

VOLUME: 3/1

MART 2015

ISSN 0094-0143



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

Mide Kanseri

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2015

Onkoloji alanında çalışmalarını ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

Bilim Ödülü : 30.000 TL
Araştırma Teşvik Ödülü : 30.000 TL

Bilgi ve başvuru için: www.kanservakfi.com



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 3/1, Mart 2015

MİDE KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
ve
Prof. Dr. Kadri Kahraman
Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Mart 2015

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.
Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.
Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----
T.K.S.V. Adına Sahibi
Dr. Metin Ertem

Editör
Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü
Dr. Metin Ertem

Bu Sayıdaki Yazarlar
Dr. Mesut Yılmaz

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Ahmet Baran
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Gülen Doğusay
Bilim Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Nagihan İnan Gürçan
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. U. Korman
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Dr. M. Yıldırım
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Dr. C. Samancı
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Dr. Tamer Aksoy
Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Nükleer Tıp Birimi

Dr. Orhan Kalaycı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Sancar Bayar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Salim Demirci
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Metin Ertem
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Emel Özveri
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi

Dr. Gülhan İpek Deniz
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Sinem Koçak
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Engin Hatipoğlu

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Veysel Umman

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Sabri Ergüney

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazıřma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfının periyodik bilimsel yayını olan 'Kanser Gündemi' dergisinin 2015 ilk sayısında, sizlere 'Mide Kanseri' konusuyla ilgili güncellenmiş bilgilerle ulaşıyoruz.

Bildiğiniz gibi Kanser Gündemi Dergisi, Türkiye'nin ilk medikal onkologu ve vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan rahmetli Doç. Dr. Metin Aran hocanın büyük özveriler ile hazırlayarak bizlere ulaştırdığı bir dergi oldu. Geçen yıl yayınladığımız sayıları, 2013 yılında kaybettiğimiz hocamız, onursal başkanımız Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar ve yine 2014 sonlarında kaybettiğimiz vakfımıza uzun yıllar hizmet etmiş ve yönetim kurulunda yer almış hocamız Prof. Dr. Kadri Kahraman'ın anısına çıkartmayı uygun gördük.

Her sayıda bir kanser konusunun kapsamlı olarak irdelendiği sekizinci sayı ile sizlere ulaştık. Dergi, bireysel gönderimler yanında Türkiye'deki tüm tıp fakültelerinin kütüphanelerine ulaştırıldı.

Vakıf olarak; Ulusal Onkoloji Kongrelerinde genç araştırmacıları teşvik için verdiğimiz, geleneksel üç daldaki ödüle ilave olarak, bu yıl 'Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Bilim Ödülü' ve "Proje Destek" başlığı altında iki ödül daha ihdas ettik. Bu ödülleri bir gelenek haline getirerek her yıl sürdürmeyi planladık. Bu bilgiyi sizlerle bu sayıda paylaşıyoruz. 2015 ödülleri için yeni başvuruları kabul etmeye başladık. 2015 Başvuruları için www.kanservakfi.com adresinden başvuru formlarına ulaşabilirsiniz.

Son yıllarda kanser- beslenme ilişkisi konusunda sürdürülen (çoğu bilimsel destekten yoksun) tartışmalara bilimsel bir ara nokta koymak üzere, 'Nutrisyon ve Kanser Tedavisindeki Gelişmeler' başlıklı bir kitabı türkçeye kazandırarak, sizlere ulaştırmak istedik.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın çıkartmış olduğu yayınların tümüne PDF formatında ve yine verilecek ödüllerin tarih ve kurallarına, burs koşullarına www.kansevakfi.com adresinden ulaşabilirsiniz.

Bu sayıda Mide Kanseri ele alındı ve tüm yönleriyle incelendi. Sayının son makalesinde Prof.Dr.Tarık Minkari ve Prof. Dr. Gürcan Ünal hocalarımızın yazmış oldukları "Mide Tümörleri ve Cerrahisi" kitabından alıntılar yapıldı. Bu vesile ile kendilerini saygıyla anıyoruz.

Yine vakfımızın çevirisini gerçekleştirdiği AJCC Kanser Evreleme Atlası'ndan mide bölümünü alıntı yaparak sayıya ilave ettik.

Bu sayının hazırlanmasında katkıları olan tüm yazarlara teşekkür ediyoruz.

Sizlerden büyük beğeni toplayan dergimizin daha çok kişiye ulaştırılması konusunda gayretlerinizi bekliyoruz. Bu ve eski sayıların pdf formatına www.kanservakfi.com sitemizden ulaşabilirsiniz.

Gelecek sayılarında tekrar beraber olmak üzere, saygılar sunarız.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| Mide Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri | 9 |
| Dr. Mesut Yılmaz, Uz. Dr. Ahmet Baran <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i> | |
| Mide Kanseri Patolojisi | 14 |
| Prof. Dr. Gülen Doğusay <i>Bilim Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı</i> | |
| Mide Kanserinde Radyolojik Görüntüleme | 21 |
| Prof. Dr. Nagihan İnan Gürcan <i>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı</i> | |
| Radyolojik Tamı Baryumlu İncelemeler | 26 |
| Prof. Dr. Uğur Korman, Dr. Mehmet Yıldırım, Dr. Cesur Samancı <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı</i> | |
| Gastrik Karsinomlarda PET Görüntüleme | 32 |
| Uz. Dr. Tamer Aksoy <i>Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Nükleer Tıp Birimi</i> | |
| Mide Kanserinin Cerrahi Tedavisi | 36 |
| Uz. Dr. Orhan Kalaycı, Prof. Dr. Sancar Bayar, Prof. Dr. Salim Demirci <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i> | |
| Mide Kanserinde Laparoskopik Cerrahi | 45 |
| Prof. Dr. Metin Ertem <i>Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i> Uz. Dr. Emel Özveri <i>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi</i> | |
| Mide Kanserinde Adjuvan Tedavi | 52 |
| Dr. Gülhan İpek Deniz <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i> | |
| Mide Kanserinde Neoadjuvan Tedavi | 58 |
| Uz. Dr. Sinem Koçak <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i> | |
| Mide Kanseri Cerrahisinde Rezeksiyon / Rekonstrüksiyon | 61 |
| Uz. Dr. Engin Hatipoğlu, Dr. Veysel Umman, Prof. Dr. Sabri Ergüney <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i> | |
| AJCC Kanseri Evreleme Atlası | 67 |
| Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü) <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i> | |



MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Mesut Yılmaz, Dr. Ahmet Baran

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Mide kanseri her yıl bir milyondan fazla yeni vaka ile tüm dünyada kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir. Mide kanseri insidansı ülkelere göre farklılık gösterir. Sıklığı Japonya, Çin, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek iken (100.000 erkekte >20), Afrika'nın bazı ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da en düşüktür (100.000 erkekte <10)⁽¹⁾. Dünyadaki toplam mide kanseri vakalarının yaklaşık %73'ü Asya'da, bunun da önemli bir kısmı Çin'de görülmektedir⁽²⁾. Siyahi ırkta mide kanseri sıklığı ve mortalite oranı yaklaşık 2 kat fazladır⁽³⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında 21320 yeni mide kanseri tanısı konulmuş, bunun 10540 tanesi ölümlle sonuçlanmıştır⁽⁴⁾. Tüm dünyada erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha sık görülmektedir. Mide kanseri en sık görülen kanser türleri arasında erkeklerde ikinci sıradayken kadınlarda dördüncü sıradadır⁽⁵⁾. Yine erkeklerde mortalite riski kadınlara göre 2 kat fazladır⁽³⁾. Türkiye'de mide kanseri insidansı erkeklerde 9.6/100.000; kadınlarda 5.7/100.000 olarak saptanmıştır. Türkiye'de ortalama tanı yaşı 56'dır⁽⁶⁾. Genel olarak 60-80 yaşları arasında görülme sıklığı artarken 30 yaşından önce görülmesi nadirdir⁽⁷⁾.

ABD'de mide kanseri insidansı son yıllarda giderek azalmaktadır. Bu durum distal (korpus ve antrum) mide kanserlerinin azalmasından kaynaklanmaktadır. ABD'de ölüme yol açan kanserler arasında yedinci sıraya kadar gerilemiştir⁽⁵⁾. Bu azalmanın nedeni tam olarak bilinmese de beslenme alışkanlığının değişmesi, besinlerin saklama koşullarının iyileştirilmesi, cerrahi mortalite ve morbidite azalmasından dolayı olabilir. Ancak proksimal mide ve gastroözefageal bölge tümörlerinin artış hızı dikkat çekici şekilde fazladır⁽⁸⁾. Japonya'da ciddi bir halk sorunu olan mide kanserinin öldürücülüğü, etkin tarama ve erken tedavi yöntemleri-

nin geliştirilmesinin yanında cerrahi tekniklerin iyileştirilmesi sonrasında önemli oranda azaltılmıştır.

Gelişmekte olan ülkelere, siyahilerde ve sosyoekonomik seviyesi düşük olan topluluklarda distal yerleşimli intestinal mide kanserinin daha sık olması, gelişmiş ve batı toplumlarında proksimal tip ve diffüz mide kanserinin daha fazla görülmesi, mide kanseri gelişiminde çevresel faktörlerin genetik faktörlerden daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir. Distal mide kanserinde muhtemelen H.pylori enfeksiyonu ve diyet ile ilişkili faktörler rol oynarken proksimal mide kanseri gelişiminde reflü, obezite ve artmış vücut kitle indeksi rol oynuyor görünmektedir⁽⁹⁾.

Mide kanserlerinin büyük çoğunluğunu adenokanserler (%95) oluşturmaktadır. Diğerleri ise adenoskuamöz, skuamöz ve indifferansiyel kanserlerdir⁽¹⁰⁾.

MİDE KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Çevresel Risk Faktörleri

Dünyada görülen mide kanseri insidansında coğrafi ve etnik farklılıklar vardır. Yüksek insidansın olduğu ülkelerden düşük insidanslı ülkeye göç edenlerde mide kanseri görülme riski azalmaktadır. Bu bilgiler ışığında çevresel risk faktörlerin mide kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı ve bu etkenlere erken yaşta maruz kalmanın mide kanseri sıklığını artırdığı söylenebilir.

Beslenme Alışkanlıkları

**Aşırı Tuz Kullanımı:* Tuz tüketiminin fazla olduğu ve besinlerin tuzlanarak ya da kurutulmuş olarak saklandığı ve buzdolabı kullanımının yaygın olmadığı bölgelerde mide kanseri daha sık görülmektedir^(11,12,13,14). Yapılan çalışmalarda, kobaylarda fazla miktarda tuzun mide mukozasında hasara neden olduğu ve karsinogeneze duyar-

lılığı arttırdığı gösterilmiştir. Son 50 yılda dünya genelinde mide kanseri sıklığının azalma eğiliminde olmasının nedeni olarak diyetle alınan toplam tuz miktarının azaltılması, buzdolabı kullanımının yaygınlaşması ve bunun sonucu olarak besinlerin saklanması için geleneksel olarak kullanılmakta olan tuzlama ve tütsüleme yöntemlerinin terkedilmesi gösterilebilir⁽¹⁵⁾.

**Nitrat ve Nitrit türevleri*: İnsanlar bu ürünlere beslenme, sigara kullanımı ve diğer çevresel kaynaklar aracılığıyla maruz kalabildiği gibi, nitrozamin türevlerinin endojen sentezi de söz konusudur. Yüksek gastrik nitrit seviyeleri yüksek mide pH'sına ve prekanseröz gastrik lezyonlara neden olur⁽¹⁶⁾. EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) çalışmasında diyetle alınan nitrit ve türevleri ile mide kanseri gelişimi arasında bir ilişki saptanmazken, endojen olarak üretilen nitrozamin bileşiklerinin kardiası mide kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Kızartılmış gıda, işlenmiş et, balık ve alkolden zengin; meyve, sebze, süt ve vitamin A'dan fakir diyetin artmış mide kanseri ile ilişkili olduğu birkaç farklı çalışmada gösterilmiştir^(18,19).

**Meyve, sebze ve lif*: Meyve ve sebze tüketimi mide kanserine karşı koruyucudur. Hastalığı önleyici etkinin, içerdikleri C vitamini kansinojenik olan nitrozamin bileşiklerinin mide içerisinde oluşumunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Pişirilmiş sebzeler benzer koruyucu etkiyi göstermezler⁽²⁰⁾. Lifli gıdalar açısından zengin diyet hastalık riskini azaltıyor olabilir. EPIC-Eurgast çalışmasında tahıl kaynaklı liflerin (diğerlerinin değil) diffüz tip mide kanseri gelişime karşı güçlü koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Aynı koruyucu etki intestinal tip mide kanseri için geçerli değildir. Farklı besin kaynakları ile alınan lifli gıdaların hastalık riski ile olan ilişkisinin belirlenebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaşam Tarzı Özellikleri

**Sosyoekonomik Durum*: Distal mide kanseri sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda 2 kat fazla görülürken yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olanlarda proksimal mide kanseri daha sık görülür^(22, 23).

**Sigara*: Sigara içimi mide mukozasında koruyucu bir role sahip olan prostaglandinlerin azalmasına neden olmaktadır. Pek çok farklı çalışmada sigara ile mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 42 farklı çalışmanın metaanalizinde sigara içmenin hastalık gelişme riskini 1,53 kat arttırdığı saptanmıştır⁽²⁴⁾.

**Obezite*: Vücut ağırlığının fazla olması artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir. 9492 mide kanserli olgunun incelendiği bir metaanalizde vücut kitle indeksinin (>25

kg/m²) yüksek olması artmış hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur⁽²⁵⁾.

**Alkol*: Alkol kullanımı ve mide tümörü gelişimi arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Ancak fazla miktarda alkol tüketimi muhtemelen riski artırmaktadır⁽²⁶⁾.

**Mesleki maruziyet*: Maden işçilerinde, demir-çelik ve kauçuk sanayinde çalışanlarda mide kanser riskinin arttığını destekleyen bulgular vardır⁽²⁷⁾.

**Reproduktif Hormonlar*: Kadınlarda mide kanserinin daha az görülmesi hormonların koruyucu etkisine bağlı olabilir. Yakın zaman önce Çin'de yapılan bir çalışmada kadınlarda mide kanseri ile menopoz yaşı, fertilitite süresi, kaç yıldır menopozda oluşu ve RİA kullanımı ile arasında ilişki gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Enfeksiyonlar

Helicobakter Pylori Enfeksiyonu

Dünya Sağlık Örgütü H.pyloriyi grup 1 karsinojenler arasında sınıflandırmıştır. Gastritin en sık neden H.pyloridir. H.pylori enfeksiyonu korpus mukozasında inflamasyonu tetikler ve bunun sonucunda da atrofi ve intestinal metaplazi gelişir. İntestinal tip mide kanseri atrofiyi izleyen metaplazi ve displazi aşamalarından sonra gelişir. H.pylori enfeksiyonu hem diffüz hem de intestinal tip gastrik adenokarsinom riskini artırır. H.pylori enfeksiyonunun klinik sonuçları farklıdır; bazı hastalarda duodenal ülser veya mide kanseri gelişirken geriye kalan büyük çoğunlukta kayda değer klinik semptom gelişmez. H.pylori enfeksiyonu ile mide kanseri gelişimi arasındaki ilişki ortaya konmuş olmasına rağmen henüz tamamıyla bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. H.pylori enfeksiyonunun dünya genelinde yaygın olarak bulunması bu nedensellik ilişkisinin kurulmasını zorlaştırır. Duodenal ülser ve mide kanseri gelişimini sadece bakteriyel virulans ile açıklamak mümkün değildir. Bu klinik farklılığın sebebini açıklamaya yönelik devam eden çalışmalar vardır. Tuzdan ve tuzlanmış gıdalardan zengin diyet, persistan H. pylori enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır^(29, 30). Ayrıca vaka kontrollü bazı çalışmalarda H. pylori enfeksiyonu ile tuzdan zengin beslenmenin mide kanseri riskini arttırmada sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir^(31, 32).

EBV Enfeksiyonu

EBV enfeksiyonu nazofarengeal karsinom başta olmak üzere pek çok malignite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Kore'de yapılan bir çalışma ile mide kanserindeki olası etkisi ortaya konmuştur. Mide kanserli 89 olgudan 12 sinde (%13) EBV pozitif saptanırken benign ülseri olan 29 kontrol olgusunun hepsinde nega-

tif bulunmuştur⁽³³⁾. O tarihten beri dünya genelinde mide kanserlerinin %5-10'unun EBV ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. EBV ilişkili mide kanserlerinin farklı klinikopatolojik özellikleri vardır; erkeklerde daha sıktır, kardiyada daha sık görülürler, lenfositik infiltrasyon vardır, daha az lenf nodu metastazı yaparlar ve daha iyi prognoza sahiptirler^(34, 35).

Kalıtımsal Faktörler ve Aile Öyküsü

**Herediter Diffüz Gastrik Kanser (HDGC)*: Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadiktir. %10 kadarı ailesel özellik gösterir. Hereditör mide kanseri sendromlarından en önemlisi HDGC'dir. Bir hayli invaziv diffüz tip mide kanserine neden olur, geç tanı konması nedeniyle prognoz kötüdür. Hücre adhezyon proteini E-cadherin (CDH-1) mutasyonu olguların %30-50'sinde saptanır.

Hereditör non-polipozis kolorektal kanser, ailevi adenomatöz polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve hereditör meme ve over kanseri sendromları mide kanseri ile ilişkili olabilecek diğer ailesel sendromlardır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics,2002 *CA Cancer J Clin* 2005;55:74- 108
2. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer. *Epidemiology and risk factors. Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42:219-240
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975-2010*
4. Siegel R,Naishadman D, Jemal A. *Cancer statistics,2012. CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29
5. Jemal A,Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90
6. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between West and East. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:29-32
7. Theuer CP, de Virglio C, Keese G, French S, Arnell T, Tolmos J, et al. Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger. *Am J Surg* 1996;172:473-6
8. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophagal cancer. *Semin Oncol* 1996;26(5 Suppl15):2-8
9. Crew KD, Neugut Al. *Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol* 2006;12:354-62
10. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:465-75
11. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10:75.
12. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. Int J Epidemiol.* 1996;25:494.
13. Hikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119:196.
14. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104:198.

**Genetik polimorfizmler:*

-Interlökin 1 beta (IL-1B) geni H. pylori enfeksiyonunun klinik gidişinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Çünkü IL-1B enfeksiyon ile salınımı artan proinflatuar etkili bir sitokindir ve bilinen en kuvvetli asit inhibitörüdür. IL-1B ve IL-1 reseptör antagonist genlerindeki polimorfizmler artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir⁽³⁶⁾.

**Kan grubu*: A kan grubu olanlarda mide kanseri sıklığı daha fazladır⁽³⁷⁾. Aynı sıklık artışı pernisiyöz anemi için de geçerlidir.

**Pernisiyöz anemi*: Parietal hücrelerde bulunan H+/K+ ATPaz ve intrinsik faktöre karşı otoantikörlerin gelişmesi ile seyreden otoimmun kronik atrofik gastritin bir sekeli olarak meydana gelen pernisiyöz anemide intestinal tip mide kanseri sıklığı artmıştır. Pernisiyöz anemi varlığında parietal hücre kaybına bağlı gelişen aklorhidri ve kompensatuar hipergastrinemi sonucunda gastrik karsinoid tümör riski de artar⁽³⁸⁾. Diğer yandan uzun süre histamin 2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri kullanımına bağlı iyatrojenik aklorhidri mide kanseri ve karsinoid tümör riskini arttırmaz^(39,40).

15. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, Gwack J, Jung EJ, Cho LY, Yang JJ, Yoo KY. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22:1497-502. Epub 2011 Jul 30.
16. You WC, Zhang L, Yang CS, Chang YS, Issaq H, Fox SD, Utermahlen WE, Zhao L, Keefer L, Liu WD, Chow WH, Ma JL, Kneller R, Ho MY, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Blot WJ. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:47.
17. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006;27:1497.
18. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control*. 1996;7:41.
19. Zhu H, Yang X, Zhang. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One*. 2013;8(8):e70955.
20. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Biserni R, Cipriani F, Cocco P, Giacosa A. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer*. 1989;44:611.
21. M A M, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 2007;121:1618.
22. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer*. 1990;61:575.
23. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*. 1990;62:440.
24. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 ;19:689-701. Epub 2008 Feb 22.
25. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009;45:2867.
26. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012 ;23:28-36. Epub 2011 May 2.
27. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J*. 2003;79:252-8.
28. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, Yang G, Lubin JH, Li HL, Rothman N, Zheng W, Abnet CC. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*. 2007;56:1671.
29. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, Watanabe S, Sugano K. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85:474.
30. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1999;59:4823.
31. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol*. 2003;13:162.
32. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2004;7:46.
33. Shin WS, Kang MW, Kang JH, Choi MK, Ahn BM, Kim JK, Sun HS, Min KW. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:174.
34. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol*. 2000;53:255.
35. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, Hamilton-Dutoit S, Vainer B, Hansen AV, Wohlfahrt J, Friborg J. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2009;101:530.
36. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1680.
37. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, Nyrén O. Risk of gastric cancer

- and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. Am J Epidemiol. 2010;172:1280.*
38. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, Wilkinson SP, Davies PS. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet. 1985;1(8435):951.*
39. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. *Lancet. 1990;336(8711):355.*
40. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, Lückers A, Dekkers CP, Havu N, Meuwissen SG. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med. 1994;121:161.*



MİDE KANSERİ PATOLOJİSİ

Dr. Gülen Doğusoy

Bilim Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Mide karsinomu, en sık kardial ve antrumda yerleşim göstermekte ve kardial tutulumu yıllar içinde giderek artmaktadır. Makroskopik olarak fungatif, polipoid, ülser veya infiltratif görünümde olabilir. Histolojik olarak ise, Lauren'e göre intestinal ve diffüz tipten, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise farklı alt tipler verilmekle birlikte en sık tubuler adenokarsinom ve zayıf kohesif (Taşlı yüzük hücreli) karsinomdan oluşmaktadır. En önemli prognostik bulgu, duvar içindeki invazyon derinliğidir.

Abstract:

Gastric carcinomas are located mostly in antrum and cardia that is recently increasing in incidence. They may be grossly fungative, polypoid, ulcerous or infiltrative. Microscopically, they are composed of either intestinal or diffuse as classified by Lauren, or according to WHO, among many subtypes, mostly tubular adenocarcinoma and poorly cohesive (signet ring cell) carcinomas. Invasion depth in the gastric wall is the most important prognostic factor.

Mide Kanseri Patolojisi

Genel bulgular

Mide karsinomu (MK), en sık görülen ve ölüme yol açan kanserlerden biridir. Genel sıklığı, yerleşim yeri ve histolojik alt tiplerinin dağılımı, dünyada coğrafik fark göstermektedir⁽¹⁻⁶⁾. Bunun nedeni kesin olmamakla birlikte⁽¹⁾, bugün için kabul edilen *Helicobacter pylori* (Hp) infeksiyonu, diyet, sigara^(1-4, 7) radyasyon^(2, 3, 8) gibi çevresel risk faktörleridir. Yaklaşık %10 olguda gözlenen, ailesel MK, genetik yatkınlığın bir göstergesidir^(3, 9-11).

MKların çoğu, intestinal metaplazi (İM) ile kronik atrofik gastrit zemininde^(2-4, 12-14), foveolar hücrelerden⁽³⁾ veya metaplastik intestinal hücrelerden köken alır⁽²⁾ ve displazi, in situ karsinom ve yüzeysel karsinom gibi evrelerden geçerek ilerler^(3, 11-15).

Etyolojide en çok suçlanan, Hp'dir^(2, 3, 5, 16, 17). Bu etken, erken çocukluk çağında alınır ve eradike edilmezse, erişkin yaşam boyunca midede kalır ve süregelen infeksiyona bağlı gelişen kronik gastrit, mukozal atrofi, fokal İM ve displazi, intestinal tip adenokarsinoma öncülük

www.kanservakfi.com

eder. Antibiyotik tedavisiyle, bu öncü lezyonlar gerilemekte ve hatta endoskopik rezeksiyon yapılmış erken kanser olgularında nüksde azalma izlenmektedir. CagA protein yapan Hp suşları, fazla inflamasyona yol açarak, daha çok kardial dışı gastrik kanser gelişimine neden olur^(2, 3, 4, 11). Hp infeksiyonu, A kan grubu^(2, 4) spesifik onkogenler ve tümör süpresör genler (örneğin: β -catenin, cyclin D1, p73, p27)'in değişmiş ekspresyonları ile de ilişkili olabilir^(2, 15). Ancak Hp'nin yüksek oranda izlendiği Afrika gibi bölgelerde, MK sıklığının az olması Hp'nin rolü olduğu görüşüne ters düşmektedir^(11, 18). Ayrıca Hp eradikasyonu veya yokluğu, asid reflüsünün çoğalmasıyla, proksimal mide ve alt ösofagusda karsinom riskini artırmaktadır⁽¹¹⁾.

Yıllar içinde, MK patolojisinde gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Yerleşim yeri açısından hala en sık kardial ve antrumda görülmekle birlikte⁽¹⁹⁾, kardianın tutulumu son zamanlarda artarken, diğer bölgelerin kanseri azalmaktadır^(1, 2, 4, 12, 13). Bu muhtemelen Barrett

ösofagusu, kronik reflü ve obezite sıklığındaki artışla ilişkilidir^(4, 12).

Midede gelişen hipoklorhidri, yüksek intragastrik pH'da, diyetteki nitratın nitrite indirgenmesi ve sonra, bakterilerce diyet aminlerinin karsinojenik N-nitroso bileşiklerine çevrilmesinde rol oynamaktadır^(3, 11). Peptik ülser hastalığının MK için artmış riski olduğu söylene-
mez ancak ülser nedeniyle parsiyel gastrektomi geçirenlerin gastrik güdük kısmında hipoklorhidri, safra reflüsü ve kronik gastrit nedeniyle hafif risk artışı izlenir^(2, 11, 12).

Mide polipleri sonrası MK gelişme riski, adenomlarda daha fazla olmakla birlikte, hiperplastik poliplerde de az da olsa vardır. Bunlarda risk, polip büyüklüğü ve displazinin derecesine göre değişmektedir. Peutz-Jeghers sendromunda da MK riski bulunur⁽¹¹⁾.

Şimdiye dek tarif edilen epidemiyolojik ve sıra izleme özellikleri olan MK tipi, en sık görülen tip olup, intestinal diferansiyasyon gösterir, büyük kitle oluşturur, İM zemininde gelişir ve daha uzun sağkalım gösterir^(1, 2, 13, 14) ve Lauren⁽²⁰⁾ tarafından intestinal-tip adenokarsinom olarak tanımlanmıştır⁽²⁻⁴⁾. Diffüz tip olarak belirtilen diğer tip, bu birliktelikleri göstermez ve çevresel etkenlerle ilişkisi azdır^(2, 3, 21) ve daha kısa sağkalım gösterir^(1, 2). Epitel hücrelerindeki adezyon proteini E-cadherini kodlayan CDH1 geninin mutasyonu, genellikle diffüz tipte, ailesel MKlarda görülür. Lobüler meme karsinomunda da etkili olan, BRCA2 mutasyonu olan insanlarda diffüz gastrik karsinom gelişme riski artmıştır^(2, 4, 12).

Morfolojik özellikler ve sınıflama

MK'nın makroskopik görünümünde çok çeşitlilik vardır^(1, 3). Borman⁽²²⁾, tarihsel makroskopik sınıflamasında, eksofitik ve endofitik komponentlerin göreceli oranlarına dayanarak, gastrik karsinomu 4 tipe ayırır^(2, 3, 15). Fungatif %36, polipoid %7 ve ülserle tipler %25 oranında görülür. Diffüz (infiltratif) tümörler (tip 4), %26 oranında olup, yüzeysel, yassı, sığ ülserli olan veya olmayan plak benzeri lezyonlar şeklinde yayılır^(2, 4, 14). (Resim 1-2) Tümörün yaptığı müsinin miktarına ve ortaya çıkan desmoplastik reaksiyona dayanarak, tümörlerin etsi, fibröz veya jelatinöz makroskopik görünümü olabilir. Yerleşim yeri olarak, midenin herhangi bir alanı: sıklık sırasına göre; ön veya arka duvar, küçük veya büyük kûrvatür tutulabilir. Olguların yaklaşık %6'sında, multipl tümörler bulunur^(3, 23). Sırayla, antrum, pîlor (%50-60), kardiya (%25), korpus-fundus (%15-25) yerleşimi görülür⁽⁴⁾, küçük kûrvatür, büyük kûrvatürden daha fazla tutulur⁽¹²⁾.

Mikroskopik olarak, nerdeyse tüm MKlar adenokarsinom tipindedir ve daha önce belirtildiği gibi, Lauren⁽²⁰⁾ tarafından intestinal ve diffüz olarak tanımlanan iki ana kategori görülür, bunların dışında kalanlar ya karışık ya da sınıflandırılmayanlardır^(3, 24). Lauren sınıflaması haricinde, en sık kullanılan sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)ne ait olandır^(3, 4) ve daha başka birkaç sınıflama (Ming, Nakamura, Goseki ve Carnerio gibi) da önerilmiştir^(3, 15). (Tablo 1) DSÖ sınıflaması, histogenez, diferansiyasyon veya epidemiyolojik verileri içermez⁽¹⁵⁾.



Resim 1: Polipoid ve fungatif makroskopik tipte mide karsinomu



Resim 2: Ülseröz makroskopik tipte mide karsinomu

İntestinal-tip adenokarsinomlar (AdCa)ın, diferansiyasyon derecesi, çok çeşitlidir ve tümör çapı ile ters ilişkilidir. İyi diferansiye tümörlerde, hücrelerin çoğu, müsin salgılayan kolumnar tiptedir^(3, 4). Bazan, tümör, komplet-tip İMyi taklit edecek kadar iyi diferansiyedir^(3, 25). Az diferansiye tümörlerde, solid patern fazladır. Müsin üretim miktarı da tümörden tümöre değişir (Resim 3)⁽⁴⁾.

Tablo 1: Gastrik karsinomun Makroskopik ve Mikroskopik Sınıflamaları

Borrmann, 1926(23)

Tip I (polipoid)

Tip II (fungatif)

Tip III (ülser)

Tip IV (infiltratif)

Dünya Sağlık Örgütü, 2010(15)

Adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Tubuler adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Zayıf kohesif (Taşlı yüzük hücreli) karsinom

Mikst karsinom

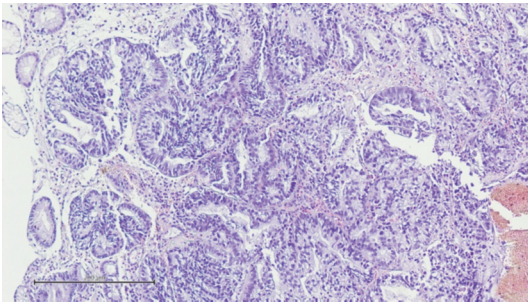
Adeoskuamöz karsinom

Lenfoid stromalı (medüller) karsinom

Hepatoid karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

İndiferansiye karsinom

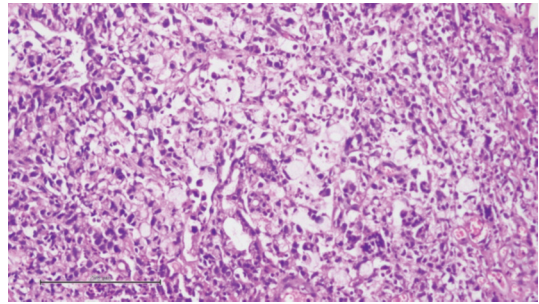


Resim 3: Histolojik olarak intestinal tip/Adenokarsinom (HEX100)

Diffüz-tip adenokarsinomlar klasik olarak linitis plastica (matara mide) diye bilinen makroskopik tipte görülür^(2, 15) ve histolojik olarak zayıf kohesif⁽¹⁴⁾ (eskinin taşlı yüzük (TY) hücreli karsinomu) olarak tanımlanır^(3, 11). Bu tip, gençlerde görülen MK olgularının büyük kısmını oluşturmaktadır^(3, 26, 27). Mikroskopik incelemede, yaygın fibrozis ve iltihabın arasında, malign hücrelerin izole veya küçük topluluklar halinde diffüz yayıldığı görülür. Sıklıkla, tüm duvar katları tutulur, pilorik obstrüksiyon gelişir⁽²⁻⁴⁾. TY hücreli karsinom, nadiren intramukozal olarak izlenebilse de, genellikle derin katları tutar, mukoza daha az etkilenir. Gудde yapıları nadirdir ve çoğu tümör hücresi tek tek veya küçük gruplar halinde çoğalır. Yapılan müsinin çoğu intrasitoplazmik olup, tipik TY görünümüne yol açar (Resim 4)^(3, 4, 12). İnsan vücudunda, mikroskopik incelemede, gastrik kan-

serin bu tipinden daha fazla atlanan, çok az sayıda malign tümör vardır. Benign bir süreç^(2, 3) veya malign lenfomayı da iyi taklit edebilir^(3, 4). Bazan tümör hücrelerini ayırmak için, PAS, alsian mavisi, müsikarmen ve sitokeratin gibi boyalar gerekebilir⁽²⁾.

TY hücreleri baskın tip, tümüyle, santral, sitoplazmayı dolduran, berrak müsin damlası ve ekzantrik yerleşmiş çekirdekle karakterize, TY hücrelerinden oluşur. Bazı tümörler ise, mukozada dantel gibi gland veya ince mikrotrabeküler patern yapar veya mide duvarının derin katlarında belirgin desmoplazi ile birlikte olur^(2, 15).



Resim 4: Histolojik olarak diffüz tip/zayıf kohesif (Taşlı yüzük hücreli) karsinom (HEX200)

Tubuler AdCa: Bu tip, çeşitli çaptaki dilate veya yarık-gibi ve dallanan tubullerden oluşur. Küçük asiner yapılar da olabilir. Tümör hücreleri, kolumnar, kübik veya bol intralüminal müsin nedeniyle yassılmış olabilir^(2, 15).

Papiller AdCa: Fibrovasküler bağ dokusu korlarn üstünde, silindirik veya kübik hücrelerle döşeli, uzamış parmaklı çıkıntılardan oluşan iyi diferansiye ekzofitik karsinomdur. Bazı tümörler, tubuler (papillotubuler) diferansiyasyon gösterir^(2, 15).

Müsinöz AdCa: Bu tümör, malign epitel hücrelerinden ve ekstrasellüler müsin göllerinden oluşur. Tümör, %50'den fazla ekstrasellüler müsin gösterir. Müsinöz karsinomlar, müsin göllerini döşeyen glandüler epitel veya göller içinde yüzen dağınık TY hücreleri içerebilir^(2, 15). Bu tümörlerin kesit yüzü, parlak jelatinöz görünümdedir⁽¹⁵⁾. Ekstrasellüler müsin gölleri bol olarak izlenir, ama TY hücreleri bulunduğu sürece, bu tümör müsinöz (mukoid) karsinomdan daha çok, TY hücreli karsinom olarak kategorize edilmelidir⁽³⁾.

Histokimyasal, immunhistokimyasal ve elektron mikroskopik özellikler

MKların çoğu (özellikle intestinal tip) Mayer musikarmen, Alcian mavisi ve koloidal demir boyalarıyla kolayca saptanan ve intestinal tip müsininkine benzer özellikler taşıyan asid mukomadde yapar^(3, 28). Diffüz tip karsinomun salgıladığı ve taşlı yüzük hücresinin sito-

plazmasında bulunan müsin ya asidik veya nötral tipdir, nötral tip bazı olgularda baskındır⁽³⁾.

İmmunohistokimyasal araştırmada, eksprese olan ana müsin tipleri, intestinal tip için MUC1, diffüz tip için MUC5AC, müsinöz tip için MUC2 ve sınıflanamayan tip için MUC5Bdir^(3, 28-30). Müsin tipi ve tümör yerleşimi arasında ilginç bir ilişki vardır, örneğin MUC2 kardiya kansinomunda çok miktarda eksprese edilirken, MUC5AC antrum kansinomunda yaygındır^(2, 3). CDX2 olguların %90'ında erken dönemde ve HepPar-1 yaklaşık %80'inde vardır⁽³⁾.

Diğer immunbelirteçlerden, mide AdCa hücrelerinin sitokeratin (CK), epitelyal membran antigen ve karsinoembriyonik antigen için pozitifliği kuraldır⁽³⁾. Gastrik kansinomun CK7/CK20 ekspresyon paterni çok değişkendir; olguların yaklaşık %70'inde CK7 ve %20'sinde CK20 pozitifdir^(2-4, 31). Kardiya ve ösofagokardiyak geçiş kansinimleri CK7, antral kansinimler CK20 pozitifdir⁽²⁾.

Moleküler Genetik özellikler

İntestinal-tip ve diffüz-tip MK, değişik onkogenler ve tümör süpresör genleri içeren farklı yollar boyunca gelişiyor gibi görünmektedir ancak kolondaki APC geni gibi, MK için tipik bir gen bilinmemektedir^(18, 30). Özellikle Japonya'da FAP olanlarda artmış risk gösterdiğinden, sporadik intestinal tipte, E-cadherin ve APC'ye bağlanan bir protein olan β -catenin mutasyonu^(2, 4), p53, MET (önceleri c-met), ERBB2 (c-erbB2) onkogenleri, mikrosatellit instabilite ve TGF β II, BAX, IGFRII ve CDKNA2 (p16/INK4a) gibi bazı genlerde hipermetilasyon tanımlanmıştır^(2, 12), diffüz tipte FGFR2 (eskiden K-sam) fazla eksprese olmaktadır^(11, 18). Hp ilişkili olarak COX2 yeniden düzenlenmesi ve apoptoz ilişkili genlerde değişiklik görülebilir⁽¹⁸⁾. MKlarda %40-50 aneploidi vardır⁽¹¹⁾.

Epitel hücrelerindeki adhezyon proteini E-cadherin geninin (CDH1) germ hattında kesilen mutasyonları, herediter diffüz gastrik kanserli ailelerde bulunmuştur^(3, 11, 12). Lobüler meme kansinomunda da etkili olan, BRCA2 mutasyonu olan insanlarda diffüz gastrik kansinom gelişme riski artmıştır^(2, 4, 12).

'Erken' kansinom

'Erken' mide kansinomu, Japon yazarlar tarafından bölgesel lenf düğümlerinin tutulu olup olmamasına önem vermeksizin, mukoza veya mukoza ve submukozaya sınırlı (muskularis eksternaya yayılmaz) kansinom olarak tarif edilmiştir^(2, 4, 14, 33). Bunlar daha sonra, tümör büyüklüğüne göre, minik ve küçük (en büyük çapı sırayla ≤ 5 mm veya 6-10mm) diye ayrılır⁽³⁴⁾. Mukozaya

sınırlı şekli, intramukozal kansinom olarak bilinir, ağır displazi-in situ kansinom'la karışabilir. Ayırımı, hiç kolay olmayan bu iki durumdan intramukozal olanda tanı, glandüler bazal membrandan lamina propriaya doğru invazyonun varlığına dayanır⁽³⁾. Çoğu erken kansinom, 2-5cm arasında olup, küçük kurvatürde ve angulus çevresinde yerleşmiştir. Genellikle deprese veya ülsere makroskopik tipdedir⁽¹⁴⁾. Erken kansinomun %50'si tubuler ve %30'u papiller tipdir, ama %25 TY hücreli kansinom ve %15 indifferansiye kansinom ve daha az oranda müsinöz kansinomun erken formları da görülür. Mikroskopik diferansiyasyon derecesi çok değişiktir^(3, 14).

Yayılım ve metastaz

Mide kansinomu, ya komşu organlara doğrudan yayılır ya da metastaz veya peritoneal yayılım yapar. İntestinal tip, öncelikle karaciğere hematogen metastaz yaparken, zayıf koheziv kansinimler (diffüz tip) daha çok peritoneal yüzeylere yayılır. Karışık kansinimler, her iki tipin metastatik paternini de gösterir⁽¹⁵⁾ ve en kötü davranışlı olanlardır^(11, 18). Midenin distal kansinomu, olguların büyük bir yüzdesinde duodenumu invaze etmektedir^(3, 14). Bu tutulum, makroskopik olarak farkedilemediğinden, intraoperatif konsültasyon ile rezeksiyon sınırlarının kontrolü istenmelidir^(11, 14). Benzer şekilde, proksimal mide kansinimleri, ösofagusu sık tutar^(3, 11). Serozal yayılım fazla olup, infiltratif paternli tümörlerde daha çok görülür^(3, 14, 35). Üst ve alt cerrahi sınırların >3cm invazyonu, serozaya dek invaziv olmayan kansinimlerde pek beklenmez. Ayrıca omentum, kolon, pankreas ve dalakta lokal yayılım görülür^(2, 11). Rezeksiyon sınırı, küçük veya büyük omentumda, cerrahın kestiği alana tümörün uzaklığıdır ve nüks ve sağkalım ile sıkı ilişkilidir^(2, 18). Midenin zengin mukozal ve submukozal lenfatik pleksusu, sıklıkla tutulur; buradan tümör, perigastrik, periaortik ve çölyak aks-ilişkili lenf nodlarına yayılabilir. Distal üçte bir kısımdaki tümörler, hepatoduodenal nodlarda, yüksek oranda tutulum gösterir^(3, 18, 36). Cerrahi operasyon sırasında %70 lenf nodlarına yayılım olduğu gözlenir⁽¹¹⁾.

Lenf nodu metastazlarının patolojik incelemede saptanma oranı, kullanılan yöntemle bağlıdır; basitçe çıplak gözle arayıp ayıklama değil de, kapsamlı yağ-temizleyen bir yöntem kullanıldığında⁽³⁾ veya parafin kesitler, özellikle mikrometastazları atlamamak amacıyla immunhistokimyasal olarak CK ile değerlendirildiğinde, lenf nodu metastazı sayısı anlamlı derecede artar^(2, 3). Tümör hücreleri, daha çok üst duodenum düzeyinde ama bazan aşağıya, distal ileuma ve hatta kalın barsağa doğru, barsakların lenfatik pleksusuna diffüz olarak yayılır; bu son durum nerdeyse sadece diffüz tip karsi-

nomda görülür⁽³⁾. Yalnızca, mideye yakın lenf nodları örneklenirse, evreleme doğru olmayabilir⁽¹⁵⁾. Ayıklanan lenf nodu sayısının mümkün olduğunca yüksek olması (>16) sağkalımı değerlendirmek için gereklidir^(11, 37). Radyoizotop ve boya ile sentinel lenf nodu örneklemesi de oldukça anlamlı fark yaratmaktadır⁽²⁾.

Uzak metastazın en sık bölgeleri, karaciğer (sıklıkla operasyonda beklenmedik şekilde bulunur), periton, akciğer, adrenal bezi ve overdir^(2, 3). Diffüz tipte MK'nın transperitoneal veya hematogen yolla yaptığı bilateral over metastazı, Krukenberg tümörü olarak adlandırılan olguların çoğunu oluşturur^(2, 3, 11, 15), ama intestinal-tip tümörlerin over metastazı da ikinci sırada gelir ve primer over endometrioid veya müsinöz tümörlerle karışabilir^(2, 3, 38, 39).

Diffüz tip MK, periton, akciğerler ve overin daha sık tutulumu ile daha geniş yayılım paterni gösterir^(2, 40). Diğer yandan, karaciğer metastazı, intestinal-tip tümörlerde, özellikle çok hücreli ise ('medüller') daha sıktır^(11, 40).

KAYNAKLAR

- 1 Montgomery EA, Voltaggio L. *Stomach in: Biopsy Interpretation of The Gastrointestinal Tract Mucosa. Vol 2: Neoplastic. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2012 S: 67-124*
- 2 Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AN, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *The Neoplastic Stomach in Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, 3rd Ed, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2008.S: 233-273*
- 3 Rosai J. *Stomach. in: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed, Vol:1, Elsevier, Mosby, Edinburgh, 2011. S: 615-672*
- 4 Park JY, Fenton HH, Lewin MR, Dilworth HP. *Epithelial Neoplasms of the Stomach. in: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Gastrointestinal and Liver Pathology. Elsevier-Saunders, 2012, Philadelphia.*
- 5 Devasa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. *Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998, 83:2049-2053.*
- 6 Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. *Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? Cancer 2000, 89:2237-2246.*
- 7 Neugut AI, Hayek M, Howe G. *Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol 1996, 23: 281-291.*
- 8 Brumback RA, Gerber JE, Hicks DG, Strauchen JA. *Adenocarcinoma of the stomach following irradiation and chemotherapy of lymphoma in young patients. Cancer 1984 54: 994-998.*
- 9 Keller G. *Hereditary aspects of gastric cancer. Patologica 2002,94: 229-233.*
- 10 Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. *Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol 2006,14:21-23.*
- 11 Carnerio F, Lauwers GY. *Epithelial tumors of stomach in shepherd NA: Morson and Dawson's GI Path, 5th ed, Wiley-Blackwell, 2013, S: 180-222*
- 12 Turner JR. *Gastrointestinal tract, Stomach in: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed, Elsevier Saunders, 2010 S: 774-790.*
- 13 Correa P. *Human gastric carcinogenesis. A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992, 15: 6735-6740.*
- 14 Sipponen P, Kekki M, Siurala M. *Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. Cancer 1983, 52: 1062-1068.*
- 15 Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Curado MP. *Gastric Carcinoma in Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tu-*

Prognoz

MKlar arasında, genç yaş^(3, 4, 25, 27), derin invazyon^(3, 4, 12, 15), proksimal mide yerleşimi⁽⁴⁾, diffüz, infiltratif sınırlar, büyük tümör çapı^(3, 15), diffüz⁽³⁾ ve karışık tip^(11, 18), inflamatuvar reaksiyon^(3, 15), pozitif cerrahi sınırlar, bölgesel lenf nodu tutulumu ve sayısı^(3, 18) vasküler ve lenfatik invazyon^(4, 15), subtotal gastrektomi⁽³⁾, radikal lenfadenektomi^(3, 41), DNA ploidi ve hücre proliferasyonu, c-erbB-2 proteininin aşırı ekspresyonu (olguların yaklaşık %20'sinde hedefli tedaviye yön verir)^(3, 42), p53 proteini aşırı ekspresyonu kötü prognostik bulgulardır^(2, 3).

c erb B2 yüksek ekspresyon ve amplifikasyonu, bu onkogeni inhibe etmeye yönelik hedefli tedaviye yanıt verdiğinden, metastatik mide karsinomlarında araştırılması bugün için güncel yöntemler arasına girmiştir⁽⁴²⁾.

- mours of the Digestive System. IARC, Lyon, 2010 S: 48-58
- 16 Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995, 19: S37-S43.
 - 17 Koshida Y, Koizumi W, Sasabe M, Katoh Y, Okayasu I. Association of *Helicobacter pylori*-dependent gastritis with gastric carcinomas in young Japanese patients: histopathological comparison of diffuse and intestinal type cancer cases. *Histopathology* 2000, 37:124-130.
 - 18 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001, 345: 784-839 383
 - 19 Lauwers GY *Epithelial neoplasms of the stomach in: Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum's Surgical Pathology of the GI tract, liver, Biliary Tract and Pancreas. 3rd ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015, S: 707-721.*
 - 20 Riddell R, Jain D, Lewin, Weinstein, and Riddell's *gastrointestinal pathology and its clinical implications, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer , 2014, S:705-794.*
 - 21 Lauren P. *The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand* 1965, 64: 31-49.
 - 22 Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani I, Padovan I, Calistri D, et al. *Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. Am J Surg Pathol* 1996, 20: S8-S22.
 - 23 Borrmann R. *Geschwülste des Magens und Duodenums. In hense F, Lubarsch O (eds): Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, 1926, Julius Springer.*
 - 24 Kosaka T, Miwa K, Yonemura Y, Urade M, Ishida T, Takegawa et al. *A clinicopathologic study on multiple gastric cancers with special reference to distal gastrectomy. Cancer* 1990,65: 2602-2605.
 - 25 Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, Stemmermann GM. *Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. Semin Oncol* 1996, 23: 292-306.
 - 26 Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, Ajioka Y, Watanabe H. *Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach. Hum Pathol* 1999, 30:826-832.
 - 27 Tso PL, Bringaze WL III, Dauterive AH, Correa P, Cohn I Jr. *Gastric carcinoma in the young. Cancer* 1987, 59: 1362-1365.
 - 28 Kong X, Wang JL, Chen HM, Fang JY. *Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: a meta analysis. J Surg Oncol.* 2012 Sep 1;106(3):346-52.
 - 29 Gurbuz Y, Kahlke V, Kloppel G. *How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a series of advanced gastric carcinomas. Virchows Arch* 2002, 440: 505-511.
 - 30 Lee HS, Lee HK, Yang HK, Kim YI, Kim WH. *Muc1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 expressions in gastric carcinomas: their roles as prognostic indicators. Cancer* 2001, 92: 1427-1434.
 - 31 Pinto-de-Sousa J, Reis CA, David L, Pimenta A, Cardoso-de-Oliveira M. *MUC5B expression in gastric carcinoma.: relationship with clinico-pathological parameters and with expression of mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6. Virchows Arch* 2004, 444: 224-230.
 - 32 Park SY, Kim HS, Hong EK, Kim WH. *Expressions of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. Hum Pathol* 2002, 33: 1078-1085.
 - 33 Pfeifer JD. *Molecular Genetic Testing Surgical Pathology. Philadelphia, 2006, Lippincott Williams& Wilkins.*
 - 34 Xuan ZX, Ueyema T, Yao T, Tsuneyoshi M. *Time trends of early gastric carcinoma. A clinicopathologic analysis of 2846 cases. Cancer* 1993, 72: 2889-2894.
 - 35 Mori M, Enjoji M, Sugimachi K. *Histopathologic features of minute and small human gastric adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med* 1989, 113: 926-931.
 - 36 Ludeman L, Shepherd NA. *Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assesment and significance. Histopathology* 2005, 47:123-131.
 - 37 Wu CW, Hsieh MJ, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'eng FK. *Lymph node metastasis from carcinoma of the one-third of the stomach. Cancer* 1994, 73: 3109-3114.
 - 38 Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Yohanathan L, Dixon M, Law C, Helyer L, Coburn NG. *How many lymph nodes should be assessed in patients*

- with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer*. 2012 Sep;15 Suppl 1:S70-88.
- 39 Imachi M, Tsukamoto N, Amagase H, Shigematsu T, Amada S, Nakano H. Metastatic adenocarcinoma to the uterine cervix from gastric cancer. A clinicopathologic analysis of 16 cases. *Cancer* 1993, 71: 3472-3477.
- 40 Lerwill ME, Young RH. Ovarian metastases of intestinal-type gastric carcinoma: a clinicopathologic study of 4 cases with contrasting features to those of the Krukenberg tumor. *Am J Surg Pathol* 2006, 30: 1382-1388.
- 41 Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. *Cancer* 1990, 65:2086-2090.
- 42 Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2011 May; 253 (5): 900-11.
- 43 Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(6):691-7.



MİDE KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Dr. Nagihan İnan Gürcan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş:

Malign mide tümörlerinin %95'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bu kanserlerde tedavi yönteminin belirlenebilmesi ve cerrahiye uygun hastalarda kürativ rezeksiyon yapılabilmesi için preoperatif dönemde tümörün yaygınlığının değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Prognoz ve tedavi seçimi mide duvar invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu ile yakından ilişkilidir⁽²⁾. Cerrahi rezeksiyon dışında submukozada sınırlı (T1) yüzeysel erken evre kanser endoskopik rezeksiyon ile çıkarılabilirken ileri evre vakalarda kemoterapi veya radyoterapi önerilmektedir^(3, 4).

Erken evre yüzeysel tümörlerde sıklıkla spesifik semptom olmasada %50 hastada dispepsi gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. İleri evredeki hastalarda ise çoğunlukla anoreksi, kilo kaybı, ağrı, bulantı ve kusma gibi semptomlar izlenebilir⁽⁵⁾. Mide kanseri şüphesi olan vakaların tanısında en sensitiv ve spesifik yöntem endoskopidir. Çünkü endoskopik yöntem ile tümör direkt izlenebilmekte aynı zamanda izlenen tümörden doku tanısı için biyopsi alınabilmektedir⁽⁶⁾. Ancak günlük rutinde hastaların hem tanı hem evreleme hem de takibinde başlangıç yöntem olarak sıklıkla invaziv olmayan radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemlerinin esas amacı en kısa sürede, invaziv olmayan şekilde, en az radyasyon uygulamaları elde edilen optimal görüntüler ile klinisyenlere yol gösteren bilgileri sağlayabilmektedir. Endoskopik yöntemler ve baryumlu (Ba) çift kontrastlı grafiler ile mukozal lezyonlar değerlendirilebilir ancak tümörün derinliğinin veya batı içi yayılımının belirlenebilmesinde endoskopik ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) sıklıkla kullanılmaktadır⁽⁷⁻¹⁰⁾. İleri evre kanser olgularında uzak metastazların ortaya konmasında zaman zaman pozitron emisyon tomografi (PET-BT) veya manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) gibi yöntemlere de gereksinim olmaktadır⁽⁷⁾.

Bu yazıda mide kanserinin preoperatif dönemde tanı ve tedavi sonrası takibinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin rolü, klinik kullanımı alanları ve radyolojik bulguları literatür bilgileri gözden geçirilerek sunulacaktır.

Bilgisayarlı Tomografi

Mide kanseri evrelemede sıklıkla UICC (International Union against Cancer) tarafından önerilen tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tümörün lokal yayılımının (T), lenf nodu tutulumunun (N), uzak metastazlarının (M) tanımlanması yani evrelenmesi amacıyla günümüzde BT tercih edilen radyolojik görüntüleme yöntemi olmuştur⁽⁷⁾. Mide tümörlerinde T ve N evreleme yapılırken tablo 1'deki BT kriterleri kullanılmaktadır^(4, 11, 12).

Son yıllarda spiral ve çok kesitli BT (ÇKBT) sistemlerindeki hızlı teknik ilerleme sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmış böylece fizyolojik solunum veya intestinal hareketlerin sebep olduğu artefaktlar büyük ölçüde giderilmiştir. Özellikle ÇKBT sistemleri ile görüntüleme hızı giderek artmış böylelikle çok kısa sürede geniş alanlar 0.625 mm'ye kadar ince kesitlerle taranabilir olmuştur. Sonuçta günümüzde 3D izotropik volumetrik görüntüler ve bu görüntüler üzerinden yüksek rezolüsyonlu aksiyel, koronal veya sagittal multiplanar rekonstrüksiyonlar elde edilebilmektedir. Bu reformat görüntüler radyoloğa tümör derinliğini ve uzanımı gösteren en optimal planı inceleme olanağı sağlamaktadır. Yine bu sistemlerdeki artan hız ve rezolüsyon sayesinde multifazik dinamik incelemeler yapılabilen ve hatta sanal endoskopik yöntemlerle küçük boturlardaki erken evre kanserlerin saptanabilmesi mümkün olmaktadır^(2, 4).

Tablo 1: Mide kanserinde T ve N evrelemede BT kriterleri.

| Evre | BT kriteri |
|------|---|
| T1 | Mide en iç tabakasında kontrast tutan kalınlaşma ile birlikte dış sınırında çizgisel hipodensite izlenebilmektedir. Çevre yağlı plan temiz izlenmektedir. |
| T2 | Transmural fokal veya diffüz kontrast tutan duvar kalınlaşması izlenmekle birlikte çevre yağlı plan temiz izlenmektedir. |
| T3 | Dış konturu düzensiz transmural tümör izlenmekle birlikte perigastrik yağlı planlarda infiltrasyon izlenmektedir. |
| T4 | Midedeki tümör ile komşu organlar arasındaki yağlı planlarda silinme veya invazyon izlenmektedir. |
| NO | Regional lenf nodu izlenmemektedir. |
| N1 | 1-6 adet regional lenf nodu izlenmektedir. |
| N2 | 7-15 adet regional lenf nodu izlenmektedir. |
| N3 | >15 regional lenf nodu izlenmektedir. |

Mide kanserlerinin değerlendirilmesinde optimal koşullarda yapılacak olan BT incelemesi öncesinde yalancı görünüme neden olabilecek olası gastrointestinal içeriği önlemek için en az 12 saat açlık gereklidir. Pozitif (iyotlu kontrast madde içeren su) (Resim 1) veya negatif (su) (Resim 2) kontrast madde oral yolla verilerek midede yeterli distansiyon sağlanmalıdır. Negatif kontrast madde yani su mide duvarının görüntülenebilmesi ve küçük endoluminal lezyonların saptanmasını kolaylaştırdığı için tercih edilmektedir. Hastaya tetkikten hemen önce 500 ml su verilir eğer distansiyon yetersiz ise ek 200 ml daha verilebilir. Çünkü mide yeteri kadar distandü değilse duvar kalınlığı yanıltıcı olabilmektedir. Antiperistaltik ajan kullanımı (IV 0.1 mg glukagon veya 0.2 mg buskopan) hareket artefaktlarını engelleyerek aynı zamanda mide distansiyonuna yardım ederek duvarın değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır. İnceleme öncesinde 3-3.5 ml/s hızla, 100-150 ml IV kontrast madde verilmektedir. Genellikle mide karsinomları mide duvarından daha fazla kontrast tutmaktadır^(1,4).

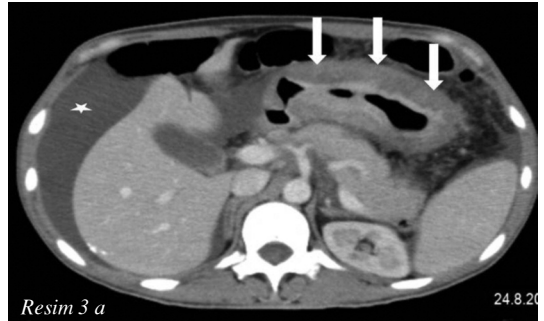


Resim 1: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait aksiyel BT görüntüde mide lümeni hiperdens pozitif kontrast madde (iyotlu su) ile doldurulmuş olarak izleniyor. Mide duvarında duvar kalınlaşması oluşturan mide kanseri izleniyor (siyah ok). T2 evre bu tümörde mide submukozası izlenmezken mide dış konturu düzgün ve perigastrik yağlı planlar temiz izleniyor.



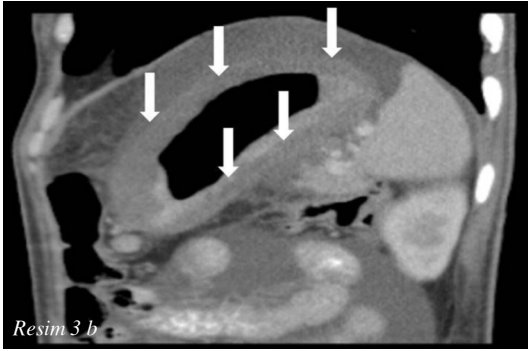
Resim 2: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait aksiyel BT görüntüde mide lümeni hipodens negatif kontrast madde (su) ile doldurulmuş olarak izleniyor. Mide duvarında duvar kalınlaşması oluşturan mide kanseri izleniyor (beyaz ok). T2 evre bu tümörde mide submukozası izlenmezken mide dış konturu düzgün ve perigastrik yağlı planlar temiz izleniyor.

Lauren'e göre mide kanseri patolojik olarak intestinal ve difüz olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır⁽¹³⁾. Difüz tipinde tümör hücreleri mide duvar tabakalarını infiltre etmektedir. Dezplastik reaksiyon ve inflamatuvar peritümöral reaksiyon mide duvarı tabakaları arasında sınırlı olup mide duvarı dış konturu düzenlidir. İntestinal tipinde ise hücreler birbiri ile sıkı ilişkili olup bu tipinde dezplastik ve inflamatuvar reaksiyon mide duvarı dış konturunda distorsiyon oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾. BT'de görünimleri değişken olabilmekle birlikte kanser dokusu sıklıkla fokal duvar kalınlaşması (Resim 1, 2),

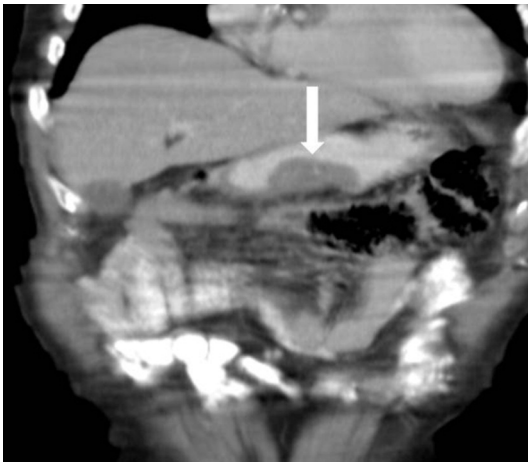
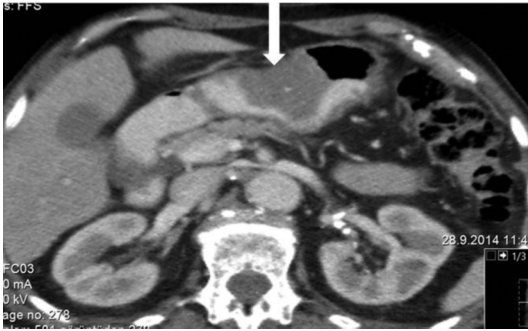


Resim 3 a

difüz infiltrasyon (linitis plastika) (Resim 3) ve polipoid kitle (Resim 4) görünümünde olabilir⁽¹⁾.



Resim 3 a, b: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait aksiyel (a) ve sagittal (b) BT görüntülerde mide duvarında linitis plastika ile uyumlu difüz kalınlaşma (beyaz oklar) ve batın içi yağın asit (yıldız) izleniyor.



Resim 4 a, b: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait aksiyel (a) ve koronal (b) BT görüntülerde mide lümeni içerisine uzanmış polipoid kitle (beyaz ok) izleniyor.

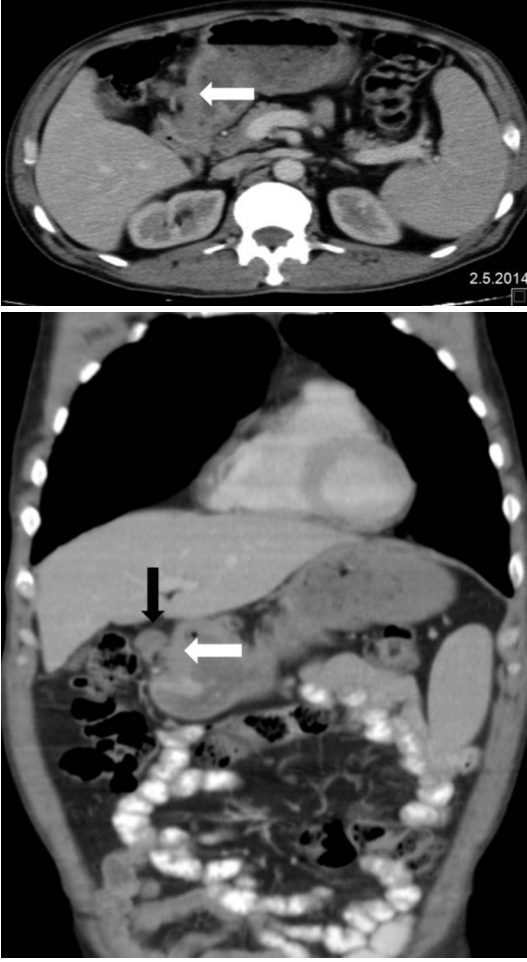
Mide duvarındaki karsinomun lokal invazyonunu değerlendirirken konvansiyonel aksiyel kesitlerin yanında koronal ve sagittal görüntülerin de incelenmesi T evrelemesindeki doğruluğu arttırmaktadır. BT'de mide duvarı genellikle en içte hiperdens mukoza, ortada hipodens submukoza ve en dışta hiperdens muskulose-

rozal olmak üzere 3 tabaka olarak izlenebilmektedir. T1 tümörler mukozal kalınlaşma, kontrast tutulumu olarak izlenirken tümör altındaki hipodens submukoza tabaka sağlam görünümündedir. T2 tümörlerde tüm mide duvarı tutulmuş olup altındaki hipodens submukoza tabakası izlenmezken mide dış yüzeyi düzgün olarak ayırddilebilmektedir (Resim 1, 2). T3 tümörlerde tam kat kontrast tutan duvar kalınlaşması ile birlikte perigastrik yağ dokusunda spiküler dansiteler veya nodüleriteler izlenmektedir (Resim 5, 6). T4 tümörde ise direkt komşu organ invazyonu ile uyumlu olarak komşu organda dansite değişikliği izlenmektedir⁽⁷⁾. Sadece aradaki yağlı planların silinmesi invazyon olarak kabul edilemez. T1 ve T2 tümörlerin ayırımında kısıtlılık olsada BT'nin lokal invazyonu belirlemede doğruluk oranı %66-82 arasındadır. Daha ileri evrelerde ise yani ekstraserozal invazyonun belirlenmesinde doğruluk oranı artmakta olup çeşitli çalışmalarda %80-85 arasında verilmektedir⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.



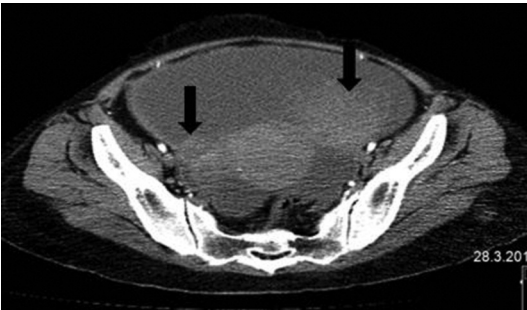
Resim 5: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait koronal BT görüntüde perigastrik yağlı alana infiltrasyon (siyah ok) oluşturan (beyaz ok) T3 kitle ve karaciğerde metastatik kitle (yıldız) izleniyor.

Mide kanserinde lenf nodu metastazları sıklıkla kitlenin komşuluğunda veya gastrohepatik ligamanda bulunmaktadır. Perigastrik lenf nodları için kısa çapı 6 mm üzerinde diğer alanlardaki lenf nodları için ise kısa çapı 8 mm olanlar pozitif kabul edilmektedir (Resim 6). Lenf nodunun yuvarlak şekilli olması, yağlı hilusunun izlenmemesi, belirgin ve heterojen kontrast tutulumu malign tutulumu işaret eden diğer radyolojik bulgulardır. BT'nin lenf nodlarını saptamada doğruluk oranı %51-84 arasında bildirilmektedir^(7,20). Çünkü mikroskobik tutulum lenf nodlarında büyümeye yol açmayabilmekte ve reaktif lenf nodları zaman zaman 2 cm'e dek büyüebilmektedir.



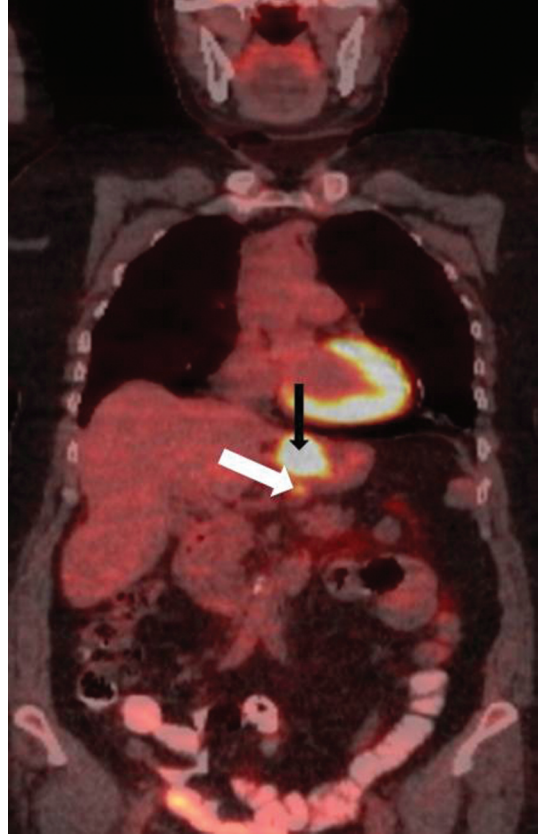
Resim 6 a,b: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait aksiyel (a) ve koronal (b) BT görüntülerde perigastrik yağlı alana nodüler invazyon oluşturan T3 kitle (beyaz ok) ve komşuluğunda lenfadenopatisi (siyah ok) izleniyor.

Mide kanserlerinde sigmoid kolon, rektum veya overlere (Krukenberg tümörü) drop metastaz gelişebilmektedir. Krukenberg tümörü tek veya çift taraflı olabilmektedir. BT’de kistik ve solid komponentleri olan ovarian kitleler olarak izlenmektedir (Resim 7)⁽¹⁾.



Resim 7: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait pelvik düzeyden geçen aksiyel BT görüntüde bilateral adneksiyal lojda metastatik Krukenberg tümörleri izleniyor (siyah oklar).

Günlük rutinde radyolojik evrelemede karşılaştığımız önemli zorluklardan ilki mikroskopik invazyonun saptanamaması veya bazen tümöre eşlik eden dezplastik reaksiyonların tümör uzanımı ile karışabilmesidir. Benzer şekilde daha önce de bahsedildiği gibi bazen küçük boyuttaki lenf nodları yalancı negatifliğe tersine büyük lenf nodları ise yalancı pozitifliğe yol açabilmektedir. Bazın komşu organ invazyonunu değerlendirirken aradaki yağlı planların silinmesi hatalı olarak invazyon lehine değerlendirilebilmektedir. Çok küçük boyutlardaki mezenterik, omental, peritoneal veya karaciğer metastazları da saptanamayabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu olgularda PET ile birlikte BT kullanımının primer tümörü ve uzak metastazları göstermede yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Resim 8)^(21,22). Karaciğer metastazı şüphesi olgularında MRG karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanısında gerekli olabilmektedir.



Resim 8: Mide kanseri tanısı alan hastaya ait koronal PET-BT görüntülerde mide duvarındaki primer kitle (siyah ok) ve komşuluğundaki lenf nodu (beyaz ok) izlenmektedir.

Sonuç olarak günümüzde ÇKBT mide kanserinin tedavi öncesi saptanması, evrelenmesi ve tedavi sonrası takibinde primer görüntüleme yöntemi olarak tercih

edilmektedir. Ancak BT zaman zaman lenf nodlarının, peritoneal metastazların ve küçük hematogen metastazların değerlendirilmesinde yalancı negatifliğe yol açabilmektedir. Son yıllarda bu olgularda PET-BT

kullanımının preoperatif evrelemede tanısıl doruluğu arttırdığı literatürdeki çalışmalarla gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Fishman EK, Urban BA, Hruban RH. CT of the stomach: spectrum of disease. *Radiographics* 1996; 16:1035-1054.
- 2- Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*. 2007; 242:472-82.
- 3- Ohashi S, Segawa K, Okamura S, Mitake M, Urano H, Shimodaira M, Takeda T, Kanamori S, Naito T, Takeda K, Itoh B, Goto H, Niwa Y, Hayakawa T. The utility of endoscopic ultrasonography and endoscopy in the endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Gut*. 1999; 45:599-604.
- 4- Shen Y, Kang HK, Jeong YY, Heo SH, Han SM, Chen K, Liu Y. Evaluation of early gastric cancer at multidetector CT with multiplanar reformation and virtual endoscopy. *Radiographics*. 2011; 31:189-99.
- 5- Gore RM. Gastric cancer. *Clinical and pathologic features*. *Radiol. Clin. North Am.* 1997; 35: 295-310.
- 6- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C et-al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann. Surg.* 2005; 241: 27-39.
- 7- Ahn HS, Kim SH, Kodera Y, Yang HK. Gastric cancer staging with radiologic imaging modalities and UICC staging system. *Dig Surg.* 2013; 30:142-9.
- 8- Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Sessment of gastric cancer: value of breathhold technique and two-phase spiral CT. *Eur Radiol* 1999; 9:68-72.
- 9- Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Winawer SJ, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*. 1991; 181:426-32.
- 10- Minami M, Kawauschi N, Itai Y, Niki T, Sasaki Y. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* 1992; 185:173-178.
- 11- Jung H, Lee HH, Song KY, Jeon HM, Park CH: Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer. *Cancer* 2011; 117:2371-2378.
- 12- Kim AY, Kim HJ, Ha HK. Gastric cancer by multi-detector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging*. 2005; 30:465-72.
- 13- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64:31-49.
- 14- Rossi M, Broglio L, Graziano P, et al. Local invasion of gastric cancer: CT findings and pathologic correlation using 5-mm incremental scanning, hypotonia and water filling. *AJR* 1999; 172:383-388.
- 15- Rossi M, Broglio L, Maccioni F, et al. Hydro-CT in patients with gastric cancer: preoperative radiologic staging. *Eur Radiol* 1997; 7:659-664.
- 16- Lee DH, Ko YT. The role of 3D spiral CT in early gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:709-713.
- 17- Sussmann SK, Halvorsen RA, Illescas FF, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988; 167:335-340.
- 18- Lee MH, Choi D, Park MJ, Lee MW: Gastric cancer: imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. *Abdom Imaging* 2012; 37:531-540.
- 19- Cho JS, Kim JK, Rho SM, Lee HY, Jeong HY, Lee CS. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 163:69-75.
- 20- Fukuya T, Honda H, Hayashi T, Kaneko K, Tateshi Y, Ro T, Maehara Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Masuda K. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology*. 1995; 197:705-11.
- 21- Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim BT, Kim HS The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*. 2011; 79:183-8.
- 22- Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005; 103:2383-90.



RADYOLOJİK TANI: BARYUMLU İNCELEMELER

Dr. Uğur Korman, Dr. Mehmet Yıldırım, Dr. Cesur Samancı

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Mide kanseri orta ve ileri yaş gruplarının hastalığı olup en sık 50-70 yaş arasında izlenir. Otuz beş yaşın altında görülme sıklığı %3-5'dir. Genç hasta grubunda, 1970 yılından bu yana mide kanseri görülme sıklığının yaklaşık 2 kat artış göstermesi dikkat çekicidir. Genç hastalarda mide kanserinin prognozu daha kötüdür.

İleri evre mide kanserinde 5 yıllık sürvi %5, erken evrede ise bu oran %85'tir. Bu durumda, hastanın yaşam şansında ki en önemli parametre hastalığın erken evresinde, kanser mukoza ile sınırlı iken konan tanıdır. Diğer taraftan mide kanserinde klinik bulgular, hastalığın lokal veya uzak metastaz yaptığı ileri dönemde ortaya çıkar, bu durum erken tanı açısından handicap oluşturmaktadır. Epigastrik ağrı, şişkinlik, doyunluk hissi, bulantı, kusma, kilo kaybı, melena, hematemez, demir eksikliği anemisi mide kanserinin en sık izlenen bulgularıdır. Bu bulgular gastrit, peptik ülser gibi benign hastalıklarda da izlenebilmektedir.

Sonuç olarak semptomların ilk başlangıcından tanı konuncaya kadar olan süreç uzundur, bu nedenle mide kanseri genellikle geç evrede teşhis edilir.

Mide kanserinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar, mide suyunun sitolojik muayenesi, radyolojik incelemeler, endoskopi ve biyopsi birbirini tamamlayıcı rutin tanı yöntemleridir.

Mide kanseri veya kanser şüphesi olan olgularda vazgeçilmez tanı yöntemi olan endoskopi ile ilgili bu bölümde kısaca bilgiler vereceğiz. Endoskopinin tanıdaki genel sensitivitesi %94-98'dir. Ancak bu primer yöntemin yegâne handikabı skiröz tümörlerdir, tümör daha çok submukozada yerleştiğinden ve geniş fibrotik alanlar içerdiğinden endoskopi ve biyopside yalancı negatif sonuçlar siktir, skiröz kanserde sensitivite %33-70'dir.

www.kanservakfi.com

Diğer taraftan gastrointestinal radyoloji ile ilgili deneyimlerimiz, bilhassa mide kanseri olgularında baryumlu incelemenin de tanıda katkısı olan bir yöntem olduğunu göstermiştir. Unutulmaması gereken husus endoskopinin, uygulayıcının yetenek ve bilgisine son derece bağlı olmasıdır. Oysa radyografik görüntülerde durum tersinedir. Radyolog tanıda hata yapsa dahi, konunun uzmanı klinisyen veya başka bir radyologun hastanın filmlerine bakarak bu hatayı düzeltme şansı vardır. Radyolojik inceleme sırasında skopik gözlem ile mide peristaltizminin ve pasajın değerlendirilmesi, cidardaki rijiditenin kolay saptanabilmesi, diğer önemi avantajlarıdır. Bu durum skiröz kanserlerin de tanısı açısından avantajdır. Sonuç olarak erken ya da geç evredeki mide kanserinin, tanısında endoskopi ve biyopsi vazgeçilmez tanı yöntemidir. Ancak öncesinde mutlaka baryumlu mide-duodenum radyolojik incelemesinin yapılması gerekir. Radyolojik görünüm ve bulgular endoskopiste bir kılavuz veya harita şeklinde faydalı olacaktır. Diğer taraftan, öncelikle hastanın tedavisini gerçekleştirecek cerraha veya onkoloğa olayı 2 boyutlu gösterecektir. Bizim deneyimlerimiz ve literatür doğrultusunda kesinlikle önerdiğimiz inceleme şekli ise çift kontrast mide-duodenum radyolojik incelemesidir. Çift kontrast incelemenin en ideali bifazik incelemedir. Çift kontrast fazı öncesi relief grafilerin alınması mide pili yapısının değerlendirilmesini ve pililerdeki patolojik değişiklikleri belirlemeyi sağlar. Çift kontrast incelemede teknik açıdan ana amaç midenin yüzeyini yüksek yoğunluklu ince bir baryum tabakası ile kaplamaktır. Aynı zamanda mide lümeni gaz ile distandü konumda olmalıdır. Bu sayede endoskopide çıplak gözle incelenebilen mide mukozası, radyografilerde vizüalize olarak, area gastrika radyolojik olarak değerlendirilebilir. Bu durumu endoskopideki renkli fotoğrafın siyah beyaz versiyonu şeklinde düşünebiliriz. Area gastrikadaki değişiklikler

radyolojik raporlarda “mukozal patern” değişiklikleri şeklinde yorumlanacaktır. Mukozal paterni değerlendirme olanağı sağlayan çift kontrast incelemenin tanıdaki en önemli avantajı, erken dönem lezyonları saptayabilme yetisidir. Bu sayede gastrik kanser erken evrede tanınabilir. Tarama amaçlı en az invaziv ve en etkin yöntemdir. Klinik deneyimlerimizde de mukozal paternde düzensizlik ve distorsiyon saptayarak görüntüler üzerinde işaretleme yapıp erken mide kanseri radyolojik ön tanısı ile müteakiben yapılan endoskopi ve biyopsinin radyolojik ön tanıyı doğruladığı birçok hastamız olmuştur.

Çift kontrast incelemenin konvansiyonel tek kontrast incelemeye göre diğer bir avantajı da, supin ve pron pozisyonlarda ön ve arka duvarı ayrı ayrı değerlendirme olanağı sağlamasıdır.

Dijital radyografinin de günümüzde rutine girmesiyle görüntü kalitesi önemli ölçüde artmıştır. Hastanın aldığı doz önemli ölçüde düşmüştür. İnceleme süreleri kısalmıştır.

Sonuç olarak mide kanserinin radyolojik tanısında en etkin yöntem çift kontrast mide-duodenum grafileridir.

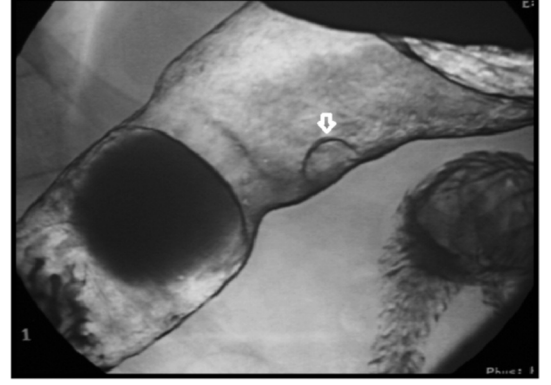
ERKEN EVRE MİDE KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI

Submukoza ile sınırlı erken evre gastrik kanserin Japonya’da yapılan taramada tüm gastrik kanser popülasyonu içerisindeki oranı %25-46’dır. Bu oran batı ülkelerinde %5-24’tür. Oranlar arasındaki farkın en önemli nedeni, gastrik kanserin sık olduğu Japonya’da tanısal amaçlı kitle taramalarının yapılmasıdır. Asemptomatik hastalarda dahi radyolojik veya endoskopik inceleme sırasında erken gastrik kanser saptanabilmektedir. Erken evre mide kanserinin tanısında en iyi radyolojik yöntem mukozal paterni değerlendirme olanağı veren ve yaygın olarak kullanılan çift kontrast mide-duodenum grafisidir.

Japon endoskopi derneği, saptanan lezyonlara göre erken evre mide kanserini 3 grupta tarif etmektedir. Radyolojik sınıflamada bu endoskopik bulgulara tekabül eden radyolojik görünüm üzerine kurulmuştur.

Tip 1: Bunlar yükseklik olarak cidardan lümen içine doğru(5 mm’den daha fazla) uzanan lezyonlardır. Bu grupta sıklıkla izlenen 1 cm veya 1 cm’den fazla çaplı olan sesil veya pedinküllü poliplerdir(Resim 1). Adenomatöz poliplerin malign dejenerasyon potansiyeli vardır. Saplı veya sapsız 1 cm veya daha büyük çaplı polip radyografik olarak saptandığında erken gastrik kanser olasılığı rapor edilmelidir. Endoskopik polipektomi nihai tanıyı belirler.

Sonuç olarak, çift kontrast mide-duodenum grafileri ile 5 mm çapındaki, hatta dijital radyografi ile 5 mm den de küçük polipler radyolojik olarak saptanabilmektedir.



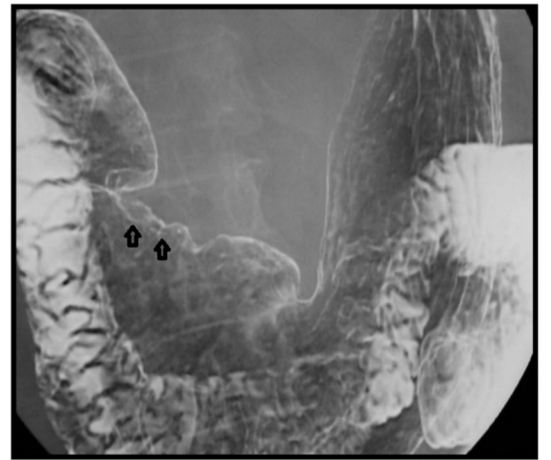
Resim 1. Erken evre mide kanseri(Tip 1). Düzgün konturlu, sessil polip(Ok)

Tip 2: Bu gruptaki lezyonlar yüzeyleydir. Yükseklik ya da derinlikleri 5mm ve 5mm’den azdır. Bu grupta 3 tipe lezyon mevcuttur.

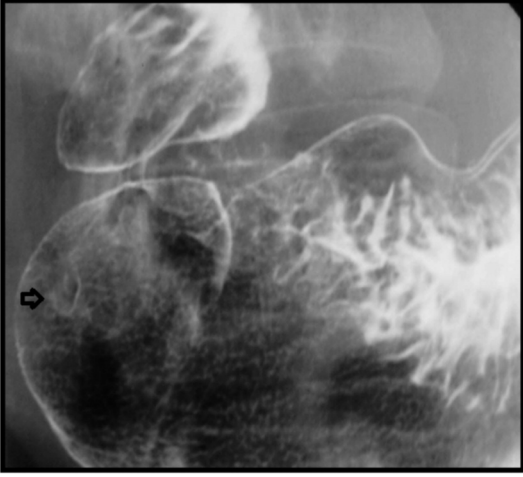
Tip 2a: Eleve, bunlar yüzeyleyden lümeneye 5 mm ve daha az protrüdedir(Resim 2)

Tip2b: Bunlar tamamen flat lezyonardır ve mukozal paternde düzensizlik şeklinde izlenirler(Resim 3)

Tip2c: Bunlar derinlikleri 5 mm’den az muskularis mukozayı geçmeyen sığ ülserlerdir (Resim 4). Tip2 lezyonlar, mide yüzeyinde genelde geniş alan kaplayan özetle plak tarzında elevasyon, mukozal nodülerite, yüzeyley ülserasyon şeklindedir, sıklıkla da birden fazla lezyonun kombinasyonu izlenir.



Resim 2. Erken evre mide kanseri (Tip 2a). Mide antrum küçük kurvaturunda mukozadan lümeneye yaklaşık 4-5 mm elevasyon gösteren lezyon (Ok)



Resim 3. Erken evre mide kanseri (Tip 2b). Prepilorik antrum büyük kurvatur tarafında area gastrikada düzensizlik (ok)



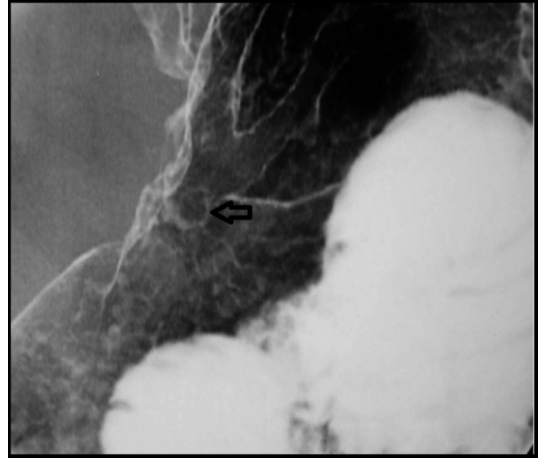
Resim 4. Erken evre mide kanseri (Tip 2c). Prepilorik antrum küçük kurvatur tarafında derinliği 5 mm'den küçük yüzeysel ülser (Ok)

Tip 3: Bu grup muskularis mukozayı aşan ancak muskuler tabakayı penetre etmeyen 5 mm'den derin malign ülserleri kapsar. Bunlar da sığ, etrafında mukozal nodülerite, çevresindeki pililerde füzyon, ampütasyon ve çomaklaşma izlenen ülserlerdir (Resim 5). Radyografik bulguların iyi değerlendirilmesiyle bu malign ülserin benign ülserden ayırıcı tanısını yapmak mümkündür. Ancak erken evre mide kanseri düşündürecek her türlü ülserde endoskopi ve biyopsi nihai tanı açısından mutlaka uygulanmalıdır.

İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI

İleri evre mide kanserinin tanısında tek kontrast mide-duodenum grafisinin sensitivitesi %75'dir. Litera-

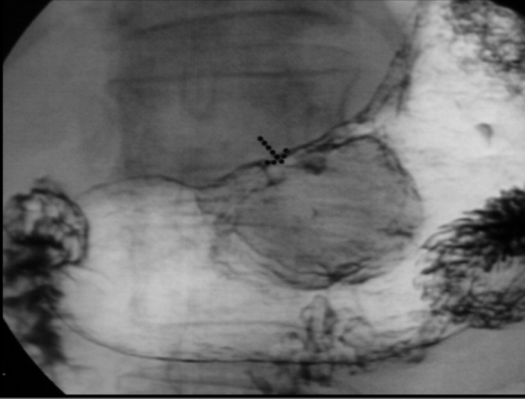
türde 80 ileri evre mide kanseri olgusu üzerinde yapılan çalışmada çift kontrast mide-duodenum grafisinde, olguların %99'unda tümör radyolojik olarak saptanmıştır. Radyolojik bulgular doğrultusunda olguların %96'sında saptanan tümörün malign natürü belirlenmiştir. Sonuç olarak çift kontrast tekniği ile gerçekleştirilen radyolojik incelemeler sayesinde, gereksiz endoskopik incelemeler önlenmiş olur. Bu literatür bilgisine bizim deneyimimiz doğrultusunda eklemek istediğimiz ve göz önünde tutulması gereken iki husus söz konusudur. Birincisi incelemenin optimal teknikle gerçekleştirilmesidir, dijital ve "c kolu" cihazlar farklı açılardan görüntü alabilme özellikleri nedeniyle daha avantajlıdır. İkincisi ise grafilerin deneyimli bir radyolog kontrolünde çekilmesi ve değerlendirilmesidir.



Resim 5. Erken evre mide kanseri (Tip3)(Malign gastrik ülser). Korpus perpendiküler bölüm ön duvarda sığ ülserle ait ring shadow (ok), etrafındaki pililerde füzyon ve çomaklaşma.

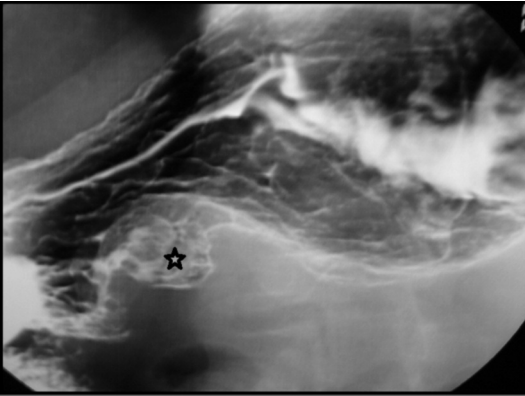
İleri evre mide kanseri radyolojik olarak polipoid, ülser veya infiltran görünümündedir. Sıklıkla da miks görünümde izlenirler. Skiröz kanserin ve kardiada lokalize kanserin radyolojik görünümünde farklı özellikler mevcuttur.

Polipoid tipte kanser lümen içine uzanım gösteren lobüle konturlu kitle şeklinde izlenir (Resim 6). Tek kontrastlı grafide lümen içinde sadece dolun defekti şeklinde görülür. Çift kontrastlı incelemede ise supin veya pron pozisyonda belirlenmesine göre, ön yada arka duvardaki lokalizasyonu saptanır. Konturlarındaki ince baryum tabakasının çevrelemesine bağlı cidarındaki düzensizlik vizüalize olur. Keza sıklıkla ülserle olduklarından mukozal paterndeki ülserasyonlar da belirlenir. Antral polipoid tümörler pilordan duodenuma prolabe olarak bulbusta dolun defekti şeklinde izlenebilir. Nadiren midede iki yada daha fazla senkron kanser saptanır.



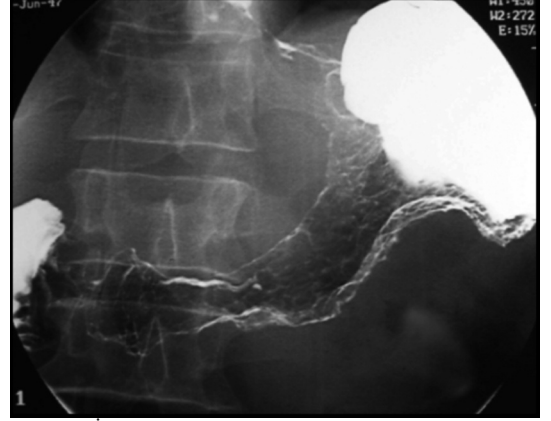
Resim 6. Polipoid tipte ileri evre mide kanseri. Korpusta lokalize lobule ve düzensiz konturlu, mukozal paternde yer yer ülserasyon gösteren polipoid kitle (Ok)

Ülsere tip kanserde, malign tümöral kitle üzerinde ülserasyon oluşması söz konusudur. Profil görünümünde ülser malign ve lümen protruide kitlenin üzerinde geliştiğinden intralüminal görünümde (Resim 7). Meniskoid görünümdeki bu intralüminal ülsera ait radyolojik bulgu Carman'ın menüsküs bulgusu olarak adlandırılır. Çift kontrast incelemede kitlenin ve ülserin konturları ayırt edilebilmektedir. An faz görünümünde ise menüsküs şeklindeki ülserin çevresinde tümöre ait nodülerite şeklinde kontur düzensizliği izlenir. Ülserin kenarına pililer yaklaşamaz, uçlarındaki çomaklaşma ya da füzyon şeklinde düzensizlikleri grafilerde saptayarak benign malign ülser radyolojik ayırıcı tanısı yapmak mümkündür.



Resim 7. Büyük polipoid tümör üzerinde gelişen ülserin (yıldız) profilden intralüminal görünümü.

İnfiltran tip kanserde; mide lümeninde daralma, konturlarda düzensizlik ve mukozal paternde spikülasyon izlenir (resim 8). Bazen infiltran tip kanserler beraber polipoid ya da ülsera komponentlerle birlikte miks görünümde izlenir. Mide çıkışı tıkanabilir.

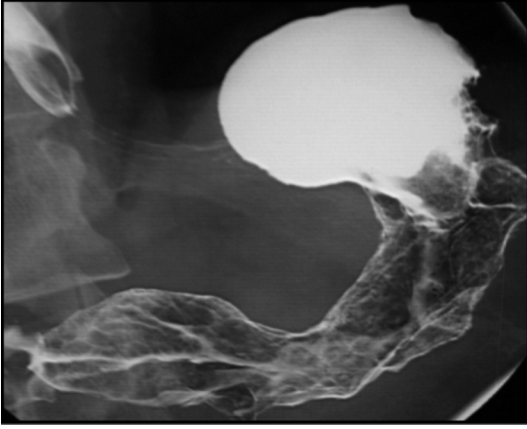


Resim 8. İnfiltran tipte mide kanseri. Antrum ve korpusta lümeni daraltan. Cidarlarda rijidite ve düzensizlik. Mukozal paternde spikülasyon.

Antrumda lokalize kanserin transpilorik duodenal invazyonu, baryumlu incelemelerde olguların %5-25'inde saptanmıştır. Duodenum proksimalinde kitle, düzensiz konturlu daralma veya irregüler ülserasyon şeklinde izlenir. Transpilorik invazyon gastrik lenfomada daha sık görülür.

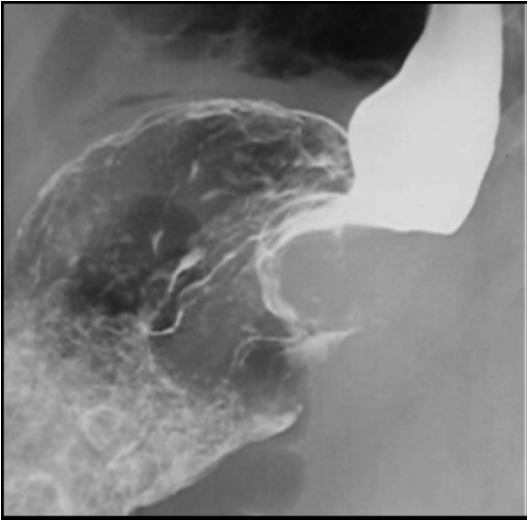
İleri evre mide kanserleri içinde skiröz kanserin özellikli ve karakteristik görünümü olduğundan ayrı başlık altında radyolojik bulguları anlatılacaktır. Skiröz kanserin temel özelliği mide lümenini duvardaki kalınlaşmaya bağlı daraltması ve skopik gözlemlerde kolayca saptanabilen cidarlarda rijidite oluşturmalarıdır. Sıklıkla mide distal yarısı tutulmuştur; preplorik antrumdan başlayan lümendeki belirgin daralma antrumdan proksimale, fundusa doğru azalır; mide proksimali normal lümen genişliğindedir. Ya da tüm mide tutulmuştur bu görünüm karakteristiktir ve "linitis plastika" olarak isimlendirilir. Midenin radyolojik görünümü "matara" şeklindedir (Resim 9). Bunların dışında mide proksimali, fundus tutulumu ve buradan distale invazyon %40 oranındadır. Çift kontrast incelemede fundusun gazla distansiyonu teknik açıdan daha kolay olduğundan patolojinin radyolojik olarak belirlenmesi daha kolaydır. Skiröz kanserin nadir bir tutulum şeklide preplorik antrumda lokalize, kısa segmenter tutulum şeklindedir. Bunda preplorik antrumda kısa anüler rijit cidarlı darlık izlenir.

Kardiadaki kanserlerin tanısı lokalizasyon itibarıyla daha zordur. Tek kontrast incelemelerde, kaburgalar nedeniyle kompresyonlu spot mümkün olmadığından, kontrastla dolu fundus bu bölgedeki tümörün vizualizasyonunu engeller. Çift kontrast incelemede ise kardiannın normal radyolojik anatomisi kolayca vizualize edildiğinden, bu bölgenin tümörlerinin saptanmasında tek kontrast incelemeye göre tanıda avantaj sağlamaktadır.



Resim 9. Linitis plastika. Matara şeklinde mide.

Fundus gaz ile distandü edildikten alınan çift kontrast grafide karşıdan bakıldığında kardioözofagogastrik bileşkeye doğru uzanım gösteren birkaç pili ile beraber hafifçe lümen içine kabarık sirküler bir yapı şeklinde “rozet”e benzer bir görünüm oluşturur. Kardiadaki kanserler bu normal “rozet” görünümünü distorsiyone eder veya tamamen siler. Bu tümörler nodüler görünümde, ülser formda ya da infiltran formda olabilmektedir (resim 10). İleri evre kanserde fundusun optimal distandü olamadığı izlenir.



Resim 10. Kardiya kanseri. Kardiya distal özofagusu da oblitere eden polipoid tipte tümör

Çift kontrast incelemede kardiya veya fundusta lokalize kansere ait radyolojik bulgular mevcut ise son tanı için endoskopi ve biyopsi yapıldığında sonuç kanser açısından negatif ise, bu durumda radyolojik inceleme mutlaka tekrar edilmelidir. Kardiya endoskopik tanı açısından handikape olabilmektedir. Tekrarlanan radyolojik incelemelerde bulgular sebat ediyorsa, biyopsi ve histopatolojik

lojik tanı negatif olmasına rağmen, radyolojik kanser tanısı ön planda tutularak tedavi planlanmalıdır.

Kardia kanserlerinde diğer özellikli bir görünüm ise, proksimal gastrik kanserin kardiadan yukarıya distal özofagusa submukozal invazyonudur. Distal özofagusta disfajiye neden olan ve akalazyaya benzeyen “kuş gagası” şeklinde daralarak sonlanma izlenir. Akalazyadan radyolojik ayırıcı tanıda asimetric daralma, kontur düzensizliği, ülserasyonun veya mukozal paternde nodularitenin izlenmesi malignensi lehine belirleyici radyolojik bulgulardır.

MİDE KANSERİNDE RADYOLOJİK AYIRICI TANI

ERKEN EVRE MİDE KANSERİ:

Erken mide kanseri, polipoid, ülser, yüzeysel lezyonlar şeklinde çift kontrast grafilerde izlenmektedir. Ayırıcı tanısında adenomatöz veya hiperplastik polipler, benign gastrik ülserler, gastrik lenfomanın erken evresi göz önünde tutulmalıdır. Erken gastrik kanser radyolojik bulgularının saptandığı veya şüpheli lezyon izlenen tüm olgularda istisnasız kesin tanı açısından endoskopi ve biyopsi şarttır. Endoskopik tanıya yardımcı olmak açısından radyolog şüpheli lezyonun lokalizasyonunu raporda iyi belirlemelidir. Şüpheli patolojik alanın grafiler üzerinde işaretlenmesini önermekteyiz. Keza endoskopi ve biyopsi sonucunu radyoloğun öğrenmesi, aynı şekilde radyolojik tanı açısından erken evre mide kanserinde radyoloğa tecrübe kazandıracaktır.

İLERİ EVRE MİDE KANSERİ:

Ülsere gastrik kanserin ayırıcı tanısında geniş bir ödem halkası ile çevrili benign gastrik ülser göz önünde tutulmalıdır.

Lenfoma ve malign stromal tümörlerde polipoid ve ülser karsinomlar ayırıcı tanısında, her ne kadar submukozal tümörler radyolojik bulgular doğrultusunda mukozal tümörlerden ayırt edilse de, nihai tanı için endoskopi ve biyopsi gereklidir.

Linitis plastikanın ayırıcı tanısında metastatik meme kanseri, omental metastazlar ve non-Hodgkin lenfoma (resim 11) başlıca antitelerdir. Anamnez ve hastanın kliniği ayırıcı tanı açısından belirleyicidir.

Crohn hastalığı, tüberküloz, kostik madde içimi, peptik ülser sekonder gelişen skara bağlı deformasyon da aynı şekilde huni şeklinde daralan antruma neden olan hastalıklardır.

Barret özofagusu zemininde gelişen adenokanser ile distal özofagusu invaze eden skuamöz kanser arasındaki radyolojik ayırıcı tanı handikapıdır. Kardiadan kaynak-

lanan skuamöz kanser özofagustan çok proksimal mi-
deyi invaze eder. Fundusta polipoid lezyonların saptan-
ması radyolojik ayırıcı tanı açısından anlamlıdır.



Resim 11. Non-Hodgkin lenfoma. Çift kontrastlı baryumlu mide
grafisinde skiröz tipte kanseri andıran, mide antrumunda lü-
minal daralma, konturda rijidite.

KAYNAKLAR

- 1- Dupont JB, Lee JR, Burton GR et al: Adenocarci-
noma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer*
1978; 41:941-947
- 2- Gold RP, Green PH, O'Toole KM et al. Early gas-
tric cancer: radiographic experience. *Radiology*
1984; 152:283-290
- 3- Herlinger H, Grossman R, Laufer I et al. The gastric
cardia in double-contrast study: its dynamic image.
Ajr 1980; 135:21-29
- 4- Kirklin BR. The value of the meniscus sign in the ro-
entgenologic diagnosis of ulcerating gastric carci-
noma. *Radiology* 1934; 22:131-135
- 5- Koga M, Nakata H, Kiyonari H, aet al: Roentgen
features of the superficial depressed type of the
early gastric carcinoma. *Radiology* 1975; 15:289-
292
- 6- Levine MS, Megibow AC. Gastric cancer. İn: Gore
RM, Levine MS, Laufer I, eds. *Textbook of Gastro-
intestinal Radiology* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Sa-
unders Company; 1994:660-683
- 7- Levine MS, Megibow AJ, Kochman ML. Carcinoma
of the stomach and the duodenum. İn: Gore RM, Le-
vine MS. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*
2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;
2000:600-624
- 8- Low VHS, Levine MS, Rubesin SE et al. Diagnosis
of gastric carcinoma: sensitivity of double-contrast
barium studies. *AJR* 1994;162:329-334
- 9- Montesi A, Graziani L, Pesaresi A et al. Radiologic
diagnosis of early gastric cancer by routine double-
contrast examination. *Gastrointest Radiol* 1982;
7:205-215
- 10- Raskin MM. Some specific radiological findings and
consideration of linitis plastica of the gastrointesti-
nal tract. *Crit Rev Diagn Imaging* 1976; 8:87-105



GASTRİK KARSİNOMLARDA PET GÖRÜNTÜLEME

Dr. Tamer Aksoy

Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Nükleer Tıp Birimi

Gastrik karsinomlar tüm kanserler içinde, her yıl 989.600 yeni vaka ve 738.000 ölüm ile akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer almaktadır⁽¹⁾. Diyet ve yeme alışkanlıklarının değişmesi ve diğer çevresel etkenlerin değişimine bağlı görülme insidansı batı toplumlarında gittikçe azalmaktadır.

Gastrik karsinomların tanısı genellikle endoskopi veya baryum çalışmaları ile konulur. Bu teknikler mukozal yüzeylerdeki lezyonların tanınması için mükemmel birer yöntem olmakla beraber derin mural invazyon veya metastatik hastalığın yaygınlığını belirleyemezler. BT ve endoskopik ultrason (EUS) lokorejyonel hastalığın yaygınlığının belirlenmesi amacıyla en sık kullanılan metodlardır. EUS tümör invazyonunun derinliğinin belirlenmesi amacıyla sıklıkla kullanılır ancak, her iki yöntem de nodal evreleme için yeterli hassasiyette değildirler. Rezektabl tümör varlığı düşünülen hastalarda görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda evreleme amaçlı laparoskopi, non-rezektabl tümörü olan hastalardan kaçınılması amacıyla yapılmaktadır.

F-18 FDG PET

Bir glukoz analogu ve en sık kullanılan PET ajanı olan radyoaktif Flor-18 ile işaretli Fluoro deoksiglukoz'un (F-18 FDG) gastrointestinal malignensilerdeki kullanımı gelişen teknoloji ile bağlantılı olarak gittikçe artmaktadır. Tetkikin temeli, tümör hücrelerinde artmış olan glukoz kullanımı ve metabolizmasının görüntülenmesidir. FDG'nin hücre içine alınımı glukoz gibi, glukoz transporterları (Gluts) vasıtasıyla olur. Özellikle tümör hücrelerinde ekspresyonu artan, tümör agresivitesi ve kansere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan GLUT-1 direkt sorumludur⁽²⁾. FDG tutulumu görsel değerlendirme dışında, standardize edilmiş tutulum değeri (SUV) diye adlandırılan tümör metabolizmasının semi-kantitatif bir sayısal değerinin hesaplanmasına da izin verir.

www.kanservakfi.com

Mide karsinomları Lauren tarafından intestinal ve diffüz tipler olarak sınıflandırılmıştır⁽³⁾. Ancak diffüz hücreli (özellikle taşlı yüzük hücreli) bazı gastrik karsinomların yaklaşık yarısında yüksek mütin ve düşük hücre elemanı içeriği yanında FDG'nin hücre içerisine alınımı sağlayan GLUT-1 ekspresyon düzeyinin düşük olması sebebiyle FDG tutulumu az olabilir veya hiç olmayabilir⁽⁴⁾.

Mide duvarında FDG'nin fizyolojik olarak tutulumu ve lümeninden sindirim sistemine olan devamlı ekskresyonuna bağlı olarak küçük odakları tespiti güç olabilir. Bu sebeplerden ötürü FDG PET-BT sıklıkla gastrik tümörlerin uzak metastazlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

F-18 FDG PET-BT endikasyonları

Nodal veya dissemine metastazlar için preoperatif değerlendirme
Rekürren hastalığın gösterilmesi
Neoadjuvan tedavi dahil olmak üzere tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatiflikler

Yanlış Negatiflikler

Küçük T1 lezyonlar
Primere yakın lokal nodlar
Linitis Plastica
Küçük peritoneal metastazlar

Yanlış Pozitiflikler

Gastritis
Barrett's özafagusu
Özafajitler
Normal kontrakte mide
Gastrik çıkımda fizyolojik tutulum

Evreleme

F-18 FDG PET'in gastrik kanserlerde evreleme amaçlı kullanımında çeşitli çalışmalar yapılmış olup, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Mochiki ve ark. gastrik kanserli 85 hastada ilk tanı aşamasında FDG PET'i değerlendirmiştir⁽⁵⁾. FDG PET, hastaların %75'inde primer tümörü belirlemiş, primer tümörün SUV değeri ile invazyon derinliği, tümör boyutu ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki (hepsinde $p < 0.05$) bulunmuştur. FDG PET, 15 tanesi T1 hastalığa sahip, 21 hastada primer odağı tespit edememiştir. Bu çalışmada tümör tipi (intestinal vs diffüz tipler) ve PET ile tümör tespiti arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.5$). Lokorejyonel lenf nodlarının saptanmasında BT, FDG PET'e göre daha sensitiv (%65 vs %23) ancak daha az spesifik (%77 vs %100) olarak saptanmıştır. FDG tutulum yoğunluğu ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır; SUV değeri 4'den daha büyük olanlarda 2 yıllık sağ kalım %51 iken, SUV 4'den küçük olanlarda %81 olarak bulunmuştur. Ayrıca PET pozitif olan hastalarda 2 yıllık sağ kalım %66 iken, PET negatif olanlarda %94 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda HER-2 ekspresyonu ile FDG tutulumu arasında pozitif bir ilişki olduğu ve FDG PET-BT'nin gastrik karsinomanın biyolojik özelliklerinin bilinmesi hakkında anlamlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Nodal Değerlendirme

Yapılan çeşitli çalışmalarda FDG PET'in lenf nodu tutulumunun değerlendirmesinde N1 hastalık için sensitivitesi %17.6 - 46.4, N2 hastalık için %33-46.2, N3 hastalık içinse %44-63.1; N1 ve N2 hastalık için spesifitesi ise sırasıyla %91 ile %100 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁻¹¹⁾. FDG PET özellikle N3 lenf nodu metastazı olan hastalarda, tedavi planının küratif tedaviden palyatif tedaviye dönmesini sağlayabilir.

Peritoneal Karsinomatozis

Peritoneal karsinomatozisin değerlendirilmesinde FDG PET'in sensitivitesi düşük (%9-50), spesifitesi ise daha yüksek (%63-99) olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾⁽¹²⁻¹³⁾, PET'in sensitivitesini etkileyen asıl etkenlerden başlıcaları lezyonların birkaç malign hücre etrafında yaygın fibrozis göstermesi ve boyutlarının küçük (<5mm) olmasıdır⁽⁷⁾. Diagnostik laparoskopi peritoneal lezyonların değerlendirilmesinde en önemli yeri alır.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

PET-BT neoadjuvan kemoterapi yanıtının değerlendirilebilmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Ott ve ark. PET ile belirlenen cevap elde edilen hastalarda (SUV-

max değerinin %35'den fazla azalması) 2 yıllık sağ kalımı %90 olarak bulurken, bu oranı cevap elde edilmeyen hastalarda %25 olarak hesaplamışlardır⁽¹⁴⁾. FDG PET ile tedavi yanıtı 14 gün gibi kısa bir sürede saptanabilir. Hastaların en az %60'ı PET-cevabı görülmeyen grupta olan hastalardır ve bu hastalarda etkin olmayan, aynı kemoterapi rejimi sürdürülmeyebilir.

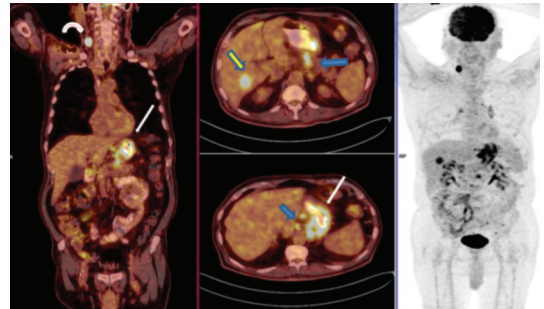
MUNICON çalışmasında cisplatin ve 5-fluorourasil tedavisinde iken 14. günde PET cevabı olmayan hastalar tedaviye son verilip cerrahiye yönlendirilmiş iken, PET ile cevap alınan hastalarda cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi 3 aya tamamlanmıştır⁽¹⁵⁾. PET cevabı olan hastalarda sağ kalım faydası (Hazard Ratio [HR]) 2, 13 ($p<0,15$) bulunmuş iken PET cevabı olmayan hastalarda kemoterapinin durdurulmasının uzun dönem sağ kalıma bir faydası gösterilmemiştir.

Tarama Testi

Özellikle Japonya gibi mide kanserlerinin endemik olduğu bölgelerde non-invaziv tarama testi araştırmaları yapılmaktadır. Japonya'da 153.775 asemptomatik vaka üzerinde yapılan FDG PET, endoskopi ve pepsinojenin tarama testi olarak kullanılmasına ilişkin çalışmada FDG PET'in rölatif sensitivitesi %37.9, pozitif ön görüş değeri %33.6 olarak saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Çalışma sonucunda FDG PET'in tarama testi olarak kullanılmasının uygun olmayacağı bildirilmiştir.

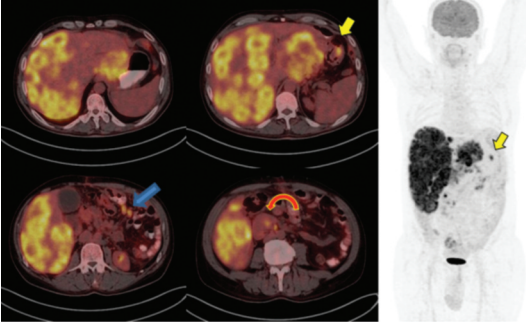
Diğer Radyofarmasötikler

Gastrik kanserlerde diğer denenen radyofarmasötikler arasında en sık kullanılan, yakın zamanda ülkemizde de kullanımına başlanması planlanan bir timidin analogu olup, proliferasyonu gösteren F-18 fluorotimidindir (FLT). FLT, Ki-67 indeksi ile korele olup; kolorektal, özofageyal ve akciğer kanserlerinde de kullanılmaktadır. Yapılan iki çalışmada FLT PET'in gastrik kanserleri belirlemedeki sensitivitesi %95 ve %100 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.



Mide kardiya ve kospusta orta derecede diferansiye adenokarsinom (HER-2 +), HER-2 skoru 625) saptanan 76 yaşındaki erkek hastaya evreleme amaçlı yapılan F-

18 FDG PET-BT incelemesinde sağ servikal (kıvrık ok), perigastrik (mavi ok), pankreatik, paraaortik lenf nodları, peritoneal implantları ve karaciğer (sarı ok) metastazları izlenmektedir.



Karaciğer metastazlarına sahip mide Ca tanılı hastaya evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET-BT incelemesinde karaciğer metastazları, peritoneal implantlar (mavi ok), transvers kolonda invazyon (sarı ok) ile ektopik ve rotasyon anomalisi gösteren sol böbrek (kıvrık ok) izlenmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- 2) Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001;92:634–41.
- 3) Lauren P. The two histological types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.
- 4) Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001;92:634–641.
- 5) Mochiki E, Kuwano H, Katoh H et al. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004;28:247–253.
- 6) Kim JS, Park SY. 18F-FDG PET/CT of advanced gastric carcinoma and association of HER2 expression with standardized uptake value. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*. 2014; 2(1):12-18.
- 7) Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:148–55.
- 8) Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18) F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005;46:1582–8.
- 9) Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005;103:2383–90.
- 10) Mukai K, Ishida Y, Okajima K, et al. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:192–6.
- 11) Mochiki E, Kuwano H, Katoh H et al. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004;28:247–53.
- 12) Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with a, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690–9.
- 13) Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and 18F-FDG Pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol* 2006;7:249–56.
- 14) Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604–4610.
- 15) Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797–805.
- 16) Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S et al. Performance profile of a FDG-PET cancer screening program for detecting gastric cancer: results from a nationwide Japanese survey. *Jpn J Radiol* 2014; 32:253–259.

- 17) Kameyama R, Yamamoto Y, Izuishi K, et al. Detection of gastric cancer using ^{18}F -FLT PET: comparison with ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:382–388.
- 18) Herrmann K, Ott K, Buck AK, et al. Imaging gastric cancer with PET and the radiotracers ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2007; 48:1945–50.



MİDE KANSERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Dr. Orhan Kalaycı, Dr. Sancar Bayar, Dr. Salim Demirci

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Mide kanseri dünyada karşılaşılan en sık 4. kanser tipidir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır. Mide kanseri mukozadan kaynaklanan malign bir tümördür. Mide kanseri gelişimi karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir. Etiyolojide birçok genetik ve epigenetik değişiklikler vardır. Çoğu vaka ileri evrede tespit edilir. Mide kanseri erken evrede yakalanır ve tedavi edilirse genellikle tam kür sağlanabilir. Aksine ileri evrede tespit edilen mide tümörlerinin sonuçları kötüdür.

Cerrahi tedavi tek küratif tedavidir. Perioperatif ve adjuvan kemoterapi uygulamalarıyla birlikte genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu rezektabl mide kanserinde daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: mide kanseri; kemoterapi; neoadjuvan tedavi; cerrahi

Abstract

Gastric cancer is the 4th most commonly diagnosed cancer and the second leading cause of cancer death worldwide. Gastric cancer is a malignant tumor arising from the mucosa of the stomach. The development of gastric cancer is a complex and multifactorial process involving a number of etiological factors and multiple genetic and epigenetic alterations. Stomach cancer may often be cured if it is found and treated at an early stage. Unfortunately, the outlook is poor if the cancer is already at an advanced stage when discovered. In most cases, stomach cancer is found at later stages. Surgery remains the only curative therapy, while perioperative and adjuvant chemotherapy, as well as chemoradiation, can improve outcome of resectable gastric cancer with extended lymph node dissection.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; neoadjuvant therapy; surgery

Mide kanseri dünyada karşılaşılan en sık 4. kanser tipidir ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır⁽¹⁾. İnsidans ve mortalite oranlarında yıllar içerisinde azalma tespit edilmesine ve tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmelere karşın kötü prognozlu bir kanser tipidir⁽²⁾.

Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılımı uniform değildir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda mide kanseri insidansı daha yüksektir. Japonya, Kore, Çin gibi Doğu Asya ülkelerinde, Güney

Amerika ve Doğu Avrupa'da daha fazla görülürken, Amerika ve Batı Avrupa'da daha az görülür⁽³⁾. Mide kanseri görülme insidansı dünya genelinde kademeli bir azalma göstermesine rağmen, özefagogastrik birleşme bölgesinde ve kardial tümörlerinde göreceli olarak bir artış söz konusudur⁽⁴⁻⁵⁾. Genel olarak yaşlıların hastalığıdır ve pik insidansı 7. dekadattır. Gençlerde görülenler büyük ve agresif olma eğilimindeki tümörler olup, prognozları daha kötüdür. Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür .

Mide kanserli olguların büyük çoğunluğu tanı anında uzak metastaz gösterir ve çoğu olguda inoperabl olarak ya da metastatik hastalıkla tanı konmaktadır⁽⁶⁾.

ETYOLOJİ:

Mide Kanseri İnsidansını Artıran Faktörler

1- Çevresel Faktörler:

a) Helikobakter pilori enfeksiyonu :

İntestinal tip karsinomların çoğunda Helikobakter pilori enfeksiyonu vardır. Kronik H.pilori enfeksiyonu olan hastalarda mide kanseri riski 3 kat artar. Tüm mide kanserlilerde H.pilori bulunmaz, kronik H.pilori enfeksiyonunun yüksek oranda görüldüğü bazı bölgelerde mide kanseri nadir görülür.

b) Diyet:

Tuzlu ve füme besinler, turşu, acı biber gibi gıdalar mide mukozasında atrofi oluşturarak asit sekresyonunu azaltmakta ve böylece anaerob bakteri çoğalması görülmekte, bu bakterilerin etkisiyle de nitratlardan karsinogen olan N-nitroso bileşiklerinin oluşumu artmaktadır. Nitrit ve tuzdan zengin gıdaların insanlarda metaplazi gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Vitamin C, E ve diğer antioksidanlar da nitritlerden mutajenik bileşikler oluşmasını önlediği için mide kanseri riskini azaltır. Taze sebze meyve tüketiminin artması koruyucudur⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma uzun vadede düzenli kullanılan aspirin ve ibuprofen gibi anti-enflamatuar ilaçların (NSAID'ler) prostat, kolon, göğüs, akciğer ve mide kanserlerinin oluşmasını engellediğini göstermiştir. Bu nedenle düzenli aspirin kullanımı koruyucu olabilir⁽¹¹⁾.

c) Düşük sosyoekonomik düzey:

İnsidans ve mortalite düşük sosyoekonomik tabakada üst tabakadan 3 kez daha yüksektir. Mide kanseri endüstrilemiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelerin problemidir.

d) Sigara:

Sigara içenler içmeyenlere göre iki kat daha fazla mide kanseri riski taşır⁽¹²⁾.

2- Hastaya ait faktörler:

a) Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi:

Hipoklorhidri Helikobakter pilori kolonizasyonunu kolaylaştırır. İntestinal metaplazi mide kanseri prekürsörüdür.

b) Parsiyel gastrektomi: Safra ve ince barsak içeriğinin mideye reflüsüne neden olur. Safra reflüsü ve bakteriyel kolonizasyon sonucu nitrozamin oluşumuna bağlanır. Pernisiyöz anemi gibi hastalıklar ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu gelişen hipoklorhidri ile mide içi anaerobik bakteriler aşırı çoğalmaktadır. Bu bakterilerin bir çoğu nitratları nitritlere çevirerek mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde displazi ve karsinom olasılığını artırmaktadır⁽¹²⁾.

c) Mide adenomları:

Riski en yüksek olan faktördür Adenomlar kansere kadar ilerleyebilir. Hiperplastik polipler çok nadiren kansere yol açabilir(<%2). 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır⁽¹³⁾.

Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir. %40 'ında tanı anında kanser vardır. %30'unda adenom dışında komşu mide mukozasında kanser vardır.

Familyal adenomatöz polipozisli hastalarda midede adenomatöz polip yüksek oranda görülür (yaklaşık %50) ve bu hastalarda mide kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 10 kez artmıştır⁽¹⁴⁾.

d) Barrett özofagus: Gastroözofageal bileşke tümörü insidansı artar.

e) Menetrier hastalığı: Menetrier hastalığı etiyojisi bilinmeyen hipoproteinemi ile ilişkili nadir bir hipertrofik mide hastalığıdır. Bu hastalıktan etkilenen bireylerin % 10-15'de mide kanseri geliştiği için premalign olarak kabul edilir⁽¹⁵⁾.

3- Genetik faktörler:

a) P53 delesyonu: Displaziden karsinomaya geçiş mutasyonundan sorumludur. Hücre döngüsünü yakından kontrol eder ve onarılmayacak DNA hasarında hücreyi apoptaza götürür. Mutasyon sonucu bu işlevini yitirir. Displazi in situ kansere dönüşür.

b) COX-2 aşırı ekspresyonu: COX-2, prostaglandin sentezinde önemli bir hız kısıtlayıcı enzimdir ve tümör gelişimi ile yakından ilişkilidir. COX-2'nin özellikle apoptozisi inhibe ederek, tümör yayılımı ve tümör hücrelerinin çoğalmasını kolaylaştırdığı ve tümör ilerlemesini etkilediği çalışmalarla teyit edilmiştir. COX-2 aşırı ekspresyonu mide kanserlerinde ileri evre, tümör boyutunda ve lenf nodu metastazında artışla ilişkilidir⁽¹⁶⁾.

c) *A kan grubu*: Hafif risk artışı vardır. Bu özellikle difüz tip için geçerlidir. 1953'te Aird, A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. A grubunda, 0 grubu hastalara göre relatif risk 1-2 kat daha fazladır⁽¹⁷⁾.

d) *Ailede mide kanseri hikayesi*

Ailesel mide kanseri sendromu: E-kaderin mutasyonunda ailesel, difüz tip mide kanseri görülür. Tüm mide kanserlerinin %10'u ailesel özellik gösterir⁽¹⁸⁾. Ayrıca invaziv lobuler meme karsinomlarının çoğunda da e-kaderin ekspresyonunun azalmış olduğu gözlenir.

Hereditör non polipozis kolon kanseri sendromu (Lynch II): Mide kanseri gelişme riski (çoğunlukla intestinal) %10'dur.

4- Epstein-Barr virüs infeksiyonu: Mide kanserli hastaların yaklaşık %8'inde Epstein-Barr virüsü tespit edilmiştir⁽¹⁹⁾. Bir metaanalizde EBV pozitifliğinin antrumda lokalize tümörlerde daha fazla görüldüğü ve erkeklerde yaşla birlikte azaldığı rapor edilmiştir. Buna ilaveten EBV pozitifliğinin daha uzun sağkalm ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle EBV pozitif mide kanserleri farklı klinik ve genetik özelliklere sahip olduğu düşünülen ayrı bir klinik tablo olabilir⁽²⁰⁾.

KLİNİK:

Erken tanısı zordur. Mide kanserli hastaların yaklaşık %40'ı asemptomatik olup maligniteyi düşündürecek semptomlara sahip olmadığından erken tanı sıklıkla tesadüfen olmaktadır. Bu hastalarda tanı nonspesifik karın ağrısı ve dispepsi nedeniyle yapılan endoskopi sırasında konur⁽²¹⁾.

Distal kanserler olguların yaklaşık %40'ını, korpus yerleşimli kanserler yaklaşık %30'unu, proksimal yerleşimli kanserler yaklaşık %30'unu oluşturur. Proksimal kanserlerin görülme sıklığı nisbi olarak artmaktadır. Distal kanserlerin görülme sıklığı ise azalmaktadır. Proksimal lezyonlarda prognoz daha kötüdür.

Mide kanserinde görülen klinik belirtiler, tümörün kaynaklandığı ve yayıldığı yere göre değişiklik gösterir. Proksimal lezyonlarda disfaji (kardia), distal lezyonlarda bulantı kusma sık rastlanan semptomlardır. Pilon veya kardiada pasajı engellerse daha erken tanı konulabilir. Korpusta yerleşen tümörler ise başlangıçta tamamen sessiz olabilirler. Erken doygunluğa bağlı besin alımının azalması sonucu iştahsızlık ve zayıflama en sık rastlanan semptomlardır. Epigastrik kitle özellikle antrum tümörlerinde palpe edilebilir.

Üst GİS kanama (%5) nadir görülmekle birlikte demir eksikliği anemisi veya gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde bulgu veren kronik kan kaybı siktir.

Linitis Plastica tipindeki kanserlerde aklorhidri ve midenin çabuk boşalması sonucu diare ve steatore meydana gelir.

Uzak metastazlar çoğunlukla karaciğere olmaktadır. Fizik muayenede sert ve nodüllü hepatomegali tespit edilebilir⁽²²⁾.

Fizik muayene bulguları:

Fizik muayene bulguları genellikle normaldir. Mide karsinomları direkt, implantasyon, hematojen ve lenfatik yolla yayılım gösterir. Mide kanserinin primer yayılım yolu lenfatiklerdir. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar. Direkt yayılım ile omentuma, karaciğere, pankreas ve kolona invazyon yaparlar. İmplantasyon yolu ile periton içinde yayılabilirler. Mide karsinomlarının peritoneal yolla overlere metastaz yapmasına Krukenberg tümörü, rektouterin fossaya metastaz yapmasına Blummer's shelf, duktus torasikus yoluyla sol supraklavikular lenf düğümlerine metastaz yapmasına Virchow ganglionu, yaygın peritoneal tutulumu işaret eden umbilikusta kitleye Sister Mary Joseph, sol aksiller lenf düğümünü tutmasına Irish nodülü adı verilir. Bu bulgular saptanırsa hasta inoperabl olarak kabul edilir. Hematojen yolla en sık karaciğerde metastaz gelişir. Akciğer, kemik, adrenal ve deri metastazları da görülür⁽²²⁾.

Mide kanserlerinde salgılanan sitokinlerle (Özellikle TNF-alfa) ile ilgili olarak ortaya çıkan paraneoplastik sendromlar görülür. Bunlar arasında sürrenal bezi metastazına bağlı deride hipertrofi, kıl ve tırnakta beslenme bozukluğu, aksillada hiperpigmente lezyon (akantosis nigricans), periferik tromboflebitler (Trousseau sendromu), dermatomyozit (çok sayıda çizgi kası ve deriyi tutan dejenerasyon ve iltihapla karakterize deri ve iskelet kasları atrofisine yol açan deride mavimsi kırmızı döküntüler ile gözkapığı ve çevresindeki ödemle, periferik nöropati ile karakterize klinik tablo) sayılabilir⁽²³⁾.

TANI:

Mide kanseri semptomatik hale geldiğinde genelde ileri evre olması ve erken mide kanserinin genelde semptomsuz olması, küratif tedavi edilebilecek hastala-

rın tanısını güçleştirmektedir⁽²⁴⁾. Tanı yöntemleri ve bu alanda kullanılan cihazlardaki gelişmelere rağmen, vakaların çoğunda tanı ileri evrede konulabilmektedir. He-kime başvuru sırasında vakaların %50'sinden fazlasında tümörün lokorejyonel alanın uzağına ulaştığı saptanmaktadır⁽²⁵⁾.

Üst GİS endoskopik mide kanserinin tanısı için altın standart olmuştur. Mukoza tümüyle görülerek gerekirse biyopsi yapıp doku tanısı elde etmeyi sağlar. Çok sayıda endoskopik biyopsi alınır (7 veya daha fazla) tanısal doğruluk %98'e ulaşabilir. Alınan parçanın nekrotik materyel olmaması için biopsi yerinin iyi seçilmesi gerekir. Biyopsi ülserin kraterinden değil, ülserin bitişiğindeki alanlardan yapılmalıdır.

Mide kanserinin histolojik tanısı konduktan sonra ameliyat öncesi evrelendirmek amacıyla bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Duvar içi değerlendirme, komşu yapılara invazyon, uzak metastazları tanımlamada bilgisayarlı tomografi çok yararlıdır.

BT ile evreleme:

T1 ve T2 lezyonlarda invazyon mide duvarı ile sınırlıdır. T3 lezyonlarda subserozal tutulum vardır. T4 lezyonlarda, tümör serozaya ve/veya komşu organlara yayılmıştır. Transvers kolon gastrokolik ligament üzerinden, karaciğer gastrohepatik ligaman üzerinden invaze olabilir⁽²⁶⁾.

Tümörün duvardaki derinliği ve lenf düğümü metastazlarının saptanmasında en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yöntem endoskopik ultrasonografidir. İnvazyon derinliğini belirleme ve perigastrik lenf nodlarının değerlendirilmesi yanında yapan kişiye bağımlı olması ve deneyim gerektiren bir yöntem olması dezavantajlarıdır⁽²⁷⁾.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) uzak metastazların değerlendirilmesinde faydalıdır.

Diagnostik laparoskopi, tomografide saptanmayan küçük intraperitoneal veya karaciğer metastazlarının saptanmasında bir evrelendirme yöntemi olarak giderek daha sık kullanılmaktadır. Böylelikle gereksiz laparatomilerin yol açacağı morbidite ve mortaliteden kaçınılmaktadır⁽²⁸⁾.

KOMPLİKASYONLAR:

Kardia ve antrum yerleşimli tümörlerde tıkanma görülebilir. Gizli veya masif kanamalar görülebilir. Perforasyon gelişip yaygın peritonit ve abselere neden olabilir. Ender görülen tablolardan biri de mide tümörü penetrasyonu nedeni ile lümenli organlar arasında fistül gelişimidir⁽²⁹⁾.

PATOLOJİ:

Mide karsinomların tümü mukozal epitelyumdan in situ karsinom olarak başlar, derin tabakalara doğru invazyon gösterir.

Makroskopik Patolojik Anatomi(Bormann sınıflandırması):

Tip 1: polipoid tümörler: Çapı > 2 cm, polipoid yapıda kitledir. Genellikle lokalize ve soliterdir

Tip 2: keskin sınırlı, ülser karsinomlar: Mukozadan kabarık polipoid kitle ve üzerinde derin ülser şeklinde görülür. Lezyonun kenarları kalkık, tabanı infiltrate görünümündedir. Tip 1 ve Tip 2 olanlar diğer tiplere göre, genellikle iyi diferansiyedirler ve prognozları daha iyidir.

Tip 3: çevre dokuyu infiltrate eden ülser karsinomlar: Derin ülser şeklindedir. Tabanı düzensiz ve granüler görünümde olup tabanı ve çevresi infiltratedir. En sık görülen makroskopik tiptir.

Tip 4: difüz infiltratif karsinomlar (linitis plastica)⁽³⁰⁾.

Mide karsinomları mide duvarında invazyon derecesine göre 2'ye ayrılır:

1- Erken mide karsinomları:

Lenf düğümü metastazı olsun ya da olmasın midenin mukozası ve submukozasına sınırlı (T1) adenokarsinom olarak tanımlanır. Erken mide karsinomu in situ bir karsinom değildir, basal membran aşılmıştır, yani invaziv bir karsinomdur. Bu nedenle uzak organlara metastaz yapabilir. Sadece mukozayı tutan olgularda %5, submukozayı tutan olgularda %20, ortalama olarak erken mide kanserinde %10 lenf düğümü metastazı vardır. Çalışmalarla gösterilmiştir ki, tümör mukozada sınırlı olduğunda lenf nodülünde tutulum riski %3-5, submukozada sınırlı olduğunda lenf nodülü tutulum oranı %11-25, T2 tümörlerde ise bu oran %83'e yükselmektedir. Erken mide kanserlerinin yaklaşık %70'i iyi diferansiyeli, %30'u kötü diferansiyelidir. Sadece mukozaya sınırlı erken mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %99, submukozaya sınırlı lezyonlarda %93, lenf bezi tutulumu olduğunda bu oran yaklaşık %70'e düşmektedir. Yeterli rezeksiyon ve lenfadenektomi ile genel kür oranı %95'dir⁽³¹⁻³²⁾.

2- İlerlemiş mide karsinomları:

Kas tabakası veya serozaya kadar ulaşan ya da çevre dokulara invazyon gösteren mide kanseridir. Mide kanserleri makroskopik görünümüne göre polipoid, mantar görünümlü, ülseratif, skiröz olabilir. Skiröz tümörler tüm duvar tabakalarını tutar ve geniş bir alana yayılırlar.

Duvar içindeki difüz yayılım sonucu linitis plastika oluşur, kötü prognoza sahiptirler.

Mide kanserleri histolojik olarak değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Lauren sınıflandırması risk faktörleri ile ilgili bir sınıflandırmadır.

Lauren Sınıflandırması:

1- İntestinal tip (%53):

Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiolojisinde önemli rol alır. Epidemik bölgelerde ve erkeklerde daha sık görülür. Yaşla insidansı artar. Glandüler yapılardan zengindir. İntestinal tip kronik atrofik gastrit, ciddi intestinal metaplazi ve displazi ile ilişkilidir. İntestinal metaplazi mide epitelinin Goblet ve Panet hücreleri ile yer değiştirmesidir. Daha çok midenin distalinde yerleşim gösterir. Helikobakter pilorinin süperfisyel gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve en sonunda invaziv kanser dizisini başlattığına inanılmaktadır. Hematojen yayılımı tercih eder.

2-Yaygın (Difüz) tip (%33):

Çevresel faktörlerle daha az ilişkili mide kanseridir. Endemik bölgelerde, kadınlarda ve gençlerde daha sık görülür. A kan grubunda daha fazla görülür. Glandüler yapılardan fakirdir. Kötü diferansiye, taşlı yüzük hücreli olduğundan prognozu daha kötüdür. Transmural, lenfatik yayılımı tercih eder. Hücre adezyon molekülü olan E-caterin azalması veya kaybı diffüz tipin %50'sinde görülmektedir.

3-Sınıflandırılmayan tip (%14):(33).

Patolojik evreleme:

Mide Kanserinde TNM sınıflandırması (AJCC/UICC 7. Edisyon):

T: Primer tümör

Tis: Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör

T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozada

T1b: Tümör submukozayı invaze etmiş

T2: Muscularis propriayı invaze eden tümör

T3: Çevre organ invazyonu olmaksızın subserozayı penetre eden tümör

T4a: Visseral peritona invaze tümör

T4b: Çevre organ invazyonu (dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbreküstü bezi, böbrek, ince bağırsak ve retroperiton).

N0: bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1: 1-2 bölgesel lenf düğümü metastazı

N2: 3-6 bölgesel lenf düğümü metastazı

N3: 7 ve daha fazla lenf düğümü metastazı

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz

| Evre | T | N | M |
|-----------|----------------|----------------|----|
| Evre 0 | Tis | No | Mo |
| Evre IA | T1 | No | Mo |
| Evre IB | T1 | N1 | Mo |
| | T2 | No | M0 |
| Evre IIA | T1 | N2 | Mo |
| | T2 | N1 | Mo |
| | T3 | No | Mo |
| Evre IIB | T1 | N3 | Mo |
| | T2 | N2 | Mo |
| | T3 | N1 | Mo |
| | T4a | No | Mo |
| Evre IIIA | T2 | N3 | Mo |
| | T3 | N2 | Mo |
| | T4a | N1 | Mo |
| Evre IIIB | T3 | N3 | Mo |
| | T4a | N2 | Mo |
| | T4b | No-1 | M1 |
| Evre IIIC | T4a | N3 | Mo |
| | T4b | N2-3 | Mo |
| Evre IV | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

TEDAVİ:

Gastrik kanserlerin tüm dünyada primer tedavisi cerrahi olarak benimsenmiştir. Cerrahi tedavinin primer amacı kuşkusuz kürabiliteyi sağlamaktır. Mide kanseri için küratif tedavi, tümörün erken evrede yakalanmış olması, uygun lenf nodülü diseksiyonunun yapılması, perioperatif takip ve tedavinin optimal düzeyde sağlanmasıyla mümkün olabilmektedir⁽³⁶⁾. Rezeksiyonun genişliği preoperatif evreleme ile belirlenir.

Tablo 1: Mide Kanserinde Evreleme Gruplandırması (AJCC/UICC 7. Edisyon):(34-35)

Erken mide kanserlerinde,tümör 2 cm den küçükse,ülsere değilse,lenf düğümü metastazı yoksa ve sadece mukozaya sınırlı ise (T1a) endoskopik mukozal rezeksiyon uygulanabilir⁽³⁷⁾.

Tümör yerleşim yerine göre, parsiyel veya total gastrektomi uygulanmalıdır. Proksimal gastrik lezyonlarda total gastrektomi ve bölgesel lenfadenektomi, mide ortasındaki tümörlerde bölgesel lenfadenektomi ile beraber total gastrektomi, distal tümörlerde standart ameliyat uygun lenfadenektomi ile birlikte distal subtotal gastrektomidir.

Radikal gastrektomi rezektabl evre IB-III için gereklidir. Subtotal gastrektomide 5 cm makroskopik negatif sınır elde edilmelidir. Difüz kanserler için 8 cm bir marj savunulmaktadır. Aksi takdirde total gastrektomi yapılmalıdır.

Lenf nodu diseksiyonunun kapsamı tartışılmaya devam etmektedir. Japon cerrahların perigastrik, çölyak ve splenik lenf nodüllerinin çıkarılması halinde, sağkalım süresinin ve postoperatif hastalıksız yaşam süresinin uzayacağı yönündeki iddiaları, Batı dünyasında özellikle Amerika'da sorgulanmakta ve bu yöndeki çalışmalar da, birçok merkezde hala sürdürülmektedir. Mevcut UICC / AJCC TNM sınıflandırma önerileri (7th edition) doğru evreleme için en az 15 lenf nodu eksizyonu önermiştir. Asya ülkelerindeki randomize ve gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki D2 diseksiyonun sonuçları D1 diseksiyondan daha üstündür. Ancak Avrupa orjinli çalışmalarda bu durum kanıtlanamamıştır⁽³⁸⁻³⁹⁾. Hollanda da yapılan bir çalışmada, 15 yıllık takip sonuçlarında loko-rejyonel nuks ve gastrik kansere bağlı ölümlerde D2 diseksiyon yapılanlarda az da olsa azalma görülürken, postoperatif morbidite ve mortalitede hafif bir artış görülmüştür⁽⁴⁰⁾. Şu anda batıda hakim olan görüş dalağı ve distal pankreası koruyan bir D2 lenfadenektomi, eğer düşük bir morbidite ve mortalite ile yapılabilecekse D2 diseksiyonun altın standart prosedür olması gerektiği yönündedir⁽⁴¹⁾.

Lenf diseksiyonu(D)

D0: N1 grubu lenf bezlerinin tamamın disseke edilmediğini

D1: N1 grubu lenf bezlerinin tamamın disseke edildiğini

D2: N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamın disseke edildiğini

D3: N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamın disseke edildiğini gösterir.

Japon Kanser araştırma kurumu lenf bezlerini 16 gruba ayırır:

N1 1-7, N2 8-11, N3 12-15, N4 16 dır. Batılı gruplara göre ise N3, N4 düzeyi M1 kabul edilmektedir.

- N1: 1-Sağ kardial 2-Sol kardial 3-Küçük kurvatur 4-Büyük kurvatur 5-Suprapilorik

- 6-İnfrapilorik 7-A.gastrica Sinistra

- N2: 8-A.Hepatica. comunis. 9-Çölyak 10- Dalak hilusu 11-Splenik arter

- N3: 12-Hepatoduodenal lig. 13-Posterior pankreatikoduodenal 14-A.mesenterica superior 15-A.colica media

- N4: 16-Paraaortik

Erken mide kanserinde ilk laparoskopik gastrektomi deneyimi 1994 yılında Kitano ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir⁽⁴²⁾. Şu anda açık cerrahiye karşılaştırıldığında düşük postoperatif ağrı, hızlı iyileşme, hastanede kalış süresinin daha kısa olması ve daha iyi kozmetik sonuçları olması nedeniyle erken mide kanserinde laparoskopik gastrektomi tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir⁽⁴³⁾. İleri mide kanseri tedavisinde ise laparoskopik gastrektomi ve D2-genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu Uyama ve arkadaşları tarafından ilk kez 2000 yılında gerçekleştirildi⁽⁴⁴⁾. Japon Mide Kanseri Derneği (JGCA) ilkelerine göre ileri mide kanserlerinde gastrektomi sırasında D2-genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun şart olduğu belirlenmiştir⁽⁴⁵⁾. Dünyada son on yılda özellikle Doğu Asya dışında laparoskopik gastrektomi ve D2-genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulayan fazla merkez yoktur. Çünkü teknik olarak uygulanması zordur ve uzun vadeli sonuçlarının eksikliği nedeniyle şüpheler vardır. JGCA kurallarına göre 12a veya 10 nolu istasyonların diseksiyonu teknik olarak zor olabilir. Bu yüzden açık rezeksiyonda da olduğu gibi organ yaralanması, kanama, safra ve pankreatik kaçaklar nedeniyle morbidite ve mortalite oranlarını artırabilir⁽⁴⁶⁾. Bununla beraber seroza invazyonu olan tümörlerde malign hücrelerin peritoneal ekimi için risk oluşturabilir. Pnömo-peritonyum ve organ manipülasyonları nedeniyle port bölgesinde nuks ortaya çıkabileceği ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Diğer bir kaygı da, uzun dönem onkolojik sonuçlarının olmamasıdır. Yedi sayıda vaka-kontrol çalışmasının metaanalizi incelediğinde ileri mide kanserlerinde açık cerrahi ile laparoskopi yardımıyla distal gastrektomi karşılaştırılmış, laparoskopi grubunda kısa dönem sonuçlar ve 3 yıllık sağkalım oranları daha iyi bulunmuştur⁽⁴⁷⁾. Zhen-Hong Zou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise açık ve laparoskopik cerrahide çıkarılan lenf nodu sayısı, tümör nüksü, metastaz oranı, hastalıksız ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur⁽⁴⁸⁾. Bu metaanalizler sonucunda laparoskopik cerrahi açık cerrahiye alternatif olabilir. Laparoskopik D2 diseksiyonu 60-90 vakalık bir öğrenme eğrisi gerektirir, bu nedenle altyapı desteği olan donanımlı merkezlerde uygulanmalıdır.

Gastrik lenfomalarda primer tedavi yöntemi kemoterapi ve radyoterapidir. Cerrahi tedavi gastrik lenfomalarda çoğu zaman kanama, obstrüksiyon ve perforasyon nedeniyle yapılır. Mide kaynaklı gastrointestinal stromal tümörlerde 1-2 cm sağlam cerrahi sınır olacak şekilde wedge rezeksiyon yeterlidir. Tümör küçük kurvatura yakınsa segmental gastrik rezeksiyon sıklıkla gereklidir. Rutin lenfadenektomi yapılmaz çünkü lenfatik metastaz yapmazlar. GİST'de tümörün yerleşim yerine göre la-

paroskopik rezeksiyon teknik olarak kolay olması ve hastanede kalış süresinin kısa olmasından dolayı tercih edilebilir.

Neoadjuvan Kemoterapi: Yapılan çalışmalarda perioperatif epirubisin, sisplatin ve 5- fluorourasil kullanımının yalnızca cerrahi uygulanan rezektabl evre II ve III mide kanseri olan hastalara göre 5 yıllık sağkalımı % 23 ila % 36 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden perioperatif kemoterapi uygulamaları standart hale gelmiştir⁽⁴⁹⁾.

Adjuvan kemoradyoterapi: Evre \geq IB özefagogastrik kanserli hastalarda preoperatif kemoterapi veya adjuvan kemoterapi ve /veya kemoradyoterapi seçimi konusunda yeterli kanıt hala yoktur. Bu seçenekler hakkında daha fazla bilgi edinmemizi sağlayacak olan bir faz III CRITICS çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Rando-mize ve randomize olmayan veriler optimal D2 diseksiyonu sonrası bile ameliyat sonrası kemoradyasyonun yararlı olduğunu tavsiye etmesine rağmen bu çalışmalar devam etmektedir⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Woo IS, Mon DH, Shim BY, Lee MA, Byun JH, Kim A. phase II study of epirubicin, cisplatin and uracil-tegafur for advanced gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35:13-17.
2. Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Breninkmeijer SJ, Lips DJ, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: A population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2010; 46 : 1101 .
3. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633-649.
4. Koh T J, Wang TC: Tumors of the stomach. In *Gastrointestinal and Liver disease*. (Ed) Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. WB Saunders Company, Philadelphia 2002; 829-55
5. Faraji EI, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am Gastroenterology* 2002; 31 : 499-516
6. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1651-64
7. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K ve ark. Genel Cerrahi, Cilt-2. Nobel. İstanbul. 2002; 1011-1023.
8. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996: 896-899. Lochhead P, El-Omar E.M. Gastric cancer. *British Medical Bulletin* 2008; 85:87-100.
9. Kurtz RC, Sherlock P: *The diagnosis of gastric cancer*. *Semin Oncol* 12 (1): 11-8, 1985 Scheiman JM, Cutler AF: *Helicobacter pylori and gastric cancer*. *Am J Med* 1999; 106 : 222-6
10. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, et al.: *Pathologic and phenotypic features of gastric cancer*. *Semin Oncol* 1996; 23 : 292-306
11. Raegg C, Dormond O. Suppression of tumor angiogenesis by nonsteroidal anti inflammatory drugs: a new function for old drugs. *Sci World J*. 2001; 1:808-11
12. Jon R. Kelley, John M. Duggan , Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors , *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003; 56: 1-9.
13. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, et al. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J gastroenterol* 1995; 90:2152-9.
14. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune et al. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arg Gastroenterol*; 2007; 44:14-7
15. Menetrier's disease and gastric cancer. Ramia JM, Sancho E, Lozano O, Santos JM, Dominguez F. *Cir Esp*. 2007 ; 81:153-4.

16. Joo YE, Rew JS, Seo YH, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:28–33.
17. Christian T.K.-H.Stadtlander, John W.Waterbor. *Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer.* *Carcinogenesis* 1999;20: 2195–2207.
18. Lavecchia C, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:50-5.
19. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 38-43.
20. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014;63:236-243.
21. Traynor OJ, Lennon J, Dervan P, Corrigan T. Diagnostic and prognostic problems in early gastric cancer. *Am J Surg* 1987; 154: 516-519.
22. Rosai J. *Gastrointestinal tract carcinoma. Surgical Pathology.* Philadelphia, Mosby. 2004:p. 662-672.
23. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the stomach. In Yamada T, Alpera DH, Oweyang C et al. *Textbook of gastroenterology.* Philadelphia, JB Lipincott. 1995
24. Ho SB. *Tumors of the Stomach and Small Intestine, Current Diagnosis and Treatment Gastroenterology* 2. edn. 2003; 389-406.
25. Winn RJ, McClure J. *The NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric cancer.* JNat Compr Cancer Network 2003; 1: 28-29.
26. Shirakawa T, Fukuda K, Tada S. New method for evaluation of perigastric invasion of gastric cancer by right lateral position CT. *Eur Radiol* 1996; 6: 358–361.
27. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M. ve ark. Comparison of CT, Endosonography and Intraoperative Assessment in TN staging of Gastric Carcinoma. 1993; 604-610
28. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, et al. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg* 2000, 24: 1130-1135
29. Korkmaz Ö, Yılmaz Hg, Taçyıldız İ. Mide tümör perforasyonları. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006;21:174-7.
30. Sano T, Okuyama T, Kobori O, ve ark. Early Gastric Cancer Endoscopic Diagnosis of Depth of Invasion, *Digestive Disease and Sciences.* 1990;35:1340-1344
31. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer general patern in 1931 patients. *Ann Surg* 1999; 210: 596-602.
32. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0110-MF. *Japanese J Clin Oncol* 2002; 32: 363-4
33. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64:34.
34. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours,* 7th edition. Oxford: Wiley-Blackwell 2009
35. Edge S, Byrd D, Compton C et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. New York, NY: Springer 2010.
36. 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 Surgeon. *Ann Surg* 1993; 218: 583-92.
37. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N et al. Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl): D98–102.
38. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–914.
39. 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 randomised controlled surgical trial. *The Surgical Cooperative Group. Lancet* 1996; 347: 995–999.
40. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439–449.
41. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013; 100: 83–94.

42. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 146-148
43. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010; 251: 417-420
44. Uyama I, Sugioka A, Matsui H, Fujita J, Komori Y, Hasumi A. Laparoscopic D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer located in the middle or lower third portion of the stomach. *Gastric Cancer* 2000; 3: 50-55
45. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123
46. Shinohara T, Satoh S, Kanaya S, Ishida Y, Taniguchi K, Isogaki J, Inaba K, Yanaga K, Uyama I. Laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2013; 27: 286-294
47. Qiu J, Pankaj P, Jiang H, Zeng Y, Wu H. Laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 1-7
48. Zhen-Hong Zou, Li-Ying Zhao, Ting-Yu Mou, Yan-Feng Hu, Jiang Yu, Hao Liu, Hao Chen, Jia-Ming Wu, Sheng-Li An, Guo-Xin Li. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014 November 28; 20(44): 16750-16764
49. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721.
50. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279-1285
51. Zhu WG, Xua DF, Pu J et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012; 104: 361-366.
52. Jatre JP, Meyer HJ. Total gastrectomy in the surgical treatment of primary gastric adenocarcinoma--a 30 year single institution experience. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:1222-6.



MİDE KANSERİNDE LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Dr. Metin Ertem^(*), Dr. Emel Özveri^(**)

^(*) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

^(**) Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi

Özet

Gastrik kanser için alternatif cerrahi tedavi olarak laparoskopi-yardımlı gastrektomi ve bölgesel lenfadenektomi ile birlikte yapılan total laparoskopik gastrektomi tüm dünyada sıklıkla uygulanmaya başlamıştır. Birçok çalışmada laparoskopik gastrektominin açık gastrektomi ile onkolojik sonuçlar da dahil olmak üzere karşılaştırılabilir olduğu yayınlanmıştır. Konvansiyonel açık total gastrektomiye kıyasla laparoskopik cerrahi ileri bir tedavi yöntemi olup daha az invaziv olmasının avantajlarını sunmaktadır. Laparoskopik gastrektomide açık cerrahiye göre daha erken taburculuk, daha az ağrı ve daha az akciğer problemleri oluşmaktadır. Laparoskopik cerrahinin de hareketleri sınırlaması, elin titremesini arttırması ve iki boyutlu görüntü olması gibi bazı dezavantajları mevcuttur. Bu kısıtlanmaların üstesinden gelmek için yeni bir teknik olan robot-yardımlı cerrahi uygulanmaya başlamıştır.

Anahtar kelimeler: laparoskopi, gastrektomi, gastrik kanser

Abstract

Laparoscopy-assisted gastrectomy and totally laparoscopic gastrectomy with regional lymph node dissection as an alternative surgical treatment for gastric cancer has become increasingly common worldwide. Many studies reported that laparoscopic gastrectomy is comparable to open gastrectomy, including its oncological outcomes. Comparing with the conventional open total gastrectomy, laparoscopic surgery as an advanced procedure offers the advantages of less invasiveness. Laparoscopic gastrectomy has disadvantages, including limitations of motion, amplified hand tremors and two-dimensional images. To overcome these limitations, novel techniques such as robot-assisted surgery have been introduced.

Keywords: laparoscopy, gastrectomy, gastric cancer

Mide kanseri en sık görülen dördüncü kanserdir ve dünya genelinde her iki cinsiyette, kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir⁽¹⁻²⁾. Erken Gastrik Kanser (EGK) ve proksimal gastrik kanser oranları artmıştır (sırasıyla %24.8'den yaklaşık %50'e ve %5.3'ten %14'e). Proksimal EGK total proksimal gastrik kanserlerin %30.3'de, distal EGK ise total distal gastrik kanserlerin %51.5'de görülmektedir⁽⁴⁻⁵⁾. Kore gibi mide kanserinin sık görüldüğü bir ülkede erken tanı konulmasına bağlı sağkalım oranları 1980'de %64'ten, 2000'li yıllarda %73.2'e yükselmiştir⁽⁴⁾. EGK oranlarının ve yaşlı gastrik kanser hasta sayısının artmasına bağlı, daha fazla cerrah

endoskopik rezeksiyon ve laparoskopik gastrektomi gibi minimal invaziv cerrahlere ilgi göstermeye başlamıştır. Distal EGK'da laparoskopi-yardımlı gastrektomi minimal invaziv yöntem olarak kabul görmüştür ve açık cerrahiye alternatif bir yöntemdir. Son zamanlarda tecrübeli cerrahlar bazı ileri evre gastrik kanserlerde daha agresif laparoskopik teknikler uygulamaya çalışmaktadır. Buna karşılık cerrahinin boyutunu daha minimize etmek için bu tekniği sentinel lenf nod navigasyon cerrahisi ile birleştirme eğilimi mevcuttur. Diğer taraftan robotik cerrahi, tek port cerrahisi ve doğal açıklıktan transluminal endoskopik cerrahi (NOTES) de klinik olarak uygulan-

maktadır. Bu yazının amacı bu başlıkları içeren yayınları gözden geçirmek ve laparoskopik mide cerrahisinin bugünkü durumunu irdelemektir.

DİSTAL ERKEN GASTRİK KANSERDE (EGK) LAPAROSKOPIK GASTREKTOMİ

EGK hastalarının daha iyi yaşam kalitesi için laparoskopik gastrektomi alternatif bir tedavi yöntemidir. Kitano'nun EGK hastalarında ilk kez 1991'de laparoskopik-yardımlı distal gastrektomi (LYDG) uygulamasından sonra özellikle Kore ve Japonya başta olmak üzere tüm dünya genelinde uygulanmaya başlamıştır⁽⁶⁾. Gastrik kanserde laparoskopik cerrahinin amacı, cerrahinin etkilerini azaltmak ve radikal cerrahi yaklaşımı etkilemeden yaşam kalitesini arttırmaktır. Çok sayıda yazıda mükemmel kısa dönem sonuçlar, daha az postoperatif ağrı, daha iyi kozmetik sonuç, daha az inflamatuvar reaksiyon, immun fonksiyonların daha iyi korunması, barsak fonksiyonlarının daha hızlı düzelmesi, daha az hastanede kalış ve normal sosyal aktiviteye daha hızlı dönüş rapor edilmiştir⁽⁷⁻¹⁰⁾. Laparoskopik distal gastrektomi çalışmalarının çoğu retrospektif olup, çok sayıda retrospektif multisentrik çalışma Kore'den rapor edilmiştir⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Kore'den bir multisentrik çalışmada morbidite ve mortalite %13.1 ve %0.7 olarak saptanmıştır⁽¹¹⁾. KLASS ilk multisentrik, geniş skalası olan, prospektif, randomize kontrollü çalışmadır. KLASS çalışmasında, 179 laparoskopik distal gastrektomi ile 163 açık distal gastrektomi hasta grupları arasında morbidite ve mortalite açısından belirgin farklılık saptanmamıştır⁽⁷⁾. Bu çalışmaların mükemmel sonuçlarına rağmen gastrik kanser tedavi modeli olarak laparoskopik gastrektominin uzun dönem onkolojik sonuçları hakkında henüz yeterince bilgi yoktur. Japon gastrik kanser tedavi kılavuzu 2011 yılında revize edilerek ilk laparoskopik gastrektomiden 15 yıl sonra basılmış olmasına rağmen, EGK'de laparoskopik gastrektomi hala araştırma tedavisi olarak sınıflandırılmaktadır⁽¹⁵⁾. 2000'li yılların başında batılı ülkelerde kolon kanserinin faz III sonuçlarında laparoskopik kolon operasyonlarının onkolojik sonuçlarının açık cerrahiye benzer olduğu saptanmıştır. Şüphesiz çoğu cerrah kolon kanserinde laparoskopik cerrahiye tercih etmektedir. Buna karşılık gastrik kanserde laparoskopik cerrahinin gelecekteki rolünü belirlemek için laparoskopi ile açık gastrektomiyi karşılaştıran multisentrik randomize kontrollü çalışmaların uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. KLASS çalışmasının 2015'te uzun dönem sonuçlarını beklemek gerekmektedir. EGK'nın açık veya laparoskopik gastrektomi sonrası uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran Japon çalışması da devam etmektedir (JCOG 0912 çalışması).

Eğer bu iki çalışmanın sonuçları pozitif yönde olursa distal EGK'de laparoskopik gastrektomi standart tedavi yöntemi olacaktır. Hastanın yaşam kalitesini arttırmak amacıyla mini laparotomiden kurtulmak için ekstrakorporal anastomozdan intrakorporal yönetime doğru bir eğilim mevcuttur. Delta-şeklinde anastomozla birlikte Total Laparoskopik Distal Gastrektomi (TLDG) örnek bir yöntemdir. Bir retrospektif çalışmada ilginç olarak TLDG'nin özellikle obez hastalarda barsak hareketleri, ağrı skoru ve komplikasyon oranları gibi erken cerrahi sonuçlarını iyileştirdiği saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Başka bir prospektif randomize olmayan çalışmada TLDG ile LYDG arasında ortalama ameliyat süresi, tahmini kan kaybı veya immunolojik-inflamatuvar markerlar bakımından farklılık saptanmamıştır. İlk yemek yeme süresi TLDG'de belirgin olarak kısadır ancak maliyet daha yüksektir⁽¹⁷⁾. Mini-laparotomi olmadan intra-korporal anastomoz daha popüler hale gelmektedir ancak bu yöntemin üstünlüğünü kanıtlamak için faz III çalışmalarına ihtiyaç vardır. Rekonstrüksiyon için Japonyadan yapılan bir çalışmada distal gastrektomi sonrası Roux-en Y anastomozunun safra reflüsü ve postoperatif komplikasyonları önlemede, Billroth-I anastomozu göre daha üstün olduğu yayınlanmıştır ve LYDG için Roux-en Y rekonstrüksiyonun makul ve emniyetli olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁸⁾.

PİLOR KORUYUCU LAPAROSKOPIK GASTREKTOMİ

Kore'de pilor koruyucu gastrektomi (PPG: Pylor Preserving Gastrectomy) yaygın olarak kullanılmamaktadır. Park ve ark. PPG'nin Billroth I'e göre mide boşalması, safra reflüsü ve safra taşı oluşumu konusunda pek çok avantajları olduğunu yayınlamışlardır⁽¹⁹⁾. PPG hastalarının aynı zamanda daha az post-prandiyal semptomları olduğu saptanmıştır. Middle EGK'nin laparoskopik cerrahisinde PPG başka bir tedavi seçeneği olabilir ancak daha fazla multisentrik prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kore'de proksimal EGK için total gastrektomi standart bir uygulamadır. Fakat buna rağmen teknik zorluklardan dolayı LYTG (laparoskopik-yardımlı total gastrektomi) yaygın olarak yapılamamaktadır ama sayılar giderek artmaktadır. Minimal invaziv cerrahi ve pilor koruyucu olması nedeniyle LAPG (laparoskopik-yardımlı proksimal gastrektomi) teorik olarak idealdir. Bazı yayınlarda postoperatif yağ absorpsiyonu ve beslenmenin iyileşmesi, aneminin önlenmesi, barsak hormonlarının salınması ve postoperatif komplikasyonların azalması gibi çok sayıda fonksiyonel faydaları saptanmıştır⁽²⁰⁻²¹⁾.

LAPAROSKOPI-YARDIMLI TOTAL GASTREKTOMİ (LATG)

Teknik hala standardize olmamıştır. LADG'e göre komplikasyon insidansı yüksektir ve özofago-jejunostomi için güvenilir bir metod hala önemli bir sorundur⁽²²⁾. Ekstra-korporal metotta konvansiyonel açık cerrahi gibi epigastriumdaki mini laparotomiden sirküler stapler yerleştirilerek yapılmaktadır ve LADG'den sonra yaygın olarak kullanılmaktadır⁽²³⁾. Diğer intra-korporal yöntemde ise özofagus transeksiyonu laparoskopik görüş altında yapılmaktadır. Özofagus transeksiyonu linear stapler (Echelon Flex™ 60 Endopath®, Ethicon Endo-Surgery, Inc.) veya laparoskopik purse-string klemp (Endo-PSI, Hope electronics, Chiba, Japan; Lap-Jack, Eterne, Seonam, Korea) veya yarı-otomatik dikiş aleti (Endostich, Covidien, Mansfield, MA, USA) kullanılarak yapılır. Özofagus transeksiyonu sonrası özofagojejunostomi OrVil (Covidien, North Haven, CT) veya linear stapler kullanılarak yapılmaktadır. Ekstra-korporal uç-yan anastomozla intra-korporal yan-yan anastomozu karşılaştıran bir çalışmada, LATG sonrası uç-yan anastomozun kaçak riski daha düşük bulunmuştur⁽²⁴⁾. Bu yüzden intra-korporal uç-yan anastomoz tercih edilebilir.

İLERİ EVRE GASTRİK KANSERDE (İEGK) LAPAROSKOPIK CERRAHİ

İEGK için standart olan D2 lenf diseksiyonunun yapılabilirliğine bağlı olarak laparoskopik gastrektomi uygulanabilmektedir. İEGK hastalarını içeren bir randomize kontrollü ve bir de retrospektif çalışmada çıkartılan lenf nodu sayısı, nüks ve sağkalım açısından LADG ile açık cerrahi arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁽²⁵⁾. Multisentrik prospektif randomize bir çalışma olan KLASS-02 başlatılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları açıklandığında İEGK için LADG içeren KLASS-02 çalışmasında D2 lenf diseksiyon uygunluğu belirlenecektir.

LAPAROSKOPIK ALANDA SENTINEL LENF NODU NAVİGASYON CERRAHİSİ (SNNS)

EGK'de, lenf nodu metastazı %5-20 görülmekte olduğundan, lenf nodu metastaz yolu gösterilirse lenf nodu diseksiyonu ve gastrik rezeksiyonlarda azalma olacaktır. SNNS meme kanserinde başarılı olarak uygulanmaktadır. Primer tümörü içeren alanın lenfatik akımı SN olarak adlandırılır. SN metastazı saptanmazsa lenf nodu diseksiyonu yapmaya gerek yoktur. Radyoaktif olarak tin kolloid ve/veya indocyanin green kullanılmaktadır. Skip metastaz ve yalancı negatif oranları nedeniyle kli-

nik uygulamada SNNS'nin kullanımı, zor bir konudur. Gastrik kanserde skip metastazın %20-30 olduğunu gösteren bir yayın mevcuttur⁽²⁶⁾. Kitagawa ve arkadaşlarının ASCO 2009'da sunduğu prospektif multisentrik geniş bir çalışmada SN saptama oranı %97.5, ortalama sayı 5.6, sensitivite ve doğruluk sırasıyla %93 ve %99 olarak saptanmıştır⁽²⁷⁾. T1-2NOMO, 4cm'den küçük ve daha önce tedavi almamış hastalar seçilmektedir. SN metastazı saptanmazsa daha fazla diseksiyona gerek kalmaz, vagusun hepatik ve çölyak dalları, incebarsağın parasempatik sinirleri korunur ve mide ile incebarsak motilitesi de bozulmamaktadır.

GASTRİK REZEKSİYONDA ROBOTİK CERRAHİ

Konvansiyonel laparoskopik cerrahinin teknik anlamda kısıtlanmasından dolayı minimal invaziv bir teknik olan robotik cerrahi 1990'lı yılların sonunda meydana çıkmıştır. 3D görüntüsü olan sabit kamera platformu, yüksek derecede açılanması olan cerrahi aletler, tremor filtrasyonu ve ergonomik olarak cerraha rahat pozisyon sağlaması gibi çözümler içermektedir. Tele-surgery veya uzaktan canlı yayın gibi performanslara olanak sağlamaktadır. Robotik gastrektomi ile D2 lenf diseksiyonu ve intrakorporal anastomoz kolaylıkla uygulanmaktadır. Robotik gastrektomi ile yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Kore'de yapılan retrospektif çalışmalarda açık, laparoskopik veya robotik grup arasında komplikasyon oranlarında farklılık saptanmamıştır. Kan kaybı ve postoperatif hastanede kalış süresi robotik grupta daha az olmasına rağmen operasyon süresi daha uzundur. Robotik olarak D2 lenfadenektomi sırasında büyük damar diseksiyonu daha rahat olmakta, bu da kameranın stabil olmasına, kolların açılmasına ve 3D magnifiye görüntü olmasına bağlanmaktadır⁽²⁸⁾. Robotik cerrahinin yüksek maliyetli olmasından dolayı randomize çalışma yapmak çok zordur. Yakın bir zamanda robotik cerrahi minimal invaziv cerrahi seçeneği haline gelecek gibi gözükmektedir.

LAPAROSKOPIK (LG) VE ROBOTİK GASTREKTOMİ (RG) OPERASYON TEKNİKLERİ

Hasta supine pozisyonda bacaklar açık olarak yatar. Monitör hastanın sol omuz tarafındadır. Her iki operasyonda total beş trokar kullanılır. İlk trokar göbekten girilerek (LG'de 10mm, RG'de 12mm trokar) 12mmHg intra-abdominal basınç sağlanır. LG'de kullanılacak el aletleri ve enerji kaynağına bağlı olarak rektus kasının her iki yanından, göbeğin yaklaşık 5cm üst hizasında olacak şekilde iki adet 5 veya 12mm'lik trokar girilir.

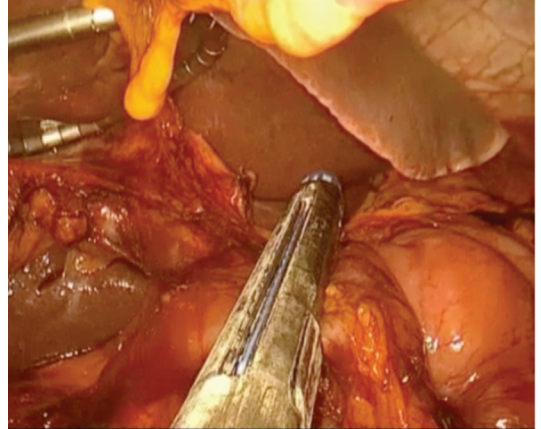
12mm trokar , genellikle lineer kesicilerin girilmesi için gerekmektedir. Karaciğerin kaldırılması için sağdan ön koltuk altı hizasında ve kosta kavsinin 5 cm altından 5mm'lik trokar girilmektedir. Bu trokar girişi gerektiğinde dren yeri olarak kullanılabilir. Mide traksiyonu için sol alt kadranda spina iliaka anterior superiorun 5cm üstünden ve biraz medialinden 5mm trokar girilmektedir. Yine bu trokar girişi gerektiğinde dren uygulamasında kullanılabilir. Rezeksiyon sonrası spesimenin çıkartılması için göbekteki port girişi genişletilir (yaklaşık 3,5-4cm) ve cilt koruyucu kılıf (Alexis) kullanılır. Resim 1'de olgumuzda trokar giriş yerleri görülmektedir.



Resim 1. Total gastrektomi uygulanan olgumuzda, trokar giriş yerleri ve spesimenin çıkarıldığı Alexis uygulamasının genişletilmiş kamera girişi görülmektedir.

Cerrah hastanın sağında veya bacak arasında da çalışabilir. Karaciğer ekarte edildikten sonra omentum Ligasure ile rezeke edilir. Sağ ve sol gastroepiploik damarlar Ligasure ile kesilir. Sağ gastrik damar kesildikten sonra pilordan 2cm mesafede duodenum laparoskopik lineer stapler (Echelon 60mm) ile kesilerek ayrılır (Resim 2).

Karaciğer hilusu, common hepatic arter ve splenik arter ortaya konarak lenf diseksiyonu yapılır. Sol gastrik damar kliplenip kesilir ve etrafında lenf diseksiyonu yapılır. Kruşlar ortaya konularak özofagus dönülür askıya alınır ve özofagus rezeksiyonundan sonra proksimal kısmının mediastene kayarak kaybolmasını önlemek için uzun askı sütürleri konulmalıdır. Ucu açılabilir olan "Echelon flex" lineer stapler ile özofagus kesilerek ayrılır (Resim 3).



duodenum'un ayrılması

Resim 2. 60mm lineer stapler ile duodenumun ayrılması



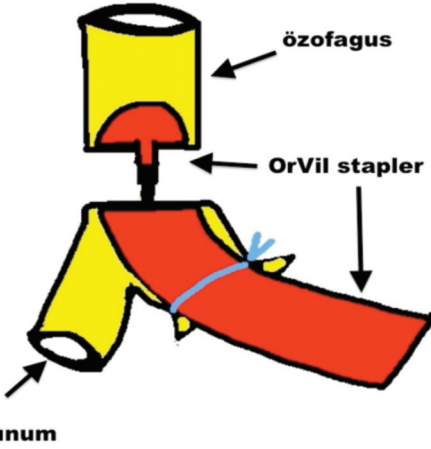
Resim 3. Özofagus'un flex Echelon 60mm lineer stapler ile ayrılması



Resim 4. EEA™ OrVi™ 25 mm

Rezeksiyon ve anastomoz hem laparoskopik gastrektomi ve hem de robotik gastrektomide aynıdır. Subtotal gastrektomide küçük omentumda lenf diseksiyonu yapıldıktan sonra laparoskopik stapler ile mide transekte edilir. Ekstrakorporal anastomozda üst abdomende

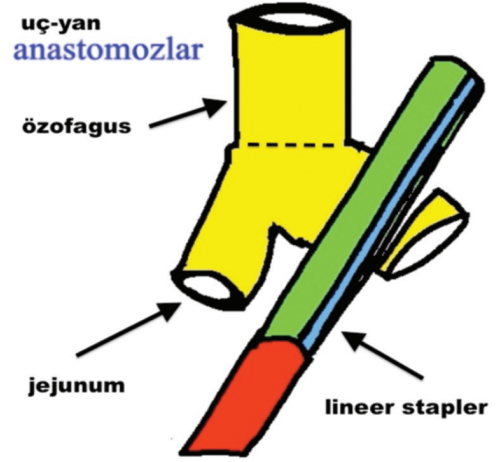
5cm'lik insizyon ile mini-laparotomi yapılır. İntrakorporal anastomozda gastroduodenostomi (Billroth I), gastrojejunostomi (Billroth II) ve Roux en Y gastrojejunostomi laparoskopik stapler kullanılarak yapılır. Total gastrektomi'de 25 mm trans-oral anvil (Orvil, Covidien, North Haven, CT) (Resim 4) ağızdan yerleştirildikten sonra lineer stapler ile kapatılmış olan özofagustaki stapler hattında açılan delikten batına alınır (Resim 5). Tüp ile anvil kafası arasındaki 2 adet polyester iplik kesilerek anvil kafası özofagusa oturur. Roux en Y özofagojejunostomi için Treitzdan 20cm mesafede jejunum Echelon 60mm ile transekte edilir, göbek insizyonu genişletilerek Alexis yerleştirilir ve spesimen dışarı alınır. Proksimal jejunum ile distal jejunum ağızdan 50 cm mesafede Roux-en Y'nin bacağı ekstrakorporeal olarak GIA stapler ile yan yana anastomoz şeklinde gerçekleştirilir. Proksimal jejunum ağızdan ilerletilen 25mm sirküler stapler sütürle jejunum duvarına tespit edilir ve batın içine alınır. Genişletilmiş olan göbek insizyonu stapler tabancasının gireceği genişliğe kadar fasya dikişleri ile kapatılır. Böylece yeniden insüfle edilecek batın içinden gaz kaçıışı engellenmektedir. CO2 insüflasyonu sonrası EEA 25 ile Roux-en Y uç-yan özofago-jejunostomi anastomozu tamamlanır. Stapler ile anastomozdan sonra, jejunum ucu Echelon 60mm ile kapatılır (Resim 6).



Resim 5. Sirküler stapler (OrVil™) ile uç-yan özofagojejunostomi

YENİ GELİŞMEKTE OLAN TEKNİKLER

Minimal invaziv yöntem olan laparoskopinin, ultraminimal invaziv olması için SILS (single incision laparoscopic surgery) geliştirilmiştir ve kozmetik sonuçları mükemmeldir (Resim 7).



Resim 6. Roux-en Y anastomoz sonrası sirküler stapler şaftının sokulduğu Roux ansı ucu lineer stapler ile kapatılır.



Resim 7: SILS total gastrektomi uyguladığımız hastamızda göbekten girilen port (OCTO™ Port) ve sirküler staplerin uygulanması görülüyor.

Kolesistektomi, apandektomi, kolektomi, morbid obezite için sleeve gastrektomi gibi değişik cerrahilerde SILS uygulanmaktadır. SILS'in mide kanserinde uygulanması çok kısıtlıdır. Çok yeni olarak EGK hastalarında single insizyondan laparoskopik gastrektominin başarıyla uygulandığı ilk çalışma yayınlanmıştır⁽²⁹⁾. Vertikal umbilikal 2.5cm insizyon ile yapılmıştır. SILS ile distal gastrektomi yedi hastaya uygulanmış, laparoskopi veya açık gastrektomiye geçiş olmamıştır. Bizim kliniğimizde de mide korpus kanseri olan 63 yaşındaki bir hastaya SILS ile laparoskopik total gastrektomi ve D2 lenf diseksiyonu yapılmıştır⁽³⁰⁾. Ahn S-H ve ark.⁽³¹⁾ 14 hastada

SILS ve D2 lenf diseksiyonunun rahatlıkla uygulanabildiğini bildirmişlerdir. Natural Orifice Transluminal Endoskopik cerrahi giderek artan yeni bir tekniktir. Hibrid olarak transvajinal NOTES tekniği ile laparoskopik yardımcı parsiyel gastrektomi ve spesimenin vajenden çıkarılmasını bildiren birkaç çalışma mevcuttur⁽³²⁾.

SONUÇ

Mide kanseri için yapılan gastrektomi yüksek morbiditeye sahip kompleks gastrointestinal bir operasyondur. Mide kanseri için yapılan gastrik rezeksiyon tipi kanserin lokalizasyonu ve evresine bağlıdır. Son yıllarda minimal invaziv cerrahi tekniklerin gelişmesi ile, laparoskopik olarak yapılan gastrik rezeksiyonlarla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Doğu ülkelerinde mide kanserinin altı kat daha fazla görülmesine bağlı olarak tecrübe daha fazladır. Batılı ülkelerde ise proksimal mide loka-

lizasyonu ve mikroskopik olarak diffüz tip sıklığı daha yüksek olup total gastrektomi olasılığı da daha fazladır.

Mide kanserinin laparoskopik rezeksiyonunda da, gastrointestinal kanserlerin laparoskopik cerrahisindeki avantajlar mevcuttur. Bu avantajlar postoperatif seyrin daha rahat olması, solunum fonksiyonlarının daha iyi olması ve bağışıklık cevabının artmasıdır. Tecrübenin artması ile ileri evre mide kanserlerinde de laparoskopik uygulanabilmekte ve laparoskopik D2 gastrektomi yapılmaktadır. Buna ek olarak robotik cerrahi, tek port cerrahisi ve NOTES, minimal invaziv cerrahi için ek seçenekler olacaktır. Diğer önemli bir konu eğitimidir. Laparoskopik mide cerrahi sayısı hızla arttığından laparoskopik becerilere yönelik eğitimin önemi artmaktadır. Bütün bu çaba ve teknik gelişimle birlikte mide kanserli hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesinde iyileşme olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362.
2. GLOBOCAN 2008: CANCER FACT SHEET. *Stomach Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary Lyon: IARC: C2010* [cited 2011 July 15].
3. Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH. Minimally invasive treatment for gastric cancer. Approaches and selection process. *J Surg Oncol*.2005;90:188-94.
4. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Jeong SH, Park DJ, Kim HH et al. Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period. *Br J Surg* 2011;98:255-60.
5. Jeong O, Park YK. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2011;11:69-77.
6. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1994;4:146-148.
7. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim Wi et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report-a phase III multicenter, prospective randomised Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010;251:417-20.
8. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, DiPaola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-7.
9. Hwang SH, Park do J, Jee YS, Kim MC, Kim hh, lLee HJ, et al. Actual 3-year survival after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Arch Surg* 2009;144:559-64.
10. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008;248:712-7.
11. Kim W, Song KY, Lee HJ, Han SU, Hyung WJ, Cho GS. The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results. *Ann Surg* 2008;248:793-9.
12. Kim MC, Kim W, Kim HH, Ryu SW, Ryu SY, Song KY, et al. Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a large-scale Korean multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2692-700.
13. Lee HJ, Kim HH, Kim MC, Ryu SY, Kim W, Song KY, et al. The impact of a high body mass index on laparoscopy assisted gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2009;23:2473-9.
14. Cho GS, Kim W, Kim HH, Ryu SW, Kim MC, Ryu SY. Multicentre study of the safety of laparoscopic subtotal gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Br J Surg* 2009;96:1437-42.

15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-23.
16. Kim MG, Kawada H, Kim BS, Kim TH, Kim KC, Yook JH, et al. A totally laparoscopic distal gastrectomy with gastroduodenostomy (TLDG) for improvement of the early surgical outcomes in high BMI patients. *Surg Endosc* 2011;25:1076-82.
17. Song KY, Park CH, Kang HC, Kim JJ, Park SM, Jun KH, et al. Is totally laparoscopic gastrectomy less invasive than laparoscopy-assisted gastrectomy?: prospective, multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1015-21.
18. Kojima K, Yamada H, Inokuchi M, Kawano T, Sugihara K. A comparison of Roux-en Y and Billroth-I reconstruction after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Ann Surg* 2008;247:962-7.
19. Park do J, Lee HJ, Jung HJ, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008;32:1029-36.
20. Adachi Y, Inoue T, Hagino Y, Shiraiishi N, Shimoda K, Kitano S. Surgical results of proximal gastrectomy for early-stage gastric cancer: jejunal interposition and gastric tube reconstruction. *Gastric Cancer* 1999;2:40-5.
21. Takeshita K, Saito N, Saeki I, Honda T, Tani M, Kando F, et al. Proximal gastrectomy and jejunal pouch interposition for the treatment of early cancer in the upper third of the stomach: surgical techniques and evaluation of postoperative function. *Surgery* 1997;121:278-86.
22. Jeong GA, Cho GS, Kim HH, Lee HJ, Ryu SW, Song KY. Laparoscopy-assisted total gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery* 2009;146:469-74.
23. Usui S, Yoshida T, Ito K, Hiranuma S, Kudo SE, Iwai T. Laparoscopy-assisted total gastrectomy for early gastric cancer: comparison with conventional open total gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005;15:309-14.
24. Park DJ, Lee JH, Lee MS, Lee HJ, Kim HH, Yang HK. Comparison of complications in end-to-side and side-to-side esophagojejunostomy after laparoscopy-assisted total gastrectomy for gastric cancer. *J Korean Soc Endosc Laparosc Surg* 2010;13:1-5.
25. Park DJ, Han S-U, Hyung WJ, Kim MC, Kim W, Ryu SY, Ryu SW, Song KY, Lee H-Y, Cho G-S, Kim H-H. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective study. *Surg Endosc* 2012;26:1548-1553.
26. Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J, Nkano Y, Akiyama T, Tomita F, et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today* 1999;29:695-700.
27. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, et al. Prospective multicenter trial of sentinel node mapping for gastric cancer 2009 ASCO Annual Meeting *J Clin Oncol* 2009;27(15S):4518.
28. Song J, Oh SJ, Kang WH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Robot-assisted gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: lessons learned from an initial 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 2009;249:927-32.
29. Omori T, Oyama T, Akamatsu H, Tori M, Ueshima S, Nishida T. Transumbilical single-incision laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011;25:2400-4.
30. Ertem M, Özveri E, Gök H, Özben V. Single incision laparoscopic total gastrectomy and D lymph node dissection for Gastric Cancer Using a four-access single port: The first experience. *Case Rep Surg* 2013;2013:504549.
31. Ahn S-H, Jung DH, Son S-Y, Park DJ, Kim HH. Pure single-incision laparoscopic D2 lymphadenectomy for gastric cancer: a novel approach to 11p lymph node dissection (midpancreas mobilization). *Ann Surg Treat Res* 2014;87(5):279-283.
32. Nakajima K, Nishida T, Takahashi T, Souma Y, Hara J, Yamada T, et al. Partial gastrectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) for gastric submucosal tumors: early experience in humans. *Surg Endosc* 2009;23:2650-5.



MİDE KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Dr. Gülhan İpek Deniz

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Mide kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır ve hala birçok olgunun ileri evrede saptanması nedeni ile kür sağlamak zordur. Küratif cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı evre 1 olgularda %70-75, evre 2 olgularda %30-50 iken, evre 3 olgularda %10-25 lere kadar düşmektedir⁽¹⁾. Özellikle evre 2 ve üzeri olgularda yüksek oranda lokal tekrarlama ve sistemik hastalık riski nedeni ile küratif tedavi sonrası potansiyel mikrometastatik hastalığı eradike etme konusunda yardımcı tedavi modalitesi olan adjuvan tedavi gündeme gelmiştir. Rezektabl mide kanserinde adjuvan olarak uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi tedavisinin cerrahiye eklenmesi tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında oluşacak sonuçlarda potansiyel yararı artırdığı saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda cerrahi öncesi (neoadjuvan), cerrahi sonrası (adjuvan), cerrahi öncesi ve sonrası(periooperatif) tedavi yaklaşımları değerlendirilmiş ve tüm dünya çapında çarpıcı farklılıklar görülmüştür. Buna göre Uzakdoğu ülkelerinde D2 cerrahi diseksiyon sonrası floropirimidin bazlı tedaviler, Avrupa'da periooperatif tedaviler tercih edilirken; Amerika ve ülkemizde ise adjuvan kemoradyoterapi şemaları uygulanmaktadır.

a) Adjuvan Sistemik Kemoterapi

Kemoterapi mide kanseri tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Küratif gastrektomi sonrası postoperatif kemoterapinin yararını değerlendirmek için 30 dan fazla randomize kontrol gruplu klinik çalışma yapılmış, ancak tek başına cerrahiye adjuvan kemoterapinin eklenmesinin ek katkısı gösterilememiştir. Adjuvan sistemik tedavi bazı çalışmalarda fayda sağlarken, sağkalım avantajı gösteren çalışmalarda dahi sonuçlar bazen doğrulanamamıştır. Bu karışık sonuçları değerlendirmek için birçok metaanaliz yapılmıştır⁽²⁻⁷⁾. Ayrıntılı analiz www.kanservakfi.com

lerde çalışmaların eleştirel noktalar içerdiği görülmektedir^(4, 7-9). Buna göre; ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunun sağkalım katkısı göstermede yeterli istatistiksel güce sahip olmadığı, ayrıca çalışmaların detaylı irdelenmesinde kullanılan cerrahi tekniklerin yetersizliği ve planlanan sistemik tedavilerin cerrahi komplikasyonlarına bağlı gecikmesi veya verilememesi öne sürülmüştür. Bu metaanalizler ışığında postoperatif kemoterapi istatistiksel önemde sağkalım avantajı sağlıyor gibi görünmektedir. Hermans ve ark.'nın 1993 yılında yayınladıkları metaanalizde sistemik tedavinin cerrahi tedaviye eklenmesinin faydası gösterilememişken, yine aynı kişilerin iki önemli çalışmayı da ekleyerek yaptıkları yeni analizde sistemik tedavinin katkısının anlamlı olduğu görülmektedir^(3, 10). Yapılan metaanalizlerin alt grup analizlerinde Asya ve Asya dışı çalışmalar arasında bir farklılık göstermiş olup, Asyalı hastaların bundan daha çok yararlandığı görülmüştür⁽⁶⁾. Bu metaanalizler eski klinik çalışmaları içermekte olup etkili yeni tedavileri yansıtmamaktadır.

Yeni klinik araştırmalar da Asya ve Asya dışı toplumlarda farklı sonuçlar göstermiştir. Sakuramoto ve ark.'nın yaptığı ACTS-GC(The Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer) çalışmasında D2 nodal diseksiyonlu küratif rezeksiyon uygulanmış evre 2-3 mide kanseri hastalarında cerrahiye ek olarak bir yıl verilen S-1 kemoterapisinin etkinliği araştırılmıştır⁽¹¹⁾. Japonya gibi mide kanserinin yaygın görüldüğü ülkelerde D2 diseksiyon mide kanserinde standart tedavidir. Kısaca Japonya S-1 çalışması olarak da bilinen bu çalışmaya toplam 1059 (S-1(80 mg/m²/gün 4 hafta veya 2 hafta ara vererek)+cerrahi; n=529, sadece cerrahi; n=530) hasta dahil edilmiş; ilk sonuçlar 3 yıllık takip sonrası S-1 ve cerrahi kollarında üç yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %80,1 ve %70,1 saptanmıştır. S-1'in bir yıl adjuvan kullanımı ölüm riskini %32 azaltmıştır

(HR:0.68,%95 CI:0.52-0.87;p=0,003). Üç yıllık relapsız sağkalım S-1 kolunda %72,2 iken sadece cerrahi uygulanan kolda %59,6'dır.(p<0,001) 1 yıllık tedavi sürecini tamamlayanların oranı %65,8 olduğu bildirilmiştir. 2011 yılında bu çalışmanın beş yıllık güncelleme sonuçları JCO da yayınlanmıştır⁽¹²⁾. Buna göre, beş yıllık genel sağkalım oranları S-1 ve cerrahi kollarında sırasıyla %71,7 ve %61,1'dir (HR:0.67,%95 CI;0.54-0.82). S-1 tedavisi mide kanserinde Japonya'da adjuvan tedavide, Avrupa'da ileri evre hastalıkta kullanılırken Amerika'da ise henüz kullanılmamaktadır. Yine Neri ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada küratif cerrahi sonrası nod pozitif olgularda adjuvan epidoksorubisin, 5-FU ve lökovorin tedavisi ile sadece cerrahi tedavi karşılaştırılmıştır⁽¹³⁾. Beş yıllık genel sağkalım oranları adjuvan tedavi alan kolda daha iyi saptanmıştır (%30'a karşı %13, p<0,01). Ancak Di Costanzo ve ark.'nın 258 hastada yaptığı ve negatif sonuçlanan çalışmada sadece cerrahi tedavi alan ve cerrahi tedaviye adjuvan tedavi(5-FU, cisplatin, lökovorin, epirubisin) eklenen kollar karşılaştırılmıştır⁽¹⁴⁾. 2010 yılında yine bu farklı sonuçlar doğrultusunda JAMA da yayınlanan GASTRIC (The Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) grubunun 17 çalışma ve 3838 hastayı içine alan metaanalizinden bahsetmek gerekir⁽⁹⁾. Burada 5-FU bazlı adjuvan sistemik tedavinin cerrahiye eklenmesinin tek başına cerrahiye üstünlüğü gösterilmiştir. Adjuvan sistemik tedavi hem hastaliksiz sağkalımı (HR: 0.82,%95 CI:0.76-0.90) hem de genel sağkalımı (HR: 0.82,%95 CI:0.75-0.90) anlamlı derecede iyileştirmektedir.

Son olarak yine başka bir adjuvan tedavinin etkinliğini gösteren Çin, Tayvan ve Güney Kore'den toplam 37 merkezin katıldığı CLASSIC (Capcitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Stomach Cancer) çalışmasında küratif D2 diseksiyonu yapılmış evre 2-3 mide kanserli olgularda cerrahiye adjuvan 8 kür kapisitabin ve oksaliplatin (XELOX) rejiminin eklenmesinin hastaliksiz sağkalıma etkisi araştırılmıştır⁽¹⁵⁾. 520 hasta cerrahi sonrası adjuvan tedavi alırken 515 hasta ise cerrahi sonrası sadece takip edilerek toplam 1035 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sadece %67 si tedaviyi 8 küre tamamlayabilmişlerdir. Kemoterapi kolunda daha fazla grad 3 ve 4 toksite bildirilmiştir. En sık rapor edilen toksiteler ise nötropeni, trombositopeni, iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. 34 aylık mediyen takip süresi sonucunda üç yıllık hastaliksiz sağkalım süresi adjuvan tedavi alan kolda daha yüksektir (%74/%59; HR: 0.56,%95 CI:0.44-0.72;p<0,0001). Genel sağkalım sonuçları ise istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (%83'e karşı %78, HR: 0.72, 95% CI: 0.52-1.00; p=0,049). Bununla beraber uzun süreli takiplerde genel sağkalım oranları istatistiksel olarak oldukça

anlamlı saptanmıştır (beş yıllık genel sağkalım %78/%69, HR: 0.66, 95% CI: 0.51-0.85)(16).

Sonuç olarak; CLASSIC ve ACTS-GC büyük çalışmaların sonuçlarına göre evre 2-3 olgularda küratif D2 cerrahi diseksiyon yapılmış bile olsa yine metaanalizlerin sonuçları doğrultusunda adjuvan floropirimidin bazı sistemik tedavilerin uygulanması doğru bir yaklaşım olacaktır.

b) İntraperitoneal Tedavi

Rezeke mide kanserlerinin önemli bir kısmında nüks peritoneal tutulum şeklinde olması nedeni ile postoperatif intraperitoneal kemoterapiyi gündeme getirmiştir ve çok sayıda faz 2 ve faz 3 çalışmalar yapılmıştır. Erken dönem çalışmalarından biri olan Dixon ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahiye intraperitoneal tedavinin eklenmesi negatif sonuçlanmıştır⁽¹⁷⁾. Yine negatif sonuçlanan 67 hastanın randomize edildiği Sautner ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahi ve cerrahiye intraperitoneal cisplatin tedavisinin eklenmesi karşılaştırılmıştır⁽¹⁸⁾. Bu çalışmada %21 oranında olgularda lokalize peritoneal karsinomatozis mevcuttu. Faz 3 bir Japon çalışmasında 113 hasta randomize edilmiş, bir kol sadece küratif cerrahi diğer kol ise küratif cerrahi ve intraperitoneal, intraoperatif mitomisin C tedavisi almıştır⁽¹⁹⁾. 2.-3. yıl genel sağkalım oranları intraoperatif tedavi alan kolda daha iyi saptanmıştır. Makroskopik peritoneal tutulumun olmadığı, sitoloji ile pozitif peritoneal lavaj sıvısı saptanan 88 hastanın randomize edildiği yine bir Japon çalışmasında hastalar sadece cerrahi; cerrahi ve intraoperatif peritoneal kemoterapi; cerrahi, intraoperatif peritoneal kemoterapi ve genişletilmiş peritoneal lavaj kollarına ayrılmıştır⁽²⁰⁾. 5 yıllık genel sağkalım oranları cerrahi, intraoperatif peritoneal kemoterapi ve genişletilmiş peritoneal lavaj kolunda %43.8, cerrahi ve intraoperatif peritoneal kemoterapi kolunda %4.6 ve sadece cerrahi kolunda % 0' idi.

Küçük çaplı çok sayıda adjuvan intraperitoneal kemoterapi çalışmalarının baz alındığı bir metaanaliz yayınlanmıştır⁽²⁾. Onüç çalışmanın 10'u iyi ve 3'ü kötü kaliteli olarak değerlendirilmiştir. Bu metaanaliz eşliğinde hipertermik intraperitoneal kemoterapi önemli genel sağkalım avantajı sağlamaktadır ve uygun, deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. İyi düzenlenmiş büyük çaplı kontrol gruplu çalışmalar olmadığından intraperitoneal kemoterapi halen araştırma konusudur.

c) Adjuvan Kemoradyoterapi

Mide kanserli hastalarda küratif rezeksiyon uzun süreli sağkalım için en önemli tedavi seçeneğidir. %50'den fazla yeni tanı konmuş hastada, rezeksiyon sırasında bölgesel lenf nodlarına metastaz vardır. Beş yıl-

lık sağkalım oranları ile nodal tutulum korelidir. Özellikle lenf nodu pozitif hastalarda yüksek nüks oranı ve mide kanseri nedeni ile ölen hastaların yaklaşık %80'inde hastalık seyri boyunca bölgesel hastalık tekrarlama riski mevcuttur. Sonuçta araştırmacılar cerrahi tedavi etkinliğini artırmak için postoperatif veya preoperatif kemoterapi ve kemoradyoterapi kullanımını değerlendirmişlerdir. Klinik araştırmalardaki postoperatif kemoterapi ve intraperitoneal kemoterapi ile ilgili karışık sonuçlar, araştırmaların küratif cerrahi sonrası sağkalımı artıracak diğer tedavi modalitelerine odaklanmaya yol açmıştır. Küratif rezeke edilen mide kanserinde postoperatif veya intraoperatif radyoterapinin etkinliği ile ilgili çalışmalarda karma sonuçlar mevcuttur⁽²¹⁻²⁴⁾. Buna karşılık postoperatif kemoradyoterapinin sadece cerrahi ile karşılaştırıldığı üç randomize çalışmada kombine tedavi kolu için daha iyi sağkalım sonuçları bildirilmiştir⁽²⁵⁻²⁷⁾. Bu çalışmaların arasında yer alan ve postoperatif kemoradyoterapinin dünyanın birçok yerinde standart olmasını sağlayan çalışma, ABD'de Intergroup 0116 (INT0116) çalışmasıdır⁽²⁵⁾. Macdonald ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada küratif rezeke edilmiş mide ve gastroözefageal bileşke tümörlü (T1-4, N0-1) 556 hastayı sadece cerrahi (n=275) ve cerrahi+kombine kemoradyoterapi (n=281) kollarına randomize etmişlerdir. Çalışmaya alınan olguların büyük çoğunluğu T3-T4 tümör (%68 tedavi kolu/%69 kontrol kolu) ve %85 oranında nodal metastaza sahip hastalardır. Tedavi rejimi 1 kür 5 gün boyunca 5-florourasil (FU)(425mg/m²/gün) ve lökovorin kalsiyum (LV) (20mg/m² /gün), 1 ay sonra radyoterapinin (45 Gy, 1.8 Gy /gün, 5 hafta) ilk 4 gün ve son 3 günü uygulanan eş zamanlı FU ve LV kalsiyum (400 mg/m² ve 20 mg/m²) tedavisidir. Radyoterapi bittikten 1 ay sonra 2 kür daha kemoterapi verilmiştir (FU 425 mg/m² /5 gün ve LV kalsiyum 20 mg/m² /5 gün). Çalışmanın ilk analizlerine göre 3 yıllık genel sağkalım (%50'ye karşı %41) ve hastaliksiz sağkalım (%48'e karşı %31) adjuvan kemoradyoterapi kolunda önemli ölçüde daha yüksekti. Medyan genel sağkalım yine kombine tedavi kolunda daha iyiydi (36 aya karşılık 27 ay). Bu sağkalım avantajı uzun takip periyodunda da devam etmekteydi. (5 yıllık genel sağkalım %43'e karşı %28, HR: 1.32, 95% CI 1.10-1.60)⁽²⁸⁾. Kemoradyoterapi kolunda grad 3 ve grad 4 toksite oranları sırasıyla %41 ve %32'idi. 3 hasta tedavi ilişkili toksite nedeni ile hayatını kaybetti (%1). Grad 3 ve üzeri toksiteler sırasıyla hematolojik (%54), gastrointestinal (%33), infeksiyöz (%6) ve nörolojik (%4) komplikasyonlardı. Uzak metastaz oranları benzer oranlarda saptanırken (kemoradyoterapi kolunda %16, kontrol grubunda %18), lokal (%2'ye karşı %8)

ve rejyonel (%22'ye karşı %39) nüks oranları kemoradyoterapi kolunda daha az saptandı⁽²⁸⁾. Cerrahi olarak hastaların sadece %10 kadarına D2 diseksiyon uygulanmışken, %54 hastada sadece D0 diseksiyon yapılmıştır. Relaps oranlarının her iki kolda da yüksek olmasının optimal cerrahinin yapılamayışına bağlı olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca %7-22 oranında mide kanserinde tip 2 epidermal büyüme faktör reseptörü (HER2) aşırı üretimi söz konusuydu. Postoperatif kemoradyoterapiden yarar sağlayan olguların %90'nından fazlasında HER2 amplifikasyonu söz konusu değildi, bu durum HER2 aşırı üretimi ile radyasyon direnci ile ilişkili olabilir⁽²⁹⁾.

Diğer bir çalışma olan CALGB 80101 çalışmasında; INT0116 çalışmasında kullanılan tedavi rejimi (bolus 5-FU ve LV, radyoterapi) ile rezeke edilen mide ve gastroözefageal bileşke kanserinde perioperatif kullanılan epirubisin, cisplatin ve infüzyonel 5-FU(ECF) kombinasyonunun sadece cerrahi tedaviye üstünlüğünün gösterildiği MAGIC çalışmasındaki tedavi rejimi karşılaştırılmıştır^(25,30). 546 hasta randomize edilmiş olup her iki koldaki hastalar radyoterapi sırasında 200mg/m² /gün devamlı infüzyon şeklinde 5-FU alırken, radyoterapi almadıkları sırada hastalardan standart kolda olanlar 3 kür (1 kür radyoterapiden önce 2 kür radyoterapiden sonra) 5-FU ve LV; deneysel koldakiler 5-FU kemoradyoterapisi öncesi ve sonrası ECF kombinasyon kemoterapisi almıştır⁽³¹⁾. 2011 yılında ASCO'da yayımlanan ön sonuç analizinde ishal, mukozit, grad 4 ve üzeri nöropeni ECF kolunda daha düşüktü. Primer sonlanım noktasının genel sağkalım olduğu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ECF kolunda daha iyiydi (%52 'ye karşı %50). Primer tümörün lokalizasyonu ile tedavi sonuçları korele değildir (gastroözefageal/proksimal/distal mide).

Adjuvan radyoterapinin mide kanserinde optimal cerrahi olarak kabul edilen "D2 diseksiyon" sonrası katkısının olup olmadığı uzun süre tartışma konusu olmuştur. D2 diseksiyonu yapılan hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin floroprimidin bazlı kemoterapi ile karşılaştırıldığı ve hastaliksiz sağkalım sonuçlarına katkısını değerlendiren ilk randomize prospektif faz 3 çalışma evre 1B-4A mide kanserli 458 hastanın alındığı ARTIST çalışmasıdır⁽³²⁾. Çalışmada bir kola 6 kür kapesitabin ve cisplatin (XP) kombinasyonu verilirken;(kapesitabin 2000 mg/m²/gün 14 gün alıp,1 hafta ara;cisplatin 60 mg/m²/21 günde bir) deneysel kolda sırasıyla 2 kür XP ardından 45 Gy radyoterapi (radyoterapi ile beraber kapesitabin 1650 mg/m²/gün devamlı, 5 hafta boyunca) ve radyoterapi sonrası 2 kür XP tedavisi verilmiştir. Doz azaltılmasına neden olan en önemli

toksitite nötropenidir. Tedavi gecikmesine ve doz modifikasyonuna neden olan toksiteler XP kolunda %52 iken radyoterapinin bulunduğu kolda bu oran %35 olarak belirlenmiştir. 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranları kemoradyoterapi ve kemoterapi kollarında sırasıyla %78,2 ve %74,2 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.086). Patolojik olarak lenf nodu pozitif olan 396 hastanın daha önce planlanmamış alt grup analizinde ise radyoterapinin XP'ye eklenmesi ile hastaliksız sağkalımda anlamlı artış izlenmektedir (%77.5'e karşılık %72.3, p=0.036). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak D2 diseksiyon yapılmış hasta popülasyonunda adjuvan kemoterapiye radyoterapinin eklenmesinin faydalı olmadığını söylemek mümkün değildir. Ayrıca bu çalışmada planlanmamış alt grup analizinin sonucuna göre lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan kemoterapiye rad-

yoterapinin eklenmesinin kesin olarak gerektiğini söylemek de mümkün gözükmemektedir. Bu soruların cevaplarını belirlemek için D2 diseksiyonu ile rezeke edilen lenf nodu pozitif evre 2-3 mide kanserli 900 hastanın katıldığı 3 kola randomize edilmiş faz 3 ARTIST 2 çalışması devam etmektedir.

Sonuç olarak; uzun yıllardır yapılan çok sayıda faz 3 randomize çalışmalara ve metaanalizlere göre rezektabl mide kanserinde kanıtı dayalı 2 tedavi yaklaşımı mevcuttur. Birincisi cerrahi (gerek sınırlı cerrahi gerekse D2 veya üstü geniş diseksiyon (tercihen deneyimli merkezlerde D2 ve üstü diseksiyon)) ikincisi ise adjuvan postoperatif kemoradyoterapi veya perioperatif kemoterapidir.

KAYNAKLAR

- 1- Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev.* 1994;20:217-40.
- 2- Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 ;14:2702-13. Epub 2007 Jul 26.
- 3- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Oh-yama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 1993 ;11:1441-7.
- 4- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol.* 2000 ;11:837-43.
- 5- Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Foc-hessati F, Ravaioi A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori.* 2002 ;88:21-7.
- 6- Janunger KG, Hafström L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg.* 2002;168:597-608.
- 7- Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg.* 2009 ;96:26-33. doi: 10.1002/bjs.6408.
- 8- Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 1999 ;35:1059-64.
- 9- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010 ;303:1729-37. doi: 10.1001/jama.2010.534.
- 10- Pignon JP, Ducreux M, Rougier P. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a critical reappraisal. *J Clin Oncol.* 1994 ;12:877-8.
- 11- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357:1810-20.
- 12- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011 ;29:4387-93. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908. Epub 2011 Oct 17.

- 13- Neri B, Cini G, Andreoli F, Boffi B, Francesconi D, Mazzanti R, Medi F, Mercatelli A, Romano S, Siliani L, Tarquini R, Moretti R. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up. *Br J Cancer*. 2001 ; 84:878-80.
- 14- Di Costanzo F, Gasperoni S, Manzione L, et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst*. 2008 ;100:388-98. doi: 10.1093/jnci/djn054. Epub 2008 Mar 11.
- 15- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 ;379(9813):315-21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7.
- 16- Noh SH, Park SR, Yang HK, et al; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1389-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5. Epub 2014 Oct 15.
- 17- Dixon WJ, Longmire WP Jr, Holden WD: Use of triethylenethiophosphoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma: ten-year follow-up. *Ann Surg*. 1971;173:26-39
- 18- Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, et al.: Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:970-974
- 19- Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, et al.: Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg*. 1995;19:565-569
- 20- Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al.: Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250:242-246
- 21- Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *British Stomach Cancer Group*. *Br J Cancer*. 1989;60:739.
- 22- Drognitz O, Henne K, Weissenberger C, Bruggmoser G, Göbel H, Hopt UT, Frommhold H, Ruf G. Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:715.
- 23- Krämling HJ, Wilkowski R, Dühmke E, Cramer C, Willich N, Schildberg FW. Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1996;113:211.
- 24- Shridhar R, Dombi GW, Weber J, Hoffe SE, Meredith K, Konski A. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:216.
- 25- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725.
- 26- Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer*. 1979;44:385.
- 27- Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 1984;2:1249.
- 28- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30:2327
- 29- Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol*. 2013;24:1754
- 30- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 ;355:11-20.
- 31- Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy

(CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 2011;29:256s.

32- Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus

capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:268.



MİDE KANSERİNDE NEOAJUVAN TEDAVİ

Dr. Sinem Koçak

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Mide kanseri, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada üçüncü sık kanser olarak yer almaktadır⁽¹⁾. Evre 1 mide kanserinde 5 yıllık sağkalım ortalama %70-75 iken, evre 2 ve sonrasında bu oran %35'lere düşmektedir⁽²⁾. Çoğu hasta lokal ileri ancak rezektabl mide kanseri (evre IB-III) olarak başvurur ve bu grupta nüks riski en fazladır. Bu hastalarda radikal lenfadenektomiye de kapsayan yeterli cerrahiye rağmen prognozun kötü olması adjuvan ve neoadjuvan/perioperatif tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Birçok kapsamlı çalışmada bu tedavilerin olumlu katkısı gösterilmesine rağmen optimal tedavi yöntemi konusunda net bir görüş birliği oluşmamıştır ve her hasta tanıdan itibaren multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Diğer bir tartışmalı konu ise özafagogastrik bileşke tümörlerinin sınıflaması olup, son TNM evrelemesine göre özafagogastrik bileşkeden 5 cm sonrası veya 5 cm içinde ancak özafagusa uzanmayan tümörler mide kanseri olarak sınıflanmaktadır⁽³⁾. Bu tümörlere de mide kanseriyle aynı neoadjuvan tedavi yaklaşımı uygun olacaktır.

a) Neoadjuvan/perioperatif kemoterapi:

Neoadjuvan/perioperatif mide kanseri kemoterapisini (KT) inceleyen başlıca üç büyük faz 3 çalışma yapılmıştır, bunlardan MAGIC ve FNLCC ACCORD 07 FFCD 9703 çalışmaları geniş hasta sayısı ve istatistiksel gücüyle sadece cerrahiye kıyasla cerrahiye ek neoadjuvan veya perioperatif KT'nin anlamlı yararını göstermiş ve böylelikle birçok Avrupa ülkesinde evre IB-III için standart tedavi olarak uygulanmaya başlamıştır.

Teorik olarak da, neoadjuvan KT'nin adjuvan tedaviye göre avantajları; küratif rezeksiyon öncesi lokal ileri veya unrezektabl nonmetastatik tümörlerin evrelerinin küçülmesiyle R0 cerrahi şansını artırması, uzak www.kanservakfi.com

metastaz için yüksek riskli tümörlerde (bulky T3/T4, preoperatif görüntülemelerde perigastrik lenf nodları, linitis plastika görünümü, görünen peritoneal hastalık olmadan pozitif peritoneal sitoloji gibi) erken metastaz gelişirse gereksiz morbid cerrahiden kaçınma şansı sağlanması, neoadjuvan tedaviyle okült veya mikrometastazların elimine edilebilmesi, cerrahi öncesi hastaların daha iyi genel durumla KT alması sayılabilir⁽⁴⁾.

MAGIC çalışmasında; İngiltere, Avrupa ve Asya'daki 45 merkezden 1994-2002 yılları arasında evre II ve III mide kanseri ve özafagogastrik bileşkenin adenokarsinomlu 506 hasta perioperatif KT ve sadece cerrahi olarak randomize edilmiş, KT kolundakilerin 3 kür preoperatif ve 3 kür postoperatif olarak ECF (epirubisin 50 mg/m² D1, sisplatin 60mg/m² D2 ve infüzyonel 5-FU 200mg/m²/gün D1-21; 21 günde bir) almaları planlanmıştır⁽⁵⁾. Hastaların %74'ü potansiyel olarak rezektabl olan mide karsinomları, %11'i distal özafagus, %15'i özafagogastrik bileşke adenokarsinomlarıydı. KT kolunda radikal cerrahiye giden hastalarda daha yüksek potansiyel küratif işlem şansı (%79'a %70), anlamlı olarak daha çok T1/2 tümör (%52'ye %37) ve N0/1 hastalık (%84'e %71) bulundu. KT genel olarak iyi tolere edildi, %23 hastada grad 3/4 nötroponi görüldü, genel olarak grad 3/4 yan etkiler %12'den az hastada izlendi. Postoperatif komplikasyonlar ve 30 günlük mortalitede iki kol arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak hastaların sadece %42'si neoadjuvan 3 kür KT, operasyon ve adjuvan 3 kür KT olarak prosedürü tamamlayabildi. Buna rağmen, KT grubunda progresyonsuz sağkalım (HR:0,66; %95 CI, 0,53-0,81; p<0,001) ve genel sağkalım (HR:0,75; %95 CI, 0,60-0,93; p=0,009) anlamlı olarak daha iyiydi. Ölüm riskinin %25 azalmasıyla 5 yıllık sağkalım KT kolunda %23'den 36'ya yükseldi. Lokal nüks KT kolunda %14 görülürken, sadece cerrahi

kolunda %21'di. Uzak metastazlar ise KT kolunda %24 ve sadece cerrahi kolunda %37 olarak gerçekleşti.

MAGIC çalışmasında sadece %42 hastanın postoperatif KT alabilmesi ve buna rağmen pozitif bir çalışma olması, bu rejimin adjuvan tedavi kısmının önemini sorgulatmış, bu sebeple İngiltere'de 66 hastalık retrospektif bir çalışma yapılmıştır⁽⁶⁾. Hastaliksız sağkalım hem neoadjuvan hem adjuvan tedaviyi alabilmiş grupta daha iyi bulunmuşken, genel sağkalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, adjuvan tedavinin nüksü geciktirdiği, ancak hastalığı önlemediği yönünde yorumlanabilir.

Fransız FNLCC ACCORD 07 FFDC 9703 çalışmasında ise; evre 2 ve daha yüksek evreli potansiyel rezektabl mide, distal özafagus ve özafagogastrik bileşke adenokarsinomlu 224 hasta preoperatif 2 veya 3 kür infüzyonel 5-FU 800 mg/m² D1-5, sisplatin 100 mg/m² D1, 4 haftada bir şeklinde veya sadece cerrahi olarak randomize edilmiş, preoperatif KT'ye yanıtı olanlar ve pozitif lenf nodu olan stabil hastalara postoperatif 3 ya da 4 kür KT tavsiye edilmiştir. Çalışma sonucunda perioperatif KT alanlarda sadece cerrahi olanlara göre genel sağkalım (5 yıllık sağkalım %38'e %24; HR:0,69; %95 CI, 0,5-0,95; p=0,02) ve hastaliksız sağkalım (5 yıllık hastaliksız sağkalım %34'e %19; HR:0,65; %95 CI, 0,48-0,89; p=0,003) anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır⁽⁷⁾. Çokdeğişkenli analizde, sağkalım için iyi prognostik faktörler perioperatif kemoterapi (p=0,01) ve mide lokalizasyonlu tümörler (p<0,01) olarak bulunmuştur. Perioperatif KT ayrıca anlamlı olarak küratif rezeksiyon oranını artırmıştır (%84'e %73, p=0,04). Grad 3/4 toksisite %38 hastada görülmüş, postoperatif morbiditede anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada postoperatif KT alabilen hastaların oranı %50'de kalmıştır.

Diğer bir faz 3 çalışma olan EORTC 40954'te ise neoadjuvan KT'nin sağkalım avantajı gösterilememiştir (HR:0,84; %95 CI, 0,52-1,35)⁽⁸⁾. Çalışmaya 360 hasta alınması hedeflenmiş, ancak katılım azlığından dolayı 144 hastada kapatılmış, bu da çalışmanın istatistik gücünü düşürmüştür. Bu çalışmada lokal ileri evre 3 veya 4 (cM0) mide ya da gastroözafajeal bileşke tümörleri sadece cerrahi veya ek olarak preoperatif KT (sisplatin 50mg/m² D1, D15, D29; folinik asit 500mg/m² ve infüzyonel 5-FU 2000mg/m² D1, D8, D15, D22, D29, D36; 48 günde bir) olmak üzere randomize edilmiş, KT kolunda daha çok R0 rezeksiyon oranı (%82'ye %67, p=0,036) sağlanmıştır, buna rağmen sağkalım avantajı gösterememesi düşük hasta sayısı ve yüksek cerrahi kaliteye bağlı olarak yorumlanmıştır. Postoperatif komp-

likasyonlar ise KT kolunda daha sık görülmüştür (%27'ye %16, p=0,09).

Lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan KT'yi inceleyen bir metaanaliz ise 2014 yılında yayınlanmış, 1990-2012 yılları arasındaki randomize kontrollü 12 çalışma incelenmiş, neoadjuvan KT alan toplam 1820 hastada bu tedavi genel sağkalımı hafifçe artırdığı (OR:1,32; %95 CI, 1,07-1,64; p=0,01) saptanmış, alt grup analizlerinde farklı hasta popülasyonu veya tedavi rejimleri arasında anlamlı fark bulunmamış, 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı [OR:1,85 (1,39-2,46); p<0,0001], tümör evresinin gerileme oranını [OR:1,71 (1,26-2,33); p=0,0006], R0 rezeksiyon oranını [OR:1,38 (1,08-1,78); p=0,01] artırdığı saptanmıştır⁽⁹⁾. Nüks oranları, operasyon komplikasyonları, perioperatif mortalite ve grad 3/4 yan etkilerde iki kol arasında fark bulunmamıştır.

INT0116 çalışmasıyla daha çok Amerika'da uygulanan postoperatif KRT ile MAGIC çalışması sonrası daha çok Avrupa'da pratiğe girmiş olan perioperatif KT'yi karşılaştıran CALGB 80101 çalışmasında muskularis propria invazyonu veya lenf nodu pozitifliği olan gastrik veya özafagogastrik bileşke tümörlü komplet rezeksiyonu olan 546 hasta incelenmiş olup 2011'de açıklanan ön sonuçlarına göre ECF tedavisi ile daha az diyare, mukozit ve grad 4/5 nötropeni saptanmıştır. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım ise ECF kolunda daha iyi saptanmakla birlikte istatistik anlamlı değildi, ayrıca çalışma non-inferiorite değerlendirmesi için yeterli istatistik güçte değildir⁽¹⁰⁾.

b) Neoadjuvan/perioperatif kemoradyoterapi:

Preoperatif kombine KT ve radyoterapi (RT) lokal ileri kardial dışı mide tümörlerinden çok özafagus, özafagogastrik bileşke ve mide kardial tümörlerinde kullanılmaktadır. Preoperatif kemoradyoterapi (KRT) etkinliğini inceleyen tamamlanmış iki büyük çalışma vardır. Bunlardan Alman POET çalışmasında özafagogastrik bileşke adenokarsinomları neoadjuvan KT ve neoadjuvan KRT olarak iki gruba ayrılmış, bir kola iki kür PFL (sisplatin, 5-FU, FA), diğer kola iki kür PFL, sonrasında 3 hafta kombine KRT (30 Gy, 2Gy/fraksiyon, sisplatin/etoposid) verilip opere edilmiştir⁽¹¹⁾. Düşük hasta alımı nedeniyle çalışma erken kapanmış ve KRT kolunda daha uzun sayısal ortalama sağkalıma karşın istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı gösterememiştir (33,1 aya 21,1 ay, p=).

Hollanda'dan çok merkezli, randomize, kontrollü faz III CROSS çalışmasında ise özafagus ve özafagogastrik bileşke kanserlerinde neoadjuvan KRT'nin etkinliği araştırılmıştır⁽¹²⁾. %75'i adenokanser olan total 366 hasta

sadece cerrahi veya KRT (karboplatin, paklitaksel, 41,4 Gy 23 fraksiyon) ardından cerrahi olarak iki gruba ayrılmıştır. R0 rezeksiyon KRT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%92'ye %69, p<0,001). Patolojik tam yanıt tüm KRT kolunda %29 hastada görülürken, bu oran skuamöz hücreli alt tipte %49, adenokanserde %23'tü. Ortalama sağkalım KRT kolunda sadece cerrahiye göre daha iyi saptandı (49,9 aya 24 ay; p=0,003; HR:0,675; %95 CI, 0,495-0,871). Postoperatif komplikasyon ve hastane mortalitesinde iki grup arasında fark saptanmadı. Bu çalışmaya istinaden

KAYNAKLAR

- 1) <http://apps.who.int/ghodata/> (19.02.2015 tarihinde erişildi)
- 2) Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1994; 20:217.
- 3) American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.
- 4) Ott K, Lordick F, Blank S, Büchler M. Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 ;396:743-58.
- 5) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
- 6) Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013:781742.
- 7) Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1715-21.
- 8) Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210-8.
- 9) Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest*. 2014 ;32:272-84.
- 10) Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101 (abstract 4003). *J Clin Oncol* 2011; 29:256s.
- 11) Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009; 27:851-6.
- 12) Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sagen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074-84.



MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE REZEKSİYON / REKONSTRÜKSİYON

Dr. Engin Hatipoğlu, Dr. Veysel Umman, Dr. Sabri Ergüney

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Mide kanserlerinde ensidans, sağkalım, patoloji ve tedavi, coğrafyaya göre değişkenlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2012 yılında yaklaşık bir milyon yeni mide kanseri vakası görülmüş (tüm kanserlerin %6.8'i); böylece akciğer, meme, kolon/rektum ve prostat kanserinin ardında en sık görülen 5. kanser haline gelmiştir⁽¹⁾. Olguların %70'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Uzakdoğu'da görülmektedir^(1, 2).

Son 20 yılda Batı ülkelerinde mide kanseri insidansında bir azalma, buna karşılık proksimal tümör oranında artma, ayrıca prognozda da nisbi bir iyileşme gözlenmektedir. Bu iyileşme, cerrahi tedavinin, postoperatif bakım ve multimodal terapinin gelişmesi ile ilişkilidir.

Bu nedenle, her hastanın tedavisi multidisipliner bir ekip tarafından kişisel bazda yürütülmelidir. Evre I-III için kür amaçlanırken, evre IV için ancak palyatif müdahaleler mümkündür. Lokal ileri hastalıkta, neoadjuvan kemoterapiyi takiben yanıt var ve küratif olabileceks, rezeksiyon önerilir.

ENDOSKOPIK REZEKSİYON

Erken evre gastrik kanserler için, lokal evrelendirmeyi de mümkün kılan endoskopik ultrason sayesinde, endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) iyi bilinen bir tedavi metodu olmuştur. Bu erken mide kanserleri için endoskopik rezeksiyonun ilk endikasyonları, diferansiye histoloji, <2 cm çap, ülserasyon olmaması, sadece mukozal tutulum ve vasküler ve/veya lenfatik yayılım olmaması olarak belirlenmiştir⁽³⁾. Daha sonraları, ESD kriterleri, venöz veya lenfatik tutulum göstermeyen diferansiye tümörler, <3 cm çap, ve submukoza ile mukozaya sınırlı kalmak olarak genişletilmiş olup, ESD şimdilerde özellikle mukozaya sınırlı erken gastrik kanserler için sunulabilir bir yöntem haline gelmiştir⁽⁴⁾.

Submukozal tutulumu olan hastalarda lenf nodu metastazı %20'ler civarında olduğundan, bu hastalarda lenfadenektomi ile birlikte gastrektomi standard tedavi olmalıdır.

REZEKTABL GASTRIK KANSER

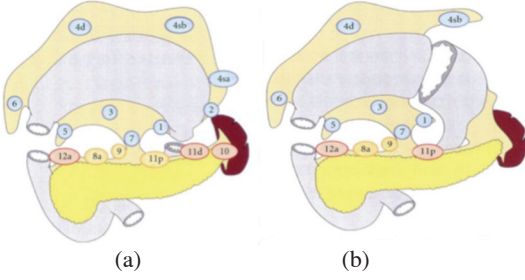
Gastrik kanser için ilk antrektomi 1880 yılında Ludwik Rydygier uygulamıştır⁽⁵⁾. Hasta 12 saat yaşadıktan sonra postoperatif şok sebebiyle kaybedilmiştir. İlk başarılı gastrektomi 1881 yılında Theodor Billroth uygulamıştır.

Gastrik kanser için standard cerrahi rezeksiyonları şöyle özetleyebiliriz:

- Midenin proksimal 1/3'ü ve orta 1/3'ünden kaynaklanan kanserler için total gastrektomi;
- Midenin distal 1/3'ünden kaynaklanan tümörlerde distal subtotal gastrektomi.
- Erken gastrik kanserlerde endoskopik yaklaşım seçilmiş olgularda uygulanabilir.
- Erken gastrik kanserler için laparoskopik rezeksiyon deneyimli laparoskopik cerrahlar tarafından uygulanabilir.

Seçilen gastrik rezeksiyon ve rekonstrüksiyon tipine göre, erken ve geç komplikasyonlar farklılık gösterebilir. Bu nedenle erken gastrik kanserlerde fonksiyon korumak önemlidir ve pilor koruyucu segmanter gastrektomi (PPSG) ve vagus sinirlerinin korunması düşünülmelidir.

Lenf nodu diseksiyonunun genişliği (D1, D2, D3, D4), 1990'lardan beri tartışılmaktadır. Günümüzde, NCCN kılavuzuna göre, erken olmayan, fakat küratif amaçlı rezeksiyonda D2 önerilir, ancak D1+ diseksiyon da kabul edilebilir^(6, 7).



Şekil 1: Total (a) ve subtotal (b) gastrektomide D1, D1+ ve D2 lenf nod diseksiyonunun kapsamı. Mavi ile işaretli lenf nodlarının çıkarılması D1, sarı ile işaretli nodların çıkarılması D1+, kırmızı ile işaretli nodların çıkarılması D2 lenf nod diseksiyonunu belirlemektedir. (7 no.lu kaynaktan alınmıştır)

REZEKSİYON TEKNİKLERİ

Yapılacak gastrik rezeksiyonun tipini, lezyonun yeri, histolojisi ve lokal yayılımı belirler.

Buna göre, lokal (wedge) rezeksiyonlar veya subtotal/total rezeksiyonlar yapılabilir.

1. Lokal Eksizyon, Wedge rezeksiyon:

Seçilmiş (T1a) mide kanseri dışında yeri yoktur. Uygun stromal (GIST) ve diğer mezankimal tümörlerde, darlığa sebep olmamak kaydıyla, tercihen laparoskopik olarak yapılır. Gerekirse, peroperatif endoskopi ile tümör lokalizasyonu belirlenir. Pilon ve gastroözofageal bileşke yakınındaki tümörlerde darlık oluşturmamaya dikkat edilmelidir.

2. Proksimal Subtotal Gastrektomi:

Midenin üst 1/3'ünde yer alan tümörlerde uygulanabilir. Ciddi gastroözofageal reflüye yolaçabilmesi nedeniyle çok seyrek uygulanmakta, total gastrektomi tercih edilmektedir. 1364 hastayı içeren bir çalışmada proksimal gastrektomi ile total gastrektomi hastalarının 5 yıllık sağ kalımları (%60 civarında) karşılaştırılmış, iki yöntem arasında fark saptanmamıştır⁽⁸⁾.

3. Distal Subtotal Gastrektomi:

Distal 1/3 mide (antrum, prepilonik bölge) tümörlerinde uygulanır. Rezeksiyon sınırları distalde pilonun 2cm distali (duodenum), proksimalde tümörün en az 3 cm (intestinal tip için) proksimalidir.

4. Fonksiyon Koruyucu Parsiyel Gastrektomiler:

Mide rezeksiyonu sonrası postvagotomi/postgastrektomi sendromlarından kaçınmak amacıyla geliştirilmişlerdir:

a. Pilon koruyucu cerrahi (pilon koruyucu segmental gastrektomi):

- b. Vagus sinirinin distal dallarını koruyan teknik
- c. Bir cep, ya da 'yeni-mide' oluşturma⁽⁹⁾.

GASTROİNTESTİNAL REKONSTRÜKSİYONLAR

Mide rezeksiyonları sonrasında kalan proksimal mide veya özofagus ile ince barsak arasında devamlılık sağlamak gerekir.

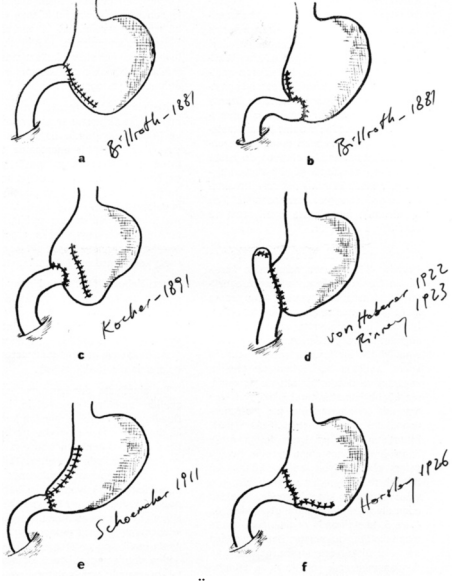
Duodenum, sindirim için gerekli birçok pankreatik enzimin döküldüğü, demir emiliminin önemli ölçüde gerçekleştiği, mideden gelen bolusa göre safra kesesini kontrakte edip, boşalmasını sağlayan kolesistokinin, pankreas ekzokrin salgısını uyaran sekretin ve mide boşalmasını düzenleyen enteroglukagon gibi hormonların salgılandığı bir sindirim segmentidir. Kanser için yapılan ameliyatlarda (total/distal rezeksiyon) hemen daima (duodenumu bypass'layan) Billroth II tipinde rekonstrüksiyonlarla sonlandırıldığından, bahsedilen fonksiyonlar, az veya çok bozulacaktır.

Her ne kadar gastrik rezeksiyon sonrasındaki rekonstrüksiyon, postgastrektomi sendromlarını en aza indirmek için öngörülse de, pilon koruyucu cerrahi dışındaki tüm tekniklerde, en azından -örneğin- Dumping sendromu görülebilir.

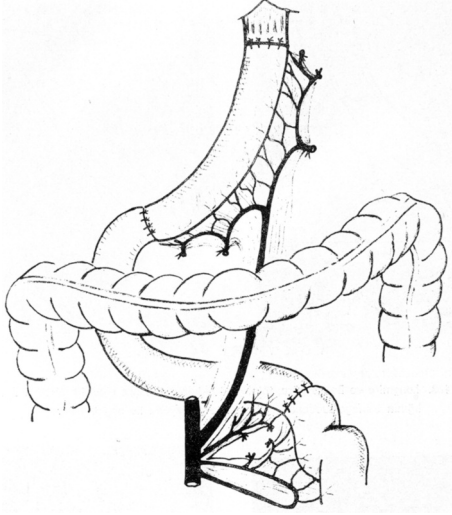
Distal gastrektomi sonrasında kullanılan rekonstrüksiyon metodları, Billroth I, Billroth II, ve Roux-en-Y gastrojejunostomi şeklindedir.

Billroth I:

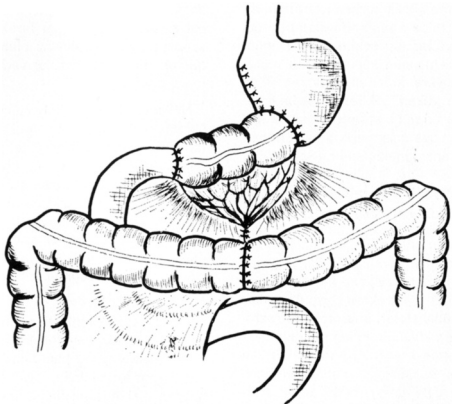
Billroth I tipi rekonstrüksiyonda, distal mide rezeke edildikten sonra, devamlılık, kalan proksimal mide ile duodenum arasında yapılan bir anastomoz ile sağlanır⁽¹⁰⁾. (Şekil 2). Kanser için yapılan rezeksiyon, total değilse bile, "yüksek" -subtotal- olduğundan, primer gastroduodenal devamlılık sağlamak hemen daima olanaksızdır. Bu nedenle, duodenumu sindirim devresi içinde tutmak, bununla birlikte kalan proksimal mide veya özofagusa safra reflüsünü önlemek üzere, proksimaldeki mide veya özofagus ile duodenum arasına bir jejunal ans (Longmire ameliyatı) (Şekil 3), kolonik segment (Moroney ameliyatı) (Şekil 4) veya total gastrektomi sonrası ileoçekal segment interpoze edilmesi (Şekil 5) düşünülmüştür. Billroth I tipi ameliyatlarda yarattığı en büyük postgastrektomi sorunu, alkalen reflüdür. Pilon ortadan kalktığından, Dumping sendromu da görülebilir. Radikal mide rezeksiyonu gibi uzun bir ameliyat sonrasında ilave zaman ve morbidite getirdiklerinden dolayı, "interpozisyon" teknikleri yaygınlaşmamıştır.



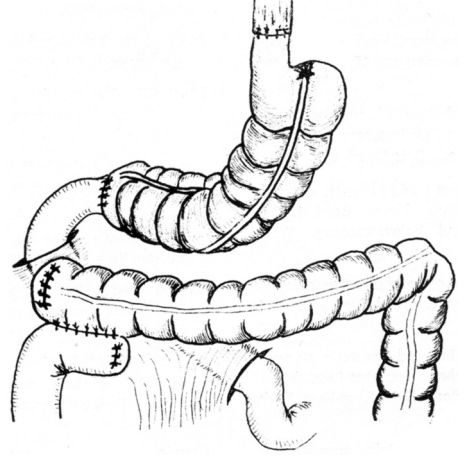
Şekil 2 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



Şekil 3 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



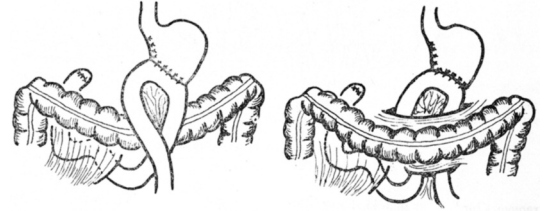
Şekil 4 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



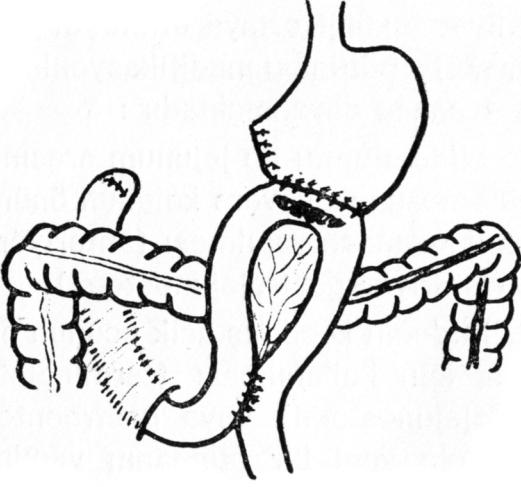
Şekil 5 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)

Billroth II:

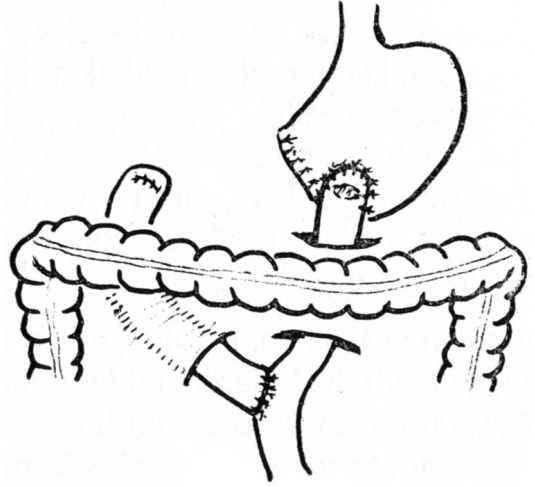
Billroth II metodunda ise, kalan proksimal mide veya özofagus ile proksimal jejunum arasında anastomoz yapılarak, gastrojejunal veya özofagojejunal devamlılık sağlanır. Bu rekonstrüksiyon duodenumu devre dışı bırakır. Anastomozun, bir duodenum tarafından gelen (afferent), bir de distale giden (efferent) bacağı vardır. Afferent bacak kısa tutulmuşsa (Treitz ligamanına en yakın jejunal segment) bu rekonstrüksiyona "kısa urve gastrojejunostomi" adı verilir (Şekil 6). Çok yoğun safra reflüsü (alkalen reflü gastrit) nedeniyle tercih edilmez. Bu nedenle, devamlılık için daha distaldeki (Treitz'a 25-40cm) bir jejunum ansı kullanılır. Bu rekonstrüksiyonda, hem alkalen reflüyü bir ölçüde önlemek, hem afferent ansın kolay boşalmasını sağlamak amacıyla, afferent ve efferent ans arasında bir ilave anastomoz (Braun) yapılır (Şekil 7). Billroth II sonrası alkalen reflü gastrit daha az, Dumping sendromu daha fazla görülür.



Şekil 6 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



Şekil 7 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



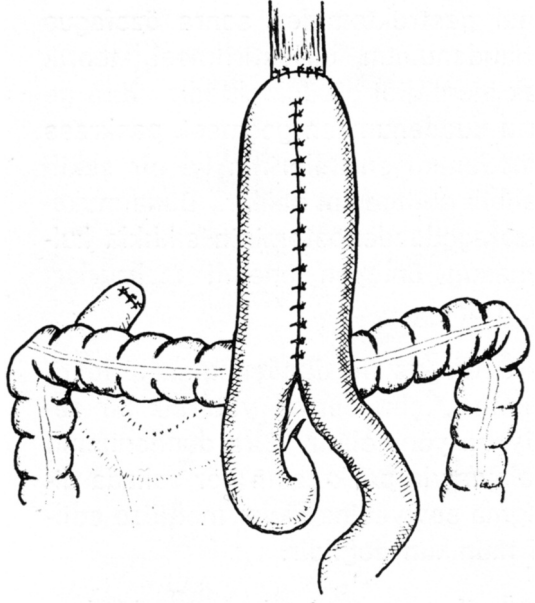
Şekil 8 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)

Roux-en-Y Gastrojejunostomi:

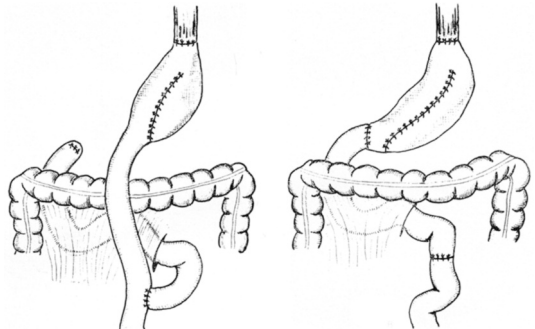
Roux-en-Y tipi rekonstrüksiyonda afferent ve efferent jejunum birbirinden ayrılarak, götürücü(efferent) jejunal bacak mideye anastomoze edilir. Duodenumdan gelen afferent bacak ise, gastrojejunal bacağın 45-60cm distaline anastomoze edilerek, duodenal ansın drenajı sağlanır (Şekil 8). Bu rekonstrüksiyon, duodenal akımı mide remnantı veya özofagustan uzaklaştırarak alkalen reflüyü önemli ölçüde engeller. Ancak, özellikle remnant mide büyükse ve Roux ansı fazla uzunsa, "Roux staz sendromu" olarak adlandırılan gıda intoleransı ve kusmalarla seyreden bir tabloya yolaçabilir⁽¹¹⁾. Roux ansının kısa tutulması ise, reflüyü efektif olarak önlemez. Optimal Roux ansı uzunluğu 45-60 cm olmalıdır⁽¹²⁻¹⁵⁾. Subtotal veya total mide rezeksiyonu sonrası Roux en Y tarzında rekonstrüksiyon, günümüzde en sık uygulanan rekonstrüksiyondur.

Yapılan çalışmalarda, bu üç rekonstrüksiyon tekniği postoperatif morbidite, mortalite, hayat kalitesi ve postgastrektomi sendromlarının insidansı bakımında karşılaştırılmıştır ve Roux-en-Y metodunda hayat kalitesinin daha iyi olduğu ve reflü gastritinin daha az görüldüğü bildirilmiştir^(16, 18).

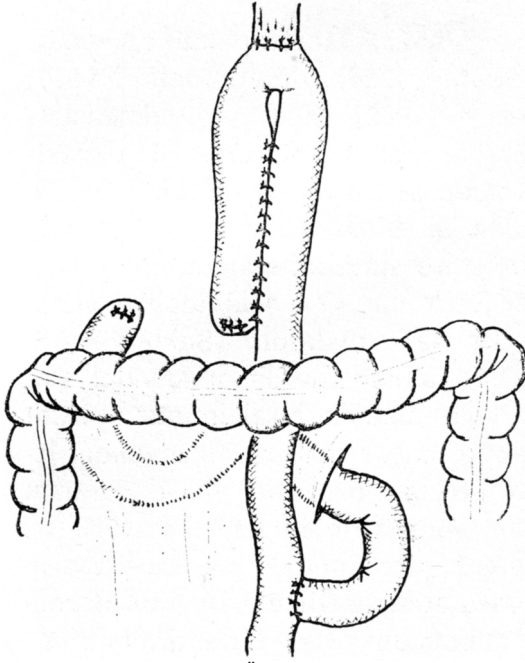
Total gastrektomiden sonra, yeni bir rezervuar oluşturmak (mide replasmanı) için önerilen yöntemler de olmuştur: bunlardan Engel-Steinberg (Şekil 9), Hunt (Şekil 10) ve Lawrence (Şekil 11) ameliyatları gibi bazıları duodenumu devredışında bırakırken; örneğin Minkari ameliyatında hem bir jejunal poş oluşturulmakta, hem de duodenuma devamlılık korunmaktadır (Şekil 12). Neticede poş oluşturulmasının uzun vadede yaşam kalitesi ve fonksiyon bakımından anlamlı üstünlüğü olmadığı düşünülmektedir.



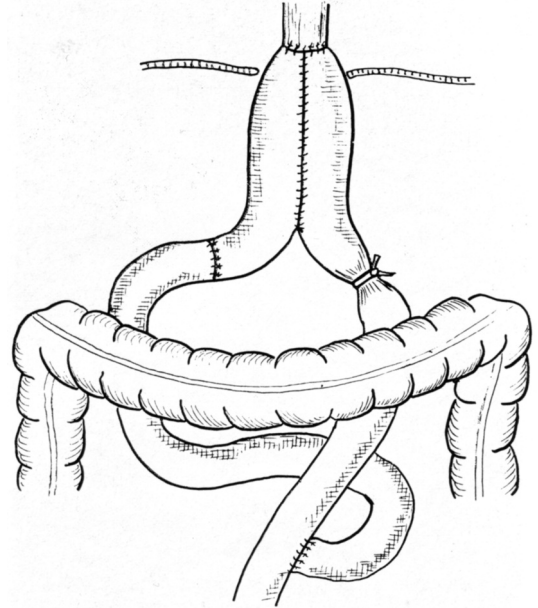
Şekil 9 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



Şekil 10 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



Şekil 11 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)



Şekil 12 (Kaynak: Minkari, Ünal, 1976)

KAYNAKLAR

1. Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 12/02/2015.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D., 2013 ;132:1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
3. Gotoda T. Endoscopic resections of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;11:10-1.
4. Chaves, DM et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer - initial experience of a western center. *Clinics [online]* 2010; 65: 377-382
5. Pach R, Orzel-Nowak A, Scully T. Ludwik Rydygier contributor to modern surgery. *Gastric Cancer* 2008; 11:187.
6. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*,2010;11: 439-49
7. Tamura S, Takeno A, Miki H: Lymph Node Dissection in Curative Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer. *Int J Surg Oncol*.http://dx.doi.org/10.1155/2011/748745
8. Wirtzfeld D. Partial gastrectomy and gastrointestinal reconstruction. In: *UpToDate*, Collins K (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on February 12, 2015)
9. Pu YW, Gong W, Wu YY, Chen Q, He TF, Xing CG. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. A meta-analysis on postoperative complications, 5-year survival, and recurrence rate. *Saudi Med J*. 2013 ;34:1223-8.
10. Minkari T, Ünal G: Mide tümörleri ve Cerrahisi. İstanbul, Kağıt ve Basımevleri AŞ, 1976
11. Katai H. Function-preserving surgery for gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11:357.
12. Kim TG, Hur H, Ahn CW, Xuan Y, Cho YK, Han S-U. Efficacy of Roux-en-Y Reconstruction Using Two Circular Staplers after Subtotal Gastrectomy: Results from a Pilot Study Comparing with Billroth-I Reconstruction. *Journal of Gastric Cancer* 2011;11:219-224. doi:10.5230/jgc.2011.11.4.219.
13. El Halabi HM, Lawrence W Jr. Clinical results of various reconstructions employed after total gastrectomy. *J Surg Oncol* 2008; 97:186.

14. Burden WR, Hodges RP, Hsu M, O'Leary JP. Alkaline reflux gastritis. *Surg Clin North Am* 1991; 71:33.
15. Y.Ersan,S.Ergüney,Y.Çiçek,A.Dirican,S.Ertürk,R.Kuşaslan: Alkalen reflü gastrit sendromu ve Dumping sendromunun cerrahi tedavi sonuçları.Cerrahi Tıp Arşivi.2001; 6: 59-70
16. Zong L, Chen P. Billroth I vs. Billroth II vs. Roux-en-Y following distal gastrectomy: a meta-analysis based on 15 studies. *Hepatogastroenterology* 2011; 58:1413.
17. Hirao M, Takiguchi S, Imamura H, et al. Comparison of Billroth I and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: one-year postoperative effects assessed by a multi-institutional RCT. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1591.
18. Gustavsson S, Ilstrup DM, Morrison P, Kelly KA. Roux-Y stasis syndrome after gastrectomy. *Am J Surg* 1988; 155:490.

AJCC

KANSER EVRELEME ATLASI

Çeviri Editörü
Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Türkiye Kansere Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Özofagogastrik bileşkede ya da midede, özofagogastrik bileşkeye 5 cm uzaklıkta başlayıp bileşkeye kadar ilerlemiş olan tümörler, özofageal karsinom için kullanılan TNM sistemi kullanılarak evrelendirilir (bkz. Bölüm 10)
- T kategorileri, özafagus, ince ve kalın barsak T kategorileri ile uyumlu olsun diye modifiye edilmiştir
 - T1 lezyonlar T1a ve T1b olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır
 - T2 muskularis propriyayı invaze eden tümör
 - T3 subserozal bağ dokusunu invaze eden tümör
 - T4 seroza (visseral periton) ya da komşu yapıları invaze eden tümör
- N kategorileri, N1 = 1–2 pozitif lenf nodu, N2 = 3–6 pozitif lenf nodu ve N3 = 7 ve üzeri pozitif lenf nodu olacak şekilde modifiye edilmiştir
- Pozitif peritoneal sitoloji M1 olarak sınıflandırılır
- Evre grupları değiştirilmiştir

ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

- C16.1 Mide fundusu*
- C16.2 Mide gövdesi*
- C16.3 Mide antrum
- C16.4 Pilor
- C16.5 Mide küçük kavisi
- C16.6 Mide büyük kavisi
- C16.8 Üst üste binen lezyon
- C16.9 Mide

*Not: Bkz. “Değişikliklerin Özeti” başlığı altındaki ilk cümle

ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

8000-8152, 8154-8231, 8243-8245, 8247-8248, 8250-8576, 8940-8950, 8980-8990

ANATOMİ

Primer Bölge. Mide, sindirim sisteminin karın bölümünün özofajeal bileşkeden başlayıp pilora kadar uzanan ilk parçasıdır. Proksimal mide, diyaframın hemen altında bulunmaktadır ve kardias olarak adlandırılmaktadır. Diğer kısımları, fundus, mide gövdesi ve antrum olarak adlandırılan distal midedir. Pilor, yiyecek içeriğinin pilora kadar geçişini kontrol eden kas halkasıdır. Midenin medi-

al ve lateral kavisi sırasıyla küçük kurvatur ve büyük kurvatur olarak adlandırılır. Histolojik olarak mide duvarı 5 katmandan oluşmaktadır; mukozal, submukozal, müküler, serozal ve subserozal katmanlar.

EGJ ortada olacak şekilde özofagusun distal 5 cm'lik bölümü ve kardianın 5 cm'lik proksimal bölümünü içeren 10 cm'lik alan çelişki konusudur. Bu segmentte gelişen tümörler tedavi eden hekimin oryantasyonuna göre özofagus veya mide tümörü gibi evrelendirilir. Bu versiyonda, orta noktası alt torasik özofagus, EGJ veya kardianın 5 cm proksimalinde olan ve EGJ ya da özofagusa (Siewert III) uzanan kanserler özofagusun adenokarsinomu olarak evrelendirilmektedir (bkz. Bölüm 10). Orta noktası midede EGJ'ye 5 cm'den fazla uzakta veya EGJ'ye 5 cm uzaklıkta olan ancak EGJ veya özofagusa uzanım göstermeyen diğer tüm tümörler mide kanseri evrelemesi kullanılarak evrelendirilir (Şekil 11.2).

Primer gastrik adenokarsinomunun evrelemesi primer tümörün penetrasyon derinliğine bağlıdır. T1 tanımı, T1a (lamina propriya ya da mükularis mukoza invazyonu) ve T1b (submukoza invazyonu) olarak alt gruplara ayrılmıştır. T2, mükularis propriya invazyonu olarak ve T3 seroza veya komşu yapılar (visseral periton) dışında subserozal bağ dokusu invazyonunu temsil etmektedir. T4 tümörler serozaya penetre (T4a) ya da komşu yapılara invaze tümörleri (T4b) gösterir. Bu T kategorileri diğer gastrointestinal bölgelerle uyum sağlayacak şekilde değiştirilmiştir.

Bölgesel Lenf Nodları. Mide duvarını drene eden pek çok bölgesel lenf nodu grubu bulunmaktadır. Bu perigastrik nodlar mide küçük ve mide büyük kurvaturu boyunca yerleşmişlerdir. Diğer temel nod grupları aort ve portal dolaşımın ana arter ve venlerini izlemektedirler. Uygun pN tespiti için bu nod bölgelerinde yeterli nodal diseksiyon yapılmalıdır. Patolojik olarak 16 bölgesel nodunun değerlendirilmesi önerilse de pN0 tespiti mikroskopik olarak incelenen toplam nod sayısını da esas alabilir.

Hepatoduodenal, retropankreatik, mesenterik ve paraoartik gibi diğer intra-abdominal lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz olarak sınıflandırılır. Spesifik nodal bölgeler şunlardır (Şekil 11.3A, B):

Mide Büyük Kurvatur: Büyük kurvatur, omentum, gastroduodenal, gastroepiploik, pilorik, pancreaticoduodenal.

Pankreatik ve Splenik Bölge: Pankreatikolineal, peripankreatik, splenik

Mide Küçük Kurvatur: Küçük kurvatur, küçük omental, sol gastrik, common hepatic, çölyak ve hepatoduodenal.

Uzak Nodal Gruplar: Retropankreatik, para-oartik, portal, retroperitoneal ve mesenterik.

Metastatik Bölgeler. En yaygın metastatik dağılım karaciğer, peritoneal yüzeyler, bölgesel olmayan ya da uzak lenf nodlarıdır. Merkezi sinir sistemi ve akciğer metastazları da olmaktadır ancak nadirdir. Geniş ve büyük lezyonlarda karaciğer, transvers kolon, pankreas ya da diyaframın alt yüzeyine kadar direkt uzanım olabilmektedir. Pozitif peritoneal sitoloji metastatik hastalık olarak sınıflandırılır.

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Tedavi, mide kanseri için başlıca prognostik faktörlerdendir. Rezeke olmayan hastaların prognozu 3 ile 11 ay arasında değişen sağkalımla kötüdür. Mide duvarındaki invazyon derinliği (T) kısa sağkalımla orantılıdır ancak bölgesel lenfatik yayılım olası en önemli prognostik faktördür. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda prognozu etkileyen faktörler tümörün mide içindeki yerleşimi, histolojik

grad ve lenfovasküler invazyondur. Proksimal gastrik kanser distal lezyonlardan daha kötü prognoza sahiptirler. Asyalı ırk, kadın cinsiyet ve genç yaş daha iyi sonucun göstergesi iken preoperatif yüksek serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri daha kötü süreçle ilişkilidir.

TNM TANIMLARI

Primer Tümör (T)

| | |
|-----|---|
| TX | Primer tümör değerlendirilemiyor |
| T0 | Primer tümör bulgusu yok |
| Tis | Karsinoma in situ; lamina propriaya invazyonu olmayan tümör |
| T1 | Lamina propria, muskularis mukoza ve submukozaya invaze tümör |
| T1a | Lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze tümör (Şekil 11.4) |
| T1b | Submukozaya invaze tümör (Şekil 11.4) |
| T2 | Muskularis propriaya invaze tümör* (Şekil 11.4) |
| T3 | Visseral periton ya da çevre yapılarına invaze olmadan subserozal bağ dokusuna infiltrate tümör **.*.*.* (Şekil 11.4, Şakil 11.5A, B) |
| T4 | Seroza (viseral periton) ya da çevre yapılarına invaze tümör**.*.*.* |
| T4a | Serozaya invaze tümör (Şekil 11.6A, B, Şekil 11.7) |
| T4b | Çevre yapılarına invaze tümör (Şekil 11.7) |

*Not: Tümör, muskularis propriaya infiltrate olarak gastrokolik ya da gastrohepatik bağ dokusu veya küçük/büyük omentuma kadar uzanabilir ve bu yapıları kaplayan visceral periton perforasyonu olmadan ilerleyebilir. Bu durumda tümör T3 olarak sınıflandırılır. Eğer gastrik ligamanı örten visceral periton veya omentumda perforasyon varsa, tümör T4 olarak sınıflandırılmalıdır.

**Midenin komşu yapıları, dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbrek üstü bezi, ince barsak ve retroperitondur.

***Duodenum ya da ösofagusa intramural uzanım, mide dahil olmak üzere bu bölgelerde meydana gelen en büyük invazyon derinliğine göre sınıflandırılır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

| | |
|-----|---|
| NX | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok* |
| N1 | 1-2 lenf nodunda metastaz var (Şekil 11.8) |
| N2 | 3-6 lenf nodunda metastaz var (Şekil 11.9) |
| N3 | 7 veya daha fazla lenf nodunda metastaz var (Şekil 11.10) |
| N3a | 7-15 lenf nodunda metastaz var |
| N3b | 16 ve daha fazla lenf nodunda metastaz |

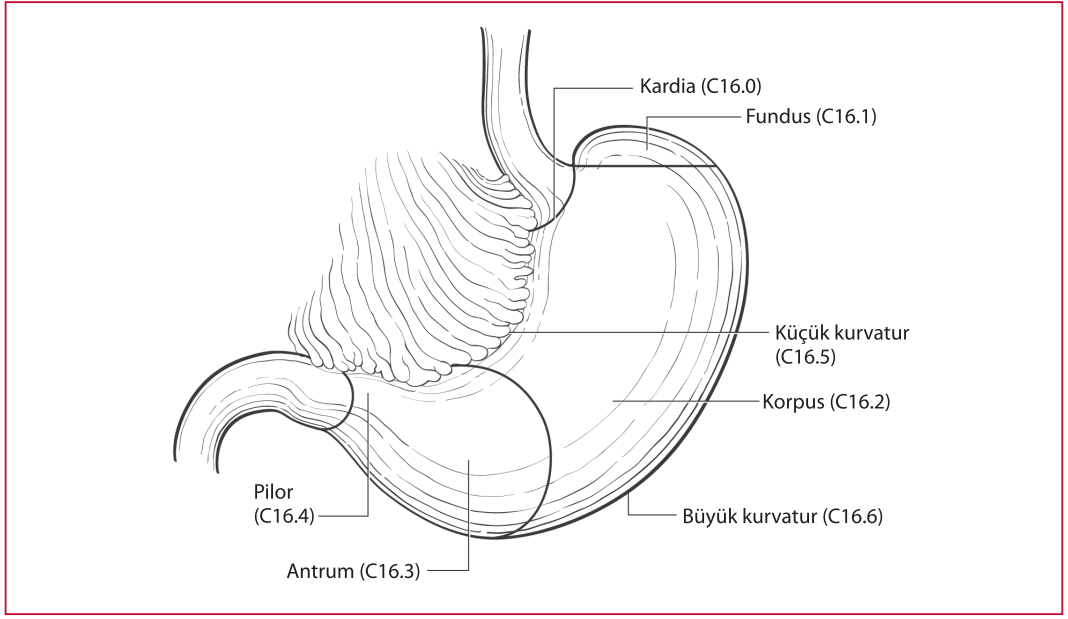
Not: pN0 terimi, kaç tane lenf nodu çıkarıldığına bakılmaksızın değerlendirilen lenf nodlarının tamamı negatif olduğunda kullanılmalıdır.

Uzak Metastaz (M)

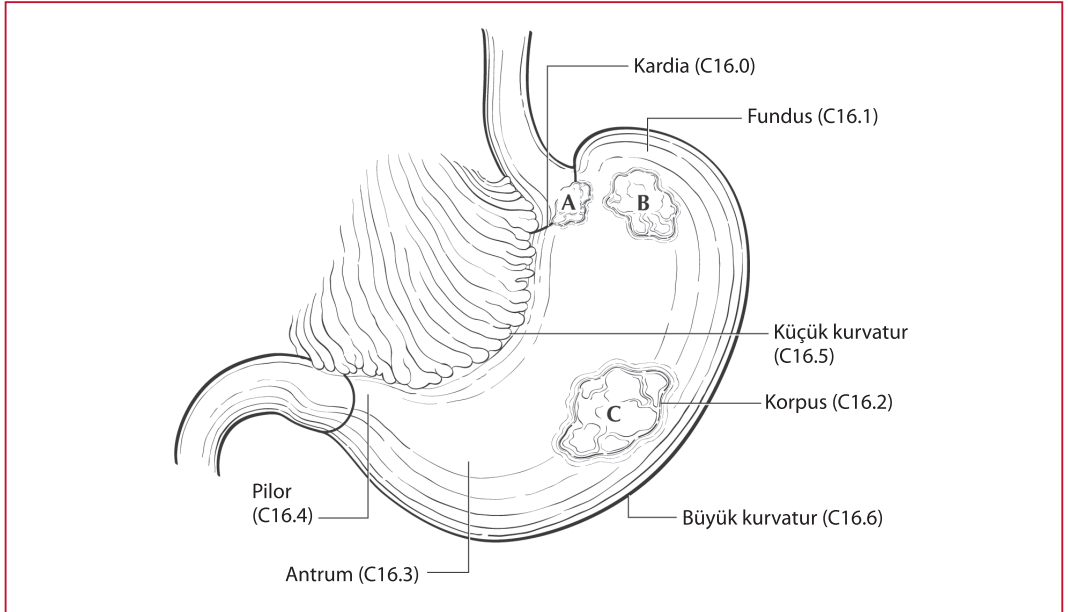
| | |
|----|-------------------|
| M0 | Uzak metastaz yok |
| M1 | Uzak metastaz var |

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

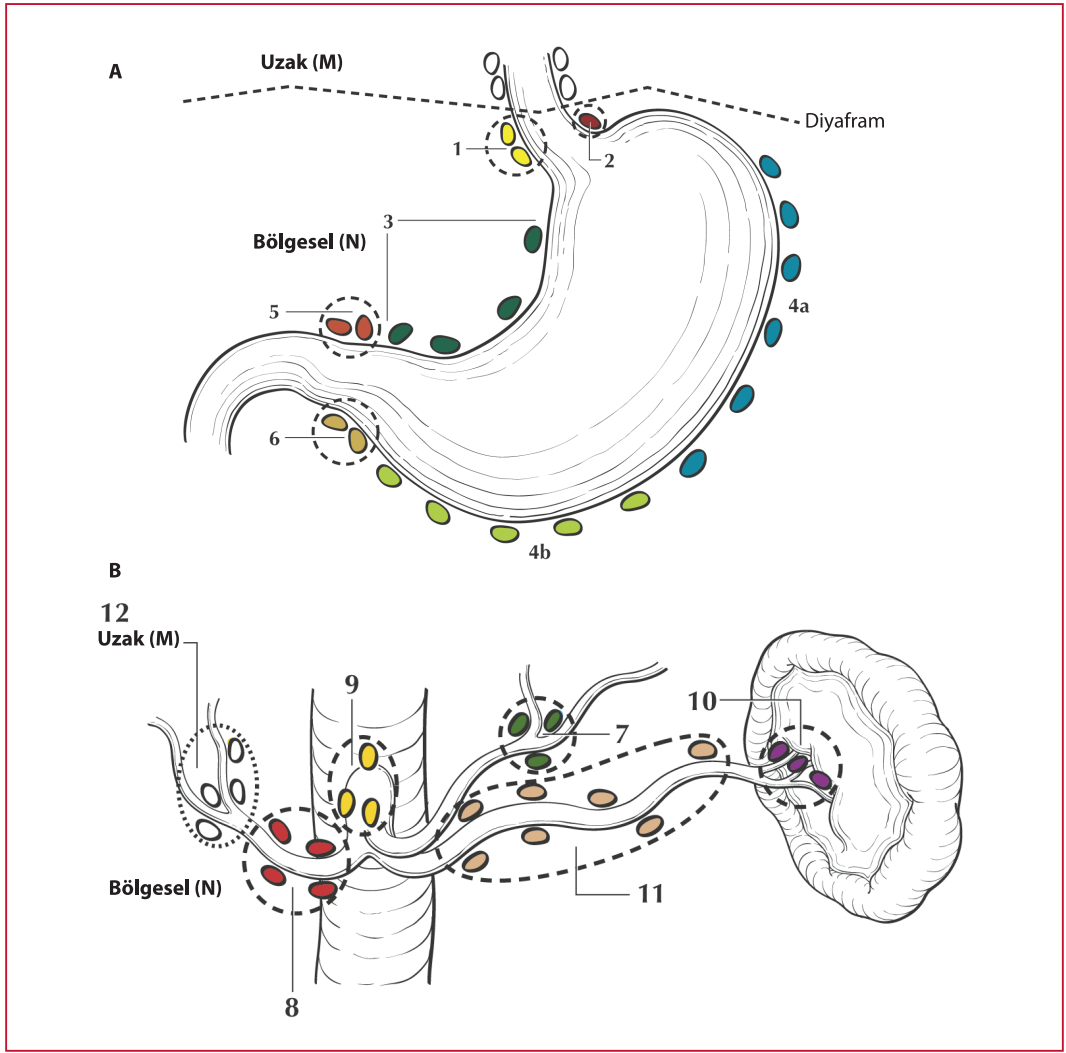
| | | | |
|-----------|------------|------------|----|
| Evre 0 | Tis | N0 | M0 |
| Evre IA | T1 | N0 | M0 |
| Evre IB | T2 | N0 | M0 |
| Evre IIA | T1 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| Evre IIB | T1 | N2 | M0 |
| | T4a | N0 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| Evre IIIA | T2 | N2 | M0 |
| | T1 | N3 | M0 |
| | T4a | N1 | M0 |
| Evre IIIB | T3 | N2 | M0 |
| | T2 | N3 | M0 |
| | T4b | N0 | M0 |
| Evre IIIC | T4b | N1 | M0 |
| | T4a | N2 | M0 |
| | T3 | N3 | M0 |
| Evre IV | T4b | N2 | M0 |
| | T4b | N3 | M0 |
| | T4a | N3 | M0 |
| Evre IV | Herhangi T | Herhangi N | M1 |



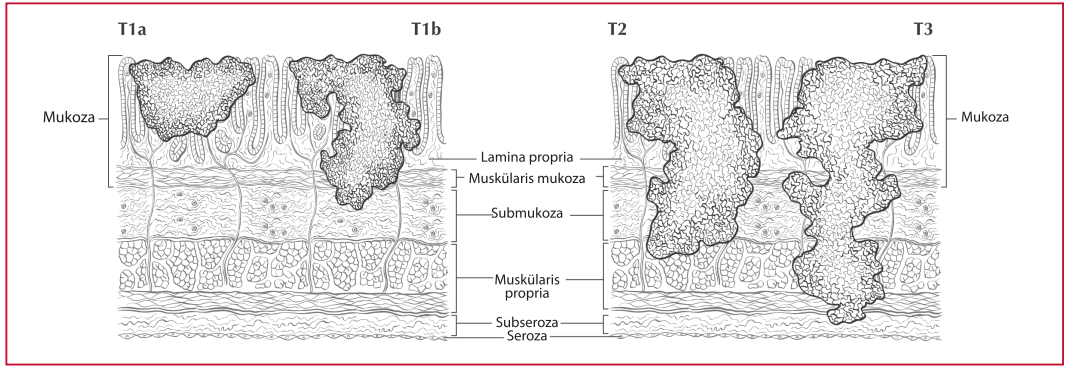
ŞEKİL 11.1. Midenin anatomik alt bölgeleri.



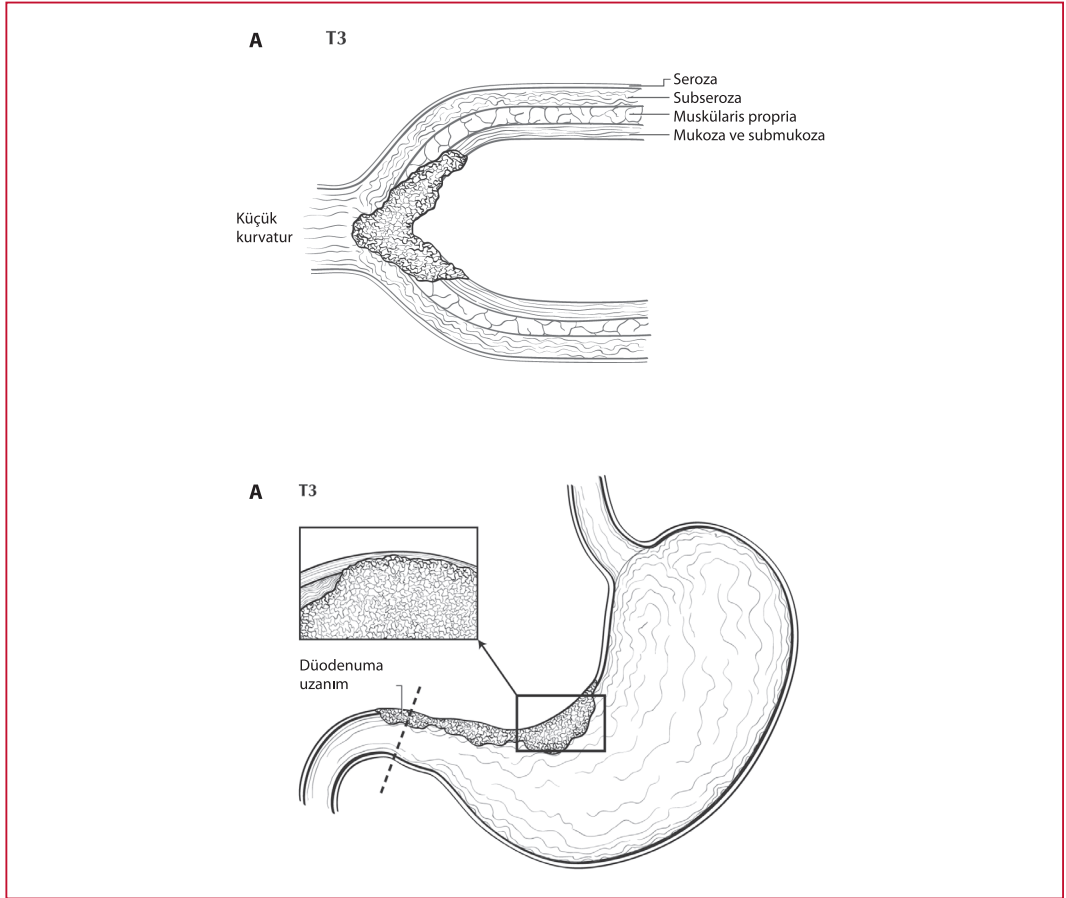
ŞEKİL 11.2. Orta noktası özofagogastrik bileşkede (ÖGB) olan karsinomlar. (A) Kardia veya midenin proksimal 5 santimetrelilik bölümündeki ve ÖGB'ye veya özofagusa uzananlar özofagus kanseri gibi evrelendirilir (10. bölüme bakınız.). Orta noktası ÖGB'nin 5 santimetresinde olan ve ÖGB veya özofagusa uzanmayan (B) ve orta noktası ÖGB'den 5 cm'den daha uzakta bulunan karsinomlar (C) mide kanseri gibi evrelendirilir.



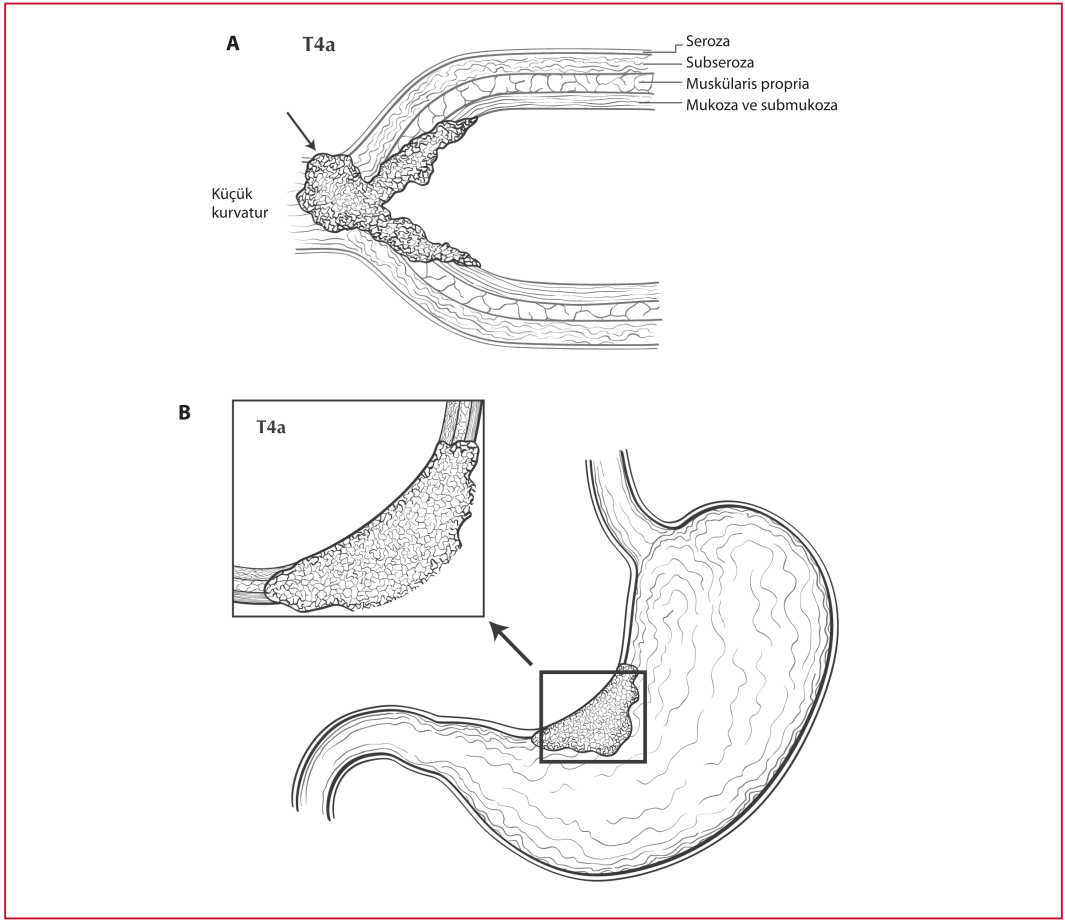
ŞEKİL 11.3. (A) Mide'nin bölgesel lenf nodları. 1: Sağ parakardial nodlar, 2: Sol parakardial nodlar, 3: Küçük kurvaturun perigastrik nodları, 4a, 4b: Büyük kurvatur boyunca perigastrik nodlar, 5: Suprapilorik nodlar, 6: İnfrapilorik nodlar. Diyaframın üstündeki nodların tutulumu uzak metastaz olarak tanımlanmaktadır. (B) Mide'nin diğer lenf nodu grupları. 7: Sol gastrik nodlar, 8: Ana hepatik arter lenf nodları, 9: Çölyak arter lenf nodları, 10: Splenik hilus nodları, 11: Splenik arter nodları. Hepatoduodenal lenf nodlarının (12) tutulumu uzak metastatik hastalık olarak kabul edilmektedir.



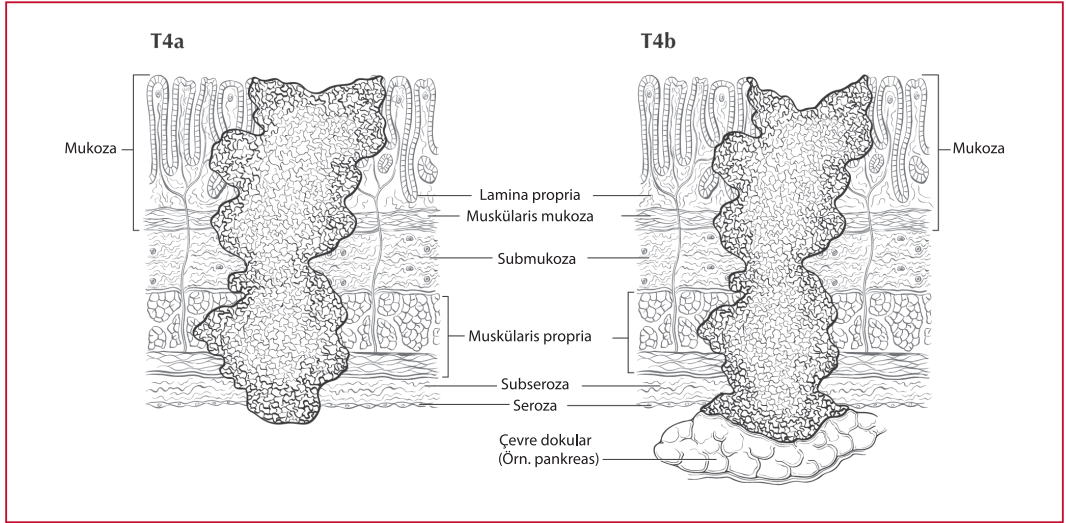
ŞEKİL 11.4. T1a, Lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze tümör olarak tanımlanmaktadır. T1b, Submukozaya invaze tümör olarak tanımlanmaktadır. T2, Muskularis propriaya invaze tümör, olarak tanımlanmakta iken T3, muskularis propria üzerinden subserozal bağ dokusuna infiltrat tümör olarak tanımlanmaktadır.



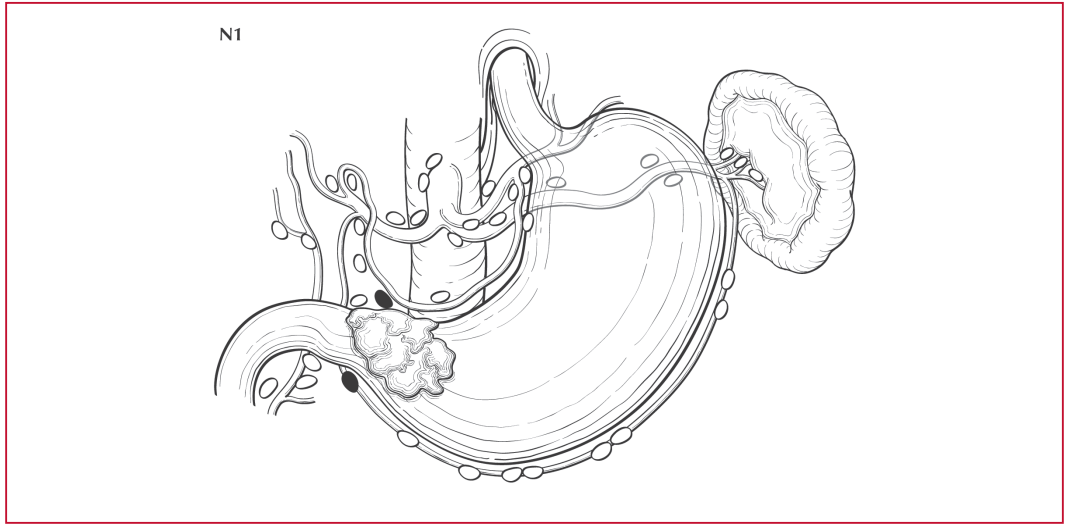
ŞEKİL 11.5. (A) T3 subserozaya invaze tümör olarak tanımlanmaktadır. Burada seroza (viseral periton) tutulumu olmadan küçük omentum invazyonu görülmektedir. (B) Düodenumun distal tutulumu T sınıfını etkilememektedir.



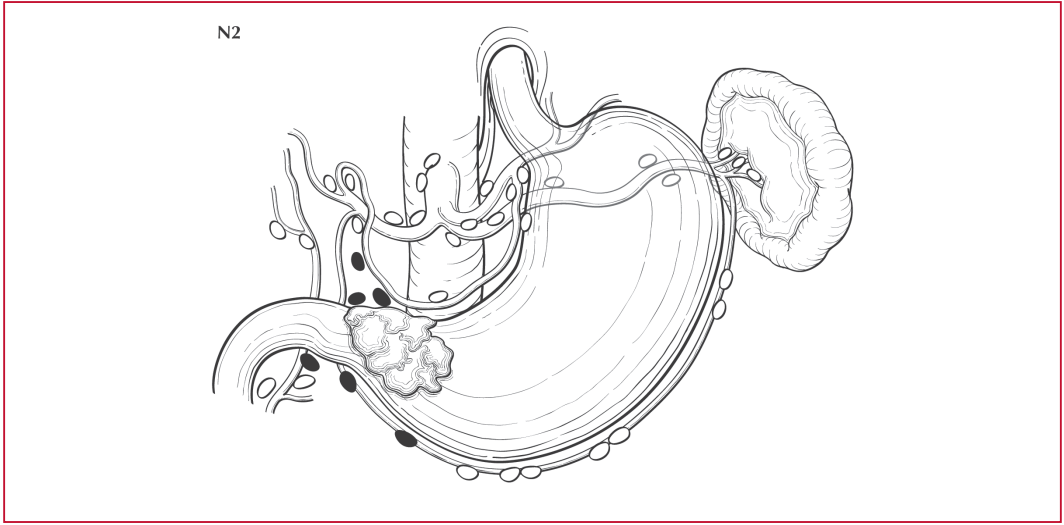
ŞEKİL 11.6. (A ve B) T4a çevre yapılarla invaze olmadan serozaya (viseral periton) invaze tümör olarak tanımlanmaktadır.



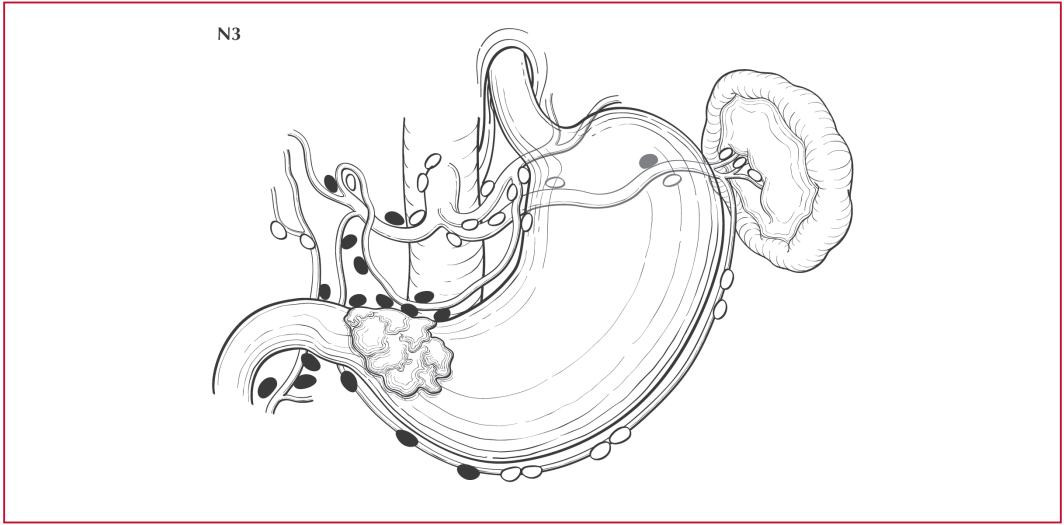
ŞEKİL 11.7. (A ve B) T4a çevre yapılara invaze olmadan serozaya (viseral periton) invaze tümör olarak tanımlanmaktadır. T4b radial olarak çevre yapılara (Burada pankreasa) invaze tümör olarak tanımlanmaktadır.



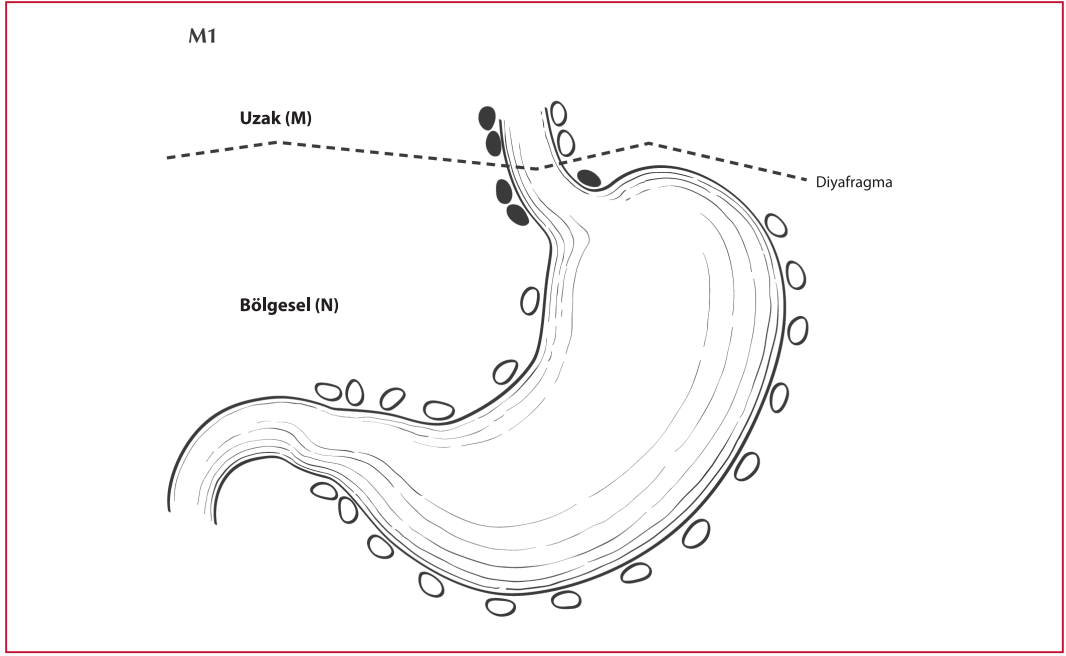
ŞEKİL 11.8. N1, 1-2 lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 11.9. N2 3-6 lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 11.10. N3 7 veya daha fazla lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır. N3a 7-15 lenf nodunda metastaz var N3b 16 ve daha fazla lenf nodunda metastaz olarak tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 11.11. *Diyaframa üstündeki lenf nodu tutulumu uzak metastazt veya M1 olarak kabul edilmektedir.*

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

| | |
|-----------------------|---|
| Evreleme için gerekli | Yok |
| Klinik olarak önemli | Tümörün yerleşimi Serum karsinoembriyonik antijen Serum CA 19-9 |

Kanser Tedavisi ve Araştırmaları
Seri Editörü: Steven T. Rosen

Vincenzo Zappia • Salvatore Panico
Gian Luigi Russo • Alfredo Budillon
Fulvio Della Ragione *Editörler*

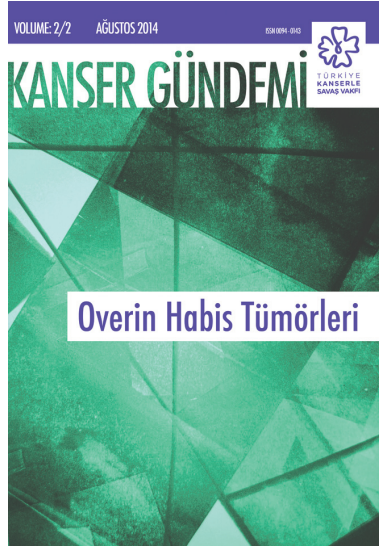
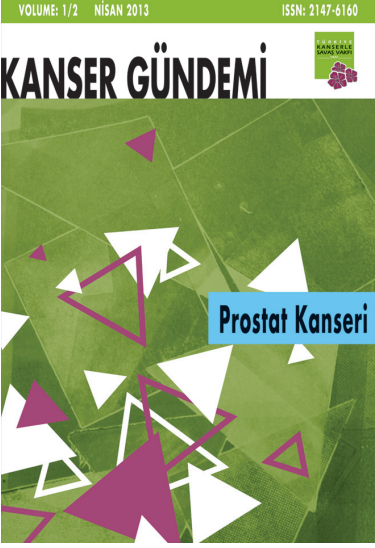
Nütrisyon ve Kanser Tedavisindeki Gelişmeler

Çeviri Editörleri
Prof. Dr. Mert Başaran
Prof. Dr. Gül Başaran



nobel
tıp kitabevleri

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI