. Adjuvan kemoterapinin etkinliğinin tespiti için ek çalışmalara gereksinim vardır.

2002 yılında Janunger ve arkadaşları adjuvan terapinin terapi görmeyen hastalara oranla daha iyi bir yaşam süresi olduğunu tespit etmiştir (114).

RADYOTERAPİ:

POSTOPERATİF EKSTERNAL BEAM RADYASYON: Bu tedavi ya tek başına yada kemoterapi ile birlikte uygulanır. Mayo Kliniğinde 1960'larda yapılan bu kombine tedavinin ömrü uzattığı tespit edilmiştir (114). 2001'de Mac Donald ve arkadaşlarının 556 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ek bir ömür getirisi tespit edilememiştir (125).

İNTRAOPERATİF RADYASYON TERAPİSİ: 1981 yılında Abe ve Takahashi sadece cerrahi uygulanan 110 hasta ve cerrahiye IORT eklenen 84 hasta arasında survi karşılaştırması yapmıştır. 5 yıllık yaşam evre I tümörlerde aynı iken evre II, III, IV tümörlerde faydası olduğu gösterilmiştir. Buna karşın ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsünün yaptığı bir çalışmada herhangi bir fayda gösterilememiştir (114).

İLERİ EVRE MİDE KANSERLERİNDE TEDAVİ:

Mide kanserlerinin %20-30'u evre IV kanser olarak karşımıza gelir. Ayrıca mide kanserlerinin başta lokal hastalık olarak kabul edilenlerinden %28-37'lik kesiminin daha sonraki evreleme çalışmalarında metastazik hastalık olduğu saptanır. Evre IV tümörler için 5 yıllık yaşam sıfırdır. Mide kanserindeki bu düşük kür yüzdesi ve evre IV tümörlerdeki kötü prognoz palyatif tedaviyi gözden geçirmeye neden olmuştur. Artık inkürabl vakalarda palyatif tedavi zorunlu bir hal almıştır (114).

Optimal bir palyasyonda semptomların azaltılması ve morbiditenin en azda tutulması hedeflenir. Palyatif tedavide amaç hayatı uzatmak değildir.

a)PALYATİF CERRAHİ: Cerrahi tedavide rezeksiyon veya bypass işlemleri tek başına veya kombine kullanılabilir. En iyi palyasyon için iyi bir evreleme gerekir. Endoskopik yöntemlerle palyasyon şu hastalarda kullanılabilir: Peritoneal yayılımı olan hastalar, KC metastazlılar, aşırı lenf nodu tutulumlular, assitliler, kanayan hastalar, gastrik tıkanıklığı olan hastalar.

Bu hastalarda mortalite ve morbidite göreceli olarak daha fazladır. Tıkanıklıkların tedavisinde lazer tedavileri veya stentli/stentsiz dilatasyon işlemleri uygulanabilir. Gastrik çıkış darlığı olan hastalar çoğu kez tek stentleme işlemi ile katı/yarı katı gıdalarla kalan ömürlerini geçirebilirler (114). Palyatif rezeksiyon uygulanacak hastanın seçimi zordur. Genel durumu çok iyi olan hastalara deneyimli cerrahlarca düşük mortalite ve morbidite ile kaliteli bir yaşam imkanı sunulabilir. Palyatif işlem olarak total gastrektomi seçilecekse çok dikkatli olunmalıdır; keza bu hastalar yüksek morbidite riski ile karşı karşıyadır. Palyatif rezeksiyon, cerrahi ve endoskopik bypass için endikasyonlar henüz net ortaya konulamamıştır. Endoskopik ve lazerle sağlanan bypass işlemlerinin cerrahi bypass işlemlerine üstün olduğu kabul edilmektedir (114).

b)PALYATİF KEMOTERAPİ: Yaşama çok az katkısı olduğuna inanıldığından bu tedaviden vazgeçilmiştir (114).

c)İNTRAPERİTONEAL HİPERTERMİK PERFÜZYON:1988'de Koga ve arkadaşları Mitomisin C li intraperitoneal perfüzyon serilerini sundular. Bu çalışma ile bu yöntemin güvenilir ve etkili olduğunu belirtmişlerdir (129). 1990'da Fujimoto ve 1996'da Yonemura'nın çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (130,131). Bu işlem için daha ileri prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

d)İMMUNOTERAPİ VE HORMONAL TEDAVİ: 1994'te Maehara ve arkadaşları intraperitoneal OK432 infüzyonu ile yaşam süresinin uzatılabildiğini belirtmiştir (132). 2004'te Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık yaşam açısından fark olmadığı saptanmıştır (133). Bu tarz tedaviler için de ileri prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

MİDE KANSERİNDE UZUN DÖNEM TAKİP:

Mide kanserli hastalarda henüz kabul edilmiş standartlar yoktur. Hastaların çoğu nüks riski altındadır. Nükslerde cerrahi girişim sıklıkla palyatif amaçlıdır. Çoğu nüks sadece destek tedavisi, kemoterapi, radyoterapi yada bunların kombinasyonları ile tedavi edilir. Lokal nüks veya irrezektabl lokal ileri tümöre bağlı tıkanıklıklarda intralüminal stent uygulamaları iyi semptomatik sonuçlara ve minimal komplikasyonlara yol açmaktadır (134).

Çoğu nüks ilk 3 yılda gerçekleştiğinden bu dönemde daha sıkı takip gerekir. İlk 1 yılda her 4 ayda bir tam bir fizik muayene ve anemnez yapılmalıdır. Sonraki 2 yıl boyunca 6 ayda bir bu tekrarlanmalıdır. Klinik gereklilik halinde tam kan sayımı ve kan biyokimyası alınmalıdır. Pekçok klinisyen bunlara ek olarak batın ve toraks BT de yapmaktadır. Subtotal gastrektomi yapılmış hastalara yıllık endoskopi önerilmektedir (135).

The National Comprehensive Cancer Network 1998'de klinik takip için klavuz yayınlamıştır. Buna göre, ilk 2 yılda her 3 ayda bir, sonraki 3-5 yıl arasında ise 6 ayda bir fizik muayene ve anemnez, ilk 3 yılda 6 ayda bir tam kan sayımı ve kan biyokimyası kontrolü, klinik değerlendirmeye göre de endoskopi ve BT yapılması önerilmektedir. Bu yakın takibin sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği ise bilinmemektedir (136).

Mide kanserli hastaların takibinde beslenme ile ilgili konular göz önünde tutulmalıdır. Çoğu hasta hemen ameliyat sonrası (yaklaşık vücut ağırlığının %10'u kadar) kilo kaybeder ve bu kayıp sıklıkla kalıcıdır. İshal, dumping sendromu ve safra reflüsü sıktır. Bu semptomlar genellikle hafiftir ve zamanla gerileme eğilimindedir ancak bazen kalıcı olabilir (137,138). Ameliyat sonrası bazı diyet önerileri mevcuttur. Hasta püre halinde bir diyetle başlayıp giderek mekanik olarak yumuşak bir diyete sonra da normal diyete geçebilir. Genellikle hasta günde 6 küçük öğün ile başlar ve vücut adapte oldukça, her öğündeki yemek miktarı arttırıldıkça öğün sayısı da azaltılır. Hastalar yemeklerde proteinden zengin gıdalara ağırlık vermelidir. Dumpingin önlenmesi için hastaların yüksek karbonhidratlı yiyeceklerden kaçınması gerekir. Yemek sırasında değil de öğün aralarında sıvı ihtiyaçları karşılanmalıdır. Ağız yoluyla multivitamin, demir ve kalsiyum verilmesi önerilir. Ayrıca yaşam boyu B12 vitamini desteği de yapılmalıdır. Kalsiyum verilmesi özellikle kadınlarda büyük önem taşır çünkü Billroth II ve Roux en Y rekonstrüksiyonları temel kalsiyum emilim yeri olan duodenumu bypass etmektedir (139).

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada T.C.S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi klinikleri ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde Ocak 2003- Haziran 2007 tarihleri arasında mide adenokanseri nedeniyle operasyon uygulanan sırasıyla 62 ve 63 hasta olmak üzere toplam 125 hasta, patoloji raporları, yatış dosyaları ve operasyon notları incelenmek ve telefonla aranmak suretiyle cerrahi kıdemin ve D2 lenf nodu disseksiyonunun hasta survisi üzerine etkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Preoperatif ve intraoperatif dönemde irrezektabl olan ve Evre 4 saptanan, perioperatif dönemde kaybedilen hastalar çalışmanın dışında tutuldu. Postoperatif dönemde komorbiditeler nedeniyle kaybedilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Perioperatif dönem süresi postoperatif 1 ay ile sınırlı tutuldu. Hastaların 33 tanesinin halen hayatını devam ettirmekte olduğu saptandı. Hayatını sürdüren hastalardan 17'si Göztepe E.A.H.' nde, 16'si Cerrahpaşa T.F.H' nde opere edilmişti. Patoloji raporları retrospektif olarak değerlendirilerek operabl olan mide kanserlerinin evreleri ortaya kondu. Patoloji raporlarında en blok rezeksiyon şeklinde piyesler alındığından ve lenf nodu işaretlenmeleri yapılmadığından Evre 1 ve 3 tümörlerin subgrupları ayırt edilemediğinden çalışmada evrelendirme sadece Evre 1-2-3 şeklinde kullanıldı. Ameliyat notları incelenmek suretiyle yapılan operasyonun tipi, disseksiyonun tipi ve yapan cerrah tespit edildi. Bulgular sonucunda TNM kriterlerine göre evreleme yapıldı. Hasta dosyaları ortaya çıkarılarak telefon numaralarına ulaşıldı. Postoperatif dönemde başarılı kemoterapi ve radyoterapi gören hastalar tespit edildi.. Hastaların aynı zamanda ölüm zamanları ve böylece survileri tespit edildi.

Kanser sınıflaması WHO sınıflamasına göre yapıldı.

Hastalar 4 gruba ayrıldı;

I. grubu (44 hasta); TCSB İst Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde operatör unvanı bulunan cerrahlarca operasyonu yapılan hastalar,

II. grubu (18 hasta); TCSB İst Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde şef ve şef yardımcısı unvanı bulunan cerrahlarca operasyonu yapılan hastalar,

III. grubu (6 hasta); İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde başasistan ve operatör ünvanı bulunan cerrahlarca operasyonu yapılan hastalar,

IV. grubu (57 hasta); İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde öğretim üyesi (profesör ve doçent) ünvanı bulunan cerrahlarca operasyonu yapılan hastalar oluşturmaktadır.

Çalışmaya 23 farklı operatör ve 23 farklı öğretim üyesi katılmıştır. Göztepe Eğt. Arş. Hastanesi'nden toplam 15 operatör ve 5 şef-şef yardımcısı, Cerrahpaşa Tıp Fak. Hastanesi'nden toplam 8 operatör ve 18 öğretim üyesi katılmıştır.

Gruplardan elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Tekyönlü Varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Grupların ortanca yaşam süreleri ve sağ kalım yüzdeleri Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanmış karşılaştırmalarda Log Rank testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

		Göztepe Operatör n:44		Göztepe Şef+Şef Yard. n:18		Cerrahpaşa Operatör+ Başasist. n:6		Cerrahpaşa Öğretim Üyesi n:57		Total n:125	
Yaş		62,07±8,9		61,28±18		62,83±12,69		60,56±11,97		61,3±11,98	
Cinsiyet	Kadın	12	27,3%	5	27,8%	2	33,3%	17	29,8%	36	28,8%
	Erkek	32	72,7%	13	72,2%	4	66,7%	40	70,2%	89	71,2%
Evre	Evre 1	6	13,60%	2	11,10%	0	0,00%	10	17,50%	18	14,4%
	Evre 2	7	15,9%	3	16,7%	1	16,7%	10	17,5%	21	16,8%
	Evre 3	31	70,40%	13	72,20%	5	83,40%	37	64,90%	86	68,80%
Yapılan Operasyon	TG+D1	23	52,3%	9	50,0%	3	50,0%	31	54,4%	66	52,8%
	DSG+D1	20	45,5%	6	33,3%	2	33,3%	11	19,3%	39	31,2%
	TG+D2	1	2,3%	1	5,6%	0	0,0%	5	8,8%	7	5,6%
	DSG+D2	0	0,0%	2	11,1%	1	16,7%	10	17,5%	13	10,4%
Adjuvan Terapi	Yok	10	22,7%	2	11,1%	0	0,0%	15	26,3%	27	21,6%
	Var	34	77,3%	16	88,9%	6	100,0%	42	73,7%	98	78,4%
Yaşam Süresi (Ay)		16,39±11,44		20±12,54		18,83±21,01		16,93±14,14		17,28±13,27	

Tablo-9:Çalışmada elde edilen toplam veriler

		Göztepe Operatör n:44		Göztepe Şef+Şef Yard. n:18		Cerrahpaşa Operatör+ Başasist. n:6		Cerrahpaşa Öğretim Üyesi n:57		p
Yaş		62,07±8,9		61,28±18		62,83±12,69		60,56±11,97		F:0,16 0,922
Cinsiyet	Kadın	12	27,3%	5	27,8%	2	33,3%	17	29,8%	$\chi^2:0,80$ 0,936
	Erkek	32	72,7%	13	72,2%	4	66,7%	40	70,2%	
Evre	Evre 1	6	13,60%	2	11,10%	0	0,00%	10	17,50%	$\chi^2:1,80$ 0,936
	Evre 2	7	15,9%	3	16,7%	1	16,7%	10	17,5%	
	Evre 3	31	70,40%	13	72,20%	5	83,40%	37	64,90%	
	TG+D1	23	52,3%	9	50,0%	3	50,0%	31	54,4%	
Yapılan Operasyon	DSG+D1	20	45,5%	6	33,3%	2	33,3%	11	19,3%	$\chi^2:15,3$ 0,081
	TG+D2	1	2,3%	1	5,6%	0	0,0%	5	8,8%	
	DSG+D2	0	0,0%	2	11,1%	1	16,7%	10	17,5%	
Adjuvan Terapi	Yok	10	22,7%	2	11,1%	0	0,0%	15	26,3%	$\chi^2:3,6$ 0,308
	Var	34	77,3%	16	88,9%	6	100,0%	42	73,7%	
Yaşam Süresi (Ay)		16,39±11,44		20±12,54		18,83±21,01		16,93±14,14		F:0,35 0,787

Tablo-10:Gruplara göre toplam veriler

Grup1, grup 2, grup 3 ve grup 4 ün opere edilen hasta yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,922).Şekil-10' da ilgili grafik izlenmektedir.

Mevcut veriler Tablo 10-11' de izlenmektedir.

Grup1, grup 2, grup 3 ve grup 4 ün opere edilen hasta ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,787).Şekil-11' de ilgili grafik izlenmektedir.

Grup1, grup 2, grup 3 ve grup 4 ün opere edilen hasta cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,985).Şekil-12' de ilgili grafik izlenmektedir.

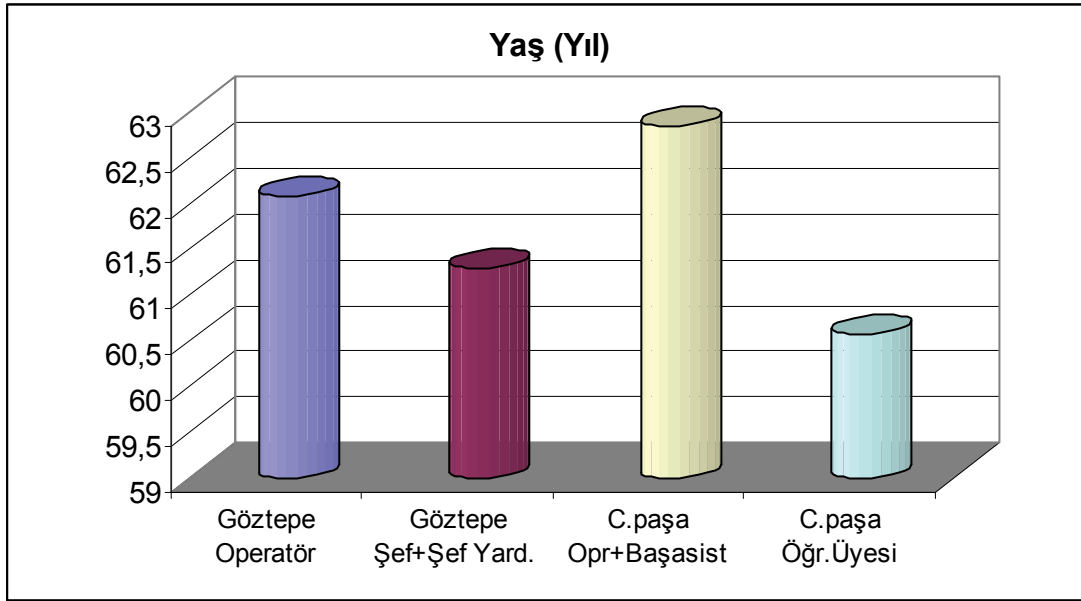
Grup1, grup 2, grup 3 ve grup 4 ün opere edilen hasta mide kanseri evre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,936).Şekil-13' te ilgili grafik izlenmektedir.

Grup1, grup 2, grup 3 ve grup 4 ün operasyon tipleri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,081).Şekil-14' te ilgili grafik izlenmektedir.

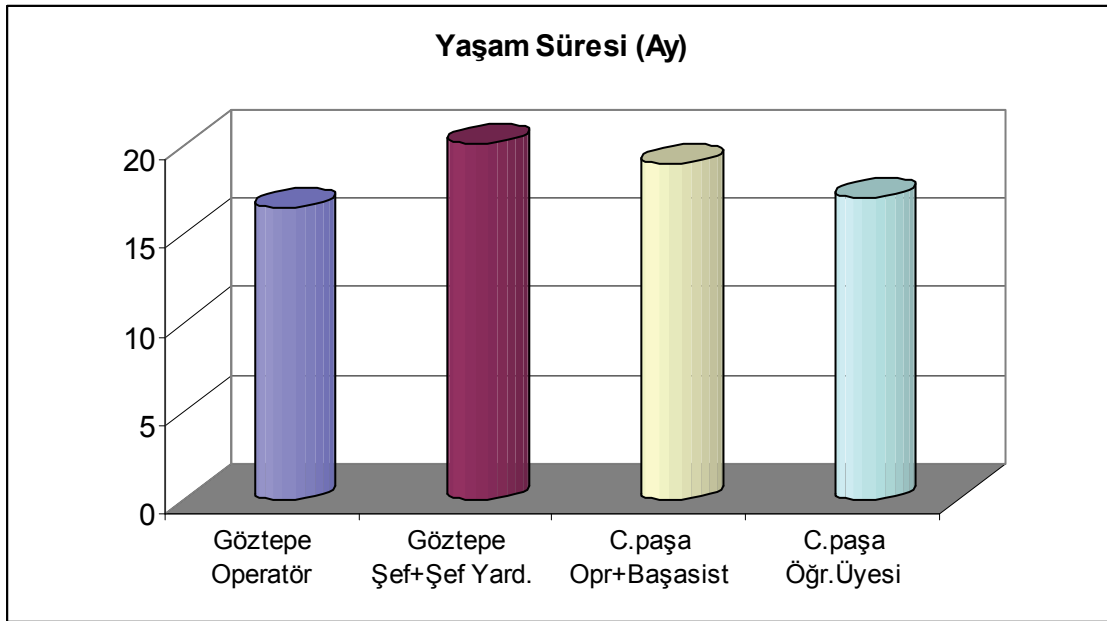
Grup1, grup 2, grup 3 ve grup 4 ün opere edilen hasta adjuvan terapi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,318).Şekil-15' te ilgili grafik izlenmektedir.

	Yaş	Yaş.Sür.	Cins.	Evre	Adj.
Göztepe Opr./ Göztepe Şef+Şef Yard.	0,817	0,277	0,967	0,186	0,485
Göztepe Opr. / Cerrahpaşa Opr+Başasist.	0,852	0,664	0,756	0,918	0,446
Göztepe Şef+Şef Yard./ Cerrahpaşa Öğr. Üyesi	0,846	0,415	0,867	0,230	0,307
Cerrahpaşa Opr+Başasist./ Cerrahpaşa Öğr.Üyesi	0,661	0,766	0,857	0,757	0,349

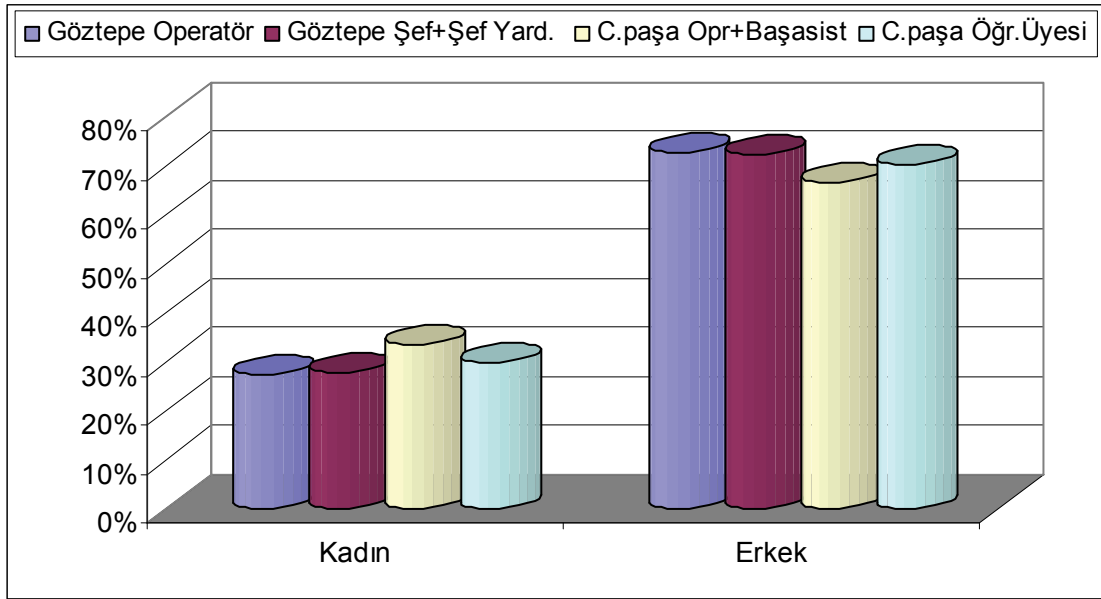
Tablo-11:Grupların kendi aralarında p değerlerine göre karşılaştırılması



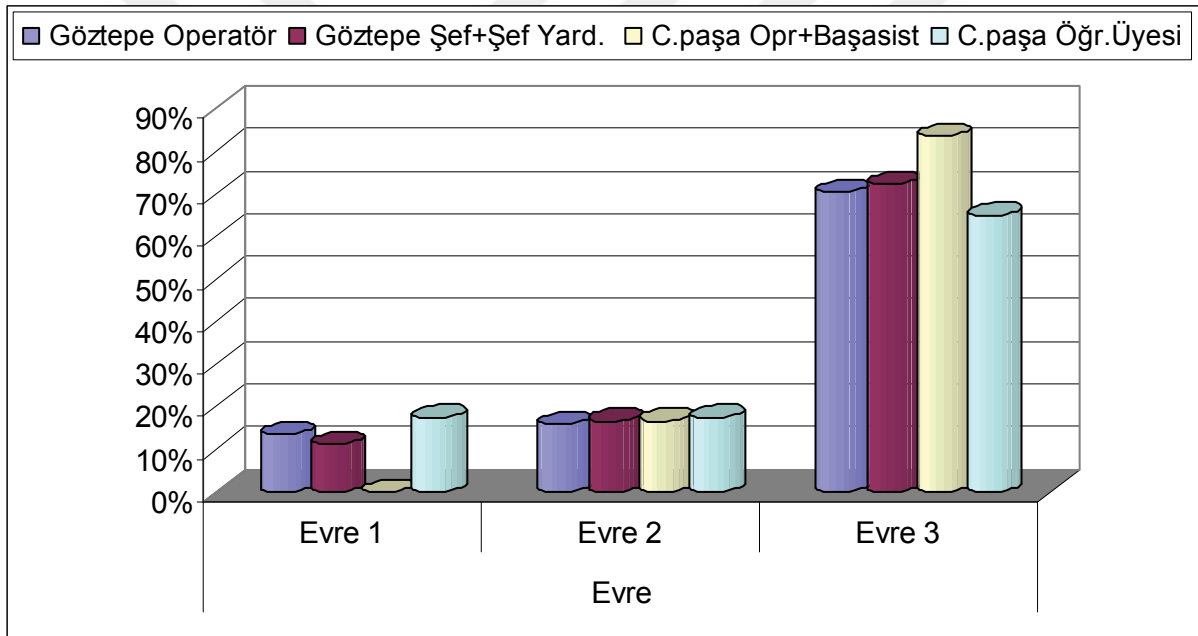
Şekil-10:Gruplara göre yaş ortalaması grafiği



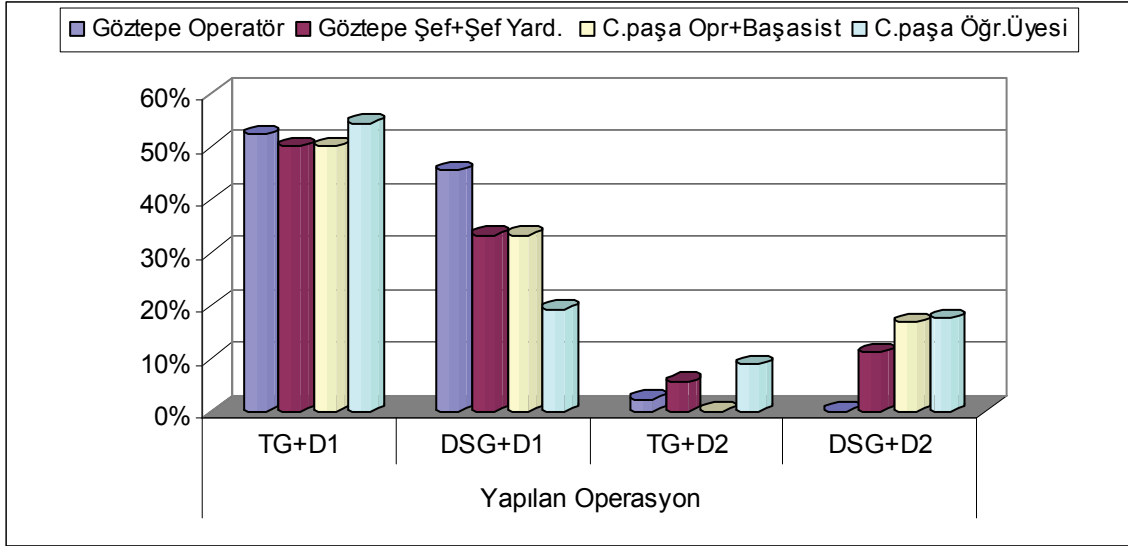
Şekil-11:Gruplara göre ortalama yaşam süresi grafiği



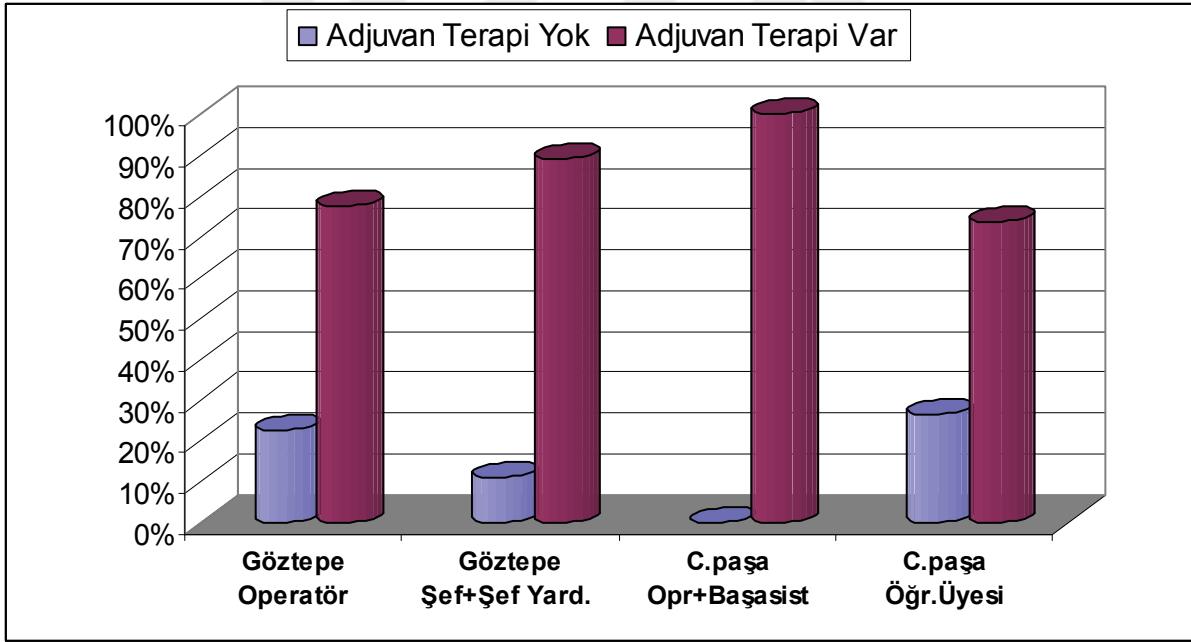
Şekil-12: Gruplara göre hasta cinsiyeti dağılımları



Şekil-13:Gruplara göre evre dağılımları



Şekil-14:Gruplara göre yapılan operasyon dağılımları



Şekil-15:Gruplara göre adjuvan terapi dağılımları

		Cerrahpaşa n:63		Göztepe n:62			p
Yaş		60,78±11,95		61,84±12,09		t:-0,49	0,623
Cinsiyet	Kadın	19	30,2%	17	27,4%	$\chi^2:0,11$	0,735
	Erkek	44	69,8%	45	72,6%		
Evre	Evre 1	10	15,9%	8	12,9%	$\chi^2:0,30$	0,857
	Evre 2	11	17,5%	10	16,1%		
	Evre 3	42	66,60%	44	71,00%		
	TG+D1	34	54,0%	32	51,6%		
Yapılan Operasyon	DSG+D1	13	20,6%	26	41,9%	$\chi^2:11,9$	0,008
	TG+D2	5	7,9%	2	3,2%		
	DSG+D2	11	17,5%	2	3,2%		
Adjuvan	Yok	15	23,8%	12	19,4%	$\chi^2:0,36$	0,545
Terapi	Var	48	76,2%	50	80,6%		
Yaşam Süresi (Ay)		17,12±14,74		17,44±11,78		t:-0,13	0,895

Tablo-12:Tüm hastaların istatistiksel genel değerlendirilmesi

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde opere olan hasta yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,623).

Şekil-16' da ilgili grafik izlenmektedir. Tablo 12'de ilgili veriler izlenmektedir.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde opere edilen hasta ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,895). Şekil-17' de ilgili grafik izlenmektedir.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde opere edilen hasta cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,735).

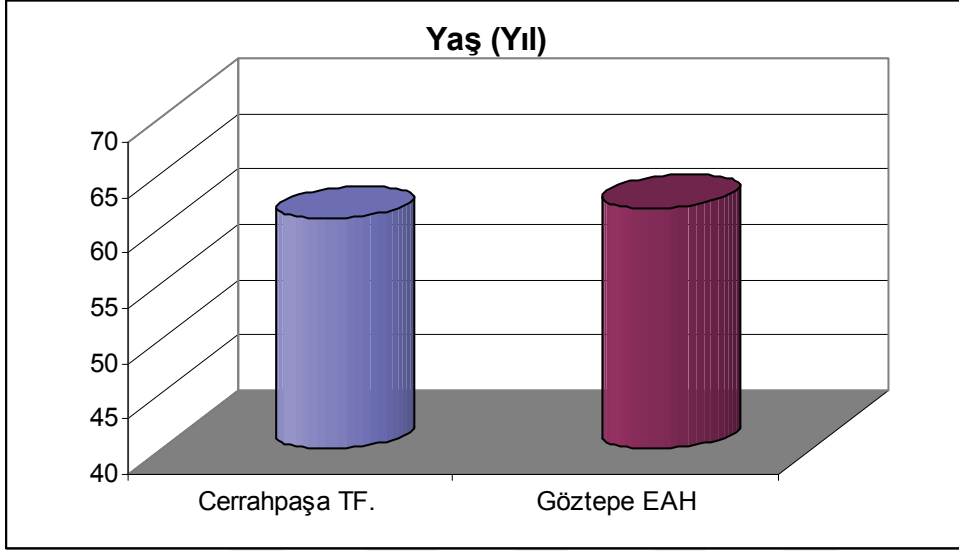
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde opere edilen hasta mide kanseri evre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,857). Şekil-18' de ilgili grafik izlenmektedir.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde operasyon tipleri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,008). Şekil-19'da ilgili grafik izlenmektedir.

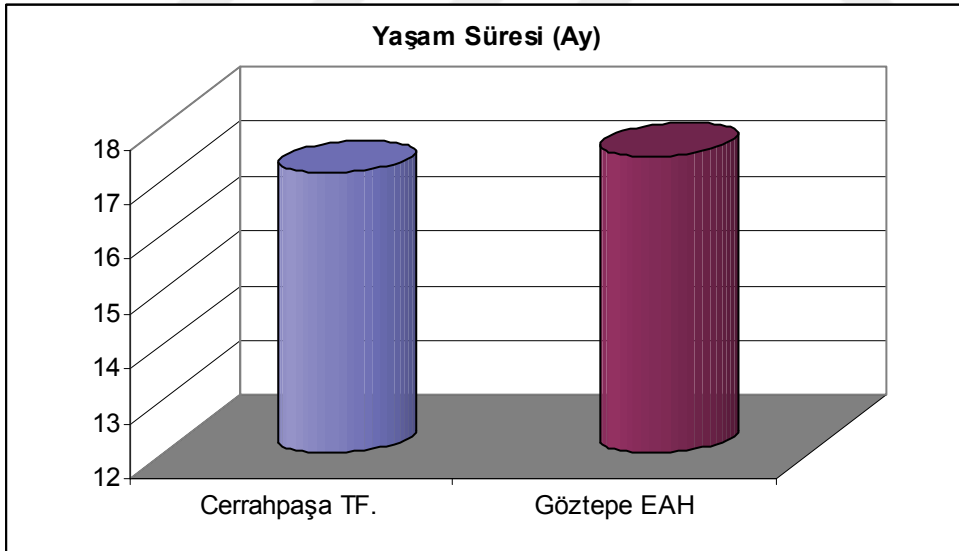
Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde TG+D2 tipi (n=5 , %7,9) ve DSG+D2 tipi (n=11, %17,5) operasyonlar Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinden (n=2, %3,2), (n=2, %3,2) daha fazla uygulanmıştır. (p=0,008)

Göztepe E.A.H.'inde DSG+D1 tipi (n=26, %41,9)operasyon Cerrahpaşa T.F.H'inden (n=13, %20,6) anlamlı derecede daha fazla uygulanmıştır. (p=0,008)

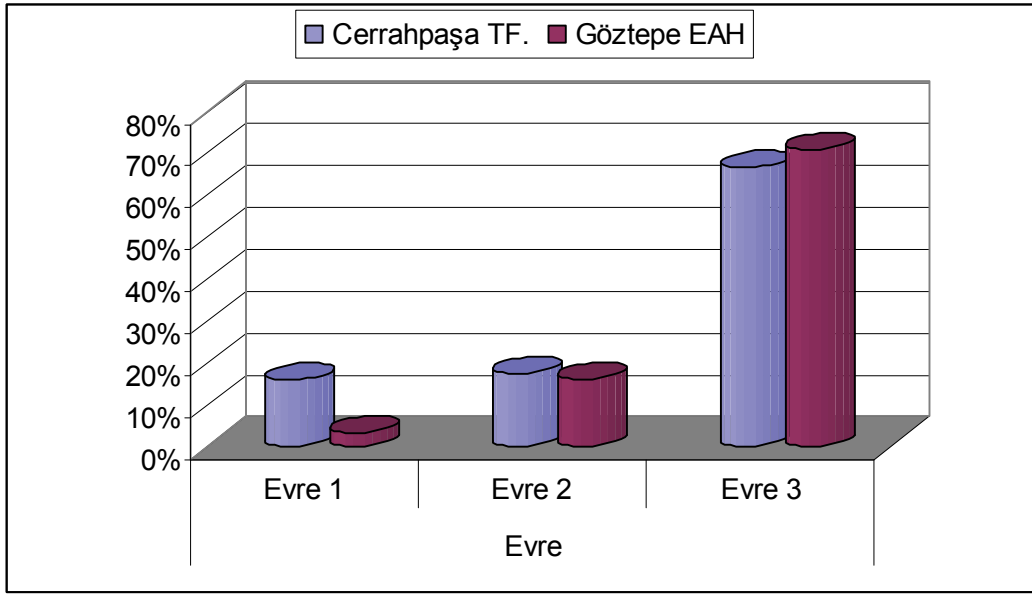
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde opere edilen hasta adjuvan terapi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,545$).Şekil-20' de ilgili grafik izlenmektedir.



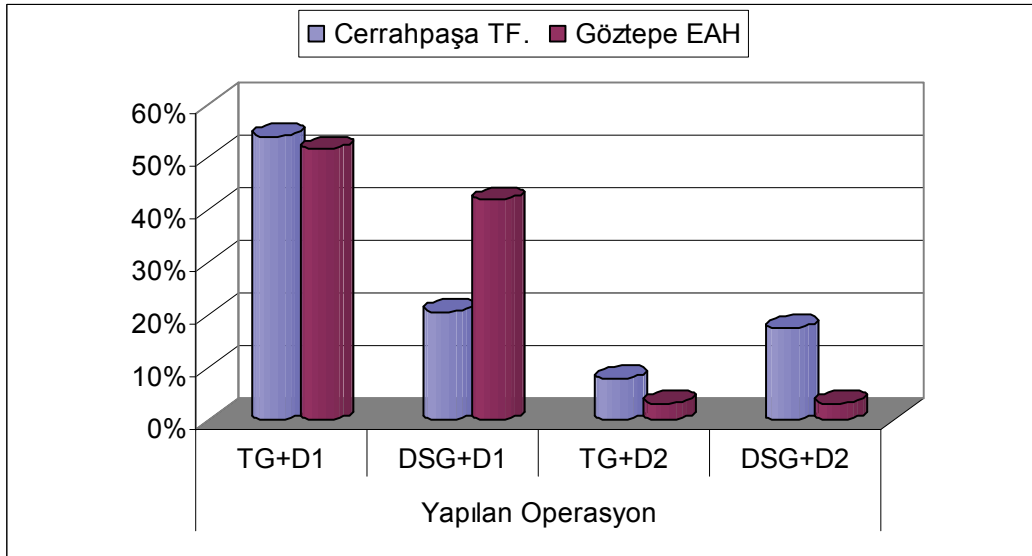
Şekil-16:Hastanelere göre yaş ortalamaları dağılımları



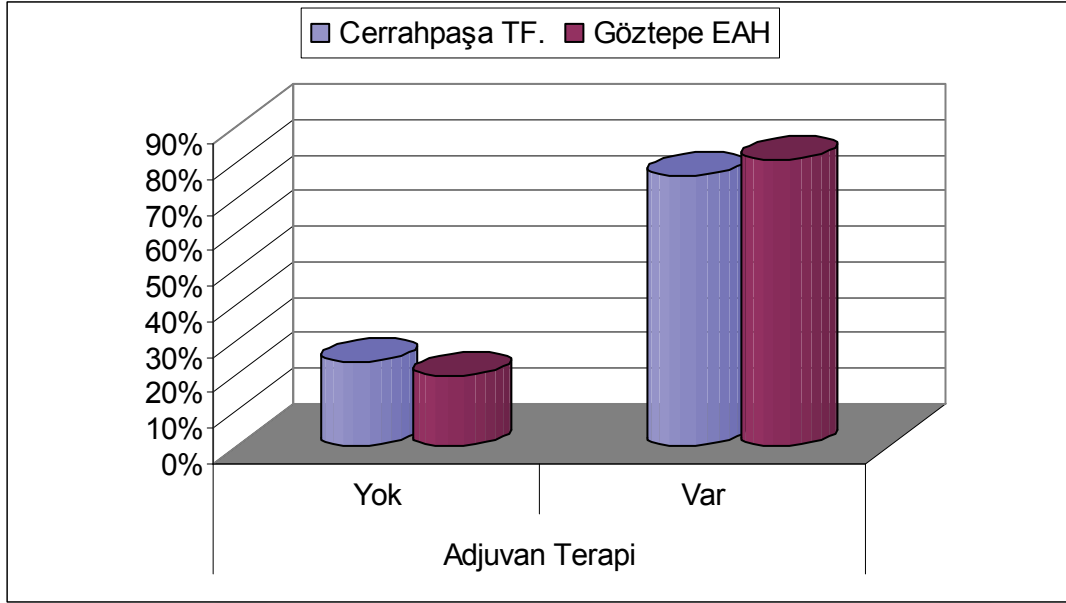
Şekil-17:Hastanelere göre ortalama yaşam süresi dağılımları



Şekil-18:Hastanelere göre evre dağılımları



Şekil-19:Hastanelere göre yapılan operasyon dağılımları

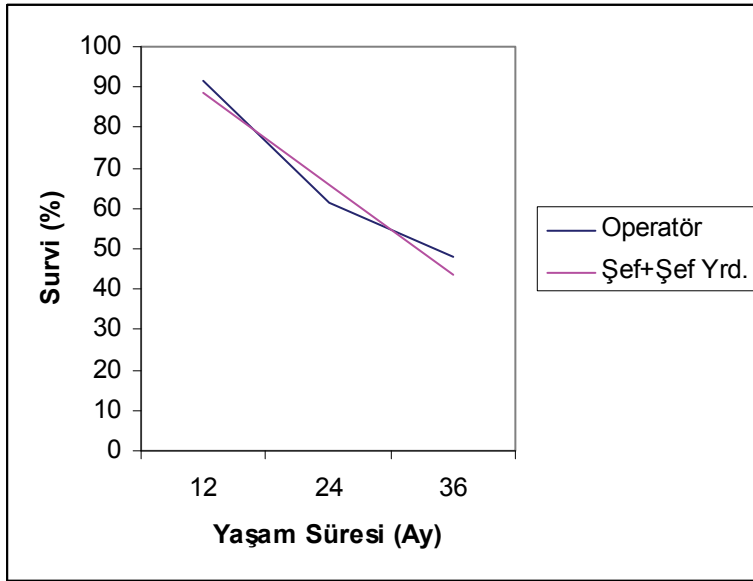


Şekil-20:Hastanelere göre adjuvan tedavi dağılımları

	Göztepe Operatör n:44	Göztepe Şef+Şef Yard. n:18	Tüm hastaların ort. n:125
Sağ Kalım(%)			
1.Yıl	91,7	88,5	88,7
2.Yıl	61,2	66,0	69,4
3.Yıl	48,2	43,5	41,9
Median	31±4	33±8	33±8
%95 GA	24-38	14-52	14-52
Log Rank:1,46 p=0,220			

*(Güven Aralığı).

Tablo-13:Göztepe E.A.H.'indeki operatör ve şef-şef yardımcılarının survi karşılaştırılması



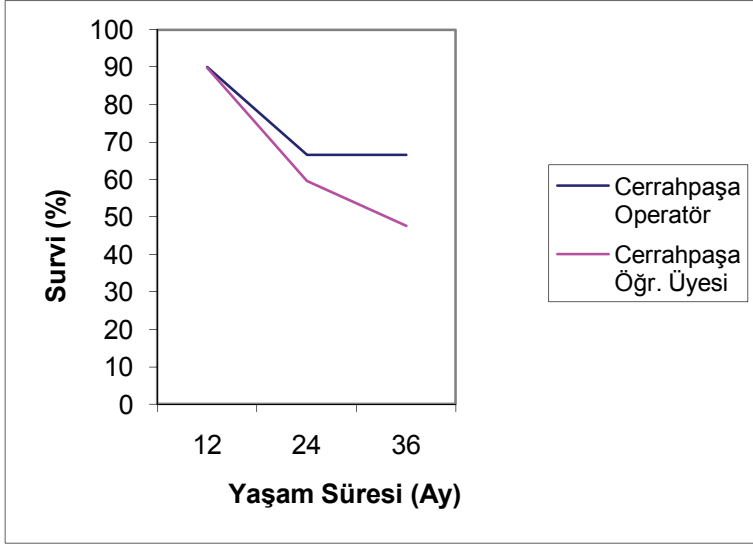
Şekil-21: Göztepe E.A.H.'deki operatör ve şef-şef yardımcıların survi karşılaştırılma grafiği

Göztepe Operatör ve Göztepe Şef+Şef Yard. nın opere ettiği hastaların sağkalım oranları ve ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:1,46 p=0,220).Mevcut veriler tablo13 ve şekil 21'de verilmiştir.

	Cerrahpaşa Operatör+ Başasist. n:6	Cerrahpaşa Öğretim Üyesi n:57	Tüm hastaların ort. n:125	
	1.Yıl	90,0	89,8	88,7
Sağ Kalım(%)	2.Yıl	66,6	59,5	69,4
	3.Yıl	66,6	47,6	41,9
Median	40±15	40±15	40±15	
%95 GA*	10-70	10-70	10-70	
Log Rank:0,61 p=0,433				

*(Güven Aralığı)

Tablo-14: Cerrahpaşa T.F.H'indeki operatör ve öğretim üyelerinin karşılaştırılması



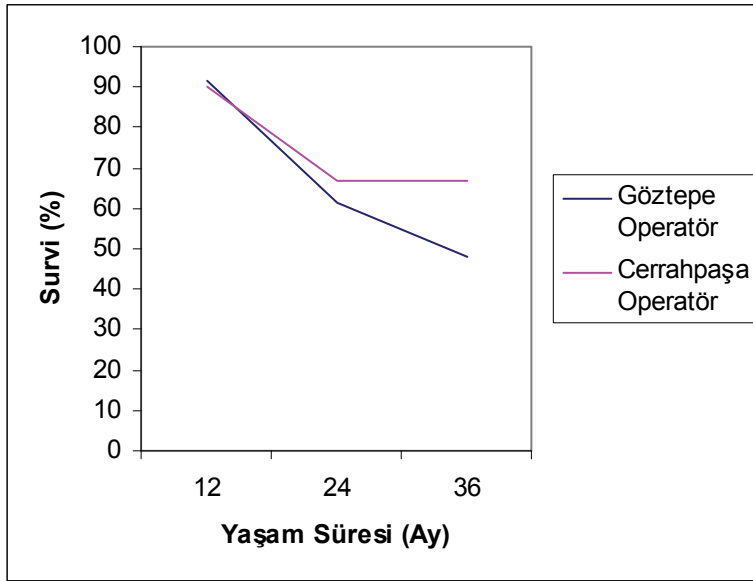
Şekil-22: Cerrahpaşa T.F.H'indeki operatör ve öğretim üyelerinin karşılaştırılma grafiği

Cerrahpaşa Operatör+ Başasist. ve Cerrahpaşa Öğretim Üyelerinin opere ettiği hastaların sağkalım oranları ve ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:0,61 p=0,443).mevcut veriler tablo 14 ve şekil 22' de verilmiştir.

	Göztepe Operatör n:44	Cerrahpaşa Operatör+ Başasist. n:6	Tüm hastaların ort. n:125
1.Yıl	91,7	90,0	88,7
2.Yıl	61,2	66,6	69,4
3.Yıl	48,2	66,6	41,9
Median	36±4	31±4	40±15
%95 GA*	28-44	24-38	10-70
Log Rank:0,45 p=0,501			

*(Güven Aralığı)

Tablo-15:Operatör grupların survi karşılaştırılması



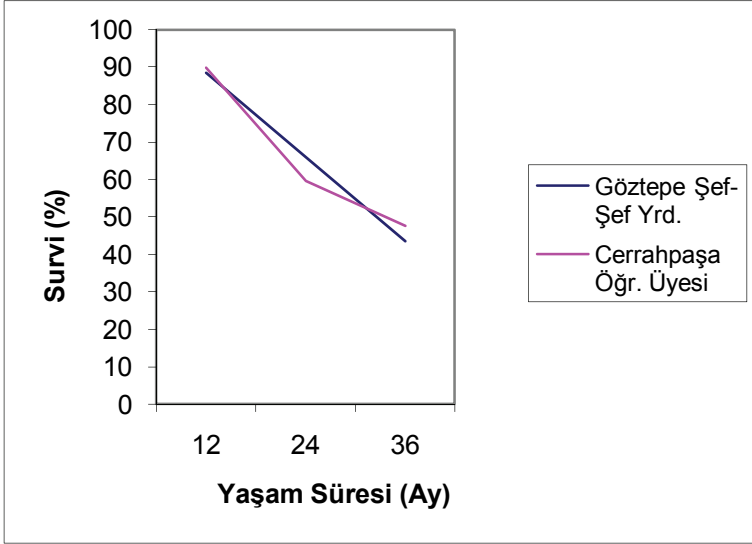
Şekil-23: Operatör gruplarının survi karşılaştırılma grafiği

Göztepe Operatör ve Cerrahpaşa Operatör+ Başasist. in opere ettiği hastaların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:0,45 p=0,501).Mevcut veriler tablo15 ve şekil 23’de verilmiştir.

	Göztepe Şef+Şef Yard. n:18	Cerrahpaşa Öğretim Üyesi n:57	Tüm hastaların ort. n:125
1.Yıl	88,5	89,8	88,7
2.Yıl	66,0	59,5	69,4
3.Yıl	43,5	47,6	41,9
Median	33±5	33±8	40±15
%95 GA*	23-43	14-52	10-70
Log Rank:2,69 p=0,101			

*(Güven Aralığı)

Tablo-16:Eğitim kadrolarının karşılaştırılması



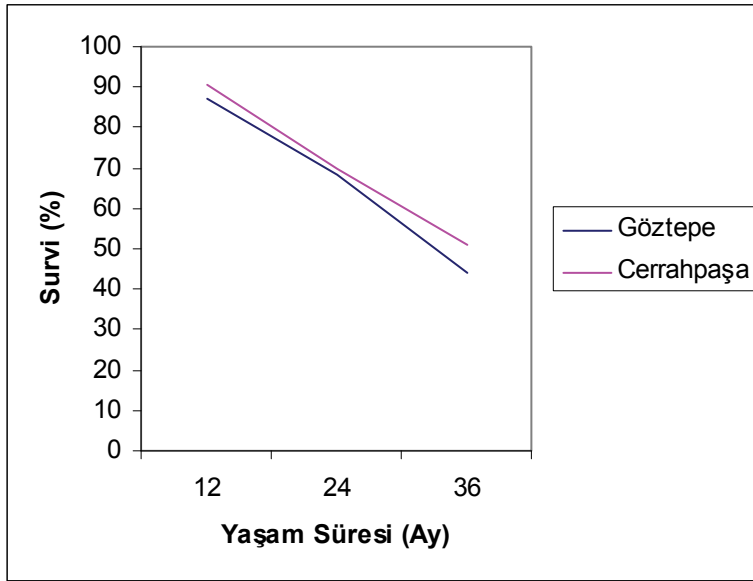
Şekil-24:Eğitim kadrolarının karşılaştırılması grafiği

Göztepe Şef+Şef Yard. ve Cerrahpaşa Öğretim Üyelerinin opere ettiği hastaların sağkalım oranları ve ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:2,69 p=0,101).Mevcut veriler tablo 16 ve şekil 24' te verilmiştir.

	Göztepe n:62	Cerrahpaşa n:63	Tüm hastaların ort. n:125
Sağ Kalım(%)			
1.Yıl	86,9	90,8	88,7
2.Yıl	68,3	69,7	69,4
3.Yıl	44,2	50,8	41,9
Median	31±3	35±4	36±2
%95 GA*	23-35	28-43	32-42
Log Rank:1,41 p=0,234			

*(Güven Aralığı)

Tablo-17:Hastaneler arasında survi karşılaştırılması



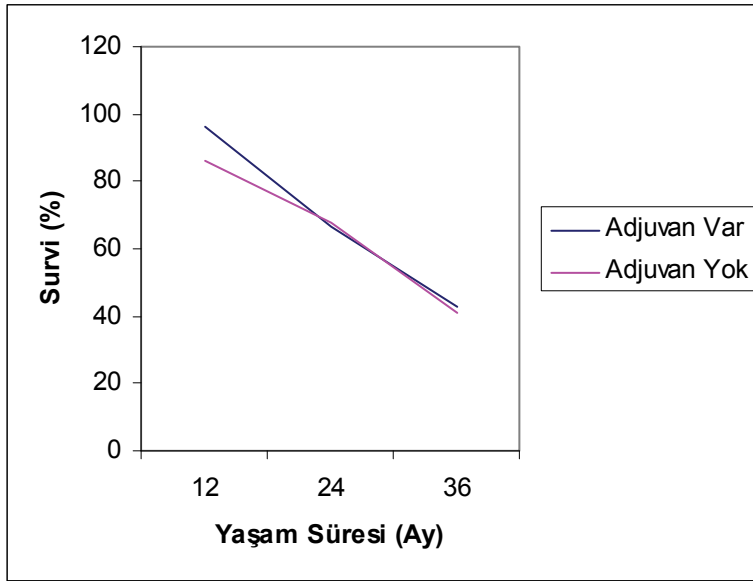
Şekil-25:Hastaneler arasında survi karşılaştırılma grafiği

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde opere edilen hastaların sağkalım oranları ve ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:1,41 p=0,234).Mevcut veriler tablo 17 ve şekil 25' te verilmiştir.

	Adjuvan Yok n:27	Adjuvan Var n:98	Tüm hastaların ort. n:125
1.Yıl	%961	%859	%887
2.Yıl	%663	%679	%694
3.Yıl	%430	%407	%419
Median	33±4	37±5	36±2
%95 GA*	26-40	25-43	32-42
Log Rank:0,01 p=0,928			

*(Güven Aralığı)

Tablo-18:Adjuvan tedavi almaya göre survi karşılaştırılması



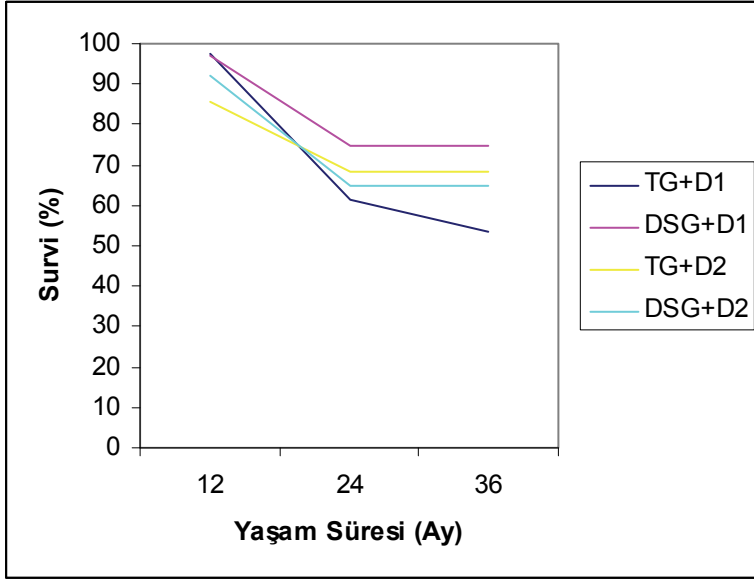
Şekil-26:Adjuvan tedavi almaya göre survi karşılaştırılma grafiği

Adjuvan tedavi verilen ve verilemeyen hastaların sağkalım oranları ve ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:0,01 p=0,928).Mevcut veriler tablo18 ve şekil 26' da verilmiştir.

	TG+D1 n:66	DSG+D1 n:39	TG+D2 n:7	DSG+D2 n:13	Total n:125
Sağ	0,974	0,971	0,857	0,923	0,959
Kalm	0,612	0,749	0,685	0,647	0,662
3.Yıl	0,537	0,749	0,685	0,647	0,584
Median	33±7	37±12	36±7	38±9	36±2
%95 GA*	20-46	25-54	22-50	26-48	32-42
Log Rank:0,78 p=0,854					

* (Güven Aralığı)

Tablo-19:Disseksiyon tipine göre survi karşılaştırılması



Şekil-27:Disseksiyon tipine göre survi karşılaştırılma grafiği

TG+D1, DSG+D1, TG+D2, DSG+D2 operasyon tiplerinde opere edilen tüm hastaların sağkalım oranları ve ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log Rank:0,78 p=0,854).Mevcut veriler tablo 19 ve şekil 27' de verilmiştir.

TARTIŞMA:

Mide adenokanseri dünyanın her bölgesinde yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. 1930'lu yıllarda ABD'de mide adenokanseri kanserden ölümün en sık sebebi idi (1). T.C. Sağlık Bakanlığı Savaş Dairesinin 1996 verilerine göre solunum sistemi kanserlerinden sonra gastrointestinal sistem kanserleri ikinci sırada gelmektedir. Yine bu verilere göre mide kanseri gastrointestinal sistem kanserleri arasında birinci sırada yer almaktadır (4). 1930'lardan sonra ABD'deki mide kanseri sıklığı gerilemiş ve şimdilerde 14. sıklıktaki kanser olmuştur (2). ABD'deki bu azalışa rağmen yılda 20000'in üzerinde insanın mide kanseri tanısı alması ve bunların yarısından fazlasının bu hastalıktan dolayı ölmesi beklenmektedir (3). ABD'deki mide kanserlerindeki bu azalışa rağmen 5 yıllık yaşam süresi hala %10-20'ler civarındadır. Adenokanser mide kanserlerinin %95'lik oranla en sık kanser tipi durumundadır (1).

Toplumda önemli bir sağlık problemi olan mide kanserlerinin cerrahi tedavisinde Japonlar rolü yadsınamaz erken tanı ve tedavi yöntemleri ile önemli başarılar elde etmiştir. Tarama programlarının aktif kullanımı ile Japonya'da mide kanserinin önemli bir kısmı erken evrede tespit edilmekte, iyi bir radikal lenf nodu örnekleme ile 5 yıllık yaşam süresi %90'lara çıkmaktadır. Japonya'da yapılan çalışmalarda radikal lenfadenektominin mortaliteyi önemli derecede azalttığı saptanmış ancak Batılı çalışmalarda bu gösterilememiştir (4,6).

Ülkemizde mide kanseri ancak ileri evrelerde tanınmakta olduğundan bu evrelerde mide kanseri ile aktif mücadele edilememektedir. Bu çalışmada Göztepe Hastanesine başvuran hastaların %71'i, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran hastaların %66,6'sı evre 3' te olduğu tespit edilmiştir.

Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon durumudur (98).

pT, pN, pM durumunun hastaların prognozu açısından çok önemli olduğu bilinmektedir (83,85).

Bu çalışmada amacımız biri sağlık bakanlığına biri İstanbul Üniversitesine bağlı ülkemizin iki referans hastanesi olan; İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde şef, şef yardımcısı ve profesör, doçent kadrolarında yer alan deneyimli cerrahlar ile cerrahi deneyimi nispeten daha az olan uzman, başasistan

kadrolarında yer alan toplam 46 cerrahın yaptığı mide adenokanser ameliyatların ve D2 lenf disseksiyonu uygulanmasının, uygulanmayan gruba kıyasla hasta yaşam süresi üzerine etkisini araştırmaktır.

Cerrahi kıldemin opere edilen mide kanserli hastalarda survi üzerine etkisi literatürde geniş yer bulamamış ve bu konuda çok az çalışma yapılmıştır.

Moriwaki Y ve arkadaşları 2001 yılında D2 disseksiyon yapılan mide adenokanserli hastalarda cerrahları kıldem yıllarına göre ayırmış ve uzmanlıklarının ilk yıllarında olan cerrahlar ile uzun dönem uzmanlık yapan cerrahlar arasında sağkalım ve güvenilirlik açısından anlamlı bir fark tespit edememişlerdir (140).

Roder JD ve ark'ın 1993'te, Böttcher K. ve ark'ın 1992'de yaptığı çalışmalarda ameliyatı yapan merkez ve cerrahın deneyiminin yaşam süresi üzerine etkinliğinin olduğu saptanmıştır(83,89).

Bu çalışmada da ne Göztepe Hastanesi operatörleri ile şef-şef yardımcısı kadrolarındaki operatörlerin, ne de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi operatörleri ile profesör-doçent kadroları arasında hastaların survisi açısından istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır. Mevcut veriler göz önüne alındığında tüm operatör gruplarında belirleyici payın Göztepe hastanesi grubuna ait olduğu rahatça izlenmektedir. Nitekim 6 olguluk bir seri ile tezimizde yer bulan Cerrahpaşa operatörlerinin daha fazla olgu sayısı ile ancak daha gerçekçi sonuçlara ulaşılabilirdi. Yine de istatistiksel olarak survi açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

D2 disseksiyonun yaşam süresi üzerine etkinliği halen tartışmalıdır. Yapılan çok merkezli çalışmalarda D2 disseksiyonunun klasik anlamda yapılan gastrektomilere oranla daha uzun yaşam süresi sağladığı saptanmıştır. Evre 2 ve 3A kanserlerde D2 disseksiyonunun bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan diğer bazı çok merkezli çalışmalarda bunun bir etkinliğinin olmadığı bulunmuştur(90,91). Cuschieri ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada deneyimli ellerde bile D1 ve D2 disseksiyonun hasta yaşam süresi üzerine etkinliğinin olmadığı vurgulanmıştır (107). 1981 yılında Kodama ve arkadaşlarının çalışmaları sonrası lenfadenektomi literatürde yerini almıştır.D2-D3 disseksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam %39 iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda %18 idi. Pekçok ayrı

Japon araştırması da benzer sonuçlar bildirmiş olsa da Batılı araştırmacılar aynı sonuçları elde edememiştir. Bunun birtakım nedenleri olabilir. En önemli neden Japonya'daki tarama programlarının etkinliği ile daha sık erken evre mide kaserlerinin saptanmasıdır. Bir başka neden ise Japonya'daki lenf nodu disseksiyonlarına geniş çapta yer verilmesidir. Ayrıca proksimal tümörler Japonlarda daha az sıklıkta izlenmektedir. 1996'da Wanebo ve arkadaşları ABD'de 18346 mide kanserli hastayı incelemiş ve yapılan D1 ve D2 disseksiyonlar için 5 yıllık yaşam açısından bir fark saptanmamıştır. 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla D2 disseksiyon için %26.3, D1 disseksiyon için %30 saptanmıştır(114). Güney Afrika'dan Dent ve arkadaşları D1 ve D2 disseksiyon yapılan 43 hasta üzerinde çalışma yapmıştır. 5 yıllık yaşam arasında anlamlı fark saptanmamış olup D2 disseksiyon yapılanlarda %67 iken D1 disseksiyon yapılan hastalarda %69 saptanmıştır (115). 2004 yılında Bonenkamp ve arkadaşları 711 hasta üzerinde D1 ve D2 disseksiyon karşılaştırmasını yapmıştır. 5 yıllık yaşam D1 disseksiyonlularda %45 iken D2 için %47 saptanmıştır (116). İngiltere'de 1999'da Cuschieri ve arkadaşları tarafından 400 hastada D1 ve D2 disseksiyon karşılaştırılmıştır. 5 yıllık yaşam D1 için %35, D2 için %33 saptanmıştır (117).

Bu çalışmada yapılan disseksiyona göre survide 4 grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Survi açısından ne G.E.A.H. ne de C.T.F.H.'inde operatörler ve kıdemli cerrahların yaptığı disseksiyon tiplerinin etkili olmadığı tespit edilmiştir. Her 4 grubunda en çok tercih ettiği disseksiyon tipinin D1 disseksiyon olduğu tespit edilen bu çalışmada sayıca anlamlı gruplar oluşturulamadığından D2 disseksiyonunun survi üzerine etkisi sadece hastaneler bazında ele alınabilmiştir. Göztepe E.A.H.'nden ve Cerrahpaşa T.F.H.'nden operatörlerin sadece 1'er D2 disseksiyon yapmış olmasından dolayı etkili olabilecek gruplar oluşturulamamış ve karşılaştırmalar ancak tüm olguların disseksiyon tipleri üzerinde yapılabilmektedir. Operatörlerin çok az sayıda D2 disseksiyon yapmasının nedenleri arasında uzun ve zahmetli disseksiyonlarından kaçınma isteği, mesleki geçmişlerinde D2 disseksiyon yönünden eğitim almamış olmaları, cerrahi kıdemlilerine oranla toplum bilinci açısından öğretim üyelerine oranla bir takım dezavantajlar içinde bulunmaları ve birikim eksiklikleri olabilir. Yine de tezimiz de anlamlı bir farkın saptanmamış olması operatörlerin hemen hemen kıdemli cerrahlar kadar mide kanserlerinde başarılı olduklarını ispatlar niteliktedir. Nitekim ortalama yaşam sürelerine bakıldığında en uzun süre G.E.A.H.'indeki şeflerde olduğu (20ay) sırasıyla bunu C.T.F.H. operatörleri (18,8 ay), C.T.F.H. öğretim üyeleri (16,9 ay), en son olarak da G.E.A.H. operatörlerin (16,3 ay) izlediği gözlenmektedir.

Bu çalışmada olguların her iki hastane grubundan cerrahların en çok tercih ettiği disseksiyon tipi D1 ve en çok tercih ettiği ameliyat tipi distal subtotal gastrektomi olmuştur. Çalışmamızın başlangıç tarihi olarak seçilen Ocak 2003' ten bu yana ulaşılabilen hastalar arasında D2 disseksiyon yapılan hastalara son yıllarda rastlanması cerrahi grupların kanser cerrahisinin bir organ cerrahisi olması yerine bir lenf yolağı cerrahisi olduğu felsefesinin benimsenmesi ve bunun hayata geçirilme çabası olarak değerlendirilebilir. Ayrıca literatürde karmaşık bir tanımlama ve sınıflama sistemi olan ve henüz tam olarak mide yerleşim yeri ve evresine göre yapılacak disseksiyonun belirlenmesi açısından kafa karıştırıcı olan disseksiyon tiplerinin oturtulamamış olması da ülke cerrahlarımızın D1 disseksiyonuna daha fazla gönüllü olmasına sebep olmuş olabilir. Bilindiği üzere disseksiyon genişledikçe perioperatif morbidite ve komplikasyonlar artmakta ve ameliyat süresi de uzamaktadır. Ülke insanımızın gerek yaşam felsefesi ve gerek sosyoekonomik düzeyi göz önüne alındığında ülke cerrahlarımızın daha kapsamlı ve zahmete açık D2 disseksiyondan kaçması, öğrenme ve uygulamaya direnç göstermesi üzerine aklın bir kenarında soru işaretleri olarak kalmaktan alıkonulamamaktadır. Her ne kadar tezimizde istatistiksel bir fark ortaya konamamışsa da opere edilen olgularımızın çoğu 2-3. evrede de olsa kanımızca hasta ve yakınlarına olabilen en mantıklı yaklaşımın D2 disseksiyon olduğunun belirtilmesi ve ancak bu şekilde kür şansına yaklaşılabileceğinin anlatılması ve her hastaya mümkün olduğunca en kapsamlı disseksiyon tipinin uygulanmaya çalışılması ve sağlanması kanısındayız. Tezimizde ulaştığımız sonuçlardan hastanelerimizde mide kanseri ameliyatlarına cerrahlarımızın daha çok eğitimsel dokümanlarla yönlendirilmesi ve teşvik edilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. C.T.F.H.' inde operatörlere oranla öğretim üyelerinin çok daha fazla sayıda mide kanseri ameliyatı yaptığı gözlemlendiğinde bu operasyon tiplerinin bir ekstra iş veya kıdemli cerrah işi olarak mı algılanması gerektiği sorusunu akla getirmektedir. Yapılan disseksiyon tiplerinin çoğunlukla D1 tipinde olması bilimsel çevrelerce daha çok kabul görmüş D2 disseksiyonuna yaklaşması amacıyla mide kanseri olgularının referans merkezlere gönderilmesi de hasta açısından ek avantajlar yaratabilir. Diğer bir açıdan bakılınca gerek survi gerek operasyon tipi açısından bakılınca eğitim hastanemizde bu operasyon verilerinin üniversite de yapılanlarla benzerlik göstermesi bu ameliyatların eğitim hastanelerinde de rahatça yapılabileceği kanısını uyandırmaktadır.

Evre IIIB ve IV evredeki tümörlerde tam bir tümör temizlenmesi mümkün gözükmemektedir. Genelde makroskopik ve mikroskopik bakiye doku kaldığı gözlenir.

Bunlarda uygulanan cerrahi palyatif kalmakta ve prognoz üstüne etkisi olmamaktadır(96). Bu çalışmada Göztepe E.A.H' inde ve Cerrahpaşa T.F.H.' inde sırayla %71,%66 oranlarıyla evre 3 tümörlere rezeksiyon uygulanmıştır.

Avrupa ve Kuzey Amerikada lenfadenektomi en blok şekilde gerçekleştirilmektedir. Japonya'da ise lenf nodları tek tek ayıklanmakta ve isimlendirilmektedir (112). Bizde de en blok disseksiyon benimsenmiştir.

Avrupa ve Kuzey Amerika'da ileri evre mide kanserlerinin standart tedavisi total gastrektomidir. Total gastrektomiye her zaman D2 diseksiyon eklenir (112).

Günümüzde ABD'deki mide kanserlerinin %15'inden azı, Japonya'daki mide kanserlerinin yaklaşık %50'si erken evre mide kanseri olarak tespit edilmektedir.5 yıllık yaşam Batı serilerinde %10-21'dir. Küratif rezeksiyona giden hastalarda 5 yıllık yaşam %24-57'lere ulaşmaktadır. Japon kaynaklarda ise bu oran en az %50 civarındadır. Bu çalışmada hastaların %14,4'ü erken evre mide kanseri olarak tespit edilmiş ve opere edilmiştir. Göztepe hastanesinde olguların %2' si, Cerrahpaşa hastanesindeki hastaların %14'ü erken evre mide kanseri iken opere edilmiştir. Göztepe E.A.H.' e oranla Cerrahpaşa T.F.H'inde bu kadar yüksek bir oranda erken evre mide kanseri saptanmasının bir takım nedenleri olabilir.Belki de bu farkın nedenlerinin başında ülkemizin en önde gelen hastanelerinden biri olan C.T.F.H'inin cerrahi endoskopi becerilerinin ,Gastroenteroloji ve Patoloji Anabilim dallarının tecrübe ve itina sınırlarının G.E.A.H.' e oranla daha yüksek olmasına bağlanabilir. Bu çalışmada her 4 grupta da yıllar ilerledikçe literatür ile uyumlu bir oranda hastaların survilerinin azaldığı tespit edilmiştir. Survi açısından ne Göztepe hastanesinde ne de Cerrahpaşa hastanesindeki operatörler ve kıdemli cerrahlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine bu bağlamda anlamlı farkın saptanamamasının nedeni mevcut gruplarda bulunan cerrahların eşit sayıda dağıtılamamış olmasına bağlı olabilir. Mide kanseri gibi agresif ve özellikli bir hastalıkta bu operasyonların mide kanseri üzerine yoğunlaşmış birim veya cerrahlar yerine tüm cerrahi gruplarca yapılma arzusu olması belki de mevcut tezimizde hem survi hem de ameliyat tipi olarak arzu edilen sonuçların çıkmamasının nedeni olabilir.

Bu çalışmada evrelere göre survi oranları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir. Evre arttıkça survinin azaldığı görülmektedir.

R0 rezeksiyon uygulanan tümörlerde adjuvan kemoterapinin etkinliği net değildir (122). 11 merkezli bir çalışmada 2096 hasta üzerinde çalışılmış ve adjuvan terapinin survi üzerine etkisi tespit edilememiştir (123). Japonya’da adjuvan kemoterapi standart iken Avrupa ve ABD’de bu tedavi yaygın kullanım alanı bulamamıştır (124).

Japonya’da adjuvan kemoterapi postoperatif 2. günde başlatılmakta veya perioperatif dönemde intraperitoneal mitomisin ile yapılmaktadır. Adjuvan kemoterapinin etkinliğinin tespiti için ek çalışmalara gereksinim vardır.

2002 yılında Janunger ve arkadaşları adjuvan terapi gören hastalarda terapi görmeyen hastalara oranla daha iyi bir yaşam süresi olduğunu tespit etmiştir (114).

Postoperatif radyoterapi ya tek başına yada kemoterapi ile birlikte uygulanır. Mayo Kliniğinde 1960’larda yapılan bu kombine tedavinin ömrü uzattığı tespit edilmiştir (114). 2001’de Mac Donald ve arkadaşlarının 556 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ek bir ömür getirisi tespit edilememiştir (125).

1981 yılında Abe ve Takahashi sadece cerrahi uygulanan 110 hasta ve cerrahiye IORT eklenen 84 hasta arasında survi karşılaştırması yapmıştır. 5 yıllık yaşam evre I tümörlerde aynı iken evre II, III, IV tümörlerde faydası olduğu gösterilmiştir. Buna karşın ABD’de Ulusal Kanser Enstitüsünün yaptığı bir çalışmada herhangi bir fayda gösterilememiştir(114). Bu çalışmada adjuvan terapi en çok evre 2-3’ te uygulanmış ve adjuvan terapi varlığına göre mortalite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Survi araştırmasının yapıldığı tezimizde gerek tezimizin başlaması gerekse gelişmesi ve ilerlemesi açısından bir takım engelleyici ve kısıtlayıcı faktörün varlığına değinilmesi gerektiği kanısındayım. Çalışmamızın zayıf noktalarından olan yetersiz hasta sayısı, eksik patolojik değerlendirme dokümanları, dosyalardaki yetersiz hasta bilgileri gibi hasta sağkalımını önemli derecede etkileyebilecek verilere pek çok hastada ulaşılamaması her iki hastanede de tıbbi dokümantasyon ve tıp disiplininin zayıflığının en azından vurgulanması gerektiği yönünden değinilmesi gereken bir durumdur.

SONUÇ:

Mide adenokanseri dünyanın her yerinde yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. Eldeki verilere göre T.C.' de solunum sistemi kanserlerinden sonra gastrointestinal sistem kanserleri ikinci sırada gelmektedir.

Ülkemizde mide kanseri ancak ileri evrelerde tanınmakta olduğundan bu evrelerde mide kanseri ile aktif mücadele edilememektedir.

Cerrah, birçok kanser tipinin ilk tanısı ve tedavisinden sorumludur. Cerraha yol gösteren prensipler kesin tanı ve evreleme ile birlikte lokalize hastalığın yeterli olarak çıkarılması ve mümkün olduğunda semptomların giderilmesidir. Eğer yapılan detaylı çalışmalarda metastazik hastalık yada tedavi edilemez lokal yayılım saptanmışsa hastanın tedavisi 'kür' e yönelmelidir.

Bu çalışmanın amacı ülkemizin iki referans hastanesi; İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde şef, şef yardımcısı ve profesör, doçent kadrolarında yer alan deneyimli cerrahlar ile cerrahi deneyimi nispeten daha az olan uzman, başasistan kadrolarında yer alan cerrahların yaptığı mide adenokanser ameliyatlarını ve lenf nodu disseksiyon genişliğinin hasta yaşam süresi üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada T.C.S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi klinikleri ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde Ocak 2003- Haziran 2007 tarihleri arasında mide adenokanseri nedeniyle operasyon uygulanan 125 hasta, patoloji, yatış dosyaları ve operasyon notları incelenmek suretiyle cerrahi kıdemin hasta servisi üzerine etkisi retrospektif olarak olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak her iki hastaneye başvuran ve opere edilen mide adenokanserli hastaların servisi açısından cerrahi kıdemin anlamlı olarak etkili olmadığı, adjuvan terapinin, yapılan operasyon tipinin hasta servisini önemli ölçüde etkilemediği saptanmıştır.

ÖZET:

Malignitesi olan hastaların pekçoğu tanı, primer tedavi ve komplikasyonların kontrol edilebilmesi için cerrahi geçirirler. Kanser bir zaman aralığı için lokal bir hastalık kabul edildiğinden hastaların çoğunda rezeksiyon ilk tedavidir ve tümörün cerrahi olarak yeterli şekilde çıkarılması kür sağlayabilmektedir. Cerrahi olarak tedavi edilen kanser hastalarının sağkalım istatistikleri bu öngörüğü desteklemektedir. Radyasyon tedavisi, kemoterapi yada her ikisinin tedaviye eklenmesi sağkalım oranlarını iyileştirebilirken aynı zamanda daha sınırlı cerrahi rezeksiyonlara imkan verip kozmetik ve fonksiyonel açıdan daha iyi sonuçlar sağlayabilmektedir.

Cerrah, birçok kanserde olduğu gibi, mide kanserinin de erken tanı ve tedavisinden sorumludur. Cerraha yol gösteren prensipler kesin tanı ve evreleme ile birlikte lokalize hastalığın yeterli olarak çıkarılması ve mümkün olduğunda semptomların giderilmesidir. Eğer yapılan detaylı çalışmalarda metastazik hastalık yada tedavi edilemez lokal yayılım saptanmamışsa hastanın tedavisi 'kür' e yönelmelidir.

Mide adenokanseri dünyanın her yerinde yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. Eldeki verilere göre T.C.' de solunum sistemi kanserlerinden sonra gastrointestinal sistem kanserleri ikinci sırada gelmektedir. Yine verilere göre mide kanseri gastrointestinal sistem kanserleri arasında birinci sırada yer almaktadır.

Toplumda önemli bir sağlık problemi olan mide kanserlerinin cerrahi tedavisinde Japonlar rolü yadsınamaz erken tanı ve tedavi yöntemleri ile önemli başarılar elde etmiştir. Tarama programlarının aktif kullanımı ile Japonya' da mide kanserinin önemli bir kısmı erken evrede tespit edilmekte, iyi bir radikal lenf nodu örnekleme ile 5 yıllık yaşam süresi %90'lara çıkmaktadır.

Ülkemizde mide kanseri ancak ileri evrelerde tanınmakta olduğundan bu evrelerde mide kanseri ile aktif mücadele edilememektedir. Tutulan lenf bezi sayısı ve tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi en önemli prognostik faktörlerdir.

Bu çalışmadaki amacımızda biri Sağlık Bakanlığına, biri İstanbul Üniversitesine bağlı; İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde

şef, şef yardımcısı ve profesör, doçent kadrolarında yer alan deneyimli cerrahlar ile cerrahi deneyimi nispeten daha az olan uzman, başasistan kadrolarında yer alan cerrahların yaptığı mide kanseri ameliyatlarını ve lenf nodu disseksiyon genişliğinin hasta yaşam süresi üzerine etkisini araştırmaya çalıştık.

Sonuç olarak her iki hastaneye başvuran ve opere edilen mide adenokanserli hastaların survisi üzerine cerrahi kıdemin, yapılan disseksiyon tipinin, adjuvan terapinin anlamlı etkisi olmadığı tespit edilmiştir.



SUMMARY:

Many patients with malignency undergo surgical therapy for diagnosis, primary treatment, or management of complications. Resection is the initial curative treatment for many of patients, because cancer is assumed to be a localized disease for an interval, allowing cure after adequate surgical removal. Long-term survival statistics of patients with cancer treated surgically support this assumption. Inclusion of radiation therapy or chemotherapy, or both, may improve the overall survival rate while permitting less extensive operative resection and enhancing cosmesis and function.

The surgeon is responsible for the early diagnosis and appropriate management of many types of cancer as well as gastric cancer. The surgeon's guiding principles should be the accurate diagnosis and staging with adequate operative removal of localized disease and palliation of symptoms when possible. If extensive studies fail to demonstrate metastatic disease or incurable local extension, the patient's treatment should be directed toward a cure.

Gastric adenocancer is a worldwide cancer type. The available data shows that, gastrointestinal system cancers are second after respiratory system cancer in Turkey. Again as the available data shows, gastric cancer is the first amongst other gastrointestinal system cancer types.

Japan researchers have achieved very significant success with early diagnosis and treatment methods in clinic treatment of gastric cancer which seems to be an important health issue for the public. With the active use of screening programs, significant number of early gastric cancer are detected in Japan, and with a good radical lymph node dissection, 5 years survival is increased by 90%.

Because of the gastric cancer is identified in advanced stages in our country long survivals can not be obtained in these stages. Number of lymph node involved and extension of tumor penetration to gastric wall are the most important prognostic factors.

The aim of our research is to investigate the effects of wide lymph node dissection D2 to patient's survival and to compare the results of gastric cancer operations done by highly experienced (chief-vicechief or professor-assoc. professor) and moderate experienced

surgeons in two different hospitals of those are a state hospital that is Istanbul Goztepe Training and Research Hospital and a university hospital that is Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine Hospital.

The results show that, surgical seniority, the extent of lymphatic dissection and the adjuvant treatment has no significant effect on survival of the patients having applied to either of the two hospitals.



KAYNAKLAR:

- 1) Green F, Page P, Fleming I, et al. AJCC cancer staging handbook.6 th edition. New York: Springer Verlag; 2002; pp: 99-103
- 2) Gastric cancer (PDQ) treatment. National Cancer Institute, 2/ 12/ 2004
- 3)Godellas CV. Gastric cancer. In: Sacclarides, Millikan, Godellas CV, editors. Surgical oncology. An algoritmic approach. New York: Springer-Verlag; 2003; pp: 266-71
- 4)Alican F. Mide tümörleri: Cerrahi Dersleri. Cilt II. İstanbul, Afa matbaacılık, 1995; s: 216-7
- 5) Ersan Y. Ertürk S, Çiçek Y. Temiz M, Dirican A, Doğusoy G. Mide kanserli hastalarda klinopatolojik prognostik faktörler. Cerrahpaşa J Med 2003;34: 10-1
- 6) Erikoğlu M, Yol S, Tavlı Ş, Belviranlı M, Özer Ş, Pekin C, Mide kanserinde: onbeş yıllık deneyimlerimiz. Kaynak A. Cerrahpaşa J Med 2005; 15: 71-5.
- 7) Dinçtürk C. Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara, Türk tarih kurumu basımevi 1989; s: 9-10
- 8) Wangenstein O. H, Wangenstein S. D, Dennis C. History of gastric surgery: Glimpres into its early and more resent. Lloyk M. Nyhus, Christopher Wastell. Surgery of the stomach and duodenum, fourth edition. Boston, Little, Brown and Company 1986; pp: 6-16
- 9) Minkari T, Ünal G. Mide kanseri epidemiyolojisi: Mide tümörleri ve cerrahisi. İstanbul. Kağıt ve basım işleri A.Ş. 1979; s: 191-2
- 10)Cruveillhier J. Anatomie pathologique, 1. cilt, Baillere, Paris; 1835;pp: 14-54
- 11)Pean J E. De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie. Gaz Hop 1879; 52: 473-5
- 12)Billroth T.Uenereinen fall von gelungener rezektion des carcinomatösen pylorus. Wien med. Wchnschr 31; pp: 1427-881
- 13)Borrmann R, Gewillste des Magens und Duodenums İn Henke F.Handbuch der speziellen pathologishen anatomie und histologie, Springer, Berlin 1926; pp: 812-1050
- 14)Öke M.K. Gastrectomie pour tumeur du pylore. Gazette Medikale d'orient 1925; pp: 1067-8
- 15)Toker AB. Beş mide gastrektomi ve seriri şifa. Türk Cerrahi Mecmuası 1930; 1: 165-73
- 16)Kankat C.Mide kenserinin cerrahi tedavisi ve total gastrektomi hakkında son düşünceler Modern Cerrahi ve Nöroşirürji Mecmuası 1937; 6: 117-20
- 17)Gürkan Kİ. Midenin arka yüzünde kanser, Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası 1941; 7: 62-4
- 18)Gorbon B:Mide habis urlarının tedavisinde total gastrektomi. İstanbul Klinik Dersleri 1951; s: 35-41
- 19)Allen A.W.Cancer of the stomach. Surg Gynecol. Obstet 1951; 92: 757-9

- 20) Yamagiva K. Theory on development of gastric carcinoma *Kleiseicha*, Tokyo 1981; 2: 156-7
- 21) Abercrombie JF, Mc Anena OJ, Rogers J et al. Laparoscopic resection of bleeding gastric tumour. *Br J Surg* 1993; 80: 373-5
- 22) Asencio-Arana F. Laparoscopic Access to the lesser sac in gastric cancer staging. *Srg Laparosc Endosc* 1994; 4: 438-40
- 23) Kitano s, Iso Y, Moriyama M et al. Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparasc Endosc* 1994; 4: 146-8
- 24) Yamashita Y, Kurohoji T, Kakegawa T et al. Laparoscopy-guided extracorporeal resection of early gastric carcinoma. *Endoscopy* 1995; 27: 248-52
- 25) Baron JH. The discovery of gastric acid. *Gastroenterology* 1979; 76: 1056-74
- 26) Rosenfeld L. The last alchemist-the first biochemist: J.B. van Helmont (1577-1644). *Clin Chem* 1985; 31: 1755-60
- 27) Modlin IM. From Prout to the pump; a history of the science of gastric acid secretion and the surgery of peptic ulcer. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 81-96
- 28) Rosenfeld L. William Prout: Early 19th century physician chemist. *Clin Chem* 2003; 49: 699-705
- 29) Osler WS. William Beaumont. A pioneer American physiologist. *JAMA* 1902; 39: 1223-31
- 30) Code CF, Higgins JA, Moll JC, et al. The influence of acid on the gastric absorption of water, sodium and potassium. *Journal of Physiology* 1963; 166: 110-9
- 31) Davenport HW, Warner HA, Code CF. Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. *Gastroenterology* 1964; 47: 142-52
- 32) Feldman M, Cryer B, Mc Arthur KE, et al. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study. *Gastroenterology* 1996; 110: 1043-52
- 33) Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, et al. Gastric acidity in older adults. *JAMA* 1997; 278: 659-62
- 34) Jaszewski R, Ehrinpreis MN; Majumdar APN. Aging and cancer of stomach and colon *Front Biosci* 1999; 4: 322-8
- 35) Oi M, Oshida K, Sugimura S. The location of gastric ulcer. *Gastroenterology* 1968; 54: 740-1
- 36) Jackson RG. Anatomy of the vagus nerves in the region of the lower esophagus and the stomach. *Anatomic record* 1949; 103: 1-18
- 37) Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part 1. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-39

- 38) Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 103-31
- 39) Samuelson LC, Hinkle KI. Insights into the regulation of gastric acid secretion through analysis of genetically engineered mice. *Ann Rev Physiol* 2003; 65: 383-400
- 40) Goldschmiedt M, Feldman M. Gastric secretion in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editors. *Gastrointestinal diseases*. 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1993; pp: 524-44
- 41) Sanders MJ, Soll AH. Characterization of receptors regulating secretory function in the fundic mucosa. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 89-101
- 42) Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 19: 519-25
- 43) Nylander O, Berglindh T, Obrink KJ. Prostaglandin interaction with histamine release and parietal cell activity in isolated gastric glands. *Am J Physiol* 1986; 250: 607-16
- 44) Choquet A, Magous R, Bali JP. Gastric mucosal endogenous prostanoids are involved in the cellular regulation of acid secretion from isolated parietal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1306-11
- 45) Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, et al. Vagal gastric relaxation in the dog. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 221-4
- 46) Arakawa T, Uno H, Fukuda T, et al. New aspects of gastric adaptive relaxation, reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res* 1997; 33: 81-8
- 47) Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418: 595-7
- 48) Pavlov I. *Lectures on conditioned reflexes: twenty-five years of objective study of the higher nervous activity of animals*. New York: International Publishers; 1928
- 49) Soybel DI, Zinner MJ. complications following gastric operations. In: Zinner MJ, editor. *Maingot's abdominal operations*. 9th edition. Stamford (CT): Appleton & Lange; 1997; pp: 1029-56
- 50) Le Blanc, Louvery I, Savoye G, Maillot C, et al. An impaired accommodation of the proximal stomach to meal is associated with symptoms after distal gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2642-7
- 51) Hasler WL. Dumping syndrome. *Curr Treat options in Gastroenterol* 2002; 5: 139-45
- 52) Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1651-54
- 53) Keller G, Grimm V, Vogelsang H, et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. *Int J Cancer* 1996; 68: 571-6

- 54) Chung YJ, Song JM, Lee JY, et al. Microsatellite instability-associate preferentially with the intestinal type of primary gastric carcinomas in a high risk population. *Cancer Res* 1996; 56: 4662-5
- 55) Hayden JD, Cawkwell L, Sue Ling H, et al. Assessment of microsatellite alterations in young patients with gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 79: 684-7
- 56) Tahara E. Molecular biology of gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 484-8
- 57) Gabbert HE, Muller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the diagnosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 720-6
- 58) Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 307-15
- 59) Peddanna N, Holt S, Verma RS. Genetics of gastric cancer. *Anticancer Res* 1995; 15: 2055-64
- 60) Tamura G. Molecular pathogenesis of adenoma and differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Pathol Int* 1996; 46: 834-41
- 61) Morson BC, Dawson IMP. *Gastrointestinal pathology*, second ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1979; pp: 765-7
- 62) Borrmann R. Geschwülste des Magens. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie IV/I*. Berlin: Julius Springer; 1928; pp: 68-87
- 63) Inokuchi K, Kodama J, Sasaki O, et al. Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis. growth patterns and prognosis early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer* 1983; 51: 320-6
- 64) Watanabe HJ. Gastric tumors. In: Watanabe HJ, ed. *Histological typing of oesophageal and gastric tumours*, 2nd ed. WHO international histological classification of tumours, 2nd ed. New York: Springer; 1990; pp: 689-92
- 65) TNM classification of malignant tumors, 5th ed. New York: J Wiley and Sons; 1997: 345-6
- 66) Japanese Research Society for Gastric cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology I: clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-39
- 67) Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-43
- 68) Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41

- 69) Albert C. Clinical aspect of gastric cancer: biology, diagnosis, and therapy. Philadelphia: Lippincot-Raven;1995; pp: 197-216
- 70) Dijkhuizen SM, Entius MM, Clement MJ, et al. Multiple hyperplastic polyps in stomach: evidence for clonality and neoplastic potential. *Gastroenterology* 1997;112:561-6
- 71) Schmitz JM, Stolte M. Gastric polyps as precancerous lesions. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7: 29-46
- 72) Stolte M. Clinical consequences of the endoscopic diagnosis of gastric polyps. *Endoscopy* 1995; 27: 32-7
- 73) Elder JB. Carcinoma of the stomach. In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. *Bockus gastroenterology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders;1995; pp: 854-74
- 74) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983: 273-6
- 75) Goldstone AR, Quirke P, Dixon MF. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *J Pathol* 1996; 179: 129-37
- 76) Moayyedi P, Dixon MF. Significance of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: implications for screening. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7: 47-64
- 77) Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996; 220: 23-26
- 78) Mc Coll KE. *Helicobacter pylori*: clinical aspects. *J Infect* 1997; 34: 7-13
- 79) Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 37-43
- 80) Falk P. *Helicobacter pylori* –can the mechanism of pathogenesis guide us toward novel strategies for treatment and prevention? *J Intern Med* 1996;240:319-32
- 81) Balfour DC. Factors influencing life expectancy of patients operated on for gastric surgery. *Ann Surg* 1922; pp:405-8
- 82) Caygill JP, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986;929-36
- 83) Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2089-97
- 84) Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al. *Manuel for staging cancer*, 4th Ed. Philadelphia: Lippincot; 1992; pp: 63-6
- 85) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of stomach. A patient care study by the American College of Surgeons, *Ann Surg* 1993; 218: 583-92

- 86)Siewert JR, Kestlemeier R, Busch R, et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 1996; 83: 1144-7
- 87)Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-4
- 88)Jauch KW, Heiss MM, Gruetzner U, et al. Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1810-7
- 89)Böttcher K, Siewert J, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. German Stomach Cancer Study Group. *Chirurgie* 1994; 65: 298-306
- 90)Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 867-9
- 91)Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized trial. *Lancet* 1996; 347: 995-9
- 92)Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment of gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 1996; 23: 360-8
- 93)Longo WE, Zucher KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55: 100-4
- 94)Wils J, Meyer HJ, Wilke H. Current status and future directions in the treatment of localized gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 69-72
- 95)Ohgami M, Kumai K, Wakabayashi G, Otani Y, Katajima M. Innovative treatment for early gastric cancer: laparoscopic wedge resection of the stomach using the lesion-lifting method. *Stomach intestine* 1993; 28: 1461-8
- 96)Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma: feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg* 1995; 82: 1248-52
- 97)Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology I: Clinical classification. *Jpn J Surg*. 1981; 11: 127-39
- 98)Sano T, Kobari O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79: 241-4
- 99)Yasuda K, Mizuma Y, Nakajima M, Kawai K. Endoscopic laser treatment for early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 451-4

- 100)Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 445-50
- 101)Ohashi S. Laparoscopic intraluminal(intragastric) surgery for early gastric cancer. A new concept in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1995; 9: 169-71
- 102)Rosen MJ, Heniford BT. Endoluminal gastric surgery: the Modern Era of Minimally Invasive Surgery. *Surg Clin North Am* 2005; 85: 989-1007
- 103)Cuschieri A. Laparoscopic gastric resection. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1269-84
- 104)Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-9
- 105)Makuuchi H,Kise Y,Shimada H,et al. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 108-16
- 106)Miyamoto S. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 576-81
- 107)Kitano S, Shiraishi N. Current status of laparoscopic gastrectomy for cancer in Japan. *Surg Endosc* 2004; 18: 182-5
- 108)Ohgami M, Otani Y, Kumai K, et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 1999; 23: 187-92
- 109)Kobayashi T, Kazui T, Kimura T. Surgical local resection for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 299-303
- 110)Kitano S, Bandoh T, Kawano K. Endoscopic surgery in Japan. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2001; 10: 215-9
- 111)Brennan MF, Radical surgery for gastric cancer. A review of Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2063
- 112)Corson JD, Williamson R editors. *Surgery*. 2001 Ed. New York: Mosby 2001; chap: 8.1-18
- 113)Siewert JR, Fink U, Sendler A, et al. Gastric cancer. *Current Probl Surg* 1997; 34: 835-939
- 114)Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 4th Ed.Texas: Lippincott Williams&Wilkins 2006; pp: 205-36
- 115)Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 385-91
- 116)Bonenkemp JJ, Songun I, Hermans J,et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8

- 117)Cuschieri A,Weeden S,Fielding J,et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer. Long term results of the MRC randomised surgical trial. Surgical Cooperative Group. Br J Cancer 1999; 79: 1522-30
- 118)Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series(second or symptomatic look): clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 1-11
- 119)Landry J, Teper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection for gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 1357-62
- 120)D'angelica M, Gonen M, Brennan M Turnbull A, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. Ann Surg 2004; 240: 808-16
- 121)Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. Ann Surg 1999; 299: 303-8
- 122)Wilke H,Fink U.Multimodal Therapy for adenocarcinoma of the esophagus end esophagogastric junction. N Engl J Med 1996; 335: 509-10
- 123)Hermans J,Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: metaanalysis of randomized trials. J Clin Oncol 1993; 11: 1441-7
- 124)Nakajima T.Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. World J Surg 1995; 11: 1441-7
- 125)Mac Donald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-30
- 126)Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Oncology 2001; 15: 52-4
- 127)Minsky BD. The role of radiation therapy in gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23: 390-6
- 128)Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol 2001; 8: 519-24
- 129)Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. Cancer 1988; 61: 232-7
- 130)Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. Ann Surg 1990; 212: 592-6

- 131)Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370-5
- 132)Maehara Y,Okuyama T,Takeji Y,et al. Postoperative immunochemotherapy including streptococcal lysate OK-432 is effective for patients with gastric cancer and serosal invasion. *Am J Surg* 1994; 168: 36-40
- 133)Sano T, Sasako M, Yamamoto S. Gastric cancer surgery: results of mortality and morbidity of prospective randomized controlled trials(JCOG 9501) comparing D2 and extended paraaortic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-73
- 134)Park HS, Do YS, Suh SW, et al: Upper gastrointestinal tract malignant obstruction: initial results of palliation with a flexible covered stent. *Radiology* 1999; 210: 865-70
- 135)Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Textbook of Surgery*. 17th Ed.International Edition: Elsevier Saunders 2004; pp: 1312-13
- 136)NCCN practice guidelines for upper gastrointestinal carcinomas. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology(Huntingt)* 1998; 12: 179-223
- 137)Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, et al: Qulaity of life after gastrectomyfor gastric carcinoma: controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg* 1997; 21: 422-33
- 138)Liedman B:Symptoms after total gastrectomy on food intake, body composition, bone metabolism, and quality of life in gastric cancer patients—is reconstruction with a reservoir worthwhile? *Nutrition* 1999; 15: 677-82
- 139)Kelly KA, Sarr MG, Hinder RA, editors. *Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery*. International Edition:Elsevier Saunders 2004; pp: 85-6
- 140)Moriwaka Y,Kobayashi S,Kunisaki C, et al. Is D2 lymphadenectomy in gastrectomy safe with regard to the skill of the operator? *Dig Surg* 2001; 18: 111-7
- 141)Cordier G,Soubiran A. The ‘De Humani Corporis Fabrica’ of Andreas Vesalius, *Keybook of modern anatomy*. *Presse Med* 1964; 72: 3395-400