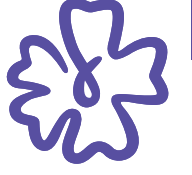


VOLUME: 10/1

OCAK 2022

ISSN 2147-6160



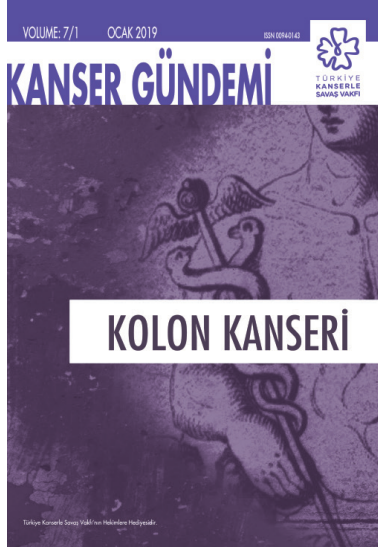
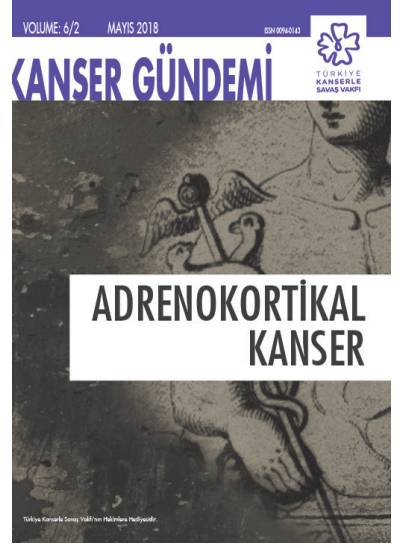
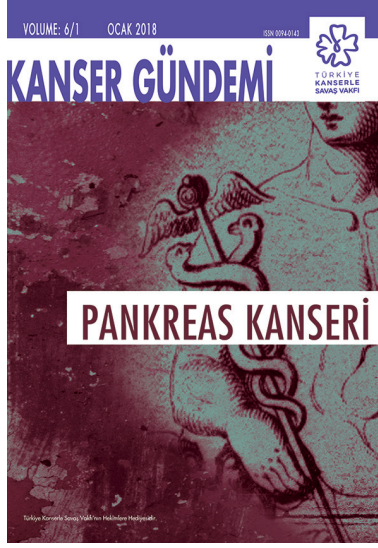
TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

MİDE KANSERİ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com



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



KANSER GÜNDEMİ
Volume 10/1, Ocak 2022

MİDE KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınar

•

Basım Tarihi

Mart 2022

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

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

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı
Nisbетиye 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
www.facebook.com/TurkiyeKansерleSavasVakfi



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. Sinan Ersin

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Ash Ece Solmaz

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Dr. Gürşah Kats-Uğurlu

Groningen Üniversitesi, RUG, Patoloji ve Medikal Biyoloji Bölümü

Dr. Başak Doğanavşargil Yakut

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Nevra Elmas

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Ülkem Yararbaş

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Fatih Aslan

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü

Dr. A. Murat Buyruk

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Özgür Fırat

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Şafak Öztürk

İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Cem Kaan Parsak

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Serdar Gümüş

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Dr. Tufan Gümüş

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Sinan Ersin

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Afag Aghayeva

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Taylan Özgür Sezer

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Orhan Üreyen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Eren Ersoy

Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Burcu Çakar

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi

Dr. Süleyman Alıcı

Özel Acıbadem Altunizade Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Serdar Özkök

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Fatma Sert

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Derya Hopancı Bıçaklı

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tülay Aktaş Onkoloji Merkezi

Türkiye Kansere 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

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul

IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Değerli Meslekdaşlar;

Kanser Gündemi, yeniden yayın hayatının 10. yılına girdi. Bu yılın ilk sayısını, en son yedi yıl önce gözden geçirdiğimiz “mide kanseri” konusuna ayırdık. Bilginin süratle çoğaldığı ve görüşlerin kısa sürede evrildiği bu çağda, web sayfamızda yer alan Mart 2015 tarihli bir önceki aynı temalı sayıya bakarsanız, bu değişimi kolaylıkla fark edebilirsiniz.

Sayının editörlüğünü kabul eden sayın Prof. Dr. Sinan Ersin, kısa sayılabilecek bir sürede, konuya fevkalade hâkim, çok değerli yazar/bilim insanı ekibini oluşturarak, bu sayıyı derledi ve siz okurlarımıza sundu. Kendisine ve tüm yazarlara, emekleri ve derleyip aktardıkları bilgi ve deneyimler için teşekkür borçluyuz. Konuyla ilgilenen hekimlerimize yararlı olmasını diliyoruz ve umuyoruz.

Basılı sayıları meslektaşlarımıza yeterli etkinlikte ulaştıramadığımızı teslim ederek, Kanser Gündemi’nin tüm sayılarına, vakfımızın <https://www.kanservakfi.com> web sayfasından ulaşabileceğinizi hatırlatmak isteriz.

Önümüzdeki sayıyı, yine güncellenmesi gereken bir konu olarak, “prostat kanseri” ne ayırıyoruz.

Bu vesileyle, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı’na emeği geçmiş, yolumuzu aydınlatan, rahmetli Metin Aran, Ali Haydar Taşpınar, Nijat Bilge, Reha Uzel, Kadri Kahraman, Mehmet Sakaoğlu hocalarımızı ve Onkoloji’ye ömrünü vermiş, bizleri yetiştirmiş tüm hocalarımızı da rahmetle anıyoruz.

Mayıs 2022 sayımızda buluşmak üzere.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZ

20. yüzyılın son çeyreğinden itibaren mide kanserinin tanısı ve tedavisiyle ilgili çok önemli gelişmeler yaşanmıştır. Ancak hastalığın yüksek insidansı bir yana, kanserden ölüm sebepleri arasında hala üst sıralarda yer alması nedeniyle, insan sağlığı açısından ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Konuyla ilgili pek çok yazılı kaynak olmasına rağmen, hızla değişen bilgileri ve ortaya çıkan yeni protokolleri takip etmek, biz hekimler için kolay değildir. Hastalığın karmaşık yapısı, multidisipliner tanı ve tedavi süreçlerine duyulan ihtiyaç, konuyla ilgilenen tüm uzmanlık alanlarını derinden etkilemektedir.

İnanıyorum ki bu eser, genetik, patoloji, tanısal görüntüleme, modern tedavi, beslenme ve takip açısından olduğu kadar, asistanlık ve uzmanlık eğitiminde de tüm yönleriyle okuyucusuna ılık tutacak ve beklentilerimize şimdilik cevap verecektir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'na bu hizmetinden dolayı şükranlarımı sunarken, eserin zamanında hazırlanması için çok kısa sürede yazılarını tamamlayan ve bilimsel anlamda katkılarını ortaya koyan tüm yazarlara da sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Prof. Dr. Sinan Ersin

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

İÇİNDEKİLER

MİDE KANSERİNDE GENETİK	9
Öğr. Gör. Aslı Ece Solmaz <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİ PATOLOJİSİ VE YENİ SINIFLAMALAR	14
Dr. Gürşah Kats-Uğurlu ⁽¹⁾ , Dr. Başak Doğanavşargil Yakut ⁽²⁾ <i>(1) Groningen Üniversitesi, RUG, Patoloji ve Medikal Biyoloji Bölümü</i> <i>(2) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİNİN EVRELEMESİNDE VE İZLEMİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	27
Prof. Dr. Nevra Elmas <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİNİN EVRELEME VE TAKİBİNDE F18-FDG PET-BT	34
Prof. Dr. Ülkem Yazarbaş <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
ERKEN EVRE MİDE KANSERİ VE İLERİ ENDOSKOPI	40
Prof. Dr. Fatih Aslan ⁽¹⁾ , Uzm. Dr. A. Murat Buyruk ⁽²⁾ <i>(1) Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü</i> <i>(2) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı</i>	
ÖZOFAGOGASTRİK BİLEŞKE TÜMÖRLERİ	49
Prof. Dr. Özgür Fırat ⁽¹⁾ , Dr. ÖÜ. Şafak Öztürk ⁽²⁾ <i>(1) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i> <i>(2) İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİNDE LENF DİSSEKSİYONU TEKNİKLERİ VE ÖNEMİ	56
Prof. Dr. Cem Kaan Parsak ⁽¹⁾ , Op. Dr. Serdar Gümüş ⁽²⁾ <i>(1) Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i> <i>(2) Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği</i>	
MİDE KANSERİNDE LAPAROSKOPİK CERRAHİ	65
Op. Dr. Tufan Gümüş, Prof. Dr. Sinan Ersin <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİNDE ROBOTİK CERRAHİ	74
Doç. Dr. Afag Aghayeva, Prof. Dr. Bilgi Baca <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE SICAK KEMOTERAPİ	83
Dr. Taylan Özgür Sezer <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE ÖĞRENME EĞRİSİ	90
Prof. Dr. Enver İlhan ^(1,2) , Doç. Dr. Orhan Üreyen ⁽²⁾ <i>(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i> <i>(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE ERAS PROTOKOLLERİ	94
Prof. Dr. Eren Ersoy <i>Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	

MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ	102
Doç. Dr. Burcu Çakar <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi</i>	
MİDE KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİLER VE GÜNCEL ALGORİTMALAR	108
Prof. Dr. Süleyman Alıcı <i>Özel Acıbadem Altunizade Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği</i>	
MİDE KANSERİNDE RADYOTERAPİNİN YERİ	114
Prof. Dr. Serdar Özkök, Doç. Dr. Fatma Sert <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
MİDE REZEKSİYONU SONRASI ERKEN VE GEÇ DÖNEMDE NÜTRİSYON	128
Doç. Dr. Derya Hopancı Bıçaklı <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tülay Aktaş Onkoloji Merkezi</i>	
YAZIM KURALLARI	136



MİDE KANSERİNDE GENETİK

Dr. Aslı Ece Solmaz

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Özet:

Mide kanseri, dünyada görülen en sık beşinci kanserdir. Mide kanseri vakalarının %1-3'ü herediter kansere yatkınlık sendromları ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromlar; herediter diffüz gastrik kanser sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis, familial adenomatöz polipozis, gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromudur. İlgili sendromlarda mide kanseri riski %1 ile %70 arasında değişmektedir. Mide kanseri hastalarının herediter kansere yatkınlık sendromuna bağlı olup olmadığının belirlenmesi hastanın takibi ve koruyucu önlemlerin alınması açısından oldukça önemlidir.

Abstract:

Gastric cancer is the fifth most common cancer in the world. Between 1% and 3% of gastric cancer cases are associated with hereditary cancer susceptibility syndromes. These are; hereditary diffuse gastric cancer syndrome, Li-Fraumeni syndrome, Lynch syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis, familial adenomatous polyposis, gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach. The risk of gastric cancer in related syndromes varies between 1% and 70%. Determining whether gastric cancer patients are due to hereditary cancer susceptibility syndrome is very important in terms of patient follow-up and taking prophylactic measures.

Giriş

Mide kanseri, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında bir milyondan fazla yeni tanı ile en sık beşinci kanser durumundadır⁽¹⁾. Oldukça agresif bir kanser türü olup ileri evre tümörlerde ortalama sağkalım 1 yıldan azdır⁽²⁾. Mide kanseri gibi mortalitesi yüksek kanserlerde genetik yatkınlıkların belirlenmesi, uygun tarama ve koruyucu önlemlerin alınması, hastalar ve aileleri için oldukça önemlidir. Mide kanseri vakalarının ancak %10'u ailesel özellik göstermekle birlikte, sadece %1-3'ü herediter kansere yatkınlık sendromları ile ilişkilendirilebilmiştir⁽³⁾. Bu sendromlar arasında herediter diffüz gastrik kanser sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis, familial adenomatöz polipozis, gast-

rik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromu sayılabilir⁽⁴⁾ (**Tablo 1**). Ayrıca DNA çift zincir kırıklarının tamirinde kullanılan homolog rekombinasyon yolağında görev alan kansere yatkınlık genlerinde (ör. BRCA1/2) mutasyon saptanan olgularda da artmış mide kanseri riski bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Herediter Diffüz Gastrik Kanser Sendromu

Herediter diffüz gastrik kanser sendromu (HDGK), otozomal dominant kalıtmı, taşlı yüzük hücreli mide kanseri ile karakterize bir kalıtsal kanser sendromudur. İlk kez 1998 yılında Yeni Zelanda'da bir ailede tariflenen sendromdan E-cadherin proteinini kodlayan *CDH1* genindeki germline mutasyonlar sorumludur⁽⁶⁾. HDGK tahmini görülme sıklığı 5-10/100.000'dir⁽⁷⁾. Blair ve

ark. tarafından 2020 yılında güncellenmiş HDGK için genetik test kriterleri (Tablo 2)'de özetlenmiştir.

Tablo 1 Mide kanseri ile ilişkili herediter kansere yatkınlık sendromları

Herediter kansere yatkınlık sendromu	İlişkili gen	Mide kanseri riski	İlişkili kanserler
Herediter diffüz gastrik kanser sendromu	CDH1	%56-70	Lobüler meme kanseri
Peutz-Jeghers sendromu	STK11	%29	GIS, pankreas, meme
Juvenil polipozis	SMAD4	%21	GIS
Lynch sendromu	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	%1-9	GIS, over, endometrium, diğer
Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromu	APC	%12-20	Bilinmiyor
Familiyal adenomatöz polipozis	APC	%1	GIS, tiroid
Li-Fraumeni sendromu	TP53	%1-4	Meme, adreno kortikal karsinom, beyin, diğer

Tablo 2 Herediter diffüz gastrik kanser sendromu test kriterleri

Aile kriterleri
≥2 mide kanseri (en az biri diffüz gastrik kanser)
≥1 diffüz mide kanseri ve ≥1 lobüler meme kanseri (en az biri <70 yaş)
≥2 lobüler meme kanseri (<50 yaş)
Bireysel kriterler
<50 yaş diffüz mide kanseri
Māori etnik kökenli diffüz mide kanseri
Kendisinde ya da 1. derece akrabasında yanık dudak/damak ve diffüz mide kanseri
Diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanseri (en az biri <70 yaş)
<70 yaş bilateral lobüler meme kanseri

Test kriterlerini sağlayan olgulara öncelikli olarak *CDH1* geni dizi analizi ve delesyon/duplikasyon analizi önerilmelidir. Ancak bu olguların sadece %30-50'sinde patojenik bir varyant saptanabilmektedir⁽⁸⁾. Son yıllarda *CTNNA1* geninde saptanan germline patojenik varyantların da HDGK kliniğinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir⁽⁹⁾. Ayrıca PALB2 gibi meme kanserine yatkınlıktan sorumlu DNA tamir geninin de *CDH1* mutasyonu saptanmayan ailelerde saptandığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu sebeple *CDH1* geninde mutasyon saptanmayan hastalarda olası diğer genleri de içeren kansere yatkınlık gen panel analizi önerilmektedir.

Hansford ve ark.'nın çalışmasına göre *CDH1* mutasyonu taşıyanlarda, 80 yaşa kadar hesaplanan kümülatif mide kanseri riski kadınlarda %56 ve erkeklerde %70 olarak saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda lobüler meme kanseri görülme oranı da %42'dir⁽¹¹⁾. Genç yaş mide kanseri ile ilişkili bu sendrom için ortalama tanı yaşı 37 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bu yüksek risk sebebiyle NCCN kılavuzu *CDH1* geninde patojenik mutasyonu olan ki-

şilere 18-40 yaş arasında profilaktik total gastrektomi önermektedir. Profilaktik cerrahi için yaş kararında aile öyküsü oldukça önemli bir parametre olup, her olguya özel genetik danışmanlık verilmelidir. Eğer hasta profilaktik cerrahiyi tercih etmiyorsa 6-12 ayda bir çoklu biyopsi eşliğinde endoskopi ile takibi önerilir. Fakat öncül lezyonları saptama başarısı tartışmalıdır⁽¹²⁾. Lobüler meme kanseri açısından da 30 yaşında başlayan yıllık mamografi/MRG taraması ve aile öyküsü ile birlikte değerlendirilerek gerekirse profilaktik meme cerrahisi önerilmelidir⁽¹³⁾.

Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), *STK11* genindeki mutasyonların sebep olduğu otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur⁽¹⁴⁾. PJS, mukokutanöz pigmentasyon ve hamartimatöz gastrointestinal sistem (GIS) polipleri ve kansere yatkınlık ile karakterize bir hastalıktır. Polipler en sık ince bağırsaklar olmak üzere mide, kolon, safra kesesi ve hatta mesane gibi GIS dışı organlarda görülebilir. Bu durum hastaların anemi, kanama ve obstrüksiyon bulgularıyla başvurmasına sebep olabilmektedir⁽¹⁵⁾. Mukokutanöz pigmentasyon özellikle ağızda, burun deliklerinde, göz çevresinde, perianal bölgede, ağız mukozasında ve parmaklarda görülür ve yaş ilerledikçe soluklaşma eğilimindedir⁽¹⁶⁾. Tanı kriterleri;

- 1- İki ya da daha fazla histolojik olarak ispatlanmış PJS polip varlığı,
- 2- PJS aile öyküsü olan kişide herhangi bir sayıda PJS polip ya da mukokutanöz lezyon olması,
- 3- Mukokutanöz lezyon olan kişide herhangi bir sayıda PJS polip olmasıdır⁽¹⁷⁾.

Kriterlerden herhangi birini sağlayan kişilere *STK11* için genetik test önerilmelidir.

PJS, çok sayıda malignite ile ilişkilidir. En yüksek risk meme kanserinde olup %54'e varan oranlar bildirilmektedir. Hayat boyu GIS kanser riskleri ise kolon kanseri %39, mide kanseri %29 ve ince barsak %13 olarak sıralanmaktadır. Ayrıca pankreas, over, endometrium ve akciğer kanseri riski de artmıştır⁽¹²⁾. Hastalara 8-10 yaşlarından itibaren başlamak üzere 2-3 yılda bir endoskopi ve kolonoskopi ile polipektomi önerilmektedir. Diğer kanserler açısından da ilgili kılavuzlara göre takipleri yapılmalıdır.

Juvenil Polipozis Sendromu

Juvenil polipozis sendromu (JPS), *SMAD4* ve *BMPRIA* genlerinin sebep olduğu çok sayıda hamartimatöz poliplerle karakterize otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur⁽¹⁸⁾. Hastalık tanısı için, kolon ve

rektumda ≥ 5 juvenil polip ya da GİS boyunca multipl juvenil polip ya da aile öyküsü ile birlikte juvenil polip olması gereklidir⁽¹⁹⁾. Tanı kriterlerini karşılayan hastaların %40-60'ında *SMAD4* ve *BMPRI1A* genlerinde mutasyon saptanabilmektedir. JPS hastalarında kolon kanseri riski %50'ye ve mide kanseri riski %21'e varmaktadır. Mide polipleri ve kanser riski özellikle *SMAD4* mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir⁽²⁰⁾. Hastalara 12-15 yaştan itibaren başlamak üzere 1-3 yılda bir endoskopi ve kolonoskopi eşliğinde polipektomi ile tarama önerilmektedir. Ayrıca *SMAD4* mutasyonu olanlarda herediter telenjektazi açısından da tarama planlanmalıdır⁽²¹⁾.

Lynch Sendromu

Lynch sendromu (LS), namıdiğer “herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu” en sık görülen herediter kolorektal kanser sendromudur. Hastalık bir DNA tamir mekanizması olan yanlış eşleşme tamiri (mismatch repair-MMR) genlerindeki germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkar⁽²²⁾. HNPCK, kolon, endometrium, over, mide, ince barsak, mesane, meme ve beyin kanserleri için artmış kanser riskine sebep olmaktadır. Genetik test için güncel tanı kriterleri (Tablo 3)'de özetlenmiştir⁽²³⁾.

Tablo 3 Lynch sendromu için genetik test kriterleri

Ailede bilinen MMR genlerinde mutasyon varlığı
Patolojik olarak MMR kaybı saptanmış tümör varlığı
Kolorektal ya da endometrium kanseri tanımlı kişi
• Tanı <50 yaş
• Senkron/metasekron LS ilişkili kanser
• 1 akrabada <50 yaş LS ilişkili kanser
• ≥ 2 akrabada LS ilişkili kanser
Aile öyküsü
• 1 akrabada <50 yaş kolorektal ya da endometrium kanseri
• 1 akrabada kolorektal ya da endometrium kanseri ve senkron/metasekron LS ilişkili kanser
• ≥ 2 akrabada LS ilişkili kanser (1'i <50 yaş)
• ≥ 3 akrabada LS ilişkili kanser

LS'da *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ve *EPCAM* genlerinin dizi analizi ve delesyon/duplikasyon analizi içeren genetik test planlanmalıdır. En sık mutasyon *MLH1* ve *MSH2* genlerinde saptanmaktadır ve hastalığın yaklaşık %80'inden sorumludur. LS ile ilişkili mide kanseri riski en çok *MLH1* geninde (%5-7) ve ikinci olarak *MSH2* (%0.2-9) genlerinde bildirilmiş olup, ortalama tanı yaşı 52'dir⁽²³⁾. Mide kanseri riski için belirli bir tarama programı önerisi olmamakla birlikte ailede mide kanseri varlığı, erkek cinsiyet, ileri yaş ve Asya kökenli olmak gibi ek risk faktörleri olanlarda 40 yaştan başlayarak 3-5 yılda bir endoskopik biyopsi ile H. Pylori, otoimmün gastrit ve intestinal metaplazi tara-

ması önerilmektedir⁽²⁴⁾. LS ilişkili diğer kanserler için de kılavuzlara uygun tarama programı planlanmalıdır.

Familiyal Adenomatöz Polipozis

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP), yüzlerce kolorektal polip ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur⁽²⁵⁾. Polipler genelde ikinci dekada görülmeye başlar ve 35 yaşında hastaların %95'inde saptanmış olur. Tedavi edilmeyen hastalarda 40 yaş civarı kolorektal kanser gelişir⁽²⁶⁾. FAP sendromunda kolorektal kanser dışında; mide, ince barsak, tiroid, santral sinir sistemi, pankreas kanseri ile hepatoblastom ve desmoid tümör de görülebilmektedir. Polip sayısı 100'ün üstünde olanlar klasik FAP, 10 ile 100 arasında olanlar ise atenüe FAP olarak adlandırılmaktadır.

Hastalıktan *APC* genindeki mutasyonlar sorumludur ve tanı kriterlerini sağlayan hastalarda dizi analizi ve delesyon/duplikasyon analizi önerilmelidir. FAP hastalarında profilaktik kolektomi kanser gelişimini önlemek için oldukça önemlidir ve genç yaşta önerilmektedir. Mide ve duodenum kanseri riski açısından ise 20-25 yaşından başlayarak endoskopik değerlendirme yapılması, polip yoksa 3-5 yılda bir, varsa sayısı ve histolojisine göre daha sık aralıklara tekrarlanması tavsiye edilmektedir⁽²³⁾. FAP ilişkili ek maligniteler açısından da kılavuzlara uygun tarama önerilmelidir.

Gastrik Adenokarsinom ve

Midenin Proksimal Polipozisi Sendromu

Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromu (GAPPS), FAP sendromunun nadir bir varyantı olup ilk kez 2012'de tanımlanmıştır⁽²⁷⁾. GAPPS, çok sayıda fundik gland polibi varlığı ve H. pilori olmadan intestinal tip mide kanseri gelişmesi ile karakterize bir sendromdur⁽²⁸⁾. İlk tanımlandığında genetiği bilinmeyen hastalık sonrasında *APC* geninin promoter bölgesindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir⁽²⁹⁾. GAPPS ile ilişkili yayınlanan hasta sayısı az olduğu için, mide kanseri riski tam olarak hesaplanamamış olsa da veriler %12-20 aralığında olabileceğini düşündürmektedir⁽³⁰⁾. Bu sebeple hastalara profilaktik gastrektomi önerilmektedir⁽²⁸⁾.

Li-Fraumeni Sendromu

Li-Fraumeni sendromu (LFS), bir tümör süpresör gen olan *TP53* genindeki mutasyonlara bağlı gelişen nadir bir kansere yatkınlık sendromudur. LFS hemen hemen tüm organ ve dokuların kanser riskini arttırmakla birlikte en sık sarkom, meme kanseri, adreno-kortikal karsinom, beyin tümörü ve lösemiyle ilişkilidir⁽³¹⁾. Hayat boyu kanser riski kadınlarda %90, erkeklerde ise %70'in üzerindedir. Masciari ve ark.'nın çalışmasında

LFS ailelerinde mide kanseri görülme oranı %22.6 ve ortalama tanı yaşı 36 olarak bildirilmiştir⁽³²⁾. Bu sebeple 25 yaş ya da ailedeki en genç mide kanseri tanı yaşından 5 yıl önce başlayarak 2-5 yılda bir endoskopi ile tarama önerilmektedir⁽¹³⁾. LFS ilişkili diğer kanserler için de tarama programı planlanmalıdır.

Genetik Test Planlaması

Son yıllarda yeni nesil dizi analizinin güncel hayatımıza girmesi ve daha ulaşılabilir olması sebebiyle genetik test seçimleri de yön değiştirmektedir. Eskiden klinik ile ilişkili gen ve genleri tek tek dizi analizi ile değerlendirirken artık çok sayıda kansere yatkınlık genini içeren gen panellerinin kullanımı tercih edilmek-

tedir. Bu sayede daha kısa süre içinde mide kanseri ile ilişkili tüm sendromların genleri ve ilgili mutasyonlar ortaya konabilmektedir.

Mide kanseri hastalarının bir herediter kanser sendromuna bağlı olup olmadığının belirlenmesi hem hastanın takibi, hem olası profilaktik cerrahi önerisi, hem de diğer kanser risklerinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Uygun koruyucu yaklaşımlar ile morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkün olacaktır. Ayrıca ailedeki diğer risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve bu bilgi ışığında aile planlaması yapılması da toplum sağlığı için yararlı çalışmalardır.

KAYNAKLAR

- (1) WHO. *Cancer Today*. Int Agency Res. 2020; 418: 1-2. Accessed January 6, 2022. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group.
- (2) Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (11). doi: 10.3390/ijms21114012.
- (3) Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e60-e70. doi: 10.1016/S1470-2045 (14)71016-2.
- (4) Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, Schrader KA, Oliveira C, Karam R. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4 (July): 55-55. doi: 10.21037/tgh.2019.07.02.
- (5) Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. *Am J Hum Genet*. 2001; 68 (3): 700-710. doi: 10.1086/318787.
- (6) Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998; 392 (6674): 402-405. doi: 10.1038/32918.
- (7) Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Europe PMC Funders Group Hereditary Diffuse Gastric Cancer : Updated Clinical Practice Guidelines. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (8): 1-32. doi: 10.1016/S1470-2045 (20)30219-9. Hereditary.
- (8) Hereditary Diffuse Gastric Cancer - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. Accessed January 11, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>.
- (9) Majewski IJ, Kluijt I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol*. 2013; 229 (4): 621-629. doi: 10.1002/PATH.4152.
- (10) Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3 (7): 489. doi: 10.1016/S2468-1253 (18)30079-7.
- (11) Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. *JAMA Oncol*. 2015; 1 (1): 23. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
- (12) McMillian N, Pluchino L, MSA A, et al. NCCN Guidelines Version 3. 2021 Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Published online 2021. Accessed January 11, 2022. <https://www.nccn.org/home/member->.
- (13) Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic. Published online 2022.
- (14) Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peu-

- tz-Jeghers syndrome. Nature. 1998; 391 (6663): 184-187. doi: 10. 1038/34432.*
- (15) Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021; 10 (3): 1-18. doi: 10. 3390/JCM10030473.
 - (16) Tomlinson IPM, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34 (12): 1007. doi: 10. 1136/JMG. 34. 12. 1007.
 - (17) Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010; 59 (7): 975-986. doi: 10. 1136/GUT. 2009. 198499.
 - (18) Gryfe R. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22 (4): 198. doi: 10. 1055/S-0029-1242459.
 - (19) Cohen S, Hyer W, Mas E, et al. Management of juvenile polyposis syndrome in children and adolescents: A position paper from the espghan polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68 (3): 453-462. doi: 10. 1097/MPG. 0000000000002246.
 - (20) Aytac E, Sulu B, Heald B, et al. Genotype-defined cancer risk in juvenile polyposis syndrome. *Br J Surg.* 2015; 102 (1): 114-118. doi: 10. 1002/BJS. 9693.
 - (21) O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55 (8): 886-892. doi: 10. 1097/DCR. 0B013E31825AAD32.
 - (22) Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G: A Century Later. *JAMA.* 2005; 294 (17): 2195-2202. doi: 10. 1001/JAMA. 294. 17. 2195.
 - (23) Gupta S, Weiss JM, Burke CA, et al. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Colorectal. Published online 2021. Accessed January 14, 2022. <https://www.nccn.org/home/>.
 - (24) Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013; 62 (6): 812-823. doi: 10. 1136/GUTJNL-2012-304356.
 - (25) Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101 (2): 385-398. doi: 10. 1111/J. 1572-0241. 2006. 00375. X.
 - (26) Dinarvand P, Davaro EP, Doan J V., et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143 (11): 1382-1398. doi: 10. 5858/ARPA. 2018-0570-RA.
 - (27) Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012; 61 (5): 774-779. doi: 10. 1136/GUTJNL-2011-300348.
 - (28) Tachei I, Repak R, Podhola M, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) – A Helicobacter-opposite point. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021; 50-51: 101728. doi: 10. 1016/J. BPG. 2021. 101728.
 - (29) Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet.* 2016; 98 (5): 830-842. doi: 10. 1016/J. AJHG. 2016. 03. 001/ATTACHMENT/6ABC5F5B-7994-4A57-813A-C88B9E-9F25CF/MMC1. PDF.
 - (30) Hrabincova SE. GAPPS-Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach Syndrome in 8 Families Tested at Masaryk Memorial Cancer Institute-Prevention and Prophylactic Gastrectomies GAPPS-syndrom adenokarcinomu žaludku a mnohočetné polypózy žaludku v 8 rodinách testovaných v Masarykově onkologickém ústavu-prevence vč. profylaktické gastrektomie. *Klin Onkol.* 2019; 32 (2): 2-109. doi: 10. 14735/amko2019S109.
 - (31) Mai PL, Malkin D, Garber JE, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet.* 2012; 205 (10): 479. doi: 10. 1016/J. CANCERGEN. 2012. 06. 008.
 - (32) Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. Published online 2011. doi: 10. 1097/GIM. 0b013e31821628b6.



MİDE KANSERİ PATOLOJİSİ VE YENİ SINIFLAMALAR

Dr. Gürşah Kats-Uğurlu⁽¹⁾, Dr. Başak Doğanavşargil Yakut⁽²⁾

(1) Groningen Üniversitesi, RUG, Patoloji ve Medikal Biyoloji Bölümü

(2) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Midenin adenokarsinomları morfolojik heterojenite gösterir. En yaygın kullanılan Laurén sınıflaması tümörleri “intestinal ve diffüz” olarak iki tipe ayırır. “Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması” ise tübüler, papiller, zayıf koheziv, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, mikst, medüller karsinom gibi alt tipler ve nadir varyantlar tanımlamaktadır.

İnsan genom projesi ve gelişen sekanslama teknikleri sonucu oluşturulan moleküler sınıflamalardan “The Cancer Genome Atlas Research Network”, mide adenokarsinomlarını EBV-pozitif, mikrosatellit-instabil, genomik stabil ve kromozomal-instabil olmak üzere dört gruba ayırır. “Asian Cancer Research Group” sınıflamasında ise mikrosatellit-instabil ve mikrosatellit-stabil (TP53 aktivitesi ve epitelyal-mezenkimal transizyonla beraber değerlendirilir) grupları vardır.

Bu derlemede mide adenokarsinomunun etiopatogenezi, moleküler ve histolojik sınıflamalarıyla prognostik ve prediktif özelliklerine değinilecektir.

Abstract:

Gastric adenocarcinomas show morphological heterogeneity. The commonly used Laurén classification divides adenocarcinomas into intestinal- and diffuse types whereas The World Health Organization classification defines tubular-, papillary-, poorly cohesive-, signet ring cell-, mucinous-, mixed- and medullary carcinoma subtypes and rare variants.

With the advance of human genome project and the developing sequencing techniques “The Cancer Genome Atlas Research Network” classifies gastric adenocarcinomas molecularly as EBV-positive, microsatellite-unstable, genomic stable and chromosomally unstable. “Asian Cancer Research Group” classifies them into microsatellite-unstable and microsatellite-stable (including TP53 activity and epithelial-mesenchymal transition).

This review focuses on the etiopathogenesis of gastric adenocarcinoma with its molecular- and histological classifications and prognostic and predictive factors.

Giriş

Mide kanseri, dünya genelinde hastaların yarıya yakınının lokal ilerlemiş hastalık aşamasında tanı aldığı önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kanserlerdendir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer, kolorektal bölge ve karaciğerden sonra 4. sırada yer alır⁽¹⁾. Erkekler www.kanservakfi.com

lerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür. Birçok Güney ve Orta Asya ülkesinde erkeklerde en sık görülen tümör tipidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de de erkekler arasında en sık görülen 5. kanserdir⁽²⁾. İnsidansı Orta ve Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika’da yüksek; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Afrika’nın bazı bölgelerinde düşüktür⁽¹⁾.

Mide tümörlerinin %90'i maligndir. "Mide kanseri (Malign epitelyal tümör)" başlığı altında nöroendokrin karsinomlar, skuamöz-adenoskuamöz hücreli karsinomlar, andiferansiye karsinomlar da yer almakla birlikte, adenokarsinomlar mide malignitelerinin %95'ini oluşturur ve mide kanseri denildiğinde hemen daima adenokarsinomlar anlaşılır⁽³⁾. Dünya Sağlık Örgütü 2019 mide kanseri sınıflaması (Tablo 1)'de verilmiştir.

Bu bölümde mide adenokarsinomlarının genel patogenetik ve histolojik özellikleri ile günümüze kadar kullanılan ve yeni önerilen sınıflamalar üzerinde durulacaktır.

Mide Adenokarsinomu ve Mide Kanserİ Sınıflamalarına Genel Bakış

Adenokarsinom en geniş tanımlamayla gastrik mukozanın glandüler farklılaşma gösteren malign epitelyal tümördür. Ancak mide adenokarsinomları da kendi içinde çeşitli histolojik alt gruplara ayrılmaktadır ve çoğu mide tümörü birden fazla histolojik tipi bir arada göstermektedir. Mide kanseri ile ilgili en eski ve epidemiyolojik olarak aslında halen en güçlü sınıflamalardan biri, 1965'te Laurén tarafından yapılmış olandır⁽⁴⁾. Bu sınıflamada gastrik adenokarsinomlar temel olarak neoplastik glandüler yapıların seçilebildiği "intestinal tip adenokarsinom" ve hücrelerin tek tek infiltrasyon gösterdiği "diffüz tip adenokarsinom" olmak üzere iki ana histolojik tipe ayrılmaktadır. Ancak adenokarsinomların %16'sı "Laurén'e göre sınıflanamayan" farklı bir fenotip veya karma (mikst) özellikler gösterir. Sınıflanamayan tümör oranının yüksekliği Laurén sınıflamasını kısmen yetersiz kılmaktadır⁽⁵⁾. Sınıflandırılabilmiş ileri evre olgularla sağkalım ve kemoterapiye yanıtla ilişkili bulunmuştur⁽⁶⁾.

Gastrik karsinomların belirli bir fenotip içinde dahi tümör içi ve tümörler arası belirgin heterojenite gösteriyor olması, zaman içinde farklı sınıflama önerileri geliştirilmesinin temel sebebidir. Sınıflamalara temel teşkil eden histolojik özellikler arasında tümörün glandüler paterne sahip olup olmaması, müsin içerip içermemesi, bu müsinin hücre içi veya hücre dışında olması, hücre kökeni, eşlik eden stromanın özellikleri, tümörün itici veya infiltratif büyüme paterni gibi özellikler yer almaktadır. En sık kullanılan sınıflamalar Japon Gastrik Kanser Birliği (JGCA)⁽⁷⁾, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)⁽⁸⁾, Nakamura⁽⁹⁾ ile Laurén'e ait sınıflamalardır⁽⁴⁾ (Tablo 2). Ayrıca Ming⁽¹⁰⁾, Mulligan⁽¹¹⁾, Goseki⁽¹²⁾ ve Carneiro⁽¹³⁾ tarafından önerilen ve yukarıdaki özellikleri dikkate alarak oluşturulmuş sınıflamalar da mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ise daha çok morfolojik özellikleri öncelemektedir (Tablo 1).

Laurén ve DSÖ başta olmak üzere, sınıflamaları birbirlerine çevirebilmek kısmen mümkündür. Genel olarak tübüler ve papiller karsinomların "intestinal tip" kansere karşılık geldiği söylenebilir. Ancak özellikle karma özelliklere sahip tümörlerde tümörün içerdiği histolojik alt tiplerin dökümünün verilmesini (bir çeşit patern analizi yapılmasını) öneren bir yaklaşım da mevcuttur. (Tablo 2).

Tablo 1: 2019-Dünya Sağlık Örgütü Mide Kanserİ Sınıflaması (Malign Epitelyal Tümörler)*

ICD-0	Tümör Tipi
8140/3	Adenokarsinom, BBT
8211/3	Tübüler adenokarsinom
8214/3	Parietal hücreli karsinom
8255/3	Karma alt tipler içeren adenokarsinom
8260/3	Papiller adenokarsinom, BBT
8265/3	Mikropapiller karsinom
8430/3	Mukoepidermoid karsinom
8480/3	Müsinöz adenokarsinom
8490/3	Taşı yüzük hücreli karsinom
8512/3	Lenfoid stromalı medüller karsinom
8576/3	Hepatoid adenokarsinom
	Paneth hücreli karsinom**
8070/3	Skuamöz hücreli karsinom
8560/3	Adenoskuamöz karsinom
8020/3	Andiferansiye karsinom
8014/3	Rabdoit fenotipli büyük hücreli karsinom
8022/3	Pleomorfik karsinom
8033/3	Sarkomatoid karsinom
8035/3	Osteoklast-benzeri dev hücreler içeren karsinom
8976/1	Gastroblastom
8240/3	Nöroendokrin tümör, BBT
8240/3	Nöroendokrin tümör, derece 1
8249/3	Nöroendokrin tümör, derece 2
8249/3	Nöroendokrin tümör, derece 3
8153/3	Gastrinoma BBT
8156/3	Somatostatinoma BBT
8241/3	Enterokromaffin hücreli karsinoid
8242/3	ECL-hücreli karsinoid, malign
8246/3	Nöroendokrin karsinom, BBT
8013/3	Büyük hücreli NEK
8041/3	Küçük hücreli NEK
8154/3	Mikst nöroendokrin nonnöroendokrin neoplazm (MiNEN)

Açıklamalar:

*2019-WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed.'den alınmıştır⁽⁸⁾.

** Paneth hücreli karsinom için ayrı bir ICD-0 kodu belirlenmemiştir. Enteroblastik diferansiyasyonlu karsinom ve Fundik gland tip adenokarsinom da DSÖ tarafından ayrı bir adenokarsinom varyantı olarak tanımlanmakla birlikte sınıflamada listelenmemiştir.

Kısaltmalar: BBT: Başka bir biçimde tanımlanmayan

Tablo 2: Mide Kanseri Sınıflamalarının Karşılaştırılması*

Laurén (1965)	Nakamura (1968)	JGCA (2017)	DSÖ (2019)
İntestinal	Diferansiye	Papiller: pap Tübüler 1, iyi diferansiye: tub1 Tübüler 2, orta diferansiye: tub2	Papiller Tübüler, iyi diferansiye Tübüler, orta diferansiye
İndetermine	Andiferansiye	Zayıf 1 (solid tip): por1	Tübüler (solid), zayıf diferansiye
Diffüz	Andiferansiye	Taşlı-yüzük hücre: sig Zayıf 2 (non-solid tip): por2	Zayıf koheziv, taşlı yüzük hücre fenotipi Zayıf koheziv, diğer hücre tipleri
İntestinal/diffüz/indetermine	Diferansiye/andiferansiye	Müsinöz	Müsinöz
Mikst		Tanımlama farklı tiplerin oranlarına göre Örneğin (por2>sig>tub2)	Mikst
Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Özel tipler Adenoküamöz karsinom Sküamöz hücreli karsinom Andiferansiye karsinom Lenfoid stromalı karsinom Hepatoid adenokarsinom Enteroblastik diferansiyasyonlu adenokarsinom Fundik gland tip adenokarsinom	Diğer histolojik alt tipler Adenoküamöz karsinom Sküamöz hücreli karsinom Andiferansiye karsinom Lenfoid stromalı karsinom Hepatoid adenokarsinom Enteroblastik diferansiyasyonlu adenokarsinom Fundik gland tip adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom

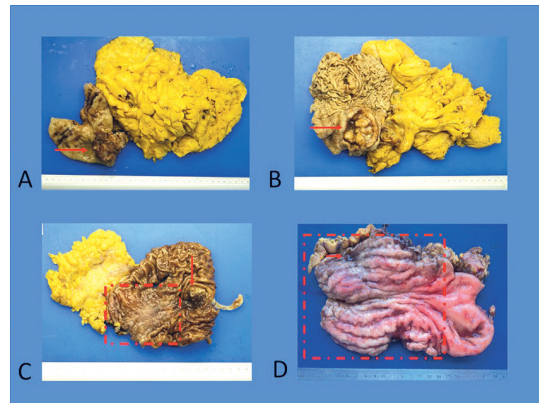
*2019-WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed.'den alınmıştır⁽⁸⁾.

Mide Kanserinin Genel Özellikleri

Mide kanserlerini tanımlamada yalnızca mikroskopik özellikler değil makroskopik ve topografik bulgular da önemlidir. Gastrointestinal sistem adenokarsinomlarında tümör evresi çoğunlukla tümör tipinden ve derecesinden daha önemlidir. Diğer taraftan mide tümörlerinde geleneksel olarak evreye göre bir tanımlama da hep yapılmıştır. AJCC/UICC-TNM evreleme sisteminde; tümörün duvardaki invazyon derinliği (T), lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) varlığına göre muskularis propriayı aşmamış tümörler, lenf nodu metastazından bağımsız olarak “erken gastrik karsinom” olarak muskularis tanımlanırlar^(14, 15). Japon Gastrik Kanseri Birliği erken gastrik karsinomları makroskopik olarak lümeneye doğru büyüyen “protrüde tip” (Tip 0-I), yüzeysel tip (eleve-düz-deprese alt tiplerle Tip 0-II) ve yüzeysinden çökük “ekskave tip” (Tip 0-III) olacak şekilde sınıflamaktadır⁽¹⁶⁾. İleri gastrik kanserler ise makroskopik olarak Borrmann klasifikasyonuna göre polipoid

(Tip 1), ülseröz (Tip 2), ülseroinfiltratif tip (Tip 3) ve diffüz infiltratif tip olmak üzere (Tip 4) dört tipe ayrılır⁽¹⁷⁾ (**Resim 1**).

Gastrik kanserler topografik özelliklerine göre kardial ve kardial-dışı olmak üzere iki bölüme incelenirler. Bu iki bölge risk faktörleri, karsinogenez ve epidemiyolojik paternler bakımından farklılık göstermektedir. Burada belirtilmesi gereken bir nokta da özofagogastrik bileşkeyi tutan ve tümörün ağırlıklı lokalizasyonu proksimal midede ve bileşkeye 2 cm’den yakın yerleşimli olan tümörlerin özofagus kanseri gibi evrenmesi gerektiğidir⁽¹⁵⁾. Tümörün yerleşim yeri (proksimal-kardia veya distal-antral yerleşim) ve tümörün histolojik alt tipleri de ilginç bir şekilde coğrafik bölgeler arasında dağılım farkı göstermektedir. Asya, Orta ve Güney Amerika’da ve Doğu Avrupa’da vakaların yaklaşık %80’i distalde, çoklukla antral-pilorik lokalizasyonda görülürken, Kuzey Avrupa ve Amerika’da kardial ve/veya fundus lokalizasyonu daha fazladır⁽¹⁸⁾. Laurén’e göre sınıflandığında bazı ülkelerde intestinal tip gastrik karsinomanın insidansında düşüş görülürken, diffüz tipin insidansında göreceli artış görülmektedir⁽¹⁹⁾. Coğrafi farklılıklarda aşağıda ayrıntıları verilecek olan *Helicobacter pylori* (H. Pylori) ilişkisi üzerinde durulmaktadır⁽²⁰⁾.



Resim 1: Mide tümörlerinin makroskopik görünümü: A: Polioid gelişim göstermiş tümör. B: Lümeneye doğru ve jetan büyüymüş, ülseroinfiltratif gelişim göstermiş tümör. C: Submukozaal invazyonla diffüz infiltrasyon gösteren alanlar (çerçeve) ve ülseroinfiltratif alanlar içeren tümör. D: Diffüz infiltrasyon gösteren tümör. Küçük bir alandaki ülserasyon dışında (ok) lümeneye doğru büyüyen bir kitle yok. Yalnızca rugalarda kabalaşma dikkati çekiyor. (Ege ÜTF Tıbbi Patoloji AD. Arşivi)

Etiyopatogenez

Gastrik karsinom multifaktöryel bir hastalıktır. Vakaların %90’i sporadik olarak, %10’u ise ailesel/kalıtısal olarak gelişir. Çevresel faktörler arasında H. Pylori

enfeksiyonu, Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu, sigara içimi ve diyetle bağlı faktörler gelir⁽²¹⁾. Gastrik karsinomun bazı alt tipleri belirli bir etiyoloji ve moleküler mekanizmalarla ilişkilidir. Örneğin CDH1 mutasyonları herediter diffüz gastrik karsinomda görülürken, APC ekzon 1B mutasyonları GAPPs (Gastric Adenocarcinoma and Proxymal Polyposis of the Stomach)'ta görülür⁽²²⁾. İntestinal tip gastrik adenom, foveoler tip adenom, gastrik pilorik gland adenom ve oksintik gland adenom gibi bazı prekürsör lezyonların varlığında da mide kanseri gelişme riski artar⁽²³⁾. Displaziler mide kanseri gelişiminde risk faktörü ve kanser gelişim sürecinde bir ara basamaktır, ancak bu bölümün kapsamı dışında tutulmuştur.

Çevresel faktörlerden H. Pylori özellikle kardia-dışı gastrik kanserlerden sorumlu tutulmaktadır⁽²⁴⁾. H. Pylori enfeksiyonu, prevalansı çok yüksek bir enfeksiyon olup, dünya nüfusunun %50'ye yakınında görülmektedir⁽²⁵⁾. Türkiye'de erişkinlerdeki prevalansı %82,5⁽²⁶⁾; 3-12 yaş arasındaki prevelansı %49,5 olarak gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Global yüksek prevelansa rağmen, enfekte bireylerin %5'inden azında gastrik kanser gelişiyor oluşu, bakteriyel genetikteki farklılıklara, konağın genetiğine, enfeksiyonu kapma yaşına ve çevresel faktörlere bağlanmıştır⁽²⁸⁾. Kronik enfeksiyon mukozada atrofiye ve intestinal metaplaziye yol açar. Kronik enfeksiyonun DNA mutasyonlarına ve midenin epitelyal hücrelerinde epigenetik değişikliklerle saha kanserizasyonuna neden olduğu düşünülmektedir⁽²⁹⁾. H. Pylori enfeksiyon sıklığının düşük olduğu yüksek gelirli ülkelerde ise otoimmün gastrit yüksek risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır⁽³⁰⁾.

Gastrik kanserlerin gelişiminde ve ilerlemesinde çoklu genetik ve epigenetik değişiklikler rol oynar. Bunlar arasında genetik instabilite ve onkogenlerdeki, tümör süpresör genlerdeki, büyüme faktörlerindeki, tirozin kinazların reseptörlerindeki, DNA tamir genlerindeki, matris yıkım enzimlerindeki, hücre siklus düzenleyicilerindeki ve hücre adhezyon moleküllerindeki bozukluklar yer alır. Genetik polimorfizmler veya varyasyonlar yatkınlığa neden olan endojen faktörlerdir ve gastrik karsinoma yatkınlığın yanı sıra hastalığın ilerlemesini de etkiliyor görünmektedir⁽³¹⁾. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatininin yeniden şekillenmesi ve non-coding RNA aracılığı ile regülasyon ise önemli epigenetik değişikliklerdendir⁽³²⁾.

Gastrik Kanserinin Moleküler Sınıflaması

The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) ve Asian Cancer Research Group (ACRG) gibi gruplar tarafından yüksek verimli sekanslama tek-

nolojileri kullanarak tespit edilen genetik ve epigenetik değişiklikler, TCGA çalışmasının tamamlanmasından sonra 2014 yılında bu değişiklikleri temel alan moleküler sınıflamalar oluşturulmasını sağlamıştır⁽³³⁾.

TCGA (The Cancer Genome Atlas Research Network) Sınıflaması

TCGA, gastrik karsinomları EBV-pozitif, mikrosatellit- instabil (MSI), genomik stabil ve kromozomal instabil olmak üzere dört moleküler alt tipte klasifiye etmektedir (Tablo 3).

EBV-pozitif gastrik kanserlerin çoğu histolojik olarak lenfoid stroma içeren veya lenfoepitelyoma-benzeri morfolojiye sahip kanserlerdir. PIK3CA ve ARID1A mutasyonu içerirler, genom genelinde hipermetilasyon vardır ve önemli bir immün kontrol noktası düzenleyicisi olan CD274 (PD-L1) geninde amplifikasyon gösterirler⁽³⁴⁾.

MSI gastrik karsinomalarda, DNA yanlış eşleşme tamir sistemi (DNA mismatch repair system) genlerinin mutasyonu veya özellikle MLH1 promotör metilasyonu görülür. EBV-pozitif gastrik kanserlerde olduğu gibi, MSI gastrik kanserler de global hipermetilasyon gösterir. CIMP kümelenmesi, CDKN2A metilasyonu, *ERBB2*, *EGFR* mutasyonu sıktır. MSI kanserlere özgü net bir morfolojik görünüm yoktur⁽³⁵⁾.

Genomik stabil gastrik kanserler; baskın olarak diffüz tip histoloji gösterir ve belirgin derecede az oranda genetik sapma olması ile karakterizedir. Ancak diffüz tip gastrik kanserlerin bir kısmında CDH1 mutasyonları yanı sıra, tümör süpresör etkinliği olduğu düşünülen RhoA aktivitesinde kayba yol açan RHOA mutasyonları veya RHO-ailesi GTPase aktive eden proteinlerin aktivasyonunu içeren füzyonlar tanımlanmıştır⁽³⁶⁾. Bu tip gastrik kanserlerde ayrıca yine daha nadir olmakla birlikte CLDN18 (CLDN 18)-ARHGAP füzyonu tanımlanmaktadır ve daha genç bir yaş grubu ve daha ileri evre tümörlerle ilişkilidir. Vurgulanması gereken bir nokta da CLDN18-ARHGAP füzyonu ve RHOA mutasyonlarının birbirini dışlayıcı değişiklikler olduğudur⁽³⁷⁾.

Kromozomal instabil gastrik karsinomalar, en sık görülen gruptur ve intestinal tip histoloji ile birlikte gösterir. Genomik değişikliklerin sayısının hızla, kısa zamanda biriktiği tümör genetik olarak instabil diye tanımlanır. Böyle bir tümörde yüksek oranda mutasyon birikimi söz konusudur. Genomik instabilite; MSI ve kromozomal instabilite (CIN) olarak kategorize edilebilir. Kromozomal instabilite, kromozomların tamamının veya büyük parçalarının kazanılması veya kaybı ile ilişkilidir. Fenotipi; farklı hücresel işlemlerin fonksiyon

bozukluklarına bağlıdır. Bunlar; 1) mitoz sırasında yanlış kromozom segregasyonu, 2) hücre siklus kontrol noktası kusurları 3) onkogen ile tetiklenen mitotik stres ve 4) replikasyon stresi olarak kategorize edilebilir. Bu grupta *ERBB2*, *EGFR*, *MET* ve *FGFR2* gibi tirozin kinaz genlerinin amplifikasyonu da gözlenir⁽³⁸⁾.

Tablo 3: Mide Kanserinde Moleküler Sınıflama-TCGA (Kanser Genom Atlası Grubu) Sınıflaması

	EBV-pozitif	MSI	Genomik stabil	Kromozom instabil
Göreceli sıklık	%9	%22	%20	%50
Öne çıkan histoloji	Lenfoid stromalı gastrik kanser	-	Diffüz tip	İntestinal tip
Metilasyon				
CpG island metilasyonu	CIMP	CIMP	Nadir	Nadir
MSI-high	Yok	Tümünde	Yok	Yok
CDKN2A	Tümünde	Sıklıkla	Nadir	Nadir
MLH1	Yok	Sıklıkla	Nadir	Nadir
Kopya sayısı aberasyonları	Nadir	Nadir	Nadir	Nadir
Genomik mutasyonlar/değişiklikler				
TP53	Nadir	Var	Nadir	Sıklıkla
CDH1	Yok	Nadir	Var	Nadir
PIK3CA	Sıklıkla	Var	Nadir	Nadir
RHOA	Nadir	Nadir	Var	Nadir
CLDN18-ARHGAP füzyonu	Yok	Nadir	Var	Nadir
ARID1A	Sıklıkla	Var	Nadir	Nadir
RTK amplifikasyonu	Nadir	Nadir	Nadir	Sıklıkla
RTK mutasyonu	Nadir	Sıklıkla	Nadir	Nadir
CD274 (PD-L1) ve PDCD1LG2 (PD-L2) amplifikasyonu	Sıklıkla	Nadir	Nadir	Nadir

*2019-WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed.'den alınmıştır⁽⁸⁾.

ACRG (Asya Kanser Araştırma Grubu) sınıflaması

ACRG sınıflamasının önemli bir özelliği gastrik karsinomun her moleküler alt tipini klinik gidişat ve belirgin rekürrens şekilleri ile ilişkilendirebilmesidir. Bu sınıflamada tümörler öncelikle MSI ve MSS gastrik karsinomlar olarak ikiye ayrılır. MSS tümörler altında MSS/EMT ve MSS/Epitelyal olmak üzere 2 alt grup tanımlanmış olup, MSS/Epitelyal alt grubu da MSS/TP53+ (TP53 fonksiyonel ve yüksek TP53 aktivasyon göstergesine sahip) ve MSS/TP53- (TP53 fonksiyon kaybı var ve düşük TP53 aktivasyon göstergesine sahip) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kısacası MSS grup altında 3 alt tip yer almaktadır⁽³⁹⁾ (**Tablo 4**).

EMT; epitelyal mezenkimal transizyonu ifade eder ve görsel karşılığı tümörün invaziv kenarında tek tek veya en fazla beş hücreden oluşan küçük hücre kümelerinin varlığı yani “tümör tomurcuklanması” (“tumor budding”)’dir⁽⁴⁰⁾.

MSS/EMT tip, en kötü prognoza sahip olan diffüz alt tipleri içerir. Bu tümörler daha erken yaşta görülme eğilimi gösterirler ve dört alt tipten en sık nüks eden (%63) gruptur. MSI tümörler genellikle antrumda görülür, biraz daha yüksek oranda intestinal fenotiptedir ve hipermutasyon gösteren bir alt tiptir. Bu tümörler dört alt tip arasında en iyi sağkalıma sahiptir ve nüks oranı daha düşüktür (%22). TP53-aktif (TP53+) ve TP53-inaktif (TP53-) tümörler ise orta derecede iyi prognoz ve nüks oranları gösterirler. TP53-aktif grup göreceli olarak daha iyi prognoza sahiptir ve bu grupta özellikle EBV enfeksiyonu çok daha sık görülür⁽³⁹⁾ (**Tablo 4**).

Moleküler sınıflama için yardımcı olabilecek bazı immünohistokimyasal bulgular da mevcuttur. Rutin patolojide DNA mismatch repair protein ekspresyonu (MMR), p53 ve E-cadherin immünohistokimyasının, EBV-kodlayan küçük RNA için in situ hibridizasyonu (EBER) ile birlikte kullanılması gastrik karsinomların TCGA’nin önerdiği sınıflamaya uygun şekilde tiplendirilmesine yardımcı olabilmektedir⁽⁴¹⁾.

Hem TCGA, hem de ACRG sınıflamalarında belirlenen alt tipler için “yüksek sıklıkta görülen” klinik, genetik, histolojik veya immünohistokimyasal özellikler tanımlanmış olmakla birlikte gruplar içerisinde bir tek EBV pozitif tümörlerin gerçekten özgün bir histolojik görünümü vardır (**Tablo 3**, **Tablo 4**). Moleküler sınıflamalar, tümör biyolojisini anlamamıza önemli katkı sunmaktadır. İnsan genom projesinin tamamlanması ve sekanslama tekniklerinin gelişmesi ileride farklı moleküler sınıflamalar yapılmasını da sağlayacaktır. Ancak her ne kadar önemli bir yaklaşım farkı getirmiş olsalar da, tümör kategorilerinin klinik yansımaları ve morfolojik karşılıklarının tam olmayışı veya tedavi seçimindeki etkilerinin şimdilik bir kaç gruba sınırlı olması nedeniyle, günlük pratikteki kullanımları henüz kısıtlıdır. Günümüzde gastrik kanser tanımlamalarında ve raporlamalarında halen morfolojik sınıflamalar kullanılmaktadır. Bu nedenle morfolojik sınıflamalara da kısaca değinmek uygun olacaktır.

Morfolojik Sınıflama

Gastrik adenokarsinomlar daha önce de belirtildiği gibi tümör içi ve tümörler arası heterojenitenin çok belirgin olduğu tümörlerdir. Bu nedenle de yine daha önce de belirtildiği gibi zaman içinde çok sayıda sınıflama şeması geliştirilmiştir (**Tablo 2**, **Tablo 3**). Mikroskop başındaki patolog çoğu zaman elindeki tümörü raporlarken, Laurén ve DSÖ^(4, 8) sınıflamaları da dahil olmak üzere bir çok sınıflamanın, tümörün bileşenlerini tam olarak tanımlamada veya tam olarak klasifiye etmede yetersiz kaldığı hissini duyar. Ancak morfolojik

varyasyonların varlığını bilmek ve bunları raporlamak tümörlere ilişkin genel bir tanımlayıcı veri sağlaması nedeniyle önemlidir.

Tablo 4: Mide Kanserinde Moleküler Sınıflama-ACRG (Asya Kanser Araştırma Grubu) Sınıflaması⁽³⁹⁾

Alt tip	Oran	Genel Özellikler
MSI grup	%23	İntestinal tip Antrum yerleşimli Nüks oranı düşük İyi prognoz Mutasyon oranı yüksek
MSS grup		
MSS/EMT	%15	Diffüz tip Genç yaş Sık nüks Kötü prognoz
MSS/p53+	%26	EBV pozitifliği daha yüksek Mutasyon oranı orta
MSS/p53-	%36	EBV pozitifliği düşük Mutasyon oranı orta HER2 pozitifliği yüksek

Kısaltmalar: MSI: Mikrosatellit instabil, MSS: Mikrosatellit stabil, EMT: Epitelial mezenkimal transizyon.

Tübüler Adenokarsinom:

En sık görülen alt tiptir. Bu alt tipte genişlemiş veya yarık-benzeri dallanma gösteren farklı genişlikte tübüller vardır. Asiner yapılar da görülebilir. Bu kategoride özellikle kardiada ve gastroözofageal bileşkede görülen berrak hücreli bir alt grup da tanımlanmıştır⁽⁴²⁾. Solid yapılar ve neredeyse fark edilemeyecek denli az tübül içeren tümörler “az differansiye tübüler (solid) karsinom” olarak tanımlanır (**Resim 2**).

Papiller Adenokarsinom:

Tüm gastrik kanserlerin %2,7-9,9'unu oluşturan göreceli olarak nadir görülen bir alt tiptir⁽⁴³⁾. Genellikle ekzofitik büyür; sıklıkla iyi diferansiye tümörlerdir. Bu nedenle özellikle endoskopik biyopsilerde tanısı zordur. Neoplastik glandlar uzamış parmak-benzeri kolumnar veya kuboidal hücrelerle örtülü, fibrovasküler bağ doku ile desteklenen yapılar yaparlar. Bazı tümörler tübüller de içerir ve “tübülopapiller karsinom” olarak da sınıflandırılabilirler. Genellikle iyi diferansiye olmaları, itici invazyon sınırına sahip olmaları ve sıklıkla yangısal hücre infiltrasyonu göstermelerine rağmen, yüksek sıklıkta karaciğer metastazı yapan ve kötü sağkalıma sahip olan tümörlerdir⁽⁴⁴⁾ (**Resim 2**).

Zayıf Koheziv Karsinom (Taşlı Yüzük Hücreli ve Diğer Alt Tipleri İçeren):

Zayıf koheziv karsinomlar gastrik kanserlerin %20-54'ünde görülür⁽⁴⁵⁾. Bu tümörler izole tek hücreler veya küçük gruplar halinde dağılım gösteren neoplastik

hücrelerden oluşur ve düzgün bir gland oluşumu yoktur. Taşlı yüzük hücreli tip veya taşlı yüzük hücreli olmayan tip olarak ayrılır. Taşlı yüzük hücreli tipte tümör baskın olarak veya sadece taşlı yüzük hücreleri içerir. Taşlı yüzük hücreli tip son DSÖ sınıflamasında tekrar ayrı bir kategori olarak yer almıştır. Bu hücrelerin merkezinde berrak, globoid damla şeklinde sitoplazmik müsin görülür, çekirdek ise kenara itilmiştir ve atipiktir. Taşlı yüzük hücreleri dantelsi glandüler yapılar veya özellikle mukozada ince mikrotrabeküler şekiller oluşturabilir. Taşlı yüzük hücresi içermeyen alt tiplerde ise neoplastik hücreler histiyositlere veya lenfositlere benzeyebilir. Bazıları koyu eozinofilik sitoplazma içerebilirken bazı zayıf koheziv hücreler pleomorfiktir ve çok atipik çekirdekleri vardır. Bu grupta az sayıda taşlı yüzük hücreleri de içeren karma bir hücresel popülasyon da görülebilir. Tümörün submukoza veya daha derine invaze olduğu durumlarda belirgin desmoplazi eşlik edebilir ve hücrelerin az sayıda ve tek tek yer alması nedeniyle tümör invazyon derinliğini (T evresini) belirlemek güç olabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomun kemo(radyo)terapiye daha az duyarlı olacağı yönünde bazı ön raporlar yayınlanmıştır. RHOA mutasyonu gösteren gastrik karsinomlar içerisinde pür veya baskın olarak zayıf koheziv karsinom içeren, sınırlı tübüler diferansiyasyonun görüldüğü ve mukozanın kenarlarında infiltratif şekilde büyüyen bir alt tip tanımlanmıştır⁽⁴⁶⁾.

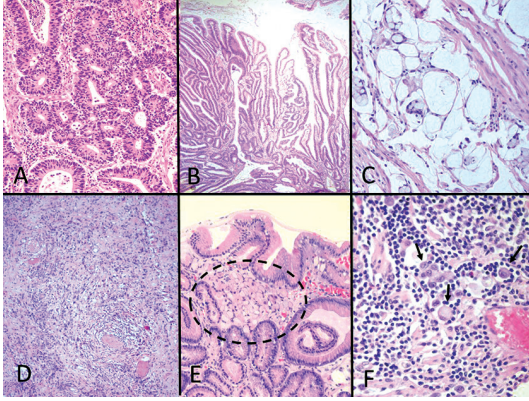
Müsinöz Adenokarsinom:

Gastrik kanserlerin %2-8'inin oluşturur⁽⁴⁷⁾. Tümör ekstrasellüler müsin gölleri ve malign epitel hücrelerinden oluşur. Bir tümörü müsinöz adenokarsinom olarak sınıflamak için komponentin tümör alanının %50'sinden fazlasını kaplaması gerekmektedir. Müsinöz adenokarsinomlarda iki ana büyüme paterni görülür. İlkinde aralarında interstisyel müsin bulunan tanınabilir glandüler yapılar veya kolumnar hücreler ile döşeli tübüller; ikinci paternde müsin ile çevrili epitelial zincirler, küçük yuvalar, tekli hücreler veya taşlı yüzük hücreleri görülür. Yakın zamanda yapılmış karşılaştırılmalı genetik analizlerde ikinci gruptaki tümörlerin mutasyon profilinin intestinal tip ve diffüz tip gastrik kanserlerden farklı olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾ (**Resim 2**).

Mikst Adenokarsinom:

Bu alt tipin sıklığı % 6-22 arasında bildirilmektedir⁽⁴⁵⁾. Bu kanserlerde glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük/zayıf koheziv olacak şekilde iki veya daha fazla farklı histolojik bileşen görülür. Farklı histolojik tiplerin neler olduğu raporlarda belirtilmelidir. Mikst karsinomların klonal olduğu düşünülmektedir ve fenotipik sapmalar taşlı yüzük hücreli/zayıf koheziv bile-

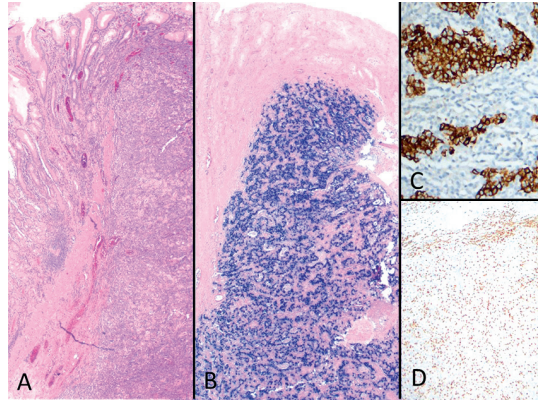
şendeki E-cadherini kodlayan (CDH1) gendeki somatik mutasyonlara atfedilmektedir⁽⁴⁹⁾. Mikst tip adenokarsinomu olan hastaların tek komponent gösteren hastalara nazaran daha kötü prognoza sahip olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur⁽⁵⁰⁾.



Resim 2: Mide adenokarsinomu histolojisi, DSÖ sınıflamasına göre; A: Tübüler adenokarsinom (Laurén'e göre intestinal tipte). Lümen oluşturan gland yapıları ayırt ediliyor. (Hematoxilen-Eozin, x10) B: Papiller adenokarsinom (Laurén'e göre intestinal tipte) (H&E, x 10) C: Müsinöz adenokarsinom. Serbest mukus içerisinde bir kısmı taşlı yüzük görünümünde neoplastik (H&E, x20) D: Zayıf koheziv adenokarsinom (Laurén'e göre diffüz tipte). Tümör hücrelerini ayırt etmek oldukça güç olabilir (H&E, x10) E: Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom (Laurén'e göre diffüz tipte). Tümör mukozanın yüzeyel bölümlerine sınırlı-erken mide kansinomu yönünde değerlendirilebilir (H&E, x10) F: Lenf nodülünde zayıf koheziv ve taşlı yüzük hücrelerini içeren metastaz (oklar). Bu şekilde az koheziv kansinomları lenf nodülünde, serozada, cerrahi sınırda tespit etmek için immünohistokimyasal incelemeye ihtiyaç duyulabilir. (H&E, x20)

Diğer ve Seyrek Histolojik Alt Tipler:

Lenfoid stromalı gastrik (adeno)karsinom: Gastrik kansinomların %1-7'sini oluşturur. Lenfoepitelyom-benzeri kansinom ve medüller kansinom olarak da anılır. Tümör düzensiz hücre tabakaları, trabeküller, kötü oluşmuş tübüller veya baskın lenfositik bir infiltrat içine yerleşmiş poligonal hücreler ile karakterlidir. Tümörler sıklıkla proksimal midede veya mide güdünde görülür ve erkeklerde daha sıktır. Bu alt tipteki EBV enfeksiyonu %22,5-100 arasında bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Tanı için EBV'nin gösterilmesi gerekir ve EBER in situ hibridizasyonu ile tespit edilme sıklığı artar⁽⁴²⁾ (**Resim 3**). MSI ve/veya mismatch repair defekti ile ilişkili tümörlerin bir alt tipinde de benzer bir histoloji izlenebilmekle birlikte bunlar EBV negatiftir ve transkriptomik profilleri farklıdır⁽⁵¹⁾.



Resim 3: EBV pozitif kansinom (Lenfoid stromalı medüller kansinom). A: Histolojik olarak gland oluşturmeyen kansinom (*). Solda normal mukoza alanları izleniyor (Hematoxilen-eozin, x4) B: Tümörde EBER (EBV RNA) pozitifliği (Kromojenik in situ hibridizasyon-CISH, x10) C: Pansitokeratin ile tümöral alanlar belirginleşiyor (Pansitokeratin, x 10) D: Tümörde belirgin intratümöral lenfosit infiltrasyonu (CD3, x 10)

Hepatoid Adenokarsinom ve İlişkili Antiteler:

Hepatoid adenokarsinom baskın şekilde büyük poligonal eozinofilik hepatosit-benzeri neoplastik hücrelerden oluşur. İmmünohistokimya ile tümör hücrelerinde ve serumda AFP gösterilebilir. Safra ve PAS-D ile boyanan intrasitoplazmik eozinofilik globüller vardır. Diğer AFP-salgılayan kansinomlar arasında iyi diferansiye berrak sitoplazmalı, papiller veya tübüler-tip adenokarsinom, enteroblastik diferasyon gösteren adenokarsinom ve yolk kesesi tümörü-benzeri adenokarsinom sayılabilir. Sıklıkla bu histolojik tiplerin birden fazlası bir arada görülür. Hepatoid kansinom sıklığı %0,3-2; AFP-salgılayan tümörlerin sıklığı ise %2,6-5,4 arasında bildirilmiştir⁽⁵¹⁾.

Mikropapiller Adenokarsinom:

Bu alt tip boşluklara doğru büyüyen ve fibrovasküler desteği olmayan küçük tümör kümeleri ile karakterlidir. Bu morfoloji tübüler veya papiller gastrik kansinoma eşlik edecek şekilde tümörlerin %10-90'ını oluşturabilir. Ancak saf formu nadirdir ve daha çok özofagogastrik bileşkede tanımlanmıştır. Prognozu kötüdür ve sık lenf nodu metastazı görülür⁽⁵²⁾.

Fundik Gland Tipi Gastrik Karsinom:

Bu alt tipin oksintik gland adenomdan geliştiği düşünülmektedir. Endoskopik submukozal diseksiyon ile alınan erken dönem gastrik kanserlerin %1'ini oluşturur. Submukozal invazyon, vakaların %60'ında görülür. Yavaş büyüyen bir alt tiptir ve lenf nodu metastazı oldukça nadirdir⁽⁵³⁾.

Prognostik Belirleyiciler

Rezeksiyon materyallerinin incelenmesi tümöre ilişkin histolojik sınıflama dışında da bir çok veri elde edilmesini sağlamaktadır.

Patolojik Evreleme:

Tümörün pTNM evresi şu anda gastrik kanserlerde prognoz tahmininde tek başına en önemli faktördür. pT1N0 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. Sağkalım, pT ve pN'in artması ile ters orantılı olarak azalır. pT4b'de sağkalım %30, pN3b'de %20'dir. Sağlıklı bir lenf nodu evrelemesi için ideali 30'un üstünde olmak üzere en az 16 lenf nodu incelenmelidir. Midede subserozal yağ dokudan diseksiyon edilen ancak rezidü lenfoid doku, damar/sinir yapısı seçilemeyen metastatik depositler, şekil, kontür, boyut bakılmaksızın "bölgesel lenf nodu metastazı" kabul edilirler⁽¹⁵⁾. Az diferansiye veya zayıf koheziv tümörlerde, gerekirse hem serozal invazyon hem lenf nodülü metastazının tespiti için immünohistokimyasal inceleme yapılabilir.

Tümör Yayılımı:

Gastrik kanserler yakınlarındaki organlara direkt invazyon yapabilir, lenfatik ve/veya hematogen yayılma gösterebilir ve/veya serozal yayılabilirler. Zayıf koheziv karsinomların makroskopik olarak görünen tümörün çok ötesinde yayılım gösterebilmesi nedeniyle longitudinal cerrahi sınırlara 4 cm'den daha yakın tümörlerde ameliyat sırasında frozen inceleme ile sınırlarda tümörün olmadığına kontrol edilmesi önerilir. Yine bu tip tümörler endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) veya endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile çıkarıldıklarında, cerrahi sınırdan devam etme riski taşır⁽⁸⁾.

Lenfatik invazyon biyolojik hızlı tümör ilerlemesinin göstergesi olabileceği için lenf nodu metastazı olmayan hastalarda prognostik bir faktör olabilir.

Perinöral invazyon, genellikle hematoksilen eosin kesitlerde kolaylıkla tespit edilir ve rutinde özel bir boyayla taranması önerilmemektedir.

Tümör tomurcuklanması, yukarıda da belirtildiği gibi epitelyal-mezenkimial transizyonun bir göstergesi kabul edilmektedir. Ancak zayıf koheziv tümörlerde değerlendirilebilmesinde önemli güçlükler vardır⁽⁴⁰⁾.

Lenfovasküler invazyon ve venöz invazyon varlığı olası yayılım hedeflerinin belirlenmesinde önemlidir. Tübüler/papiller karsinomlar sıklıkla hematogen yolla karaciğere giderken zayıf koheziv karsinomlar sıklıkla serozaya yayılır. Tümörün serozayı penetre etmesi durumunda genelde peritoneal implantlar görülür. Transperitoneal veya hematogen yayılımla Krukenberg tümörü olarak da adlandırılan çift taraflı büyük over tümörleri ortaya çıkabilir⁽⁵⁴⁾.

Derecelendirme:

Derecelendirme yalnızca tübüler ve papiller kanserler için geçerlidir. Gastrik kanserin diğer tiplerine uygulanmaz. İyi diferansiye adenokarsinomlarda düzgün

oluşmuş glandlar görülürken, az diferansiye tümörlerde kötü gland oluşumu, solid alanlar veya tekli tümör hücreleri görülebilir. Düşük dereceli (iyi ve orta diferansiye) ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) olarak ikiye ayrılır. Ancak tümör derecesinin prognoza etkisi sınırlıdır⁽⁸⁾.

Tedaviye Yanıt:

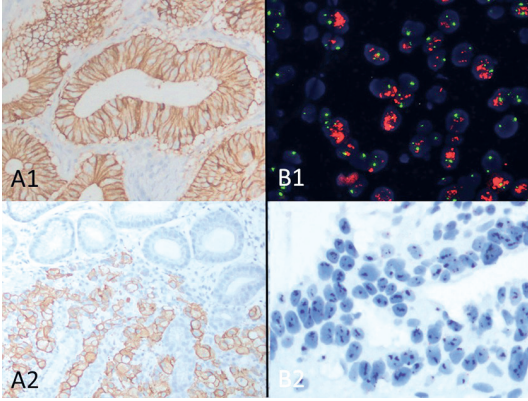
Tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtı, hiç bir yanıt olmamasından patolojik tam yanıt olmasına kadar değişir ve tümör regresyon derecesi ile değerlendirilir. Literatürde en yaygın Mandard olmak üzere Becker, AJCC, Modifiye Ryan gibi sistemler mevcuttur ve hangisinin kullanılması gerektiği üzerinde henüz uluslararası bir uzlaşma yoktur. Neoadjuvan tedavinin tümörün histopatolojik görüntüsünü veya tümör bileşenlerinin oranlarını değiştirebileceği akılda tutulmalıdır. Tedavi asellüler mucus gölcüklerine yol açabilmektedir. Bu nedenle neoadjuvan tedavi alanlarda münöz adenokarsinom tanısının ihtiyatla konması gerektiği ve neoadjuvan tedavi sonrası yapılan evrelemede invazyon derinliği ve lenf nodlarında asellüler alanların değil "canlı tümör" alanlarının değerlendirilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır⁽⁵⁵⁾.

Mide Kanserinde Ön Görücü Biyo-Belirteçler

Yakın zamanda tanımlanmış moleküler profiller, gastrik karsinogenezde önemli olan tetikleyici değişiklikleri anlamamıza yardım etmeleri yanı sıra klinik önemi olabilecek biyo-belirleyicilerin tanımlanması ve yeni potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesini de sağlamıştır.

ERBB2 (HER2)

Rezektabl olmayan veya nüks eden/metastatik özofagogastrik bileşke adenokarsinomu ve mide adenokarsinomu olguları hedefe yönelik anti-ERBB2 (trastuzumab) tedavisinden oldukça yarar görmektedir. Bu nedenle HER2 testi bu olgularda standart tarama protokolleri içerisine alınmıştır. HER2/neu amplifikasyonunun gösterilmesinde altın standart in situ hibridizasyon (ISH)'dur. Ancak immünohistokimyanın ISH ile korelasyonu oldukça iyidir ve güncel pratikte HER2 statusunu belirlemede ilk basamak olarak immünohistokimya (cerbB2 antikoru) kullanılmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak (+1) boyanmalar negatif kabul edilir; (+3) bazolateral veya tam membranöz boyama ise amplifikasyon yönünde yorumlanmaktadır. Boyanmanın (+2) olarak değerlendirilmesi durumunda ISH ile konfirmasyon önerilmektedir⁽⁵⁶⁾ (**Resim 4**). İmmünohistokimyasal olarak (+3) cerbB2 boyanması durumunda ISH korelasyonu şartı ülkeler arası farklılıklar göstermektedir.



Resim 4: HER2 değerlendirme. A: İmmünohistokimyasal olarak bazolateral-membranöz (+3) cerbb2 boyanması. A1: Tübüler (intestinal) tip adenokarsinom (cerbb2, 4B5 klonu, x20) A2: Zayıf koheziv adenokarsinom (cerbb2, SP3 klonu, x10) B: İn situ hibridizasyon yöntemiyle «kümeleşen» HER amplifikasyonu (x40) B1-Floresan in situ hibridizasyon yöntemi. Kırmızı sinyal HER2, yeşil sinyal sentromerik CEN17'yi işaretlemektedir. (HER2/CEN17 oranı>2'dir) B2: Dual silver in situ hibridizasyon. Siyah sinyal HER2, kırmızı sinyal CEN17'yi işaretlemektedir. (HER2/CEN17 oranı>2'dir.)

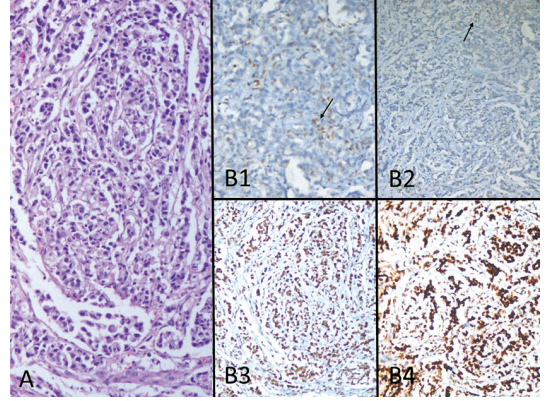
DNA Yanlış Eşleşme Tamir Defekti (DNA Mismatch Repair (MMR) Deficiency)

Mide kanserinde MSI-H olgu oranı %10 dolayındadır. Büyük serilerde (CLASSIC ve MAGIC gibi çalışmalarda) MSI-H olguların daha iyi prognoza sahip olduğu ve rezeke edilebilen mide kanserlerinde potansiyel olarak toksik olabilecek bir neoadjuvan/adjuvan kemoterapiyi almadan yalnızca cerrahi ile de kemoterapi alanlara benzer, hatta daha iyi sağkalım oranlarına sahip olabileceği gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. Bu olgularda bir sonraki adım olarak neoadjuvan veya adjuvan “immün kontrol noktası” inhibitörlerinin kullanılması gündemdedir. Henüz geniş seriler veya meta-analizler yayınlanmamış olmakla birlikte mide kanserinde de gün geçtikçe artan oranlarda MMR proteinlerinin değerlendirmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

MSI veya MMR sistemindeki bozukluk çeşitli yöntemlerle tespit edilebilmektedir. PCR bazlı yöntemler; tümürlü dokudaki mikrosatellit loküsleri ile normal DNA'yı karşılaştırma esasına dayalıdır. En yaygın kullanılan 2 tek nükleotid (BAT25, BAT26) ve 3 çoklu nükleotid tekrar mikrosatellit loküsünü (D5S346, D2S123, D17S250/NR-21, NR-24, NR-27) araştıran beşli paneldir. Bu panelde iki veya daha fazla mikrosatellit mutasyon saptanması durumunda tümörler “MSI-high (MSI-H)”; sadece bir mikrosatellit mutasyon saptanması durumunda “MSI-low” (MSI-L); mu-

tasyon/instabilite saptanmaması durumunda “mikrosatellit stable (MSS)” tümörler olarak sınıflanırlar⁽⁸⁾.

İmmünohistokimya ise MSI statusunun dolaylı bir göstergesi olan MMR genlerindeki delesyonu, daha doğrusu bu genlerin protein ekspresyonunu gösterir. MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 nükleer olarak eksprese olurlar. Bunlardaki kayıp “MMR kaybı” (“deficient MMR”, dMMR, hasarlı-MMR) olarak nükleer ekspresyonun korunması “Korunmuş MMR” (“proficient MMR”, p-MMR, sağlam-MMR-) olarak tanımlanır. Bu belirleyicilerden en az birinin kaybı “MMR-kayıp (d-MMR)” anlamına gelir ve genel olarak MSI-H'a eşdeğer kabul edilir (**Resim 5**). İmmünohistokimya MMR statusunun belirlenmesinde genel olarak yetkin bir yöntemdir, PCR ile yapılan MSI testi sonuçları ile yüksek bir korelasyon (>90) göstermektedir⁽⁵⁷⁾.



Resim 5: MSI kanserlerde MMR immünohistokimyası. A: Belirgin bir glandüler patern oluşturmayan az diferansiye bir tümör (Hematoksilen-eozin, x20) B1: MLH-1 ile tümörde ekspresyon kaybı. Aradaki lenfositlerde nükleer ekspresyonun korunduğu görülüyor (ok) (MLH-1, x20) B2: PMS2 ile tümörde ekspresyon kaybı. Benzer bir alanda aradaki lenfositlerde nükleer ekspresyonun korunduğu görülüyor (PMS2, x20) B3: MSH2 ile korunmuş nükleer ekspresyon (MSH2, x20) B4: MSH6 ile korunmuş nükleer ekspresyon (MSH6, x20). MLH-1 ve PMS2, MSH2 ve MSH6 heterodimerler şeklinde çalışırlar ve nadir görülen izole kayıplar dışında benzer ekspresyon patterni gösterirler.

Gİ Kanalda PDL-1

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (anti-PD-1/anti-PD-L1 immüterapi) son dönemde modern onkolojinin elindeki en önemli silahlardan biridir ve pek çok kanser türünde de başarıyla kullanılmaktadır.

PD-1 reseptörü sitotoksik T-hücreler ve diğer immün hücreler üzerinde yer alırken, PD-L1 ligandı tipik olarak normal hücrelerde eksprese olur. PD-1/PD-L1 etkileşimi normal hücreleri T-hücrelerinin tanımasını-

dan, sitotoksik hasarından koruyan bir mekanizmadır. Ancak bazı tümörler kendi üzerlerindeki PD-L1 ekspresyonunu da upregüle etmekte bu da aktive T-hücreleri için bir “dur” sinyali olarak çalışmakta ve T hücrelerini etkisizleştirmektedir. PD-1 veya PD-L1’i bağlayan immünterapötik ajanlar bu etkileşimin bozulmasını ve T-hücrelerinin tümör hücrelerine olması gerektiği gibi saldırabilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle canlı tümör hücresi üzerindeki PD-L1 ekspresyonu, tümörün immün kontrol noktası inhibitör tedaviye iyi yanıt verebileceğini gösteren önemli bir biyo-belirteç olarak kabul edilmektedir.

PD-L1, şu an için anti-PD-1/anti-PD-L1 immünterapi yanıtını öngörmek için temel immünhistokimyasal belirleyicidir. CheckMate 649; Keynote-61 gibi klinik çalışmalar PD-L1’in inhibisyonunun gastrik ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında etkin olduğunu göstermiştir. Midede EBV-pozitif ve MSI tümörlerde PD-L1 immün ekspresyonu daha fazla görülmektedir⁽⁵⁸⁾.

Claudin 18

Claudin 18 (CLDN18), epitelyal dokunun sıkı bağlantı bölgelerinde (tight junction) eksprese edilen bir moleküldür. CLDN18.2 ise CLDN18’in yalnızca gastrik mukozanın sıkı bağlantı noktalarında yer alan bir

varyantıdır. Normalde intravenöz antikorların ulaşamayacağı bir yerde yer almasına karşın malign transformasyon sırasında hücre polaritesinde oluşan değişiklikler CLDN18.2 epitoplalarının kanser hücresi yüzeyinde yer alması ile sonuçlanır ve onu hedefe yönelik tedavilerde kullanılacak antikorlar için önemli bir hedef haline getirir. Özofagus, pankreas, over, biliyer sistem ve akciğer adenokarsinomlarında anormal şekilde aktive olduğu gösterilen CLDN18.2 ekspresyonunun gastrik tümörlerin yaklaşık %80’inde korunduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾.

Sonuç

Mide tümörleri değişken etiyolojiye sahip, morfolojik olarak da heterojen tümörlerdir. Bu yüksek heterojenite zaman içerisinde farklı sınıflamaların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Etiyopatogenezi önceleyen moleküler sınıflamalar ise henüz yeni tanımlanmaktadır ve histolojik ve klinik yansımalarının neler olacağı zaman içerisinde ortaya çıkacaktır. Mide biyopsilerinin veya rezeksiyon materyallerinin değerlendirilmesi yalnızca tümör tiplendirmesini değil, tümörün evresi, yayılım özellikleri yanı sıra dokuda her geçen gün daha fazla araştırılan, prognoz ve tedaviyi öngörücü belirleyicilerin de ortaya konmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- (2) Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
- (3) J Ferlay, M Ervik, F Lam, et al, eds. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer; 2020. Accessed November 25, 2020.
- (4) 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. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
- (5) van der Kaaij RT, Koemans WJ, van Putten M, Snaebjornsson P, Luijten JCHBM, van Dieren JM, Cats A, Lemmens VEPP, Verhoeven RHA, van Sandick JW. A population-based study on intestinal and diffuse type adenocarcinoma of the oesophagus and stomach in the Netherlands between 1989 and 2015. *Eur J Cancer.* 2020; 130: 23-31. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.017.
- (6) Jiménez Fonseca, P., Carmona-Bayonas, A., Hernández, R., Custodio, A., Cano, J. M., Lacalle, A., Echavarría, I., Macías, I., Mangas, M., Visa, L., Buxo, E., Álvarez Manceñido, F., Viudez, A., Pericay, C., Azkarate, A., Ramchandani, A., López, C., Martínez de Castro, E., Fernández Montes, A., Longo, F., Gallego, J. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Br J Cancer.* 2017; 117 (6): 775-782. doi: 10.1038/bjc.2017.245.
- (7) Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese classification of gastric carcinoma. 15th ed. Tokyo (Japan): Kanehara Shuppan; 2017.*
- (8) Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W. Gastric adenocarcinoma. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours,*

- 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2019. p.85-110.
- (9) Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan*. 1968; 59 (3): 251-258.
 - (10) Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977; 39(6): 2475-2485. doi: 10.1002/1097-0142 (197706) 39: 6<2475: aid-cnrcr2820390626>3.0.co; 2-1.
 - (11) RM Mulligan: Histogenesis and biological behaviour of gastric carcinoma. *Pathol Annu*. 1972; 7: 349-415.
 - (12) Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992; 33 (5): 606-612. doi: 10.1136/gut.33.5.606.
 - (13) Carneiro F: Classification gastric carcinomas, *Current Diagnostic Pathology*, 1997, Volume 4, Issue 1, Pages 51-59.
 - (14) Brierley JD (Editor), Gospodarowicz MK (Editor), Wittekind C (Editor): *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition, Oxford (UK), 2017, Wiley-Blackwell 272 Pages.
 - (15) Amin MB, Edge S, Greene F, et al., editors. *AJCC Cancer staging manual*. 8th ed New York (NY) Springer.
 - (16) Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition*; *Gastric Cancer*. 2011, 14 (2): 101-12.
 - (17) Borrmann R, Henke F, Lubarsch O.: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Volume 4, Springer, Berlin, Germany, 1926, p865.
 - (18) *Cancer Incidence in Five Continents*. <http://ci5.iarc.fr>.
 - (19) Marrelli D, Polom K, de Manzoni G, Morgagni P, Baiocchi GL, Roviello F. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going?. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (26): 7954-7969. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.7954.
 - (20) Lin Y, Zheng Y, Wang HL, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology*. 2021; 161 (1): 116-127.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.023.
 - (21) Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020; 39 (4): 1179-1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3.
 - (22) Gullo I, van der Post RS, Carneiro F. Recent advances in the pathology of heritable gastric cancer syndromes. *Histopathology*. 2021; 78 (1): 125-147. doi: 10.1111/his.14228
 - (23) Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, Arnold CA, Lam-Himlin D, Giardiello FM, Montgomery EA. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol*. 2016; 24 (3): 185-199. doi: 10.1177/1066896915620013.
 - (24) Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015; 136 (2): 487-490. doi: 10.1002/ijc.28999.
 - (25) Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153 (2): 420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 - (26) Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013; 13: 1215. Published 2013 Dec 21. doi: 10.1186/1471-2458-13-1215.
 - (27) Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr*. 2003; 45 (2): 114-122. 28) Kidd M, Lastovica AJ, Atherton JC, Louw JA. Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* vacA and cagA genes: association with gastroduodenal disease in South Africa?. *Gut*. 1999; 45 (4): 499-502. doi: 10.1136/gut.45.4.499.
 - (29) Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, Minamiguchi S, Miyamoto S, Kou T, Sakai Y, Crabtree JE, Chiba T. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014; 147 (2): 407-17.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.036.
 - (30) Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF Jr, Rosenberg PS, Camargo MC. The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence

- Among US Non-Hispanic Whites. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110 (6): 608-615. doi: 10.1093/jnci/djx262.
- (31) McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11 (11): 664-674. doi: 10.1038/nrgastro.2014.143.
- (32) Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14 (8): 467-478. doi: 10.1038/nrgastro.2017.53.
- (33) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513 (7517): 202-209. doi: 10.1038/nature13480.
- (34) Sun K, Jia K, Lv H, Wang SQ, Wu Y, Lei H, Chen X. EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2020; 10: 583463. Published 2020 Dec 14. doi: 10.3389/fonc.2020.583463.
- (35) Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev.* 2021; 95: 102175. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.
- (36) Zhou J, Hayakawa Y, Wang TC, Bass AJ. RhoA mutations identified in diffuse gastric cancer. *Cancer Cell.* 2014; 26 (1): 9-11. doi: 10.1016/j.ccr.2014.06.022.
- (37) Zhang WH, Zhang SY, Hou QQ, Qin Y, Chen XZ, Zhou ZG, Shu Y, Xu H, Hu JK. The Significance of the CLDN18-ARHGAP Fusion Gene in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 1214. Published 2020 Sep 2. doi: 10.3389/fonc.2020.01214.
- (38) Maleki SS, Röcken C. Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology. *Neoplasia.* 2017; 19 (5): 412-420. doi: 10.1016/j.neo.2017.02.012.
- (39) Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015; 21 (5): 449-456. doi: 10.1038/nm.3850.
- (40) Koelzer VH, Langer R, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas. *Front Oncol.* 2014; 4: 216. Published 2014 Aug 14. doi: 10.3389/fonc.2014.00216.
- (41) Ahn S, Lee S-L, Kim Y, Kim A, Shin N, Choi KU, Lee C-H, Huh GY, Kim K-M, Setia N, Lauwers GY, Park DY. High-throughput Protein and mRNA Expression-based Classification of Gastric Cancers Can Identify Clinically Distinct Subtypes, Concordant With Recent Molecular Classifications. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41 (1): 106-115. doi: 10.1097/PAS.0000000000000756.
- (42) Ghotli ZA, Serra S, Chetty R. Clear cell (glycogen rich) gastric adenocarcinoma: a distinct tubulo-papillary variant with a predilection for the cardia/gastro-oesophageal region. *Pathology.* 2007; 39 (5): 466-469. doi: 10.1080/00313020701569972.
- (43) Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraiishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer.* 2000; 89 (7): 1418-1424.
- (44) Yu H, Fang C, Chen L, Shi J, Fan X, Zou X, Huang Q. Worse Prognosis in Papillary, Compared to Tubular, Early Gastric Carcinoma. *J Cancer.* 2017; 8 (1): 117-123. Published 2017 Jan 1. doi: 10.7150/jca.17326.
- (45) Yamada T, Yoshikawa T, Taguri M, Hayashi T, Aoyama T, Sue-Ling HM, Bonam K, Hayden JD, Grabsch HI. The survival difference between gastric cancer patients from the UK and Japan remains after weighted propensity score analysis considering all background factors. *Gastric Cancer.* 2016; 19 (2): 479-489. doi: 10.1007/s10120-015-0480-5.
- (46) Ushiku T, Ishikawa S, Kakiuchi M, Tanaka A, Kato H, Aburatani H, Lauwers GY, Fukayama M. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases. *Gastric Cancer.* 2016; 19 (2): 403-411. doi: 10.1007/s10120-015-0493-0.
- (47) Yuan Y, Chen Z, Chen J, Huang W, Peng J, Ye J, He W, Wang L, Xu J, Cai S, He Y, Song W. Mucinous gastric carcinoma: an update of clinicopathologic features and prognostic value from a retrospective study of clinical series. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018; 11 (2): 813-821. Published 2018 Feb 1.
- (48) Rokutan H, Hosoda F, Hama N, Nakamura H, Totoki Y, Furukawa E, Arakawa E, Ohashi S,

- Urushidate T, Satoh H, Shimizu H, Igarashi K, Yachida S, Katai H, Taniguchi H, Fukayama M, Shibata T. Comprehensive mutation profiling of mucinous gastric carcinoma. *J Pathol*. 2016; 240 (2): 137-148. doi: 10.1002/path.4761.
- (49) Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, Berx G, Sobrinho-Simões M. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest*. 1999; 79 (4): 459-465.
- (50) Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF, Takano Y. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch*. 2008; 452 (5): 525-534. doi: 10.1007/s00428-007-0572-7.
- (51) Ushiku T, Shinozaki A, Shibahara J, Iwasaki Y, Tateishi Y, Funata N, Fukayama M. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34 (4): 533-540. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d1dcdd.
- (52) Zhang Q, Ming J, Zhang S, Li B, Yin L, Qiu X. Micropapillary component in gastric adenocarcinoma: an aggressive variant associated with poor prognosis. *Gastric Cancer*. 2015; 18 (1): 93-99. doi: 10.1007/s10120-014-0350-6.
- (53) Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type: Update and Literature Review. *Am J Clin Pathol*. 2018; 149 (6): 461-473. doi: 10.1093/ajcp/aqy019.
- (54) Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (32): 52307-52316. doi: 10.18632/oncotarget.10740.
- (55) Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol*. 2013; 3: 262. Published 2013 Oct 7. doi: 10.3389/fonc.2013.00262.
- (56) Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012; 25 (5): 637-650. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.
- (57) Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, Choi YY, Kim KM, Nankivell MG, Morano F, Wotherspoon A, Valeri N, Kook MC, An JY, Grabsch HI, Fucà G, Noh SH, Sohn TS, Kim S, Di Bartolomeo M, Cunningham D, Lee J, Cheong JH, Smyth EC. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (35): 3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124.
- (58) Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, Buettner R, Schroeder W, Bruns CJ, Loeser H, Alakus H, Quaas A. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2021; 24 (5): 1115-1122. doi: 10.1007/s10120-021-01195-4.
- (59) Sahin U, Schuler M, Richly H, Bauer S, Krilova A, Dechow T, Jerling M, Utsch M, Rohde C, Dhaene K, Huber C, Türeci Ö. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 100: 17-26. doi: 10.1016/j.ejca.2018.05.007.



MİDE KANSERİNİN EVRELEMESİNDE VE İZLEMİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Dr. Nevra Elmas

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Özet:

Mide kanseri, dünya çapında kanserden ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Tek küratif tedavi cerrahi eksizyon ve lenfadenektomi olarak bilinmektedir. Cerrahi rezeksiyon başarısı hastalığın evresi ile yakından ilgilidir. Pre-operatif evrelendirme ve takipte radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Erken evre tümörlerde mide tabakalarını birbirinden ayırabilme yeteneği ile endoskopik US yararlı olmaktadır. Serozayı aşan tümörlerde lokal ve uzak metastaz tanımda ve tedavi sonrası takipte tüm vücut dinamik BT ve PET-BT tetkiki uygulanmaktadır. Bu bölümde gastrik tümör evreleme ve takipte kesitsel görüntüleme yöntemleri ve BT tetkikinin önemi vurgulanmaktadır.

Abstract:

Gastric cancer is one of the leading causes of death from cancer worldwide. The only curative treatment is known as surgical excision and lymphadenectomy. The success of surgical resection is related to the stage of the disease. Radiological imaging methods play an important role in pre-operative staging and follow-up. Endoscopic US is useful in early-stage tumors with its ability to separate the gastric layers from each other. Whole body dynamic CT examination and PET-BT is applied in the diagnosis of local tumors exceeding the serosa, distant metastasis and follow-up. In this section, the importance of cross-sectional imaging methods and CT examination in gastric tumor staging and follow-up are emphasized.

Mide kanseri görülme sıklığı tüm dünya genelinde maligniteler arasında 5. sıradadır ve erken kanserden ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır. 5 yıl yaşam oranı %20'nin altındadır^(1, 2). Gastrik kanser tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak tedavi protokolü hastalığın sınıflaması ve evrelendirilmesi ile yakından ilişkilidir. Tümör lokalizasyonu açısından özofagogastrik bileşke tümörlerinde lezyon santralinin konumu tümör ismini belirlemektedir. 2017'de onaylanan 8. versiyon TNM sınıflamasına göre; lezyon santralinin mide proksimalinin ilk 2 cm ile sınırlı kalması özofagus Ca olarak kabul edilirken 2 cm'yi aşan tümörler mide tümörü olarak kabul edilmektedir^(1, 3).

Mide kanser kuşkulu olgularda ilk değerlendirme risk analizi ve anemi kontrolü açısından tam kan sayımı ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile başlanmaktadır. Doku tanısı ve moleküler biomarker tayini endoskopik biopsi ile sağlanmaktadır. Mide tümör tanısında endoskopik çalışmalar biopsi avantajı ile 'gold standart' olarak kabul edilmektedir. Ancak endoskopi mukozal yüzeyi tanımlarken mukoza ötesi tümör derinliği ve sistemik metastaz taraması kesitsel görüntüleme yöntemlerini gerektirmektedir^(4, 5).

Gastrik kanserde cerrahi rezeksiyon özellikle erken evre tümörlerde küratif olmakla birlikte rezeksiyon sonrası nüks olguları rapor edildiğinden kombine tedavi tercih edilmektedir. Ayrıca rezeksiyon sınırları da preoperatif evreleme ile belirlenmektedir. Bu nedenler

le mide kanser tedavi karar öncesi multidisipliner planlama esastır. Multidisipliner toplantı ekibi gastroenterinal cerrah, medikal ve radyasyon onkologları, batin radyolog ve patologları ile oluşturulmaktadır^(4,5).

Mide kanser yönetiminde radyolojinin yeri tanının doğrulanmasından öte tümör derinliği ile sistemik tutulum araştırılması ve tedavi sonrası takipte önem kazanmaktadır. Tümörün evrelendirmesinde endoskopik US, BT, MR ve PET-BT uygulanmaktadır. Endoskopik US intestinal katmanları birbirinden ayırdığından erken evre tümörlerde T ve lokal N saptanmasında yararlıdır. Seroza ötesi bulguların ve T4 evre tümörlerin değerlendirilmesinde lokal ve uzak LAP, metastaz tanısı ve asit sıvısını belirlemede tüm vücut BT veya MR uygulanmaktadır. PET- BT ise gizli metastaz belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte fonksiyonel açıdan yardımcı olmaktadır. Antral tümörlerde EUS, müsinöz tümörler ile diffüz tümörlerde de ise PET-BT başarısı düşmektedir. Laparoskopi ve yıkama ise kesitsel taramalar ile saptanamayan küçük peritoneal ve diafragmatik implantları saptamaktadır^(4,5).

Mide Kanser Değerlendirmesinde BT Uygulaması:

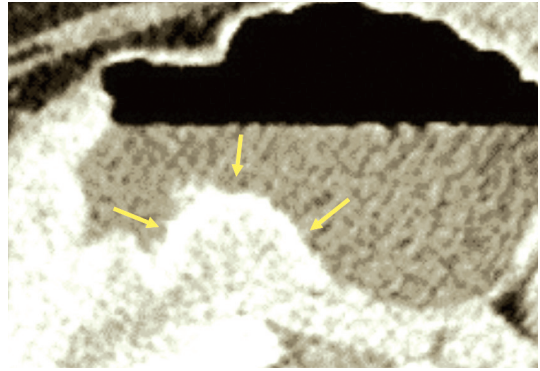
Gastrik malignite tanısı alan olgularda endoskopik sonrası preoperatif evrelemede uzaysal ve geometrik rezolüsyon başarısı nedeni ile BT tetkiki tercih edilmektedir. 2009'da Lee ve arkadaşları mide malignitelerinde BT'nin T, N ve M sınıflamasındaki doğruluk oranlarını %85.4, %81.8 ve %94 olarak rapor etmiştir^(1,4,6). 2020 yayınlarında Zytoun ve arkadaşları Gastrik kanser tanı ve evrelendirilmesinde BT'nin başarı oranlarını %93-97 spesifite ve %9-92.5 doğruluk oranları ile bildirmişlerdir^(1,7). BT başarısı Evre 4'te %90'lara ulaşırken, Evre 1 ve 2'de en düşük seviyede kalmaktadır. Dual Kaynaklı BT tetkiki ile periserozal yağ doku tutulumu daha net ayırt edilebildiğinde T3-T4 ayırımında daha başarılı olduğu bildirilmektedir^(8,9).

Tablo 1. Gastrik malignitede BT protokolu
• 8 saatlik açlık • Tetkik öncesi PO 1000 cc %20 Mannitol içeren su /20 dk. içirilmesi • Tetkik sırasında 100 ml noniyonik kontrast madde verimi sırasında arterial ve portal faz taraması • Tetkik sonrası 3 boyutlu MPR ve VR çalışmaları

BT tetkikinde başarı oranı tetkikin protokolü ile yakından ilgilidir. Mide malignite değerlendirilmesi istenen olgularda hasta hazırlığı olarak 8 saatlik açlık mide lümeninde retansiyon gösteren gıda artıklarının elimine edilmesi açısından önemlidir. İkinci yanığı nedeni kolabe mide duvarının kalınlaşmış görünümü, yalancı duvar kalınlık artışı şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle

tetkik öncesi mide lümeninin %20 Mannitol içeren su ile distansiyonu sağlanmalıdır.

Bu uygulama mide duvar kalınlık artışının doğru yorumu ve perigastrik-periserozal yağ doku ve komşu organ infiltrasyon değerlendirilmesi için gereklidir. Tetkik sırasında IV yoldan noniyonik iodinize kontrast madde bolus enjeksiyonu sırasında arterial faz görüntüleri mukozal kontrastlanmanın saptanması (**Resim 1**) ve portal faz görüntüleri metastatik karaciğer araştırılması için önemli püf noktalarını oluşturmaktadır. Tetkik sonrası 3 boyut çalışmalarını içeren MPR, VR software programları başarıyı arttırmaktadır (**Resim 2**).



Resim 1. Mide posterior duvarda mural kontrast boyanması (Ok işaretleri)

Gastrik kanserleri BT tetkikinde morfolojik olarak diffüz mural kalınlaşma ve lümen daralması, fokal mural kalınlaşma, polipoid kitle, ülser lezyon ve mantar formlarında izlenmektedir. Bu formlar içinde en sık %52 oranında diffüz duvar kalınlaşması rapor edilmektedir (**Resim 3**). Polipoid kitle ve ülser lezyon oranları birbirine eşit ve %25 olarak bildirilmiştir. En nadir form olan mantar formu %5 oranındadır^(1,7).

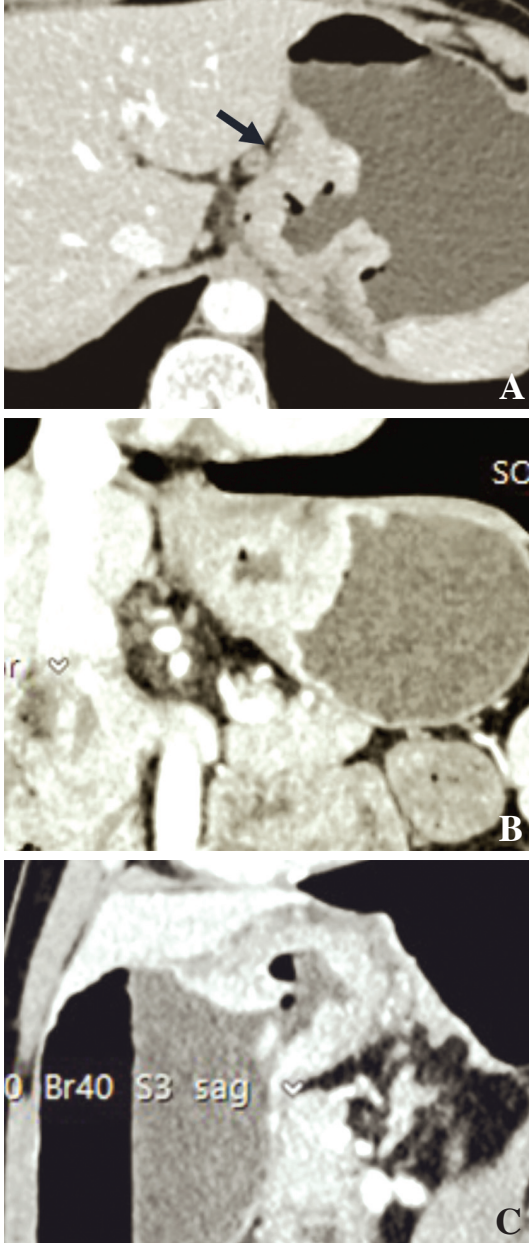
TNM Klasifikasyonu ve Evreleme:

Mide kanser tedavisinde temel rol oynayan prognostik faktör Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin önerdiği TNM klasifikasyon sistemidir. Gastrik kanser TNM sınıflamasına göre; T tümörün derinliğini, N lenfatik tutulumu, M uzak metastaz durumunu tanımlamada kullanılmaktadır^(2,10). 2010 yılında 7'ci versiyon olarak kabul görmüş TNM sınıflaması 2017'de Evre IIIC ve Evre IV arası küçük farklılıklarla 8'ci versiyona yükseltilmiştir^(1,3). Tümör evresi TNM klasifikasyon verilerine göre belirlenmektedir.

T Kategorisi

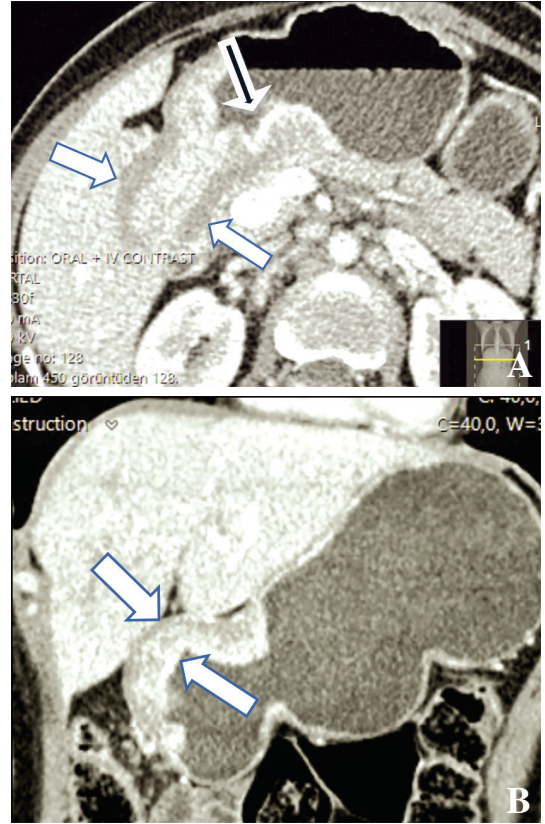
- * T1a: Tümör lamina propria veya muskularis muakoza ile sınırlı

- * T1b: Submukoza tutulumu
- * T2: Muskularis propria tutulumu (+)
- * T3: Subserozal konnektif doku tutulum (+)
- * T4: Seroza aşımı
- T4a: Komşu organ invazyonu (-)
- T4b: Komşu organ invazyonu (+)



Resim 2. T4bN1 Antral malignite MPR imajları. Aksial-Koronal ve Sagittal plan görüntülerde konsantrik tarzda daralma ve diffüz kalınlaşma izlenmektedir.

Tümör derinliğini belirlemede en başarılı yöntem endoskopik US (EUS) çalışmasıdır. Sindirim sisteminde tabakaları kabaca mukoza, submukoza, muskuler tabaka ve seroza olarak tanımlanabilir. Endoskopik US'un başarısı gastrik tabakaları birbirinden ayırabilme yeteneği nedeniyle T1-T3 tümörleri tanımlayabilmektedir. Perigastrik metastatik LN karakterizasyonunda da BT'den daha üstün olduğu bildirilmektedir. BT ve MR ise seroza aşımı gösteren T4 evre tümörlerde başarılı olmaktadır (**Resim 2, 4, 5, 6**). T3-T4 lezyon ayrımı klinik açıdan önemli olup, sagittal ve koronal plan görüntüleri ile periserozal yağ doku tutulumunu daha net ayırt edebildiğinden Dual Kaynaklı BT uygulamalarının daha başarılı olduğu bildirilmektedir^(5,8,9).



Resim 3. Diffüz infiltratif mide Ca. Diffüz duvar kalınlaşması ile izlenen gastrik maligniteli olguda A: aksial; B: Koronal görüntülerde 1 cm'yi aşan plak tarzında kalınlaşma (beyaz oklar) ve mukozal yüzeyde kontrast tutulumu. (siyah ok)

N Kategorisi:

Metastatik lenf nodu tanımlanmasında boyut, şekil, kontrastlanma paterni ve iç yapısı değerlendirilmektedir.

- * **N0:** LN yok
- * **N1:** 2 adet bölgesel LN

* **N2:** 3-6 bölgesel lenf nodu

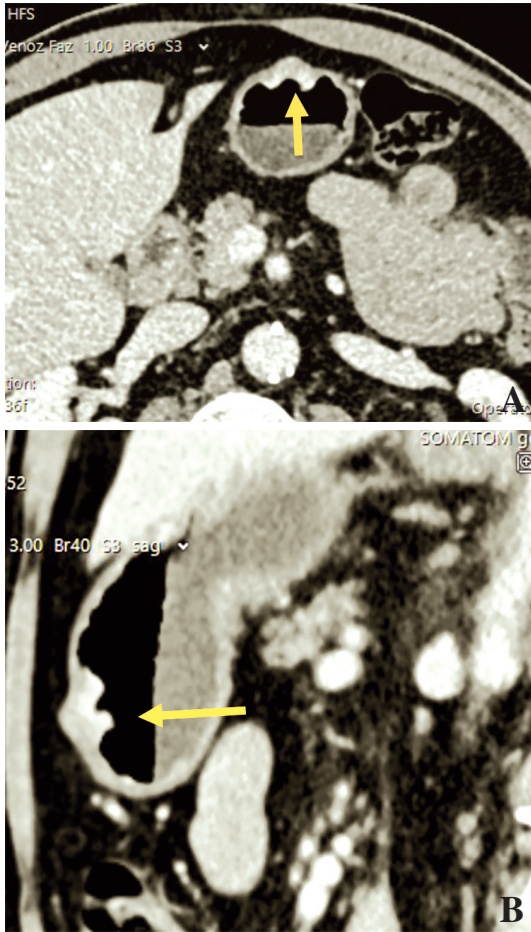
* **N3:** 7'den fazla lenf nodu

N3a: 7-15 arası LN

N3b: 15'ten fazla

Perigastrik lenf bezi varlığında BT ve MR ile tanımlanan malignite kriterleri aşağıda özetlenebilir:

1. Kısa ekseninin 6-8 mm'den fazla olması
2. Yuvarlak konfigürasyon
3. Santral nekroz ve kontrast tutulumu
4. Difüzyon ağırlıklı MR kesitlerinde difüzyon artışı ve ADC haritasında difüzyon kısıtlaması.

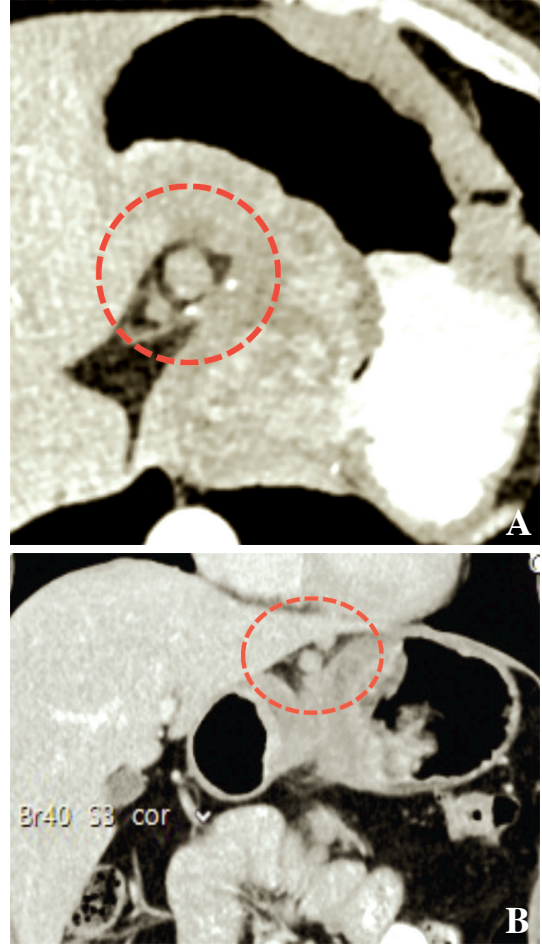


Resim 4. T4a N0 Mide tm. Mide korpus anterior duvarda depresiv tip ülser malign lezyon. A: Aksiyel B: Sagittal BT görüntülerinde lobule konturlu ekstansiyon ve mukozal yüzde bombeleşme izlenirken serozal yüzey düzgün olarak izlenmektedir. Perigastrik alanda patolojik LN saptanmamıştır.

Gastrik karsinom olgularında lenfatik rota perigastrik ligamanlar boyunca dağılım göstermektedir (**Resim 5**). Ventralde Gastrohepatik ligaman (GHL) ve Hepa-

toduodenal ligaman (HDL) mide ve duodenumu anterior abdominal duvara bağlar. Gastrosplenik ligaman (GSL), Splenorenal ligaman (SRL) ve Gastrokolik ligaman (GCL) ise dorsal mezogastriumda posterior abdominal duvar bağlantısını sağlar. Tanımlanan ligamanlar BT'de vasküler işaretler eşliğinde identifiye edilebilir (**Resim 6**).

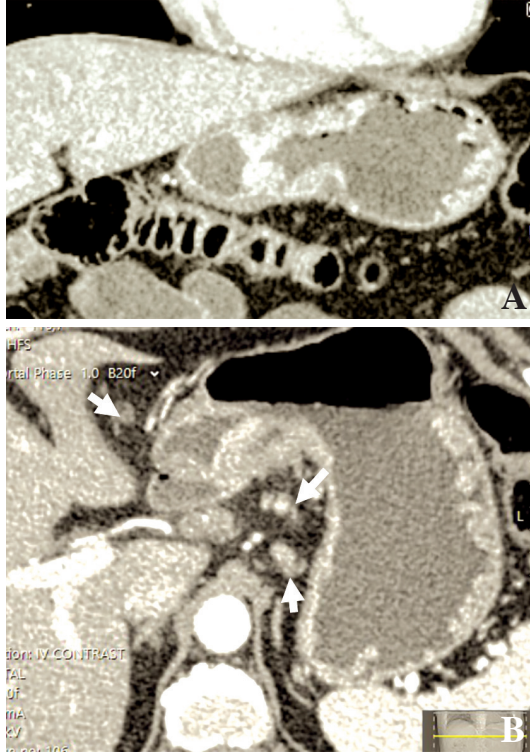
Bölgesel lenf nodları Japon Gastrik Kanser Araştırma Derneğine göre 4 kompartmana ayrılmıştır⁽¹²⁾: 3. ve 4. kompartman tutulumları uzak organ tutulumu olarak kabul edilmektedir.



Resim 5. Evre 4b N2 Mide Ca. Ülserovejetan morfolojide izlenen gastrik malignite olgusunda GHL düzeyinde yuvarlak konfigürasyonda 1.2 cm ve altında 2 adet LN metastatik lenf bezlerine uymaktadır.

1. kompartman: perigastrik lenf nodları
2. kompartman: sol gastrik arter, ana hepatik arter, çöliak trunkus ve splenik arter seyri
3. kompartman: hepatoduodenal ligaman, retropankreatik ve süperior mezenterik rota
4. kompartman: Orta kolik ve paraaortik lenf nodları

2011'de ise Japon Gastrik Kanser Araştırma Derneği midneyi 1/3 üst, 1/3 orta ve 1/3 alt parça olmak üzere anatomik olarak 3'e ayırmıştır. 1/3 üst parça sol gastrik, posterior gastrik, splenik ve sol inferior frenik arterlere drene olmaktadır. 1/3 alt bölüm ise ana hepatik arter süperior mezenterik arter boyunca hepatoduodenal ve retropankreatik lenf nodlarına, buradan da retroperitoneal alanda paraaortik lenf nodlarına drene olmaktadır. 1/3 orta kesim ise üst ve alt 1/3 parçalara drenaj göstermektedir^(5, 13).



Resim 6. T4a N2 Mide Ca. A: Koronal, B: Aksial kesitler. Gastrik antrum posterior duvarında seroza aşımı ve periserozal yağ doku infiltrasyonu gösteren konsantrik duvar kalınlaşması ile gastrohepatik, periduodenal LAP kümeleri izlenmektedir.

Metastatik lenf nod saptanmasında sensitivite ve spesifite sonuçları EUS için %70-84, BT için %80-78, MR için %69-75 olarak rapor edilmiştir^(2, 11).

M Kategorisi:

- * M0: Lezyon mide ile sınırlı. Uzak organ / uzak LN tutulumu (-)
- * M1: Uzak LN tutulumu / Uzak organ tutulumu (karaciğer, akciğer, kemik) / Peritoneal tutulum.

Uzak organ tutulumları komşuluk, lenfatik, hematojen ve peritoneal yollarla gelişmektedir. Hematojen yol

ile metastaz odakları akciğer ve karaciğer olup karaciğer metastazları genellikle hipovaskülerdir. Bu nedenle en iyi portal faz görüntülerinde belirlenirler. Rim tarzı kontrastlanma gösterebilirler (**Resim 7**).

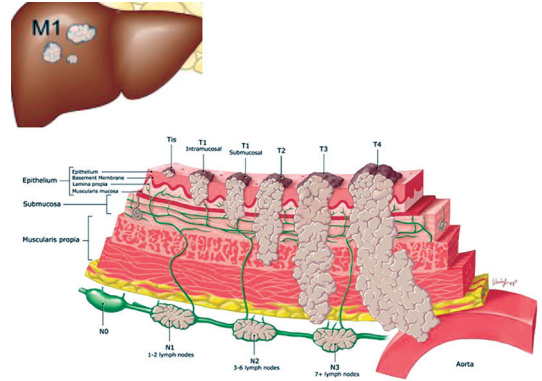
Asit sıvısı peritoneal tutulumun en sık bulgusudur. İlave bulgular peritoneal yağ dokusu içinde nodüler ya da plak tarzında yumuşak doku kitlesi ya da parietal peritoneal kalınlaşma ve kanlanma şeklindedir. Krukenberg tümörü sıklıkla büyük boyutlara ulaşan kontrast tutan bilateral solid adneksial kitle şeklindedir (**Resim 8**).



Resim 7. Metastatik karaciğer odakları. Segment 2 ve 8 düzeyinde 2 adet hipovasküler metastaz odağı izlenmektedir.

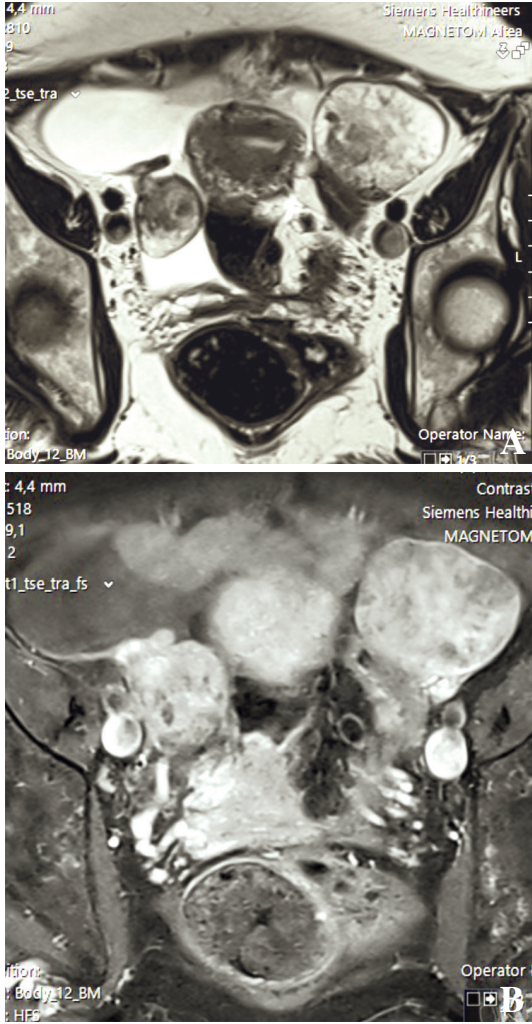
Mide Kanser Evrelendirmesi (Şekil 1)

T, N, M kategorileri eşliğinde 8. versiyon mide evrelemesi aşağıda yer almaktadır⁽²⁾.



Şekil 1. TNM Klasifikasyonu şematik görünümü⁽¹⁰⁾.

- Evre IA: T1N0M0
- Evre IB: T1N1M0, T2N0M0, Evre IIA: T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0
- Evre IIB: T1N3M0, T2N2M0, T3N1M0, T4aN0M0
- Evre IIIA: T2N3M0, T4aN2M0, T3N2M0
- Evre IIIB: T3N3M0, T4aN2M0, T4bN0M0, T4bN1M0
- Evre IV: T ve N bulguları dikkate alınmaksızın M1(**Resim 9**)



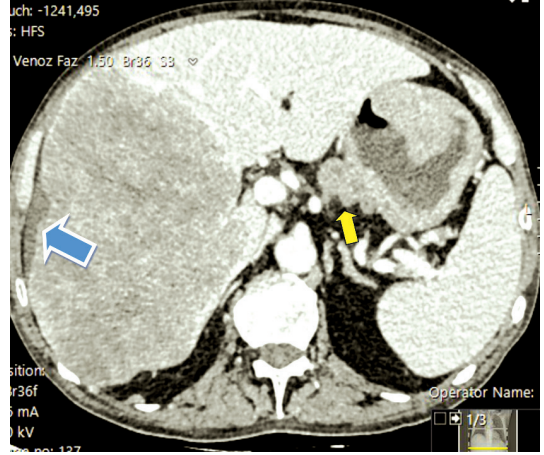
Resim 8. Bilateral Krukenberg tümörü. T2-A ve post kontrast T1- A MR sekanslarında her iki adneksial alanda kontrast tutan solid kitle lezyonları izlenmektedir.

2010 yılında 7. versiyon olarak kabul görmüş TNM sınıflaması 2017’de Evre IIIC ve Evre IV arası küçük farklılıklarla 8. versiyona yükseltilmiştir. Sekizinci versiyona göre T1N3bM0 ve T2N3bM0 tümörler Evre IIB ve IIIA’dan IIIB’ye, Evre T3N3bM0 tümör IIIB’dan IIIC’ye yükseltilmiştir. Evre T4bN0M0 ve T4aN2M0 tümörler IIIB’dan IIIA’ya, Evre T4aN3M0 ve T4bN2M0 tümörler IIIC’den III B’ye düşürülmüştür^(1, 3). Sonuç olarak major revizyon ile hepatoduodenal lenf nodu uzak tutulum yerine bölgesel lenf nodu tutulumu olarak kabul edilmektedir.

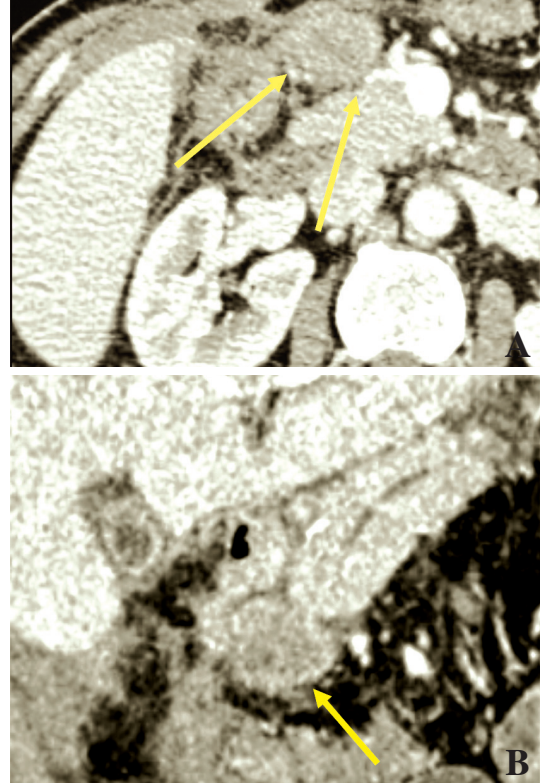
Tedavi Sonrası Takip:

Tümör rekürrensi zayıf prognoz göstergesidir. Ancak erken tanı ve tedavi yanıtı olumlu etkilemektedir. Rekürrens hastalık lokal nüks, lenfatik, hematojen ve peritoneal yayılım şeklinde izlenmektedir. BT tetkiki

rekürrens kitle belirlenmesi ve kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır^(5, 8, 14). Lokal nüks gastrik stump alanı ya da anastomoz hattında aranmaktadır (**Resim 10**).



Resim 9. Evre 4 Polipoid mide Ca. Mide korpus anteriorunda polipoid kitle (yıldız işareti). Gastrohepatik LAP kümesi (sarı ok), perihepatik serbest sıvı (mavi ok) ve metastatik karaciğer kitlesi.



Resim 10. Opere mide karsinomlu olguda post op 1. yıl takipte peripankreatik alanda 3 cm boyutta implant odağı tümör nüksünü desteklemektedir.

Sonuç olarak mide kanseri tanı ve tedavi kararında endoskopi sonrası dinamik taramaları içeren BT tetkiki evreleme için ve tedavi sonrası takiplerde öncelikli tetkik konumunda yer almaktadır. Kesitsel görüntüleme

yöntemlerinin gastrointestinal sistemde limitasyonlarını göz önüne alarak, incelenmesi gereken lümenin tetkik öncesi distansiyonu mutlaka sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Zytoon AA, El-Atfey SİB and Hassanein SAH. *Diagnosis of gastric cancer by MDCT gastrography: diagnostic characteristics and anagement potential. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2020; 51:30.1-7.
- (2) Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010 3.
- (3) Marano L, D'Ignazio A, A, Federico Cammilini AF et al: *Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems and new perspectives. 2019; Transl Gastroenterol Hepatol. 2019; 4: 22.*
- (4) Lee IJ, 1 Lee JM, Kim SH, Chang S et all: *Helical CT Evaluation of the Preoperative Staging of Gastric Cancer in the Remnant Stomach. AJR* 2009; 192:902-908.
- (5) Smyth EC, Verheij M, W. Allum W et al. *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): 38-49.
- (6) Young JJ, Pahwa A, Patel M, Jude CM et all: *Ligaments and Lymphatic Pathways in Gastric Adenocarcinoma. RadioGraphics* 2019; 39:668-689.
- (7) Cao LL, Lu J, Li P, Xie JW et al: *Evaluation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: An Analysis of 7371 Patients in the SEER Database. Hindawi Gastroenterology Research and Practice. 2019, 9: 1-9.*
- (8) Lim JS, Mi MJ, Kim MJ, at all: *CT and PET in Stomach Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy. RadioGraphics* 2006; 26:143-156.
- (9) Xie ZY, Chai RM, 1 Ding GC, Liu Y et all: *T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography. Gastroenterology Research and Practice. 2018 (1-10).*
- (10) *Uncategorized / By Hassan El aji.info@rabab.org.lb*
- (11) Kwee RM, Kwee TC. *Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. Gastric Cancer* 2009; 12: 6-22.
- (12) Nishi Nishi M, Omori Y, Miwa K. *Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC): Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English ed. Tokyo, Japan: Kanehara, 1995; 6-15).*
- (13) *Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer* 2011;14(2):101-112.
- (14) Virgilio E, D'Antonio C, Balducci G: *Meso gastrium recurrence as expression of the fifth metastatic route of gastric cancer. 2014, Med Hypotheses* 82:403.



MİDE KANSERİNİN EVRELEME VE TAKİBİNDE F18-FDG PET-BT

Dr. Ülkem Yararbaş

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet:

Mide kanseri en sık karşılaşılan ve yüksek oranda kanser ile ilişkili ölüme neden olan kanser türlerindendir. Günümüzde F18-FDG PET-BT onkolojik hastalıkların birçoğunda gerek evreleme gerekse sonraki takip esnasında vazgeçilmez bir yöntem haline gelmiştir. Mide kanserlerinde ise FDG PET-BT görüntülemenin yerinin belirlenmesi bazı noktalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç göstermektedir. FDG PET-BT ile primer lezyonun değerlendirilmesinde erken (T1) vakalarda, taşlı yüzük hücreli, müsinöz komponenti belirgin lezyonlarda ve diffüz karakterdeki lezyonların değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı durumlar mevcuttur. Lokorejyonel lenf nodlarının değerlendirilmesinde FDG PET-BT'nin en önemli avantajı özgüllüğünün yüksek oluşudur. Uzak metastazların saptanmasında ve rekürren hastalığın tespiti FDG PET-BT'nin klinik yararlılığı yüksek bulunmaktadır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi FDG PET-BT'nin olumlu katkısını vurgular çalışmalar bulunmakla birlikte daha fazla sayıda çalışma ile etkinliğin belirlenmesi gerekmektedir.

Abstract:

Gastric cancer is one of the most common types of cancer that causes high rates of cancer-related death. Today, F18-FDG PET-CT has become an indispensable method for staging and subsequent follow-up of many oncological diseases. Determining the location of FDG PET-CT imaging in gastric cancers requires further studies at some points. There are cases where FDG PET-CT fails to evaluate the primary lesion in early (T1) cases, in lesions with signet ring cells, lesions with a mucinous component, and in diffuse lesions. The most important advantage of FDG PET-CT in the evaluation of locoregional lymph nodes is its high specificity. The clinical utility of FDG PET-CT is found to be high in the detection of distant metastases and the detection of recurrent disease. In the evaluation of response to treatment there are studies emphasizing the positive contribution of FDG PET-CT, although more studies are needed to determine the efficacy.

Mide kanseri dünya genelinde sık karşılaşılan ve yüksek oranda kanser ile ilişkili ölüme neden olan kanser türlerindendir⁽¹⁾. Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Güncel tanısal yaklaşımların kombine kullanımlarına rağmen rekürrens %65-75 gibi yüksek oranlardadır⁽²⁾. Yüzde 1'e varan mortalite oranı dahil olmak üzere cerrahi girişimin getireceği riskler ve maliyet gibi diğer faktörler göz önüne alındığında cerrahi

tedaviye yönlendirilecek olguların seçimi büyük önem kazanmaktadır⁽³⁾.

Mide kanserlerinin değerlendirilmesinde gastroskopi ve bilgisayarlı tomografi (BT) standart yöntemler olup, endoskopik ultrason (EUS), F18-FDG PET/BT ve evreleme laparoskopisinin de giderek daha sık kullanılır hale geldiği ve önemli katkıları olabildiği görülmektedir⁽⁴⁾. F18-FDG PET-BT haricinde mide kanserlerinin

de kullanılan tanısal yöntemlerin başlıca dezavantajları gözden geçirildiğinde; EUS ile büyük kurvatur, fundus ve lenfatik yayılımın değerlendirilmesinde sınırlılıklar bulunması, kişinin fiziksel özelliklerinin etkili olabilmesi, BT’de mikroskopik invazyonun gözden kaçması ve morfolojik değerlendirmeye dayalı oluşundan kaynaklanan sorunlar sayılabilir⁽⁵⁾.

Bir glukoz analogu olan 18F-fluoro2-deoxy-d-glucose (FDG) ilk olarak 1950’li yıllarda Michel Ter-Pegossian ve ark. tarafından geliştirilmiş ve 1976 yılında Alavi ve ark tarafından ilk insan çalışması yapılmıştır. F18-FDG’nin günümüzde onkolojik hastalıklarda, miyokardiyal viabilite araştırmasında, nöropsikiyatrik hastalıklarda yaygın kullanımı mevcuttur. 1990’lı yılların sonlarında eş zamanlı pozitron emisyon tomografi (PET) ve bilgisayarlı tomografi (BT) çekimine ve bu görüntülerin füzyonuna imkân veren hibrit cihazların gelişimi ile anatomik korelasyonun mümkün olduğu, atenuasyon düzeltilmenin iyileştiği görüntüleme sistemleri kullanıma girmiştir⁽⁶⁾.

Üst gastrointestinal sistem maligniteleri içerisinde özofagus kanserlerinde F18-FDG PET/BT görüntülemenin etkinliği cerrahi girişime uygunluğun belirlenmesi, tedaviye yanıt değerlendirilmesi, prognostik yaklaşım gibi temel başlıklarda kabul görmüşken, mide kanserlerinde artan bir kullanım ile birlikte tartışmalı noktalar bulunmaktadır⁽⁴⁾. Mide kanserinde tanısal yöntemlerin yetersiz kalması sonucunda oluşabilecek önemli problemler; operasyon anında önceden saptanamamış intraperitoneal metastazlar veya lezyonun irrezektabl kabul edilmesine neden olacak bulgular ile karşılaşılması ve küratif amaçlı tedavileri hemen takiben uzak metastazların saptanması olarak tanımlanmaktadır⁽⁷⁾. Yakın tarihli çalışmalar gözden geçirildiğinde F18-FDG PET-BT’nin %7-16 olguda evre değişikliğine de neden olabilecek okült bulguları saptayarak önemli kabul edilen katkısı olduğu vurgulanmaktadır^(8,9). Serrano ve ark.’ın 166 olguyu değerlendirdikleri serilerinde FDG PET-BT %28.9 olguda evre değişikliğine neden olmuştur (%18.7 evre yükseltme, %10.2 evre düşürme)⁽¹⁰⁾.

Bu derleme, mevcut literatür ışığında mide kanserlerinde evreleme ve hastalığın takibi sürecinde F18-FDG PET-BT’nin katkısını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Primer Lezyonun Değerlendirilmesi

Literatürde primer mide kanserlerinin F18- FDG PET/BT ile görüntülenmesinde %23-94 gibi geniş bir aralıkta değişken hassasiyet ve %78-100 arasında özgüllük değerleri bulunmaktadır^(11, 12) (**Resim 1**). Literatürde yer alan çalışmalardan özellikle 2000’li yılların

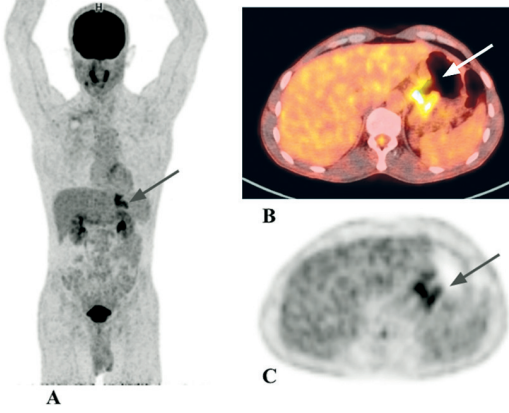
başlarında yayınlanmış olanların birçoğunun hibrit görüntüleme, yani PET/BT olmayıp sadece PET görüntülerine dayanan değerlendirmeler olduğu ve buna bağlı kısıtlılıklar içerdiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Primer lezyonun özellikleri ile FDG tutulmuş düzeyi arasındaki saptanmış temel ilişkiler şu şekilde özetlenebilir;

- Küçük boyutlu lezyonlarda parsiyel volüm etkisi nedeniyle lezyonun FDG tutulumu olduğundan düşük düzeyde saptanmakta ve lezyonunun görüntülenememesi söz konusu olabilmektedir. Bu durum mide kanserine özgü bir durum olmayıp tüm subsantimetrik lezyonlar için potansiyel yanlış negatiflik nedenidir⁽¹³⁾.
- Tümör derinliği FDG tutulum düzeyinde anlamlı bir değişkendir. T1 lezyonlarda T2-4 lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük FDG tutulumu görülmektedir⁽¹⁴⁾.
- Histopatolojik olarak taşlı yüzük hücreli, müsinöz tipte lezyonların daha düşük FDG afinitesine sahip oldukları ve Borrmann Sınıflamasına göre grup 1 (polipoid), Lauren Sınıflamasına göre intestinal lezyonların ise diğer kategorideki lezyonlara göre daha fazla FDG tutulumu gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir^(2, 8, 15, 16).
- Proksimal yerleşimli lezyonlarda distal yerleşimli olanlara göre FDG afinitesinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^(2, 18).

Lezyona ait sayılan faktörler dışında midede nadir olmayarak izlenen fizyolojik FDG tutulumu ve enflamatuvar olaylarda izlenen tutulum yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Fizyolojik gastrik F18-FDG tutulumunun değerlendirmeye olumsuz etkisini azaltmak amacıyla gastrik distansiyon oluşturmaya yönelik per oral (PO) su alımının gerek opere olmamış gerekse subtotal gastrektomi uygulanmış olgularda değerlendirmeye olumlu katkısını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kamimura ve ark.’ın çalışmasında PO su alımı öncesi hassasiyet, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değerleri sırasıyla %100, 50, 62, 100 ve 72 olarak hesaplanırken, su alımı sonrasında bu değerlerin %88, 100, 100, 91 ve 94 olduğu bildirilmektedir^(19, 20). PO su alımı dışında Scopolamin kullanımının da gastrik kaslarda gevşeme oluşturarak fizyolojik FDG tutulumunu azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁽²¹⁾. Mide kanserlerinin değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olan kontrastlı BT ile FDG PET görüntülemenin kıyaslandığı çalışmalar arasında Kim ve ark. PET/BT ve Kontrastlı BT için hassasiyeti benzer oranlarda (sırası-

la %93 ve %90) bulmuş olup farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir⁽²²⁾.



Resim 1: Mide Adeno Ca tanılı olguya ait F18-FDG PET-BT evreleme görüntülerinde kardioözofageal bileşkeye komşu yerleşimde primer lezyona ait FDG tutulumları izlenmekte. A: MIP görüntüleri, B: Transvers kesitte PET-BT füzyon görüntüleri, C: Transvers kesitte PET görüntüleri.

Lokorejional Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Evreleme amaçlı FDG PET-BT çalışmalarında FDG tutulumu gösteren lokorejyonel lenf nodu görüntülenme oranı %22-25 dolayında verilmektedir^(8,9). Bosch ve ark.'ın çalışmalarında bir alt grup olarak inceledikleri operabl 30 olguyu içeren ve altın standart olarak histopatoloji verilerini kullanmaları nedeniyle önemli olan değerlendirmede FDG PET-BT'nin lokorejyonel lenf nodlarını değerlendirmede hassasiyeti %40, özgüllüğü ise %73 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, yöntemin primer lezyon ile benzer şekilde lenf nodu metastazlarının saptanmasında da intestinal tip lezyonlarda daha başarılı olduğu vurgulanmaktadır⁽⁸⁾. Zhang ve ark.'ın meta-analizinde de nodal evreleme verisi içeren 11 çalışmanın genel değerlendirmesinde, önemli derecede heterojenite bulunmakla birlikte toplam hassasiyet ve özgüllük sırası ile %49 ve 92 olarak verilmektedir. Bu meta-analizde Fagan nomogramına göre lokorejyonel lenf nodu değerlendirilmesinde FDG PET-BT orta derecede faydalı bulunmaktadır⁽⁵⁾. Rutin görüntüleme yöntemi olan kontrastlı BT ile yapılan karşılaştırmalar incelendiğinde; Chen ve ark.'ın eş zamanlı BT'nin eşlik etmediği - tek başına FDG PET görüntülerini BT ile birlikte değerlendirdikleri çalışmalarında, lokal lenf nodlarının saptanmasında FDG PET'in hassasiyetini BT'den düşük (%56'ya karşılık %78 p: 0.002) ancak özgüllüğü ise BT'den daha yüksek olarak bulmuşlardır (%92'ye karşılık %62, p: 0.000). Genel doğruluk ise FDG ile BT arasında anlamlı farklılık gösterme-

miştir⁽¹⁶⁾. Kim ve ark.'ın hibrit FDG PET-BT tekniği ile yaptıkları görüntülemelerde benzer şekilde kontrastlı BT'nin hassasiyeti ve doğruluğu FDG PET/BT'den üstün bulunurken özgüllük ve pozitif prediktif değer FDG PET/BT'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte daha iyi olduğu (sırasıyla p = 0.3 ve p = 0.46) görülmektedir⁽²²⁾.

Mide kanserinde lenf nodlarının FDG PET-BT ile değerlendirilmesinde lenf nodu yerleşiminin tanısal başarıda önemli olduğu görülmektedir. FDG PET-BT'nin yetersiz kaldığı durumlardan bir tanesi lezyon çevresi perigastrik lenf nodlarıdır. Bu yerleşimde primer lezyonun metabolik aktivitesi nedeniyle, uzaysal rezolüsyonun yetersiz kalıp lenf nodu aktivitesinin sağlıklı şekilde değerlendirilememesi söz konusu olabilmektedir. Öte yandan tanımlanan bu lenf nodlarının (D1) standart operasyon alanına girmesi nedeniyle bu eksikliğin klinik sonuçlarının büyük olmayacağı düşünülebilir. D2, D3 düzeyindeki lenf nodlarının saptanmasında ise FDG PET-BT, yüksek olmayan bir hassasiyete sahip olmakla birlikte birçok çalışmada da gösterildiği gibi %90'ın üzerinde özgüllüğe sahip olması nedeniyle gereksiz ve riskli girişimin engellenmesinde, en doğru tedavi planlamasının yapılmasında önemli katkıya sahiptir⁽¹⁵⁾.

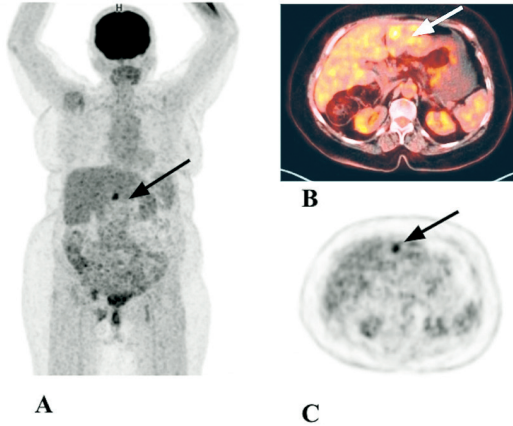
Findlay ve ark.'ın gerek olgu sayısının yüksek olması gerekse bulguların prognostik anlamını incelemesi açısından önemli çalışmasında FDG tutulumu gösteren lenf nodlarının varlığı mortalite ve rekürrens açısından anlamlı bir faktör olarak belirlenmiştir⁽⁹⁾.

Uzak Metastazların Araştırılması

Mide kanserinde uzak metastazların en sık yerleşim yerleri karaciğer (%48), periton (%32), akciğer (%15) ve kemik (%12) olarak sıralanmaktadır⁽²³⁾. Zhang ve ark.'ın meta-analizine dahil olmuş 8 çalışmada FDG PET-BT'nin uzak metastazları saptanmasında hassasiyet %56, özgüllük %97 olarak hesaplanmıştır. Bu meta-analizde veri setinde heterojenite gözlenmekle birlikte Fagan nomogramına göre uzak metastaz araştırması için FDG PET-BT'nin kullanışlı bir yöntem olduğu belirtilmektedir⁽⁵⁾. Literatürde öne çıkan çalışmalar gözden geçirildiğinde; Perleza ve ark.'ın 50 olguyu kapsayan ve kontrastlı BT ile kıyaslama yapılan çalışmasında FDG PET/BT'nin hassasiyet ve özgüllüğü %68 ve %100, kontrastlı BT'nin hassasiyet ve özgüllüğü ise %64 ve %93 olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada peritoneal metastazlar söz konusu olduğunda tedaviyi yönlendirme anlamında FDG PET-BT'nin %24 ve kontrastlı BT'nin ise %22 katkısını olduğu göstermektedir⁽²³⁾.

Rekürren Hastalığın Saptanması

En sık rekürrens yerleşimleri peritoneum, ekstra-abdominal lenf nodları ve hematogen yol ile uzak organlarda gerçekleşmektedir⁽¹⁵⁾ (**Resim 2**). Rekürren hastalık saptanmasında literatürdeki çalışmalar incelendiğinde oldukça farklı sonuçlar ile karşılaşılmaktadır. Bu farklılıkların önemli nedenlerinden bir tanesi düşük FDG afinitesine sahip primer tümörü olan olguların da bu değerlendirmelerde yer alması olabilir. Genel bir değerlendirme yapılması gerekirse, 16 çalışmanın dahil olduğu meta-analizde FDG PET-BT'nin rekürren hastalığı saptamadaki hassasiyeti %81, özgüllüğü ise 83 olarak hesaplanmakta ve Fagan nomogramına göre klinik yararlılığın yüksek olduğu belirtilmektedir⁽⁵⁾. FDG PET-BT çalışmalarında glikoz metabolizmasını görüntülemesi nedeniyle artmış glikolitik aktiviteye sahip enfeksiyöz lezyonların yanlış pozitiflik nedeni olabileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle post-operatif komplikasyonların göz önünde bulundurularak değerlendirmenin yapılması önem taşımaktadır⁽²⁴⁾.

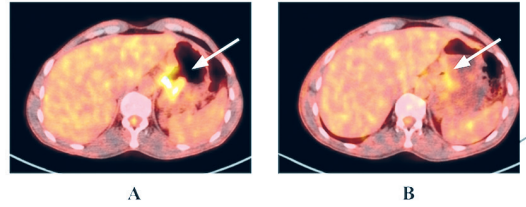


Resim 2: Tedavi sonrası primer lezyonun metabolik aktivitesi tam olarak regrese olmuş olguda karaciğer sol lobunda takip-te gelişmiş hipermetabolik metastatik lezyon görüntülenmekte. A: MIP görüntüleri, B: Transvers kesitte PET-BT füzyon görüntüleri, C: Transvers kesitte PET görüntüleri.

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Özellikle lokal ileri lezyonu bulunan olgularda kullanımı giderek artan neoadjuvan tedavilere yanıtı olguların erken bir dönemde belirlenmesi önem taşımaktadır. Fonksiyonel değerlendirme yöntemi olan FDG PET-BT'nin bu olgu gruplarındaki önemli avantajı morfolojik değişikliklerden önce gelişen metabolik değişikliği yansıtmasıdır (**Resim 3**). Morfolojik değerlendirme (BT) ile fibrozis, nekroz, enflamasyon gibi tedaviye sekonder değişiklikler tedavi cevabının olduğundan daha yetersiz olarak değerlendirebilmesine neden olabilmektedir. Neoadjuvan veya adjuvan tedi-

viye yanıtın tahmin edilmesinde FDG PET-BT'nin etkinliği araştırmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, neoadjuvan tedaviler ile erken dönemde lezyonun FDG tutulumundaki anlamlı düşüşün histopatolojik yanıt ile korelasyonunun iyi olduğu ve adjuvan tedavilerdeki tam metabolik yanıtı olguların daha iyi bir prognoza sahip olduğu belirtilmektedir^(25, 26).



Resim 3: Kardioözofageal bileşke komşuluğunda yerleşimli Adeno Ca tanılı olguda evreleme (A) ve neoadjuvan tedaviye yanıt (B) görüntüleri izlenmekte. Tedavi sonrasında belirgin metabolik regresyon göstermiş lezyon alanında total gastrektomi materyalinde histopatolojik olarak da konfirme edilen rezidüel canlı tümör odaklarına ait, komşu vasküller yapıların hafif üzerinde FDG tutulumları izlenmekte.

Yanlış Pozitiflikler - İnsidental Lezyonlar

Bir glukoz analogu olan FDG PET-BT'nin artmış glikolitik aktivitesi olan herhangi bir lezyonda tutulum gösterebilmesi nedeniyle yanlış pozitiflikler ve bazı insidental lezyonlar nadir olmayarak saptanmaktadır. Bu tip lezyonların ağırlıklı olarak enflamatuar kökenli olduğu ancak ikinci bir primer lezyonun da söz konusu olabileceği akılda bulundurulmalıdır⁽⁸⁾.

FDG PET-BT Kantitatif Değerlendirme - SUVmax Değeri

FDG PET-BT raporlarında görsel değerlendirmeye ait bulgular dışında tümör glukoz metabolizmasının semikantitatif bir ifadesi olan SUV değerleri de (standardized uptake value - standart uptake değeri) genellikle yer almaktadır. SUV değeri, ölçülen aktivitenin dağılım hacmi (vücut ağırlığı veya yüzey alanı) ve enjekte edilen doz ile normalizasyonu ile ölçülür.

SUVmax değerinin gerek enjeksiyon sonrası çekimin zamanlaması gibi teknik nedenlerden gerekse lezyon boyutu, olgunun kan şekeri düzeyi hasta ve incelenen lezyon ile ilişkili birçok faktörden etkilendiği unutulmamalıdır⁽²⁷⁾.

Mide kanserlerinde gerek primer lezyon veya metastazlarının değerlendirilmesi, gerekse tedaviye yanıtın araştırılmasında standardize olmuş SUVmax eşik değerleri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; FDG PET-BT'nin primer lezyonun değerlendirilmesinde erken (T1) vakalarda, taşlı yüzük

hücreli, münöz komponenti belirgin lezyonlarda ve diffüz karakterdeki lezyonların değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı durumlar mevcuttur. Lokorejyonel lenf nodlarının değerlendirilmesinde FDG PET-BT'nin en önemli avantajı özgüllüğünün yüksek oluşudur. Uzak metastazların saptanmasında ve rekürren hastalığın

tespitinde FDG PET-BT'nin klinik yararlılığı yüksek bulunmaktadır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi FDG PET-BT'nin olumlu katkısını vurgular çalışmalar bulunmakla birlikte daha fazla sayıda çalışma ile etkinliğin belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. and Bray, F. (2015), *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int. J. Cancer*, 136: E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- (2) Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, Shah MA. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012 Nov 15;118 (22): 5481-8. doi: 10.1002/cncr.27550.
- (3) Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. 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.
- (4) NCCN guidelines version 2.2022 Gastric Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
- (5) Zhang Z, Zheng B, Chen W, Xiong H, Jiang C. Accuracy of 18F-FDG PET/CT and CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2021 Feb; 21 (2): 164. doi: 10.3892/etm.2020.9595. Epub 2020 Dec 21.
- (6) Hess S, Høiland-Carlsen PF, Alavi A. Historic images in nuclear medicine: 1976: the first issue of clinical nuclear medicine and the first human FDG study. *Clin Nucl Med*. 2014 Aug;39 (8): 701-3. doi: 10.1097/RLU.0000000000000487.
- (7) Brenkman, H.J.F., Gertsen, E.C., Vegt, E. et al. Evaluation of PET and laparoscopy in STagIng advanced gastric cancer: a multicenter prospective study (PLASTIC-study). *BMC Cancer* 18, 450 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4367-9>
- (8) Bosch, K. D., Chicklore, S., Cook, G. J., Davies, A. R., Kelly, M., Gossage, J. A., & Baker, C. R. (2020). Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47 (4), 759-767. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04429-x>
- (9) Findlay, J. M., Antonowicz, S., Segaran, A., El Kafsi, J., Zhang, A., Bradley, K. M., Gillies, R. S., Maynard, N. D., & Middleton, M. R. (2019). Routinely staging gastric cancer with 18F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *European radiology*, 29 (5), 2490–2498. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5904-2>
- (10) Serrano OK, Love C, Goldman I, Huang K, Ng N, Abraham T, Da Silva R, Friedmann P, Libutti SK, Kennedy TJ. The value of FDG-PET in the staging of gastric adenocarcinoma: A single institution retrospective review. *J Surg Oncol*. 2016 May; 113 (6): 640-6. doi: 10.1002/jso.24190.
- (11) Tang, L., Wang, XJ., Baba, H. et al. Gastric cancer and image-derived quantitative parameters: Part 2-a critical review of DCE-MRI and 18F-FDG PET/CT findings. *Eur Radiol* 30, 247-260 (2020).
- (12) Ömür Ö, Hatipoğlu F, Özofagus ve Mide Kanserlerinde Fluorodeoksiglukoz PET/BT, Türkiye Klinikleri J Nucl Med-Special Topics 2015; 1 (1)
- (13) Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*. 2007 Jun; 48 (6): 932-45. doi: 10.2967/jnumed.106.035774. Epub 2007 May 15.
- (14) Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006; 9 (3): 192-6. doi: 10.1007/s10120-006-0374-7.
- (15) Yun M. Imaging of Gastric Cancer Metabolism Using 18 F-FDG PET/CT. *J Gastric Cancer*.

- 2014 Mar; 14 (1): 1-6. <https://doi.org/10.5230/jgc.2014.14.1.1>
- (16) 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 Jun 1; 103 (11): 2383-90. doi: 10.1002/cncr.21074.
 - (17) Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, Shah MA. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2- [(18) F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012 Nov 15; 118 (22): 5481-8. doi: 10.1002/cncr.27550. Epub 2012 May 1.
 - (18) Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 May; 35 (5): 449-55. doi: 10.1016/j.ejso.2008.11.010. Epub 2009 Jan 14.
 - (19) Yun M, Choi HS, Yoo E, Bong JK, Ryu YH, Lee JD. The role of gastric distention in differentiating recurrent tumor from physiologic uptake in the remnant stomach on 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005 Jun; 46 (6): 953-7.
 - (20) Kamimura K, Nagamachi S, Wakamatsu H, Fujita S, Nishii R, Umemura Y, Ogita M, Komada N, Sakurai T, Inoue T, Fujimoto T, Nakajo M. Role of gastric distention with additional water in differentiating locally advanced gastric carcinomas from physiological uptake in the stomach on 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Nucl Med Commun*. 2009 Jun; 30 (6): 431-9. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283299a2f.
 - (21) Dudoignon D, Pattison DA, Legallois D, Hicks RJ, Aide N. The utility of pharmacological and radiological interventions to optimize diagnostic information from PET/CT. *Cancer Imaging*. 2020 Sep 22; 20 (1): 68. doi: 10.1186/s40644-020-00344-9.
 - (22) 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 Aug; 79 (2): 183-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.02.005.
 - (23) Riihimäki, M., Hemminki, A., Sundquist, K., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2016). Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*, 7 (32), 52307-52316. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10740>
 - (24) Jayaprakasam VS, Paroder V, Schöder H. Variants and Pitfalls in PET/CT Imaging of Gastrointestinal Cancers. *Semin Nucl Med*. 2021 Sep; 51 (5): 485-501. doi: 10.1053/j.semnucmed.2021.04.001.
 - (25) Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, Stein H, Lordick F, Link T, Schwaiger M, Siewert JR, Weber WA. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15; 21 (24): 4604-10. doi: 10.1200/JCO.2003.06.574. PMID: 14673049.
 - (26) Di Fabio F, Pinto C, Rojas Llimpe FL, Fanti S, Castellucci P, Longobardi C, Mutri V, Funaioli C, Sperandi F, Giaquinta S, Martoni AA. The predictive value of 18F-FDG-PET early evaluation in patients with metastatic gastric adenocarcinoma treated with chemotherapy plus cetuximab. *Gastric Cancer*. 2007; 10 (4): 221-7. doi: 10.1007/s10120-007-0438-3.
 - (27) Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*. 2004 Sep; 45 (9): 1431-4. PMID: 15347707.



ERKEN EVRE MİDE KANSERİ VE İLERİ ENDOSKOPI

Dr. Fatih Aslan⁽¹⁾, Dr. A. Murat Buyruk⁽²⁾

(1) Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü
(2) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet:

Erken mide kanserinin (EMK) endoskopik tanısı zordur ve kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle EMK ile ilgili endoskopik bulgular konusunda dıyarlı olmalıyız. Kromoendoskopi ve magnifikasyonlu endoskoplara endoskopik tanıyı kolaylaştırmıştır. Tedavide endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile olumlu sonuçlar alınmakla birlikte, EMK tedavisinde endoskopik rezeksiyonda gelişmeler devam etmektedir. Bunun yanında ESD için endikasyonlar genişlemektedir. Bu bölümde biz EMK'nın endoskopik tanı, tedavi ve takibiyle ilgili bilgi vereceğiz.

Abstract:

Endoscopic diagnosis of early gastric cancer (EGC) is difficult and it is easily overlooked. Therefore, we should be aware of the endoscopic findings of EGC. Chromoendoscopy and magnifying endoscopy have made endoscopic diagnosis easier. In treatment, endoscopic resection for EGC have still been progressing even after favorable outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD). Additionally, the indication of ESD has been expanded. In this section, we will provide information about the endoscopic diagnosis, treatment and follow-up of EGC.

Giriş

Mide kanseri mortalite ilişkili ölümda akciğer ve kolon kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır⁽¹⁾. Tarihsel olarak düşük sağkalım oranları göz önüne alındığında, erken teşhis ve rezeksiyon, prognozu iyileştirmede en etkili stratejidir. Gelişen endoskopik görüntüleme yöntemleri ile, tanıda erken mide kanseri (EMK) oranı artmaktadır⁽²⁾. Bu bölümde EMK'nın endoskopik tanı ve tedavisi hakkında bilgi vereceğiz.

1.TANI

1.1. Endoskopik İnceleme Öncesi Mide Kanserİ Açısından Yüksek Riskli Hastalar Kimlerdir?

Helikobakter pilori (Hp), gastrik mukozada atrofi (düşük PG I/PG II oranı), herediter hastalık (herediter difüz gastrik kanser, Lynch sendromu ilişkili gastrik kanser, ailesel adenomatöz polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Li-Fraumeni sendromu) ve sigara, mide

kanseri için bariz risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bunun dışında cinsiyet, etnik orijin, diyet, ilaçlar gastrik kanser ile ilişki diğer risk faktörleridir⁽³⁾.

Gastrik kanser için risk sınıflamasında veya mide-nin sağlık durumunu değerlendirmede Japon Gastroenteroloji Derneği (JGES) tarafından ABC taramasının (Hp antikoru ve serum pepsinojen (PG) düzeyine kombine bakılarak yapılmakta) kullanımı önerilmektedir⁽³⁾. Sınıflamada Grup A (Hp (-)), PG (-)), B (Hp (+), PG (-)), C (Hp (+), PG (+)) ve D (Hp (-)), PG (+)) olmak üzere 4 grup bulunmaktadır. Bu sınıflamaya göre gastrik kanser gelişimi Grup A'ya kıyasla Grup C'de 6.0 kat ve grup D'de 8.2 kat daha fazladır⁽⁴⁾.

2.2. Endoskopik İncelemede Dikkat Edilmesi Gerekenler Nelerdir?

Öncelikle yeterli sedasyon ve analjezi endoskopik incelemenin başarısını artırmaktadır. Midede endos-

kopik inceleme yeterli süre ayırarak ve sistematik bir şekilde yapılmalıdır. Bunun için net bir süre belirtilmemiştir. Teh ve ark. inceleme süresi için 7 dk'lık bir süreyi baz almışlar ve daha kısa süren incelemelerde hiç EMK tanısının konamadığını fark etmişlerdir⁽⁵⁾. Yao ve ark. tarafından geliştirilen sistemik tarama protokolü (SSS protokolü) ile midedeki belirli lokalizasyonlardan alınan 22 fotoğraf ile midenin taraması yapılmıştır. SSS protokolünde önerilen çok sayıda fotoğraf sayesinde daha fazla EMK'nın tanı aldığı gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Peristaltizm nedeniyle incelemenin zor olduğu vakalarda mutlaka antispasmodik ilaç kullanılmalıdır. Bunlar arasında bizim en sık kullandığımız butilskopolamin bromid, 10-20 mg (intramuskuler veya intravenöz) ve glukagon (1 mg intravenöz)'dur. Butilskopolamin bromid; glokom, prostat hiperplazisi, ciddi kalp yetmezliği ve paralitik ileusu olan hastalarda kontrendikedir. Glukagon ise feokromasitoma ve kontrolsüz diabetes mellitus durumunda kontrendikedir⁽³⁾.

Mukolitik ve köptük giderici ajanların kullanımı mukozanın endoskopik görünürlüğünü artırdığı için bizim günlük pratiğimizde en sık N-asetilsistein ve simetikon kullanılmaktadır⁽⁷⁾.

2.3. Endoskopik İncelemede Erken Mide Kanseri Açısından Risk Değerlendirmesi

Atrofi, intestinal metaplazi (IM), nodüler görünüm, genişlemiş gastrik foldlar ve gastrik ksantoma gastrik kanser riski ile ilişkili tanımlanmış endoskopik bulgulardır. Endoskopik inceleme yapılırken mide kanseri için bu risk faktörlerinin tam olarak bilinmesi önemlidir. Noduler gastrit (OR:64.2) ve korpus pililerinde genişleme (7 mm<) undiferansiye (UD) EMK ile ilişkili (OR:35.5) bulunmuştur⁽³⁾. Gastrik atrofinin yaygınlığı ile gastrik kanser riski artmaktadır. Bu hastalar endoskopik olarak Kimura-Takemoto sınıflamasına göre değerlendirilebilir. Bu sınıflama endoskopik incelemedeki ağ benzeri dentriktik damarların görünümü ve mukozadaki renk değişikliğine göre yapılmaktadır. Buna göre; C-0, C-1: hafif atrofi; C-2, C-3: orta derece atrofi; O-1, O-2, O-3: yaygın atrofiyi gösterir⁽⁸⁾. Masuyama ve ark.'nın 27777 hasta üzerinde yaptıkları endoskopik inceleme sonuçlarına göre C1 grupta hiç EMK izlenmezken (0/4506), C2 grupta 0.25% (9/ 3660) C3 grupta 0.71% (21/2960), O1 grupta 1.32% (75/5684) O2 grupta 3.70% (140/3780) ve O3 grupta ise 5.33% (160/3004) EMK görülmüştür⁽⁹⁾.

Gastrik prekanseröz incelemelerin çoğu Asya ülkelerindendir ve çoğunlukla magnifiye endoskoplar kullanılarak yapılmıştır. Ancak batılı ülkelerde magnifiye endoskoplara ulaşım son derece kısıtlıdır⁽¹⁰⁾. 2016 yılın-

da Pimental ve ark. tarafından IM'nin endoskopik olarak tanısı ve yaygınlığını değerlendirmede non-magnifiye endoskopik incelemeye dayalı EGGIM sınıflaması geliştirilmiştir. Bu skorlamada antrum (büyük ve küçük kurvatur), incisura ve korpusta (büyük ve küçük kurvatur) toplamda 5 alan değerlendirilir. Skorlama tip-B paternin (tübülovillöz mukoza ve/veya LBC) yaygınlığına göre yapılmaktadır. EGGIM skorlaması: 0 (GIM yok), 1 (GIM≤30) ve 2 (>30%) olarak yapılmaktadır (toplam skor = 0-10)⁽¹¹⁾. Marcos P ve ark.'ı tek merkezli vaka kontrol çalışmalarında, bu skorlamanın gastrik kanser açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesindeki önemini incelemiştir. EMK'lı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında EGGIM≥5 hastaların oranının daha fazla olduğu görülmüştür (68.6% vs 13.3%, p <0.001.) Sonuçta EGGIM skoru arttıkça mide kanseri riskinin de arttığı gösterilmiştir (EGGIM 1-4 (adjusted OR (AOR) 12.9, 95%CI 1.4 to 118.6) ve EGGIM 5-10 (AOR 21.2, 95%CI 5.0 to 90.2))⁽¹²⁾.

2.4. Erken Mide Kanserinin Endoskopik Tanısı

EMK'nın teşhisi ve sınıflandırılması için birçok farklı kriter veya algoritma mevcuttur. Ancak bunlar arasında en kullanışlı olanı JGES'in de önerdiği EMK'nın endoskopik kantitatif analizinde kullanılan ve vasküler-yüzey paterni (VS) sınıflamasına dayalı EMK için magnifiye endoskopik tanısal algoritmasıdır (MESDA-G)⁽³⁾. Bu algoritmada öncelikle demarkasyon hattının varlığı değerlendirilir. Eğer demarkasyon hattı yok ise kanser düşünülmez. Demarkasyon hattı varlığında ise irregüler mikrovasküler (MV) (dilate, tortiyöz, dallı veya atipik şekilli, ani kesilmeler içeren asimetrik dağılıma sahip, ağ şeklinde veya tirbuşon görünümünde damarlar izlenebilir) ve mikroyüzey patern (MY) (heterojen morfoloji, asimetrik dağılımlı doğrusal, kavisli, oval, dairesel veya villöz yapılar içerir) değerlendirilir. Bunlardan herhangi biri mevcut ise şüpheli alan kanser olarak yorumlanmalıdır (**Tablo 1**). Bu algoritmanın tanısal doğruluğu %95, PPD %79 ve NPD ise %99 bulunmuştur. Çoğunlukla intestinal tip EMK verilerine dayalı bu sınıflamanın diffüz gastrik kanser için değeri net olarak bilinmemektedir⁽¹³⁾.

Gelişen elektronik kromoendoskopik yöntemlerin batı toplumlarında daha sık kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, 2012 yılında Pimental ve ark. tarafından gastrik prekanseröz ve kanseröz lezyonların dar bant görüntüleme (NBI) ile ayırımı için bir sınıflama geliştirilmiştir. 3 paternden oluşan sınıflamada Patern A'nın (düzenli vasküler görünüm ve sirküler mukoza) normal mukoza için doğruluğu %83, Patern B'nin (tübülovillöz mukoza ve/veya LBC) IM için doğruluğu %84 (po-

zitif olabilirlik oranı=4.75 kat) ve Patern C'nin (irregüler damarlar ve mukoza) displazi açısından doğruluğu %95 (pozitif olabilirlik oranı=44.33 kat) bulunmuştur. NBI ile yapılan bu basit ve uygulanabilir sınıflama ile %85-90 doğruluk oranı ile IM/displazi tanısı konabildiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

EMK'da histopatolojik tip (diferansiye (D) ve undiferansiye) ayrımında endoskopik inceleme yararlı olabilir. Ancak yapılan çalışmalarda kullanılan endoskoplar magnifikasyona dayalıdır ve çalışmalar yine tek merkezli ve retrospektiftir⁽¹⁴⁾.

Literatürde T1 tümörlerde multisentrisite %6-14 olarak bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Bu nedenle endoskopik inceleme sırasında senkron tümör varlığı mutlaka detaylıca değerlendirilmelidir.

Tablo 1: Mide kanseri için magnifiye endoskopik tanısal algoritma (MESDA-G)



IMVP: irregüler mikrovasküler patern, IMYP: irregüler mikroyüzey paterni

2.5. Erken Mide Kanseri Horizontal Sınırların Belirlenmesi

EMK'da preopreatif incelemenin iki ana amacı vardır: submukozal invazyon (SMI) derinliğini öngörmek ve lezyon sınırlarını net bir şekilde belirlemektir.

Horizontal sınırların belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem indigokarmin ile boyama sonrası beyaz ışık endoskopi (BIE) incelemesidir. Bu yöntem ile lezyonların %20'sinde lezyon sınırları yine de belirsizdir⁽³⁾. Asetik asit+indigokarmin sadece indigokarmin'e kıyasla EMK'da lezyon sınırlarının belirlenmesinde daha başarılı bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Magnifiye endoskoplar kullanılarak yapılan görüntü bazlı kromoendoskopik inceleme bir diğer alternatiftir. ESD uygulanan lezyonların dahil edildiği tek merkezli randomize kontrollü çalışmada magnifikasyon+NBI ile kromoendoskopi-

nin, indigokarmin+BIE'ye göre tanısal doğruluğu daha yüksek bulunmuştur (89.4% vs. 75.9%, P = 0.007)⁽¹⁷⁾. Özellikle UD-EMK'larda tümör sınırlarını belirlemek daha zor olabilir ve bu durumda cerrahi sınırlar alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik sonuçlarına göre belirlenmelidir⁽¹⁸⁾.

2.6. Erken Mide Kanseri Submukozal İnvazyonun Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi tümörün SMI'yı öngörmeye BIE ve/veya endoskopik ultrasonografi (EUS) yardımcı olabilir⁽¹⁹⁾.

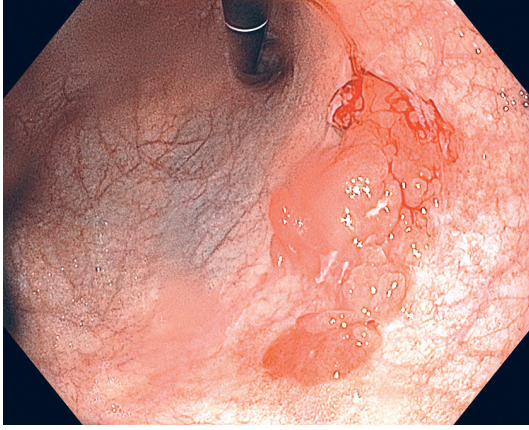
BIE'de converging folds, irregüler yüzey görünümü, marginal elevasyon, submukozal tümöre benzer eleve marginal görünüm, uzamama belirtisi (non-extension sign) derin SMI açısından belirlenen bulgulardır. Bu belirteçlerin derin SMI açısından PPD'i %63-89'dur⁽³⁾.

BIE ile incelemenin derin SMI açısından yeri sınırlıdır (PPD %63-89)⁽³⁾. Pre-operatif tümör invazyonunun değerlendirilmesinde EUS'un yerini değerlendiren randomize olmayan kontrollü çalışmalarda çelişkili veriler izlenmiştir. Choi ve ark. çalışmasında BIE, EUS'tan üstün bulunmuştur (73.7% ve 67.4%, P < 0.001)⁽²⁰⁾. Dolayısıyla EUS'un tanıda yeri kısıtlıdır.

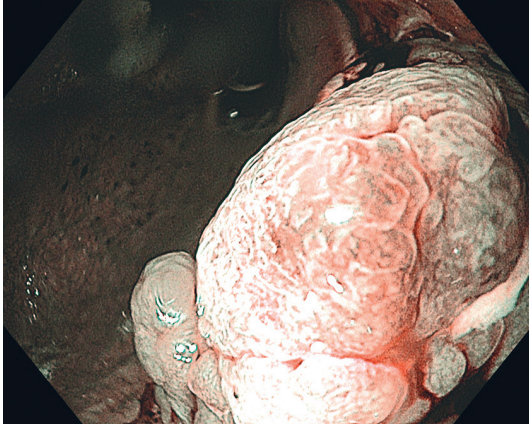
2. ENDOSKOPİK TEDAVİ SEÇİMİ ve ENDİKASYONLARI

EMR ile ESD'yi karşılaştıran 3 meta-analizin sonucunda ESD ile en blok rezeksiyon (92% vs. 52%; odds ratio (OR) 9.69, 95%CI 7.74-12.13) ve komplet rezeksiyon oranları daha yüksek (82% vs. 42%; OR 5.66, 95%CI 2.92-10.96), rekürrens daha düşük (1% vs. 6%; OR 0.10, 95%CI 0.06-0.18) bulunmuştur. Bu açıdan ECG'de ESD öncelikle önerilen endoskopik rezeksiyon (ER) yöntemidir. ESGE (2015) kılavuzu 10 mm'den küçük, paris 0-IIa görünümünde ve ESD açısından zor lokalizasyondaki lezyonlarda EMR'yi tedavide ilk seçenek olarak önermiştir (Resim 1-6)⁽²¹⁾. Ancak genelde ESGE'ye göre EMK'da tedavide ilk seçilecek endoskopik tedavi tercihi ESD'dir. JGES de EMK'nın endoskopik tedavisinde ESD'yi ilk seçenek olarak önermektedir⁽²²⁾.

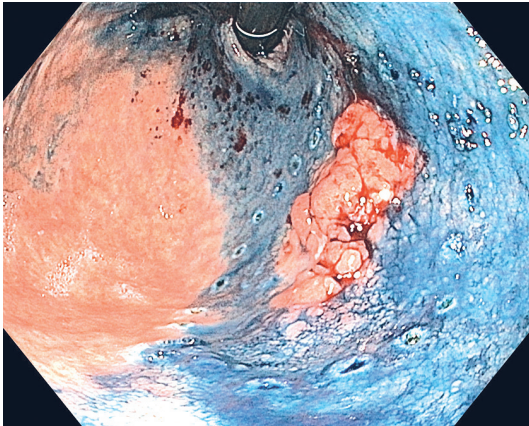
EMK'nın endoskopik tedavisinde (EMR/ESD) tümör ilişkili faktörler JGES'e göre 3 gruba ayrılmıştır. JGES kılavuzunun bu alanda 2016 yılındaki ilk baskısı ile, 2021 yılındaki ikinci baskısı arasında oldukça büyük farklılıklar izlenmiştir^(22, 23). Daha önce genişletilmiş kriterler içerisinde yer alan durumlar, prospektif çok merkezli çalışmaların sonuçları neticesinde kesin endikasyon kriterleri içerisinde dahil edilmiştir⁽²²⁾. Güncellenen kılavuza göre endikasyon sınıflaması (Tablo 2)'de özetlenmiştir⁽²²⁾.



Resim 1: BIE'de EMK görünümü



Resim 2: NBI incelemede EMK görünümü



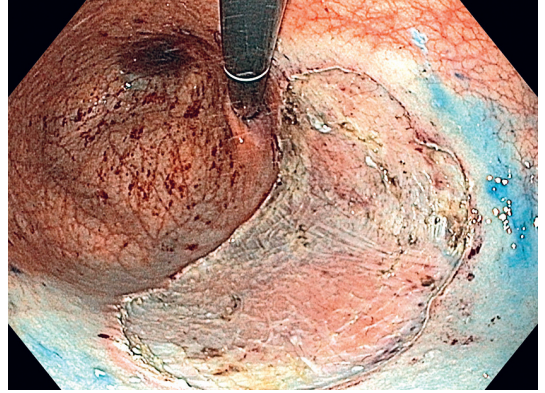
Resim 3: İndigokarmin ile boyama sonrası boya tutmayan alan (EMK)

2.1. Kesin Endikasyonlu Lezyonlar:

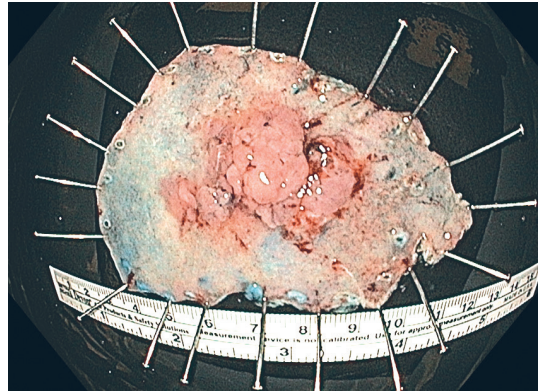
EMR/ESD için; intramukozal (cT1a) diferansiye, uzun aksı 2 cm veya daha küçük, ülser olmayan (UL0) kanser

ESD için;

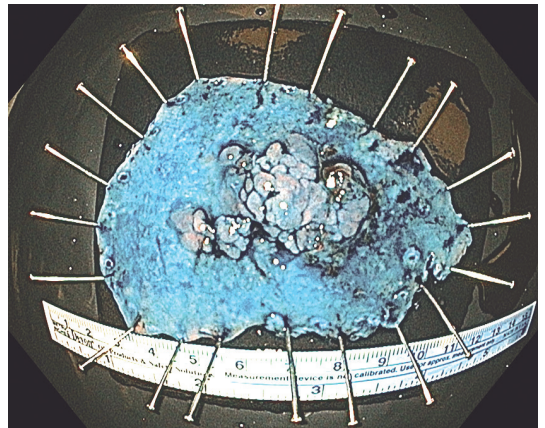
- intramukosal (cT1a) diferansiye, uzun aksı 2 cm'den büyük, UL0 kanser
- intramukosal (cT1a) diferansiye, uzun aksı 3 cm veya daha küçük, UL1 kanser
- intramukosal (cT1a) undiferansiye, uzun aksı 2 cm veya daha küçük, UL0 kanser



Resim 4: ESD sonrası rezeksiyon alanının görünümü



Resim 5: ESD ile rezeksiyonu yapılmış EMK (BIE)



Resim 6: ESD ile rezeksiyonu yapılmış EMK (indigokarmin boyama)

2.2. Genişletilmiş Endikasyonlu Lezyonlar:

Lenf nodu metastazı (LNM) riski $<1\%$ olduğu varsayılan lezyonlar olarak tanımlanır, bununla ilgili tanımlanmış herhangi yeni kriter bulunmamaktadır.

2.3. Göreceli Endikasyonlu Lezyonlar:

Kesin kriterleri sağlanmayan ancak genel durum itibariyle de cerrahiye uygun olmayan hastalarda cerrahi öncesi doğru histopatolojik tanı için uygulanabilir.

Tablo 2: JGES'e göre tümör ilişkili faktörlere göre endikasyonların sınıflaması⁽²²⁾

İnvazyon	Ülserasyon	Diferansiye tümör		Undiferansiye tümör	
T1a (M)	UL0	≤2 cm	>2 cm	≤2 cm	>2 cm
	UL1	≤3 cm	>3 cm		
T1b (SM1)					

● EMR/ESD için kesin endikasyonlar

● ESD için kesin endikasyonlar

● Göreceli endikasyonlar

3. ENDOSKOPİK KÜR OLASILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EMK'da ER sonrası kürabilitenin değerlendirilmesinde JGES hastaları 3 gruba ayırmıştır⁽²²⁾. Bu gruplar (Tablo 3)'te detaylıca özetlenmiştir.

eCuraA:

JGES'e göre endoskopik tedavi ile en-blok rezeksiyon uygulanan ve aşağıdaki durumları sağlayan tümörler için endoskopik küratif rezeksiyon sağlanmış kabul edilir ve bu hastalarda ayrıca cerrahi tedaviye gerek yoktur.

- Belirgin olarak diferansiye tip, pT1a, UL0, HM0 VM0, Ly0, V0, tümör boyutundan bağımsız;
- Tümör uzun aksı ≤2 cm, belirgin olarak undiferansiye tip, pT1a, UL0, HM0, VM0, Ly0, V0
- Tümör uzun aksı ≤3 cm, belirgin olarak diferansiye tip, pT1a, UL1, HM0, VM0, Ly0, V0

eCuraB:

- En bloc, tümör uzun aksı ≤3 cm, belirgin olarak diferansiye tip ve pT1b1(SM1) (muskülaris mukozaya göre <500 mikron SMI varlığı), HM0, VM0, Ly0, V0

eCuraC1:

JGES ilk baskısında nonküratif rezeksiyon olarak değerlendirilmekteydi. Ancak yeni baskıda metastaz riski düşük olduğu için bu gruba alındı.

- Diferansiye tip tümör ve eCuraA veya eCuraB kriterlerini karşılayan ANCAK en-blok rezeksiyon sağlanamamış veya HM1 tümörler bu grupta değerlendirilmektedir.

*** Bu gruptaki hastaların yönetiminde cerrahi yerine tekrar ESD, termal tedavi veya tedavisiz izlem seçenekleri arasındadır.

eCuraC-2:

eCuraA, eCuraB ve eCuraC1 gruplarına girmeyen tüm mide kanserleridir.

*** Önerilen tedavi cerrahidir.

Tablo 3: Tümör ilişkili faktörlere göre kürabilitenin değerlendirilmesi⁽²²⁾

İnvazyon	Ülserasyon	Diferansiye tümör		Undiferansiye tümör	
T1a (M)	UL0	≤2 cm	>2 cm	≤2 cm	>2 cm
	UL1	≤3 cm	>3 cm		
T1b (SM1)		≤3 cm	>3 cm		
T1b2 (SM2)					

● eCuraA*

● eCuraB*

● eCuraC-2

* en blok rezeke edilmiş, HM0 VM0, Ly0, V0 tümörlerdir.

EMK'da ER sonrası küratif kriterleri karşılamayan durumlarda radikal cerrahi önerilmektedir⁽²¹⁻²³⁾. Ancak radikal cerrahi uygulanan bu hastaların sadece %5-10'unda LNM görülmektedir. Nonküratif durumların LNM riski açısından birbirinden ayırt edilmesi nonküratif ER sonrası cerrahi açısından yüksek riskli hastaların tedavisiz izlemi açısından yardımcı olabilir. eCuraC-2 grubundaki hastalarda LNM riskini belirlemeye yönelik hatta ve ark. tarafından yapılan 7 puanlı 3 kategorili risk skorlama sisteminde (e-Cura sistemi) 5 risk faktörü belirlenmiştir⁽²⁴⁾. Buna göre lenfatik invazyon için 3 puan, diğer risk faktörleri için (tümör uzun aksının uzunluğu >30 mm, pozitif vertikal marjın, venöz invazyon ve derin submukozal invazyon (≥500 µm)) ise 1'er puan olarak değerlendirme yapılmıştır (düşük risk=0-1, orta risk=2-4, yüksek risk=5-7). Düşük risk grubundaki hastalarda LNM oranı %2.5 iken, orta risk grubunda %6.7 ve yüksek risk grubunda ise %22.7 bulunmuştur. Bu skorlama sayesinde ESD ile küratif rezeksiyon sağlanamayan hastalarda kanser spesifik sağkalım öngörülebilen hale gelmiştir⁽²⁴⁾. Dolayısıyla küratif rezeksiyon sağlanamayan ancak LNM riski düşük grupta yer alan hastalarda tedavisiz izlem bir seçenek olabilir. (Tablo 4)'de lenfovasküler invazyon izlenmeyen EMK'lı has-

talardaki LNM riskini göstermektedir⁽²²⁾. CureC-2'li hastalarda eğer cerrahi uygulanmayacaksa bu tabloya göre kür olasılığı düşük de olsa hala bulunabilir. Genişletilmiş endikasyonun ötesindeki lezyonlar için palyatif ESD, gelecekte inatçı hastalığı olan hastalar için tedavi seçeneği olabilir.

Tablo 4: CureC-2 Grupta Yer Alan, Lenfovasküler İnvazyon İzlenmeyen Hastalarda Lenf Nodu Metastazi Riski⁽²²⁾

	Kategori	Lenf nodu metastazi oranı	Hastaların sayısı
1	>3 cm, diferansiye tip, pT1a, UL1	%3	7/230
2	>3 cm, diferansiye tip, pT1b(SM1)	%2.6	2/78
3	>2 cm, undiferansiye tip, pT1a, UL0	%2.8	6/214
4	≤2 cm, undiferansiye tip, pT1a, UL1	%2.9	8/271
5	>2 cm, undiferansiye tip, pT1a, UL1	%5.9	44/743
6	Undiferansiye tip, pT1b (SM1)	%10.6	9/85

4. ASYA VE BATILI TOPLUMLAR ARASINDA TÜMÖR ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN FARKLILIKLAR:

Doğu ve batı topluluklarında T1 tümörlerde LNM oranları farklıdır. Dolayısıyla JGES tarafından önerilen kriterlerin batı toplumlarında uygulanabilirliği ile ilgili literatürde oldukça kısıtlı veri bulunmaktadır.

Hölscher ve ark. çalışmasında T1 gastrik kanser nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 126 hastanın histopatolojik analizinde Asya toplumundan farklı olarak Almanya'da derin mukozal invazyonda lenf nodu metastaz (LNM) riski %13, derin SMI tutulumunda ise LNM %21 bulunmuştur. EMK'ların batılı ülkelerde daha agresif bir seyir izlenmesindeki olası nedenler, hasta genetik yapısındaki farklılıklar, çevresel faktörler ve H. pylori suşları ile ilişkili olabilir⁽²⁵⁾.

Batıdaki ender çalışmalardan, Tate ve ark. tek merkezli prospektif çalışmasında genişletilmiş kriterlerin batı toplumu için güvenilirliği değerlendirilmiştir⁽²⁶⁾. Lezyonlar boyut ve ülserasyon varlığı baz alınarak kesin ve genişletilmiş endikasyonlu olarak 2 gruba ayrılmıştır. Genişletilmiş endikasyon grubunda, en bloc (%98.6 ve %90.6) ve R0 rezeksiyon oranları (%93.2 ve %79.0) kesin endikasyon grubuna göre daha düşük, cerrahi tedavi gereksinim oranı ise daha yüksek (1.4 ve %14) bulunmuştur. Rekürrens açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. Çalışmanın en önemli kafa karıştırıcı noktası post-ESD histopatolojide lezyonların yarısından fazlasında sonucun düşük derece displazi veya yüksek derece displazi olarak değerlendirilmesidir. Mevcut çalışma batıda mutlak ve genişletilmiş kriterleri karşılayan EMK'lar arasında LNM riskinin benzer olduğunu henüz açıkça göstermemiştir. Bu çalışmaya birçok EMK olmayan hastanın dahil edilmesi,

EMK için ESD üzerine yayınlanmış literatürün büyük çoğunluğu ile karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Belki daha da önemlisi, genişletilmiş Japon kriterlerini karşılayan EMK'lar için batıda ESD'nin yeterliliği büyük ölçüde hala cevapsızlığını korumaktadır.

Tanabe ve ark.'nın 10000'den fazla EMK üzerinde yaptıkları çok merkezli (11 merkez-Japonya) çalışmasında ise medyan 56 aylık izlemde batı toplumlarından oldukça farklı olarak kesin endikasyonlara uyan grupta rekürrens izlenmezken, genişletilmiş endikasyonlara uyan grupta rekürrens sıklığı istatistiksel olarak yüksek olsa da yine de düşük (%1.26) izlenmiştir (p<0.05). Metastatik rekürrens kesin endikasyonlu grupta hiç izlenmezken, genişletilmiş endikasyonlu grupta ise sadece 6 hastada (0.14%) izlenmiştir⁽²⁷⁾.

5. KOMPLİKASYONLAR

EMK'nın endoskopik tedavisinde en önemli iki komplikasyon kanama ve perforasyondur. Yaklaşık 10000 vakanın analiz edildiği çok merkezli prospektif çalışmaya göre postoperatif kanama (4.4%), intraoperatif perforasyon (2.3%), gecikmiş perforasyon (0.4%), ve cerrahi gerektiren komplikasyon (0.2%) izlenmiştir⁽²⁸⁾.

Midenin proksimal bölümünde özellikle kardiyada kan damarlarının daha yoğun olması bu bölgeyi kanama açısından daha riskli hale getirmektedir. Gastrik EMR'de minör kanamalarda snare tipi koagülasyon çoğunlukla yeterlidir⁽²⁹⁾. Gastrik ESD'de küçük vasküler yapıların önleyici koagülasyonunda veya minör kanamalarda endoskopik bıçakların kullanımı çoğunlukla yeterlidir. Geniş vasküler yapıların (2 mm'den geniş) veya arterlerin önleyici koagülasyonunda ve majör kanamalarda ise hemostatik forceps ile koagülasyon gerekmektedir^(30, 31). ESD'de dirençli kanamalarda diğer yöntemler başarısız olduğunda TTSC veya OTSC uygulanabilir⁽³⁰⁾.

Gecikmiş kanama gastrik ESD'de diğer gastrointestinal alanlara göre daha sık (%1.3-11.9) izlenir. Midedeki lezyon boyutunun 40 mm'den büyük olması ve antitrombotik tedavinin yeniden başlanması kanama ile ilişkili risk faktörleridir. Gastrik ESD sonrasında PPI kullanımı gecikmiş kanamayı azaltmaktadır (5.4% vs 10.5%; odds ratio 0.41; 95% confidence interval, 0.20-0.85). Mukozal protektif ajanların gecikmiş kanama üzerine etkisi net değildir. ESD sonrası ülser alanındaki damarların hemostatik forceps ile koagüle edilmesi gecikmiş kanamayı yarı yarıya azaltmaktadır⁽³¹⁾. Gecikmiş kanamaların çoğu ilk 24 saatte izlenmektedir. Dolayısıyla ertesi gün endoskopik kontrol oldukça yaygın olarak uygulanmakla beraber gecikmiş kanama üzerine

iyileştirici etkisi net olarak gösterilememiştir⁽³¹⁾. JGES komplikasyon yönetimi açısından gastrik EMR/ESD sonrası sekond look endoskopiye önermemektedir⁽²²⁾. Ayrıca polyglycolic asit bantlar ile fibrin glue, PPK açısından diğer önleyici tedavi yöntemleridir⁽³⁰⁾.

ER sonrası mukoza defektin kapatılması postoperatif advers olay gelişme riskini azaltabilir. Akimoto ve ark. tek merkezli, prospektif, tek kollu çalışmasında antitrombotik ve veya antikoagülan tedavi alan hastalarda ESD sonrası yara yerinin kapatılmasının kanama açısından yüksek riskli hastalarda Post ESD kanama riskini sıfırladığı gözlenmiştir⁽³²⁾.

Mide duvarı diğer gastrointestinal alanlara göre daha kalın olduğu için ER sırasında perforasyon açısından en güvenilir (%1-4) lokalizasyondur⁽²¹⁾. Mevcut kapatma yöntemleri arasında through-the-scope klipler (TTS), over-the-scope klipler (OTSC), ve over-the-scope sütür (OTSS/OverStitch (Apollo Endosurgery, Austin, Tex, USA), 2008 FDA onayı)) bulunmaktadır⁽³³⁾. OTSC ve endoskopik sütür yöntemi ile büyük defektler kapatılabilir ancak yüklenmesi için endoskopun dışarı çıkılması gerekmektedir. Yakın zamanda endoskopik kliplerde oldukça heyecan verici buluşlar (through-the-scope twin clip (TTS-TC), through-the-scope helix tack and suture device (TTSS/ Apollo Endosurgery, Austin, Texas, United States)) yapılmıştır^(34,35). Bu kliplerin geniş defektleri kapatmada oldukça başarılı olduğu kısıtlı sayıda çalışma tarafından gösterilmiştir.

6. SÜRVEYANS

JGES eCuraA sonrası 6-12 ay ara ile endoskopik kontrol önermektedir. eCuraB olarak değerlendirilen

hastalarda ise endoskopik inceleme yanında EUS veya BT ile tarama da önerilmektedir⁽²²⁾. ESGE'de küratif rezeksiyon sonrası takibi post-op 3-6.ayda ve sonra da 1.yılda endoskopik inceleme olarak önermektedir. Genişletilmiş kriterlere göre rezeksiyon yapılan olgularda ise BT ile sistemik tarama da önermektedir⁽²¹⁾.

EMK'da D-EMK ve UD-EMK'larda tedavi sonrası izlemde metakron tümör gelişim oranları farklıdır. Ishiooka ve ark. çalışmasında ESD uygulanan D-EGC'lerde MGK insidansı UD-EGK'ye göre belirgin olarak daha sık izlenmiştir (5.1% ve 25.7%, p<0.01). Ancak UD-EGK grubundaki MGK'larda endoskopik tedavi ile rezeksiyon ihtimali daha azdır (96.7% vs 42.9%, P<0.01⁽³⁶⁾). Abe ve ark. çalışmasında da UD-EMK'da metakron kanser gelişimi oldukça düşük (%1) izlenmiştir⁽³⁷⁾. EMK'da diferansiasyona yönelik spesifik bir sürveyans programı şu aşamada henüz bulunmamaktadır. Ancak gelecekte yapılacak prospektif çalışmaların sonuçları ile iki grup için farklı sürveyans programları önerilebilir.

Sonuç olarak; Erken evre mide kanserinin tanısında risk gruplarının belirlenmesi, sonrasında son sistem Full-HD özelliği ve optik magnifikasyon özelliği bulunan endoskoplarla tespiti önemlidir. EMK saptandığında elektronik ve geleneksel kromoendoskopik inceleme sonrası, endikasyonu belirlenmiş lezyonlara yönelik EMR veya ESD gibi ileri endoskopik yöntemlerle tedavi küratif tedavi başarısını şansını artıracaktır.

KAYNAKLAR

- (1) F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, no. 6, pp. 394-424, Nov. 2018.
- (2) H. Ono et al., "Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer," *Digestive Endoscopy*, vol. 28, no. 1, pp. 3-15, Jan. 2016.
- (3) K. Yao et al., "Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer," *Digestive Endoscopy*, vol. 32, no. 5, pp. 663-698, Jul. 2020.
- (4) H. Watabe, "Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study," *Gut*, vol. 54, no. 6, pp. 764-768, Jun. 2005.
- (5) J. L. Teh et al., "Longer Examination Time Improves Detection of Gastric Cancer During Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopy," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 13, no. 3, pp. 480-487.e2, Mar. 2015.
- (6) K. Yao, "The endoscopic diagnosis of early gastric cancer," *Annals of gastroenterology*, vol. 26, no. 1, pp. 11-22, 2013.
- (7) H.-W. Chen, H.-C. Hsu, T.-Y. Hsieh, M.-K. Yeh, and W.-K. Chang, "Pre-medication to improve esophagogastroduodenoscopic visibility: a meta-analysis and systemic review," *Hepato-gastroenterology*, vol. 61, no. 134, pp. 1642-8, Sep. 2014.

- (8) S. M. Kotelevets, S. A. Chekh, and S. Z. Chukov, "Updated Kimura-Takemoto classification of atrophic gastritis," *World Journal of Clinical Cases*, vol. 9, no. 13, pp. 3014-3023.
- (9) H. Masuyama et al., "Relationship between the Degree of Endoscopic Atrophy of the Gastric Mucosa and Carcinogenic Risk," *Digestion*, vol. 91, no. 1, pp. 30-36, 2015.
- (10) P. Pimentel-Nunes et al., "A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions," *Endoscopy*, vol. 44, no. 03, pp. 236-246, Jan. 2012.
- (11) P. Pimentel-Nunes et al., "A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions," *Endoscopy*, vol. 48, no. 08, pp. 723-730, Jun. 2016.
- (12) P. Marcos et al., "Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West?," *Gut*, vol. 69, no. 10, pp. 1762-1768, Oct. 2020.
- (13) M. Muto et al., "Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-□G)," *Digestive Endoscopy*, vol. 28, no. 4, pp. 379-393, May 2016.
- (14) T. Saitoh, A. Takamura, and G. Watanabe, "Endoscopic and clinicopathological features of intramucosal, histologically mixed-type, low-grade, well-differentiated gastric tubular adenocarcinoma with the potential for late-onset lymph node metastasis," *BMC Gastroenterology*, vol. 18, no. 1, p. 189, Dec. 2018.
- (15) T. Isobe, "Characteristics and prognosis of synchronous multiple early gastric cancer," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 41, p. 7154, 2013.
- (16) T. Iizuka, D. Kikuchi, S. Hoteya, and N. Yahagi, "The acetic acid + indigocarmine method in the delineation of gastric cancer," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 23, no. 9, pp. 1358-1361, Sep. 2008.
- (17) I. Asada-Hirayama et al., "Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is more accurate for determination of horizontal extent of early gastric cancers than chromoendoscopy," *Endoscopy International Open*, vol. 04, no. 06, pp. E690-E698, Jun. 2016.
- (18) J.-H. Kim, "Strategy for Curative Endoscopic Resection of Undifferentiated-Type Early Gastric Cancer," *Clinical Endoscopy*, vol. 52, no. 1, pp. 9-14, Jan. 2019.
- (19) Y. Tsujii et al., "Integrated diagnostic strategy for the invasion depth of early gastric cancer by conventional endoscopy and EUS," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 82, no. 3, pp. 452-459, Sep. 2015.
- (20) J. Choi, S. Kim, J. Im, J. Kim, H. Jung, and I. Song, "Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer," *Endoscopy*, vol. 42, no. 09, pp. 705-713, Sep. 2010.
- (21) P. Pimentel-Nunes et al., "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline," *Endoscopy*, vol. 47, no. 09, Aug. 2015.
- (22) H. Ono et al., "Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)," *Digestive Endoscopy*, vol. 33, no. 1, pp. 4-20, Jan. 2021.
- (23) H. Ono et al., "Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer," *Digestive Endoscopy*, vol. 28, no. 1, pp. 3-15, Jan. 2016.
- (24) W. Hatta et al., "A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: 'eCura system,'" *American Journal of Gastroenterology*, vol. 112, no. 6, pp. 874-881, Jun. 2017.
- (25) A. H. Hölscher, U. Drebber, S. P. Mönig, C. Schulte, D. Vallböhmer, and E. Bollschweiler, "Early Gastric Cancer," *Annals of Surgery*, vol. 250, no. 5, pp. 791-797, Nov. 2009.
- (26) D. J. Tate et al., "Endoscopic submucosal dissection for suspected early gastric cancer: absolute versus expanded criteria in a large Western cohort (with video)," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 90, no. 3, pp. 467-479.e4, Sep. 2019.
- (27) S. Tanabe et al., "Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter collaborative study," *Gastric Cancer*, vol. 20, no. S1, pp. 45-52, Mar. 2017.
- (28) H. Suzuki et al., "Short-term outcomes of multicenter prospective cohort study of gastric endoscopic resection: 'Real-world evidence' in

- Japan," *Digestive Endoscopy*, vol. 31, no. 1, pp. 30-39, Jan. 2019.
- (29) M. Shiba, "Risk factors for bleeding after endoscopic mucosal resection," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no. 46, p. 7335, 2005.
- (30) Y. Kataoka et al., "Bleeding after endoscopic submucosal dissection: Risk factors and preventive methods," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 26, p. 5927, 2016.
- (31) J. T. Maple et al., "Endoscopic submucosal dissection," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 81, no. 6, pp. 1311-1325, Jun. 2015.
- (32) T. Akimoto et al., "Endoscopic hand suturing for mucosal defect closure after gastric endoscopic submucosal dissection may reduce the risk of postoperative bleeding in patients receiving anti-thrombotic therapy," *Digestive Endoscopy*, vol. 34, no. 1, pp. 123-132, Jan. 2022.
- (33) J. H. Lee, P. Kedia, S. N. Stavropoulos, and D. Carr-Locke, "AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Management of Perforations in Gastrointestinal Tract: Expert Review," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, no. 11, pp. 2252-2261.e2, Nov. 2021.
- (34) Q. Zhang et al., "Novel through-the-scope twin clip for the closure of GI wounds: the first experimental survival study in pigs (with videos)," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 94, no. 4, pp. 850-858.e2, Oct. 2021.
- (35) A. Hernandez et al., "Gastrointestinal defect closure using a novel through-the-scope helix tack and suture device compared to endoscopic clips in a survival porcine model (with video)," *Endoscopy International Open*, vol. 09, no. 04, pp. E572-E577, Apr. 2021.
- (36) M. Ishioka et al., "Incidence of metachronous cancer after endoscopic submucosal dissection: a comparison between undifferentiated-type and differentiated-type early gastric cancer," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 93, no. 3, pp. 557-564.e1, 2021.
- (37) S. Abe et al., "Incidence and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study-post hoc analysis of JCOG1009/1010," *Gastric Cancer*, vol. 24, no. 5, pp. 1123-1130, Sep. 2021.



ÖZOFAGOGASTRİK BİLEŞKE TÜMÖRLERİ

Dr. Özgür Fırat⁽¹⁾, Dr. Şafak Öztürk⁽²⁾

(1) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

(2) İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Özofagogastrik bileşke tümörleri tüm dünyada artış gösteren önemli bir onkolojik sağlık sorunudur. Anatomik ve histopatolojik olarak özel olan lokalizasyon bu tümörlerin tedavisinde özofagus ve mide kanserlerinden farklı değerlendirmeler gerektirir. Perioperatif multimodal tedaviler ile hastaların sağ kalım süreleri uzamakla birlikte, cerrahi tedavi halen esastır. Cerrahi tedavinin ana bileşenleri olan rezeksiyon ve lenfadenektomiler tümör lokalizasyonlarına göre farklılıklar gösterirler.

Abstract:

Esophagogastric junction tumor is a major oncological health issue that is increasing worldwide. The unique location of these tumors both anatomically and histopathologically requires specific assessment apart from esophagus and gastric cancer. Even perioperative multimodal treatments improve the survival of these patients, surgery is the mainstay of the management. Resectional surgery and lymphadenectomy may differ according to the location of the tumor.

Özofagogastrik Bileşke Tümörleri (ÖGBT), son yıllarda tüm dünyada en çok artış gösteren kanserler arasındadır^(1, 2). Batılı ülkelerden yayılan yaşam tarzı ile birlikte gelen gastroözofageal reflü ve obezitedeki artışın yanı sıra *Helicobacter pylori* eradikasyonunun da yaygınlaşması ile doğu ülkelerinde de görülen benzer artışın yakın gelecekte de devam edeceği düşünülmektedir⁽³⁻⁵⁾. ÖGBT gerek özofagus gerekse de mide kanserleri ile ortak özellikler barındırsa da, her iki hastalığın birbirinden farklı olan yönlerini birlikte içerebilmesi nedeniyle ayrı bir antite olarak ele alınmaktadır. Anatomik olarak diafragmatik hiatus, histolojik olarak ta skuamöz epitel ve kolumnar epitel ile ayrılan bu bölgenin kanserleri için onkolojik tedavi prensipleri de spesifik olarak dizayn edilmelidirler⁽⁶⁾. Bu amaçla Siewert ve arkadaşları 1987 de ÖGBT'nin %75 inden fazlasını oluşturan adenokanserleri esas alarak, tümörün köken aldığı merkez noktaya göre bir sınıflama tanımlamışlardır (Tablo 1)^(7, 8).

Tablo 1:

Siewert Sınıflaması:	
Tip 1:	Tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 1 - 5 cm üzeri
Tip 2:	Tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 1 cm üzeri - 2 cm altı
Tip 3:	Tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 2 - 5 cm altı

Siewert ve arkadaşlarının tanımladığı sınıflama halen tüm ÖGBT çalışmalarının planlanması ve yürütülmesi ile birlikte sonuçların yorumlanması için ortak bir dil oluşturulmasında temel rol oynamaktadır. Bu özellikleri itibarı ile 2000 yılında Uluslararası Gastrik Kanser Birliği tarafından ÖGBT'nin tanım, değerlendirme ve raporlanması açısından konsensüs standartı olarak seçilmiştir⁽⁹⁾.

Siewert - Tümör / Nod / Metastaz (TNM)

Sınıflamaları İlişkisi:

TNM 7. versiyonu tümör merkezi özofagogastrik bileşkenin 5 cm mesafesi içerisinde bulunan ve özofagusu uzanan tüm tümörleri sınıflama ve evrelendirme açı-

sından özofagus kanseri olarak kabul etmiştir. Tümör merkezi bileşkenin 5 cm'den daha fazla distalinde veya 5 cm içerisinde olup da özofagusa uzanmayan lezyonları ise gastrik kanser şablonları içerisinde değerlendirmiştir⁽¹⁰⁾. Bu değerlendirme sonucunda tüm Siewert tipleri özofagus kanseri olarak tespit edilmiştir^(11, 12). TNM sınıflamasının 8. versiyonu ise her iki histolojik tip için ayrı klinik sınıflamalar ve neoadjuvant tedavi sonrası değerlendirmeyi devreye sokmasının yanı sıra, tümör merkezi gastrik kardiaya 2 cm den daha az yakın olan ÖGBT'nü (Siewert 1 ve 2) özofagus, kardiada 2 cm'den daha öteye uzanan tümörleri ise (Siewert 3) mide kanseri olarak kabul etmiştir⁽¹³⁾. Sekizinci TNM sınıflaması detayları (Tablo 2)'de verilmiştir.

Tablo 2:

Tümör İnvazyonu	
TX	Değerlendirilemeyen
T0	Tümör kanıtı bulunmayan
Tis	Yüksek dereceli displazi
T1	Submukoza ötesine ulaşmamış
T1a	Lamina propria ya da muskularis mukoza invazyonu
T1b	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propriayı invaze etmiş ancak ötesine geçmemiş
T3	Paraözofageal dokuya yayılmış
T4	Çevre doku invazyonu
T4a	Plevra, perikard, azigos veni, diafragma, periton invazyonu
T4b	Aort, vertebra, trakea invazyonu
Nodal Durum	
Nx	Değerlendirilemeyen
N0	Lenf nodu metastazi olmayan
N1	1-2 lenf nodu metastazi
N2	3-6 lenf nodu metastazi
N3	7 ve daha fazla lenf nodu metastazi
Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tanı ve Evreleme:

ÖGBT gelişen hastalarda en sık görülen semptomlar disfaji, odinofaji ve kilo kaybıdır. Hastaların dikkatli sorgulandıkları takdirde, çoğunluğun geçmişinde gastroözofageal reflü yakınmaları olduğu ortaya çıkarılabilir⁽⁶⁾. Tanı için en sık kullanılan yöntem diagnostik endoskopidir. Tümörün direkt olarak görülmesi yanı sıra biopsi alınarak histolojik tipin belirlenmesini sağlar⁽¹⁴⁾. Endoskopik Ultrason (EUS) lokal invazyon ve reyonel lenf nodu tutulumunu değerlendirmede oldukça yararlı bir tanı aracıdır. T1 hastalık için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %81.6 ve %99.4 olarak bildirilmiştir. T2 hastalık için bu oranlar sırasıyla %81.4 ve %96.3, T3 hastalık için %91.4 ve %99.4 ve T4 hastalık için %92.4 ve %97.4 olarak raporlanmıştır⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Nodal evrelemede lenf nodunun morfolojisine (çapı, şekli, sınırları ve ekolojik karakteristiği) bağlı sensitivite ve spesifitesi sırasıyla

%81 ve %73 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi için sırasıyla %54 ve %87, pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi için ise %52 ve %82 olarak raporlanmıştır⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

ÖGBT için optimal tedavinin belirlenmesinde diagnostik çalışmalar ile tümör lokalizasyonu ve çevre doku ile ilişkilerinin değerlendirilmesi cerrahi tedavi şeklinin seçilmesinde hayati önem taşımaktadır. Özofagus ve ÖGBT'nde uygulanan cerrahi teknikler için dünya genelindeki cerrahların tercihlerini inceleyen bir araştırmada, 49 ülkeden 478 katılımcıdan toplanan verilere göre ÖGBT'nün lokalizasyonunun belirlenmesinde katılımcıların %81'i özofagogastroskopiye en önemli araç olarak belirlerken, %14'ü BT, %2'si EUS, %1'i PET ve %1'i diagnostik laparoskopi tercihlerinde bulunmuşlardır. Tek başına Siewert sınıflaması kullanımı %39, TNM %16, her iki sınıflamanın kullanımı ise %45 olarak tespit edilmiştir⁽²⁰⁾.

Tedavi

Gastroözofageal bileşke tümörlerinin tedavisi gerek hastalığın doğası gerekse de lokalizasyon nedeniyle her zaman zorluk arz etmiştir. Bu bölge kanserlerinin son yıllarda gösterdiği hızlı artış sorunun boyutunu da büyütmektedir. T1aN0 düzeyinde yakalanabilen erken evre tümörlerde endoskopik mukozal ya da submukozal diseksiyon ve rezeksiyonların uygulanabilme şansı olabilir^(6, 21, 22). T1b tümörler için tek başına cerrahi tedavi uygulanabilir. T2N0'larda ise kıyaslamalı çalışmalarda neoadjuvant tedavi gruplarında belirgin bir sağkalım avantajı görülmediği için yine öncelikle özofagektomi önerilebilir. Ancak bu hastaların operasyon öncesi hatalı evrelendirilmiş olma olasılığı nedeniyle lokal ileri evre gibi değerlendirilmesi gerektiğini düşünen merkezler de mevcuttur⁽²³⁻²⁶⁾. Muskularis propria ve ötesine uzanan ya da nodal tutulum olan lokal ileri evre tümörlerde rezektabiliteyi arttırmak, uzun dönem loke-rejyonel kontrolü sağlamak ve sonuç itibarı ile genel sağ kalım süresini uzatabilmek için hastalık ile mücadelede cerrahi tedavilerin yanı sıra neoadjuvant ya da adjuvant kemoterapi / kemoradyoterapi protokolleri eklenerek multidisipliner tedavi planları oluşturulmaktadır. Bu tedavilerin kombinasyonu sonucunda hastaların sağ kalım sürelerinde anlamlı derecede artışlar sağlanabilmektedir⁽²⁷⁻²⁹⁾. Bununla birlikte, rezeksiyona uygun hastalarda tedavi protokollerinin merkezinde halen cerrahi tedaviler yerlerini korumaktadır. T4b ve metastatik hastalık varlığında ise sistemik ve palyatif tedavilerin planlanması uygun olacaktır. Bu bölümde multidisipliner tedavi çerçevesi içerisinde sadece cerrahi tedavi prensiplerinden bahsedilecektir.

Preoperatif Değerlendirme ve Prosedür Seçimi:

Gastroözofageal bileşke tümörleri sadece iki organın birleşim noktasında olmanın ötesinde iki ayrı vücut boşluğunu da ilgilendirebilmeleri nedeniyle ameliyat öncesi değerlendirmelerde ve prosedür seçiminde özgün bir antite oluşturmaktadırlar. Preoperatif tetkikler içerisinde diagnostik endoskopinin yanı sıra genellikle uygulanan PET/CT ve EUS, eğer bir neoadjuvant tedavi uygulanmış ise cerrahi öncesinde tedaviye yanıtın yanı sıra uygulanacak tekniğin seçilmesi açısından da tekrarlanmalıdır^(30, 31). Gastroözofageal bileşke tümörlerinin operasyonlarında prosedür seçiminde genellikle Siewert sınıflamasına göre bir planlama yapılır⁽¹⁰⁾. Ancak bu sınıflamada temel alınan tümörün merkezini doğru olarak saptayabilmek her zaman kolay olmamaktadır. Siewert sınıflamasında endoskopik bulguların gerek patolojik inceleme ile gerekse de radyolojik çalışmalarla korelasyonu %72'den fazla olamamaktadır⁽³²⁻³⁴⁾. Ameliyata başlamadan önce belirlenen stratejiler operasyon sırasında %10'a varan oranlarda değiştirilmek zorunda kalınabilir⁽²⁰⁾. Radyolojik görüntülerin ameliyat öncesinde cerrahi ekip tarafından bizzat değerlendirilmesi bu tarz perioperatif değişimleri azaltabilecek bir yaklaşımdır. Siewert sınıflamasına göre alınan kararın ameliyat sırasında değişebilmesi olasılığı bu bölge tümörlerinin özel lokalizasyonu nedeniyle önemlidir. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de torasik cerrahi genel cerrahi eğitiminden ayrı bir disiplin olarak asistan eğitimi sağlamaktadır. Gastroözofageal bileşke tümörlerinin operasyonları ise genel cerrahi kliniklerinde olduğu gibi bazı merkezlerde torasik cerrahi kliniklerinde yapılabilmektedir. Asistan eğitimi sırasındaki rotasyonların bu eğitimleri sağlaması olasılığı oldukça düşüktür. Öğrenme eğrisi en uzun ameliyatlar arasında sayılabilecek lenfadenektomi ile birlikte özofajektomi ve gastrektomi gibi operasyonları yapmak üzere oluşturulacak ekiplerin bu ameliyatların yüksek sayıda yapıldığı merkezleri eğitim amaçlı ziyaret etmeleri ve gerektiğinde genel cerrahlar ile toraks cerrahlarının birlikte çalışabilecekleri bir ortam oluşturmaları son derece önemlidir.

Rezeksiyon ve Lenfadenektomi

Gastroözofageal bileşke tümörlerinin cerrahi tedavisi rezeksiyon ile birlikte lenf nodu disseksiyonu ile ilgili tartışmaları içermektedir. Bu bölge, tüm sindirim sistemi içerisinde cerrahi prosedürlerin en fazla çeşitlilik gösterebildiği segmenttir. Cerrahi tekniklerin çeşitliliği yine bölgenin anatomik benzersizliğinden kaynaklanmaktadır. Rezeksiyon ve lenfadenektomi prensiplerinde yine Siewert sınıflaması temel alınmaktadır.

Tip 1 tümörler cerrahi yaklaşım konusunda tartışmanın en az olduğu lezyonlardır ve özofajektomi ile tedavi edilirler. Özofajektomi tipi ile ilgili olarak ise geleneksel olarak transtorasik ve transhiatal operasyonlar üzerine olan kıyaslamalar mevcuttur. Transtorasik ameliyatlar, laparotomi ile birlikte sağ torakotomi uygulanan Ivor-Lewis operasyonu ve sırasıyla sağ torakotomi, laparotomi ve sol servikal insizyon uygulanan McKeown prosedürüdür. Transhiatal özofajektomide ise laparotomi ve sol servikal kesilerden yapılan insizyonlar aracılığı ile posterior mediastenden yapılan künt disseksiyonlar ile cerrahi planlar buluşturulur ve totale yakın özofajektomi gerçekleştirilebilir. Bu cerrahi yaklaşımlar arasında transtorasik ameliyatlar tümörlü dokunun mediastinel lenf nodları ile birlikte en bloc rezeksiyonuna olanak sağlarlar (**Resim 1**)⁽³⁵⁾. Transhiatal cerrahi ise geniş bir lenf nodu disseksiyonuna imkân vermese de potansiyel olarak hastayı torakotomi ile oluşabilecek morbidite ve komplikasyonlardan uzak tutabilme avantajını getirebilmektedirler⁽³⁶⁾. Bu iki cerrahi ekolü ve lenf nodu disseksiyonlarını, özellikle de neoadjuvant tedavi sonrası uygulandığı takdirdeki yararlarını sağkalım açısından karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir^(37, 38). Bununla birlikte, son yıllarda minimal invaziv cerrahinin gösterdiği gelişime paralel olarak laparotomi ve torakotominin yerini laparoskop ve torakoskopi alması sonucu transtorasik prosedürler perioperatif tedaviler ile birlikte bir çok özelleşmiş merkez tarafından tercih edilirler^(39, 40).

Tip 2 tümörler gerçek ÖGBT'leridir ve Siewert tipleri arasında prosedür seçimi en karmaşık olanıdır denebilir. Bu tümörler için özofajektomi ya da gastrektomi kararı alınabilir. Rezeksiyon seçenekleri arasında proksimal ya da total gastrektomi, ile birlikte distal özofajektomi (abdominal / transhiatal ya da sol torakoabdominal) ve özofajektomi (Tip 1 de tanımlandığı gibi transhiatal veya transtorasik) teknikleri bulunmaktadır⁽¹¹⁾. Cerrahi tedavideki hedef radikal (R0) bir rezeksiyon ve eşlik eden yeterli bir lenf nodu disseksiyonu uygularken, komplikasyon ve mortalitenin minimal düzeyde tutulmasıdır^(41, 42). Transtorasik prosedürler proksimal cerrahi sınır için belirgin avantaj sağlayabilirler ve etkin bir lenf nodu disseksiyonuna olanak sağlarlar⁽⁵⁾. Bu tekniklerden sol torakoabdominal yaklaşım, sunduğu avantajlara rağmen, torasik instabilite ve respiratuar komplikasyonlar ile mortalite oranlarının kabul edilebilir olmaktan uzak olması nedeniyle önerilmemektedir⁽⁴³⁾.

Mediastinel lenf nodlarında tutulum tümörün tipi ve evresine bağlı olarak %5-25 arasında bildirilmiştir. Üst mediastinel / paratrakeal lenf nodu tutulumu ise

%10 olarak tespit edilmiştir^(44, 45). Özofagusun tümör tarafından tutulan segmentinin boyu lenf nodlarının tutulumunu direkt olarak etkilemektedir. Bu nedenle tümörün özofagusta 3 cm'den fazla uzandığı durumlarda torasik yaklaşım, 4 cm'den fazla tutulum durumunda ise üst mediastinel lenf nodlarının da disseke edilmesi önerilir^(44, 46, 47). Abdominal lenf bezleri içerisinde ise Tip 2 tümörler için pilor çevresindeki lenf bezlerinin disseksiyonunun gerekli olmadığı ancak proksimalindeki lenf bezlerinin çıkarılmasının uygun olacağı bildirilmiştir⁽⁴⁸⁾.

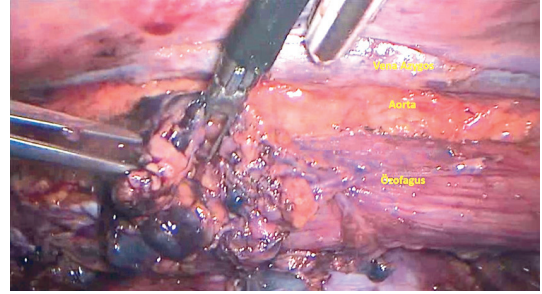
Tip 3 tümörler tüm ÖGBT'nin yaklaşık yarısını oluştururlar ve en kötü prognoza sahiptirler⁽⁴⁹⁾. TNM 8 ile birlikte tedavi prensipleri gastrik kanser ile buluşturulan bu tümörlerde yine de D2 lenf disseksiyonu yanı sıra alt mediastinel lenf nodlarının çıkarılması sağ kalım avantajı sunabilir⁽⁵⁰⁾. Gastrektomi tipi ile ilgili tartışmalarda proksimal gastrektomi, daha düşük cerrahi risk yanı sıra kısmen midenin özellikle de pilorun korunması ile anemi ve kilo kaybı açısından avantaj sağlar gibi dursa da, postoperatif dönemde şiddetli gastroözofageal reflüye bağlı sorunlar ve rezeksiyon sınırlarında yetersizlik ile pilorik lenf bezlerinin %10 a yakın metastaz olasılığı ile geride bırakılması nedeniyle, total gastrektomiye göre onkolojik açıdan yetersiz bir tedavi olma olasılığını barındırır^(11, 48, 51).

KAYNAKLAR

- (1) Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289.
- (2) Oda I, Abe S, Kusano C, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, et al. Correlation between endoscopic macroscopic type and invasion depth for early esophagogastric junction adenocarcinomas. *GastricCancer*. 2011; 14: 22-7.
- (3) Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 11: 1662-5.
- (4) Arnold M, Laversanne M, Brown LM, et al. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1247-55.
- (5) Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, et al. Surgical treatment of gastroesophageal junction cancer. *J Gastric Cancer* 2018; 18: 209-17.
- (6) Chevallay M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, Schmidt T, Koch O, Demanzoni G, Mönig S, Allum W. Cancer of the gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Dec; 1434 (1): 132-138.
- (7) Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 450-64.
- (8) Siewert, J.R., A.H. H'olscher, K. Becker, et al. 1987. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg* 58: 25-32.
- (9) The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun; 17 (6): 1471-4.
- (10) Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric

Sonuç

ÖGBT global olarak artış gösteren bir onkolojik antitedir. Perioperatif tedaviler ile sağkalım sürelerinde anlamlı artışlar sağlanmış olsa da cerrahi tedaviler hasta yönetiminin merkezinde durmaya devam etmektedirler. R0 rezeksiyon ve hastalıklı lenf bezlerinin disseksiyonu cerrahi tedavilerin ana prensiplerini oluştururlar. Operasyon öncesi dönemde tümör lokalizasyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi hasta için ideal cerrahi prosedürün seçiminde temeldir.



Resim 1: Prone pozisyonda orta ve alt mediastinel lenfadenektomi ile birlikte özofajektomi, torakoskopik görünüm.

- junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg.* 2000; 232 (3): 353-361.
- (11) Mazer LM, Poultides GA. What Is the Best Operation for Proximal Gastric Cancer and Distal Esophageal Cancer? *Surg Clin North Am.* 2019 Jun; 99 (3): 457-469.
 - (12) Schuhmacher C, Novotny A, Feith M, Friess H. The new TNM classification of tumors of the esophagogastric junction. *Surgical consequences. Chirurg.* 2012 Jan; 83 (1): 23-30.
 - (13) Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
 - (14) Niu X, Wei WQ, Hao CQ, et al. Evaluation of routine biopsies in endoscopic screening for esophagogastric junction cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (17): 5074-5081.
 - (15) Kleinberg L, Brock M, Gibson M. Management of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Finally a Consensus. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16 (7): 1-19.
 - (16) Cordin J, Lehmann K, Schneider PM. Clinical Staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res.* 2010; 182: 73-83.
 - (17) Puli SR, Reddy IB, Bechtoldt ML, Antillon D, Ibdah IA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (10): 1479-1490.
 - (18) van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for esophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008; 98 (3): 547-557.
 - (19) Polkowski M. Endosonographic staging of upper intestinal malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23 (5): 649-661.
 - (20) Haverkamp L, Seesing MF, Ruurda JP, Boone J, V Hillegersberg R. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Dis Esophagus.* 2017 Jan 1; 30 (1): 1-7.
 - (21) Gong EJ, Kim do H, So H, Ahn JY, Jung KW, Lee JH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Kim JH. Clinical Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Dig Dis Sci.* 2016 Sep; 61 (9): 2666-73.
 - (22) Park CH, Kim EH, Kim HY, Roh YH, Lee YC. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early stage esophagogastric junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2015 Jan; 47 (1): 37-44.
 - (23) Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, Bang YJ, Cascinu S, Hölscher A, Jankowski J, Jansen EP, Kisslich R, Lordick F, Mariette C, Moehler M, Oyama T, Roth A, Rueschoff J, Ruhstaller T, Seruca R, Stahl M, Sterzing F, van Cutsem E, van der Gaast A, van Lanschot J, Ychou M, Otto F; First St Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference 2012 Expert Panel. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Nov; 48 (16): 2941-53.
 - (24) Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Théreaux J, Gagnière J, Lebreton G, Brigand C, Meunier B, Collet D, Mariette C; FREGAT working group – FRENCH – AFC. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer.* 2016 Mar; 56: 59-68.
 - (25) Dolan JP, Kaur T, Diggs BS, Luna RA, Shepard BC, Schipper PH, Tieu BH, Bakis G, Vaccaro GM, Holland JM, Gatter KM, Conroy MA, Thomas CA Jr, Hunter JG. Significant understaging is seen in clinically staged T2N0 esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2016 May; 29 (4): 320-5.
 - (26) Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 10; 32 (23): 2416-22.
 - (27) Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijn-

- hoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Sep; 16 (9): 1090-1098.
- (28) Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch OR, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van der Sangen MJC, Rozema T, Ten Kate FJW, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS Study Group Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Jun 20; 39 (18): 1995-2004.
- (29) Li J, Zhao Q, Ge X, Song Y, Tian Y, Wang S, Liu M, Qiao X. Neoadjuvant chemoradiotherapy improves survival in locally advanced adenocarcinoma of esophagogastric junction compared with neoadjuvant chemotherapy: a propensity score matching analysis. *BMC Surg.* 2021 Mar 17; 21 (1): 137.
- (30) Sánchez-Izquierdo N, Perlaza P, Pagès M, Buxó E, Rios J, Rubello D, Colletti PM, Mayoral M, Casanueva S, Fernández-Esparrach G, Ginés A, Fuster D. Assessment of Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy by 18F-FDG PET/CT in Patients With Locally Advanced Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med.* 2020 Jan; 45 (1): 38-43.
- (31) Hoibian S, Giovannini M, Autret A, Pesenti C, Bories E, Ratone JP, Dahel Y, Dermeche S, Meillat H, Guiramand J, Caillol F. Preoperative EUS evaluation of the response to neoadjuvant therapy for gastric and esophagogastric junction cancer is correlated with survival: A single retrospective study of 97 patients. *Endosc Ultrasound.* 2021 Mar-Apr; 10 (2): 103-110.
- (32) Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, Poley JW, Hermans JJ, Biermann K, Spaander MC, Bruno MJ, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Preoperative assessment of tumor location and station-specific lymph node status in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J Surg.* 2013 Jan; 37 (1): 147-55.
- (33) Pedrazzani C, Bernini M, Giacomuzzi S, Pugliese R, Catalano F, Festini M, Rodella L, de Manzoni G. Evaluation of Siewert classification in gastro-esophageal junction adenocarcinoma: What is the role of endoscopic ultrasonography? *J Surg Oncol.* 2005 Sep 15; 91 (4): 226-31.
- (34) Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RC, Siersema PD, Offerhaus GJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Mar; 42 (3): 400-6.
- (35) Rizzetto C, DeMeester SR, Hagen JA, Peyre CG, Lipham JC, DeMeester TR. En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jun; 135 (6): 1228-36.
- (36) Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* 1999 Sep; 230 (3): 392-400; discussion 400-3.
- (37) Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007 Dec; 246 (6): 992-1000; discussion 1000-1.
- (38) Visser E, Markar SR, Ruurda JP, Hanna GB, van Hillegersberg R. Prognostic Value of Lymph Node Yield on Overall Survival in Esophageal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019 Feb; 269 (2): 261-268.
- (39) van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, Rosman C. McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: systematic re-

- view and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2017 Jul; 9 (Suppl 8): S826-S833.
- (40) Eddahchouri Y, van Workum F, van den Wildenberg FJH, van Berge Henegouwen MI, Polat F, van Goor H; MIE Delphi Collaboration, Pierie JEN, Klarenbeek BR, Gisbertz SS, Rosman C. European consensus on essential steps of Minimally Invasive Ivor Lewis and McKeown Esophagectomy through Delphi methodology. *Surg Endosc.* 2022 Jan; 36 (1): 446-460.
- (41) Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, Coit DG, Brennan MF. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg.* 2007 Jul; 246 (1): 1-8.
- (42) von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 7; 12 (41): 6608-13.
- (43) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Aug; 7 (8): 644-51.
- (44) Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, Mine S, Terashima M, Yasuda T, Yoshida K, Daiko H, Sakuramoto S, Yoshikawa T, Kunisaki C, Seto Y, Tamura S, Shimokawa T, Sano T, Kitagawa Y. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Ann Surg.* 2021 Jul 1; 274 (1): 120-127.
- (45) Gantxegi A, Kingma BF, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, van Hillegersberg R. The Value of Paratracheal Lymphadenectomy in Esophagectomy for Adenocarcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol.* 2022 Feb; 29 (2): 1347-1356.
- (46) Kamarajah SK, Phillips AW, Griffiths EA, Ferri L, Hofstetter WL, Markar SR. Esophagectomy or Total Gastrectomy for Siewert 2 Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma? A Registry-Based Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec; 28 (13): 8485-8494. doi: 10.1245/s10434-021-10346-x. Epub 2021 Jul 13.
- (47) Carboni F, Valle M. Letter to Editor of Annals of Surgical Oncology Concerning "Esophagectomy or Total Gastrectomy for Siewert 2 Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma? A Registry-Based Analysis". *Ann Surg Oncol.* 2022 Jan; 29 (1): 751-752.
- (48) Cao H, Ooi M, Yu Z, Wang Q, Li Z, Lu Q, Wu Y. Should Pyloric Lymph Nodes Be Dissected for Siewert Type II and III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junctions: Experience from a High-Volume Center in China. *J Gastrointest Surg.* 2019 Feb; 23 (2): 256-263.
- (49) Di Leo A, Zannoni A. Siewert III adenocarcinoma: treatment update. *Updates Surg.* 2017 Sep; 69 (3): 319-325.
- (50) Kamarajah SK, Phillips AW, Markar SR, Griffiths EA. ASO Author Reflections: Challenges in the Management of Gastroesophageal Junctional Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec; 28 (13): 8495-8496.
- (51) Karanikolas PJ, Graham D, Gönen M, Strong VE, Brennan MF, Coit DG. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg.* 2013 Jun; 257 (6): 1039-1046.



MİDE KANSERİNDE LENF DİSSEKSİYONU TEKNİKLERİ VE ÖNEMİ

Dr. Cem Kaan Parsak⁽¹⁾, Dr. Serdar Gümüş⁽²⁾

(1) Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

(2) Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Özet:

Mide kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaya devam etmektedir. Asya kılavuzlarına göre tümör yerleşim bölgesine ve uygulanacak rezeksiyon tipine göre çıkarılması gereken lenf nodu istasyonları değişmektedir. Optimal bir patolojik evreleme için en az 16 lenf nodunun çıkarılması gerekmektedir. Güncel literatür, erken teşhisin ve D2 lenf nodu diseksiyonunun prognozu iyileştirdiğini göstermektedir. Ancak D2 diseksiyon tekniğinin, içerdiği zorluklar nedeni ile, günümüzde hala uzman merkezlerde uygulanması gerektiği önerilmektedir.

Abstract:

Gastric cancer continues to be on top for cancer-related deaths worldwide. According to Asian guidelines, the lymph node stations that need to be removed are different according to the location of the tumor and the resection type of stomach. At least 16 lymph nodes must be removed for optimal pathological staging. Current literature shows that early diagnosis of cancer and D2 lymph node dissection improve prognosis. However, it is still recommended that D2 dissection should be performed in specialist centers due to technical challenges.

Lenfatik Diseksiyonunun Tarihçesi ve Onkolojik Önemi:

Mide kanseri tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya ve kansere bağlı ölümlerde önde gelen nedenlerden biri olmaya devam etmektedir. Kanserlin yayılım mekanizması sıklıkla lenfatik yolla olmaktadır. Lenfatik dolaşım sistemi oldukça karışık olan midenin genel olarak kendisini besleyen 5 ana arter trasesi boyunca lenfatik yayılım gösterdiği kabul görmektedir. Bu damarlar; sol gastrik, sağ gastrik, sol gastroepiploik, sağ gastroepiploik ve kısa gastrik damarlardır. Lenfatik sistemin bu damarları takip ederek turunkus çölyakus köküne drene olduğu düşünülmektedir (Tablo 1).

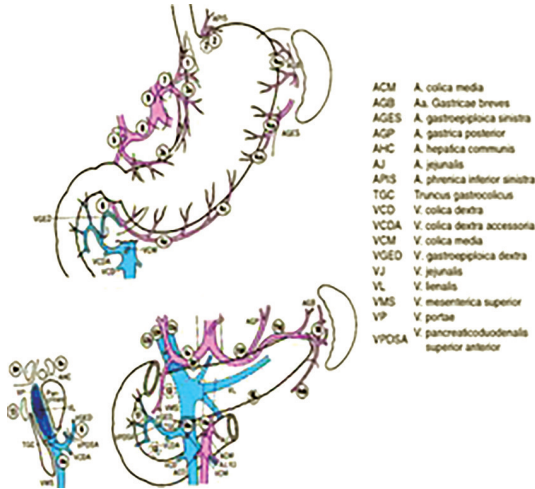
1962’de Japon Mide Kanserli Araştırma Derneği tarafından yayınlanan kılavuzda midenin lenf nodu istasyonları anatomik olarak 16 bölge olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. Daha sonradan 17, 18, 19, 20, 110, 111 ve 112 numaralı lenf nodu istasyonları da sınıflandırmaya

eklenmiştir (Şekil 1 ve 2)⁽²⁾. Daha önceden Inoue ve arkadaşlarının çalışmasına dayalı olarak ana tümörün işgaline göre lenf nodu istasyonları N1, N2, N3 ve N4 kategorilerinde sınıflandırılmış idi⁽³⁾. Günümüzde, N1 ve N2 düğümlerinin çıkarılması “D2 diseksiyon” olarak adlandırılmaktadır. Bu prosedür Japonya ve Doğu Asya ülkelerinde mide kanseri cerrahisi için zamanla altın standart haline geldi. Bu diseksiyon ile en az 16 lenf nodunun çıkarılması doğru evreleme için önemlidir⁽⁴⁻⁷⁾. Japonya’da D2 cerrahisinin yaygınlaşması ile, evre II ve evre III mide kanserinin prognozunda ciddi iyileşme sağlanmıştır. Japonya ulusal mide kanseri kayıtlarına göre, 1963 ile 1966 yılları arasında mide kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranı %37.5 iken, 2008’de %70.1’e yükselmiştir⁽⁸⁾. Hayatta kalmadaki iyileşme, evre II hastalar için %47.7’den %73.1’e ve evre III hastalar için %26.4’ten %44.5’e çıkmıştır⁽⁸⁾. Tüm bu gelişmelere rağmen, batılı ülkelerde yapılan çalışmalarda D2

diseksiyonun sağ kalım avantajı tartışmalıdır. Hollanda Gastrik Kanser Çalışma Grubunun çalışmasında 711 hasta, D1 ve D2 lenf nodu diseksiyonunda randomize edildiler⁽⁶⁾. Bu çalışmaya göre postoperatif morbidite (%25'e karşı %43, $p<0.001$) ve mortalite (%4'e karşı %10, $p=0.004$) D2 lenf nodu uygulanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca iki grup arasında genel sağ kalımda (%30'a karşı %35, $p=0.53$) hiçbir fark saptanmamıştır. Ancak 15 yıllık median takip süresi sonunda, D2 diseksiyon daha düşük lokal rekürens (%12'ye karşı %22), daha düşük bölgesel rekürens (%13'e karşı %19) ve daha düşük mide kanserine bağlı ölüm (%37'ye karşı %48) oranları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak genel sağ kalım hala (%21'e karşı %29, $p=0.34$) benzer olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. Benzer şekilde İngiltere'de yapılan bir başka klinik çalışmada da D2 diseksiyonun genel sağ kalım avantajı yaratmadığı saptanmıştır⁽⁹⁾. İtalya Gastrik Kanser Çalışma grubu da D1 ve D2 diseksiyonu 267 hastada karşılaştırmış ve 8.8 yıllık takip süresi sonunda D1 diseksiyon ile D2 diseksiyon arasında genel sağ kalımda fark saptayamamıştır (%66.6'e karşı %64.2⁽¹⁰⁾).

Bu gelişmelere rağmen Asya'daki olumlu sonuçlar, D2 diseksiyonun dünya çapında giderek kabul görmesine ve mide kanserinin cerrahi tedavisinde popüler hale gelmesine neden olmuştur. Bu nedenle bu yazıda, D2 ve D3 lenf nodu diseksiyon prosedürlerinin teknik detayları, temel olarak mevcut Japon tedavi kılavuzlarına ve Japon literatürüne dayandırılmıştır.

Şekil 1. Lenf nodu istasyonları⁽²⁾.

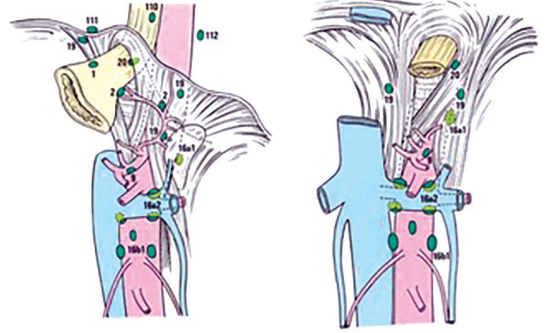


Lenf Nodu Diseksiyonu İçin Endikasyonlar:

Teorik olarak cN+ veya $\geq$ cT2 tümörler için D2 lenfadenektomi endikedir. cT1N0 tümörler için ise D1 veya D1+ endikedir. Ancak tümör invazyonunun derinliği ve nodal tutulum ile ilgili preoperatif radyolojik

bulgular ve intraoperatif incelemeler güvenilir olmadığından, nodal tutulum olasılığı göz ardı edilemeyeceği için D2 lenfadenektomi rutin olarak önerilmektedir.

Şekil 2. Lenf nodu istasyonları (Devamı)⁽²⁾.



D1 Lenfadenektomi

Klinik olarak endoskopik mukozal rezeksiyon ya da endoskopik submukozal diseksiyon kriterlerini karşılamayan cT1a tümörleri ve histolojik olarak iyi diferansiye tipte ve 1.5 cm veya daha küçük çaplı cT1bN0 tümörleri için D1 lenfadenektomi endikedir⁽⁴⁾.

D1+ Lenfadenektomi

Yukarıdakilerin dışındaki cT1N0 tümörleri için D1+ lenfadenektomi endikedir.

D2 Lenfadenektomi

D2 lenfadenektomi, potansiyel olarak tedavi edilebilir cT2-T4 tümörleri ve cT1N+ tümörleri için endikedir⁽⁴⁾. Proksimal mide tümörleri için total gastrektomide tümörün büyük kurvaturda yerleşmemesi koşuluyla, dalak korunmalıdır⁽¹¹⁾. Büyük kurvaturu işgal eden tümörler için splenektominin genel sağ kalımdaki rolü ise belirsizliğini korumaktadır⁽⁴⁾.

D2+ Lenfadenektomi

D2'nin ötesinde genişletilmiş lenfadenektomili gastrektomi, standart olmayan bir gastrektomi olarak sınıflandırılır ve güvenli bir şekilde uygulanabilmesi koşuluyla, kesin kanıtlar olmamasına rağmen aşağıdaki vakalar için düşünülebilir⁽⁴⁾.

- Büyük kurvaturu işgal eden mide kanseri için splenektomili veya splenektomisiz D2 diseksiyona ilaveten 10 numaralı istasyonun diseksiyonu da uygulanmalıdır (dalak hiler lenf nodları)⁽⁴⁾.
- Büyük kurvaturu işgal eden proksimal mide kanseri için splenektomili veya splenektomisiz D2 diseksiyona ilaveten 10 numaralı istasyon diseksiyonu uygulanmalıdır⁽⁴⁾.
- 6 numaralı lenf nodlarına metastazlı distal mide tümörü için 14v lenf nodu istasyonunun (superior mezenterik venöz lenf nodlarının) diseksiyonu yapılmalıdır (D2 + No. 14v)⁽⁴⁾.

Tablo 1. Lenfatik İstasyonlar

1	Sol gastrik arterin çıkan kolunun ilk dalı boyunca olanlar dahil olmak üzere sağ parakardiyal lenf nodları
2	Sol subfrenik arterin özofagokardiyak dalı boyunca olanlar dahil olmak üzere sol parakardiyal lenf nodları
3a	Sol gastrik arterin dalları boyunca yerleşen küçük kurvatur lenf nodları
3b	Sağ gastrik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca yerleşen küçük kurvatur lenf nodları
4sa	Kısa gastrik arterler (perigastrik bölge) boyunca olan büyük kurvatur lenf nodları
4sb	Sol gastroepiploik arter (perigastrik alan) boyunca olan büyük kurvatur lenf nodları
4d	Sağ gastroepiploik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca olan büyük kurvatur lenf nodları
5	Sağ gastrik arterin 1. dalı ve proksimal kısmı boyunca olan suprapilorik lenf nodları
6	Sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı boyunca sağ gastroepiploik ven ve anterior superior pankreatoduodenal venin birleştiği yere kadar olan infrapilorik lenf nodları
7	Sol gastrik arterin kökü ile çıkan dalmın orijini arasında ve gövdesi boyunca olan lenf nodları
8a	Ortak hepatik arterin anterosuperiorunda olan lenf nodları
8p	Ortak hepatik arterin arkasında olan lenf nodları
9	Çölyak arter kökünde olan lenf nodları
10	Pankreas kuyruğunun distalindeki splenik arterle bitişik olan, kısa gastrik arterlerin kökleri üzerindeki ve 1. gastrik dalm proksimalindeki sol gastroepiploik arter boyunca olanlar dahil olmak üzere splenik hil lenf nodları
11p	Proksimal splenik arter çevresindeki lenf nodları
11d	Distal splenik arter çevresindeki lenf nodları
12a	Sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıda, hepatik arter boyunca yerleşen hepatoduodenal ligamentteki lenf nodları
12b	Sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıda, safra kanalı boyunca yerleşen hepatoduodenal ligament lenf nodları
12p	Hepatoduodenal ligamentte sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıda portal ven boyunca uzanan lenf nodları
13	Pankreas başının arka yüzeyinde kranialden duodenal papillaya kadar uzanan lenf nodları
14	Superior mezenterik ven boyunca olan lenf nodları
15	Orta kolik damarlar boyunca olan lenf nodları
16a1	Diyafragmatik aort boşluğunda olan paraaortik lenf nodları
16a2	Çölyak arter çıkış noktasının üst kenarı ile sol renal venin alt sınırı arasındaki paraaortik lenf nodları
16b1	Sol renal venin alt sınırı ile alt mezenterik arter orijininin üst sınırı arasındaki paraaortik lenf nodları
16b2	İnferior mezenterik arter orijininin üst sınırı ile aort bifurkasyonu arasındaki paraaortik lenf nodları
17	Pankreasın kapsülünün altında pankreas başının ön yüzeyinde olan lenf nodları
18	Pankreas gövdesinin alt sınırı boyunca olan lenf nodları
19	İnfradiyafragmatik lenf nodları (ağırlıklı olarak subfrenik arter boyunca)
20	Diyafragmatik özofagus boşluğunda olan paraözofageal lenf nodları
110	Alt toraksta paraözofageal lenf nodları
111	Supradiafragmatik lenf nodları (özofagustan ayrı)
112	Posterior mediastinal lenf nodları (özofagustan ve özofagus boşluğundan ayrı)

- Mide kanseri için bölgesel lenf nodlarına dahil olmayan 13 numaralı lenf nodu istasyon metas-tazları genellikle M1 olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte, 13 numaralı lenf nodları, TNM

sınıflamasına ve Japon Mide karsinomu sınıfla-masına göre duodenum kanseri için bölgesel lenf nodları arasında yer almaktadır ve duodenum kanserlerinde rezeke edilen lenf nodları arasındadır. Mide kanseri duodenumu istila ettiği taktirde de 13 numaralı lenf nodları (pankreas başı arkası lenf nodları) bölgesel istasyon olarak kabul edil-melidir ve diseke edilmelidir (D2 + No. 13)⁽¹²⁾.

- Neoadjuvan kemoterapiden sonra geniş lenf nodu tutulumu olan kanserler için 16'ncı lenf nodu istasyonu (para-aortik lenf nodları) disek-siyonu uygulanabilir (D2 + No. 16)⁽⁴⁾.

Rezeksiyon Tipine Göre Diseke Edilmesi Gereken Lenf Nodu İstasyonları:

Japon kılavuzlarına göre tümör yerleşim yerine ve uygulanacak rezeksiyon tipine göre diseke edilmesi ge-reken lenf nodu istasyonları değişiklik göstermektedir.

Total Gastrektomi (Şekil 3)

- D0: D1'den daha az diseksiyon yapılması olarak tanımlanmaktadır.
- D1: 1-7 numaralı istasyonların rezeke edilmesi-dir.
- D1+: D1 diseksiyona ilaveten 8a, 9 ve 11p istas-yonlarının rezeke edilmesidir.
- D2: D1 diseksiyona ilaveten 8a, 9, 11p, 11d ve 12a numaralı lenf nodlarının rezeke edilmesidir.

Özofagusu İnvaze Eden Tümörler

- D1+ diseksiyon yapılacaksa 110 numaralı istas-yonunun rezeksiyonu gerekir.
- D2 diseksiyon yapılacaksa 19, 20, 110 ve 111'in rezeksiyonu eklenmelidir.

Distal Gastrektomi (Şekil 4)

- D0: D1'den daha az diseksiyon yapılması olarak tanımlanmaktadır.
- D1: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7 lenf nodu istasyonlarının rezeke edilmesidir.
- D1+: D1 diseksiyona ilaveten 8a ve 9 numaralı lenf nodu istasyonlarının rezeke edilmesidir.
- D2: D1 diseksiyona ilaveten 8a, 9, 11p ve 12a numaralı lenf nodu istasyonlarının rezeke edil-mesidir.

Pilor Koruyucu Gastrektomi (Şekil 5)

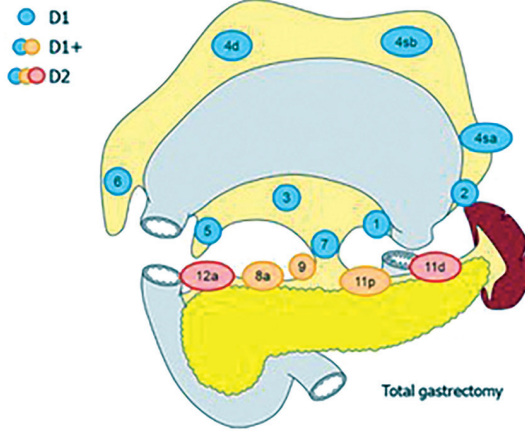
- D0: D1'den daha az diseksiyon yapılması olarak tanımlanmaktadır.
- D1: 1, 3, 4sb, 4d, 6 ve 7 lenf nodu istasyonlarının rezeke edilmesidir.

- D1+: D1 diseksiyona ilaveten 8a ve 9 lenf nodu istasyonlarının rezeke edilmesidir.

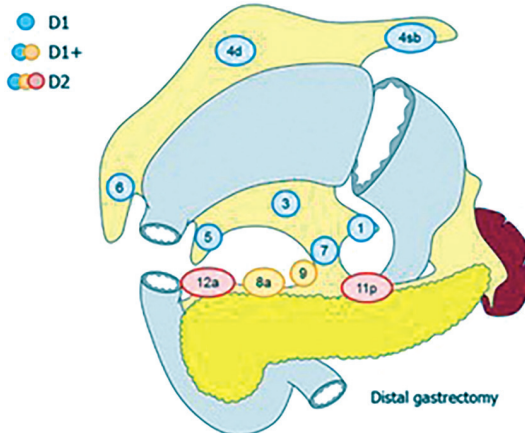
Proximal Gastrektomi (Şekil 6)

- D0: D1'den daha az diseksiyon yapılması olarak tanımlanmaktadır.
- D1: 1, 2, 3a, 4sa, 4sb ve 7 lenf nodu istasyonlarının rezeke edilmesidir.
- D1+: D1 diseksiyona ilaveten 8a, 9 ve 11p lenf nodu istasyonlarının rezeke edilmesidir.
- Özofagusu invaze eden tümörler için 110 numaralı lenf nodu istasyonunun D1+ diseksiyona eklenmesi gerekmektedir.

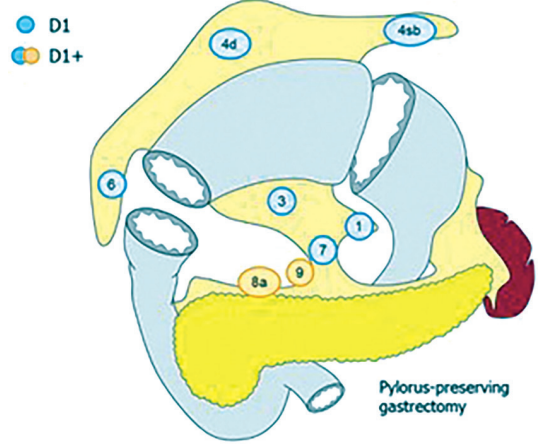
Şekil 3. Total gastrektomide rezeke edilecek lenf nodu istasyonları⁽⁴⁾.



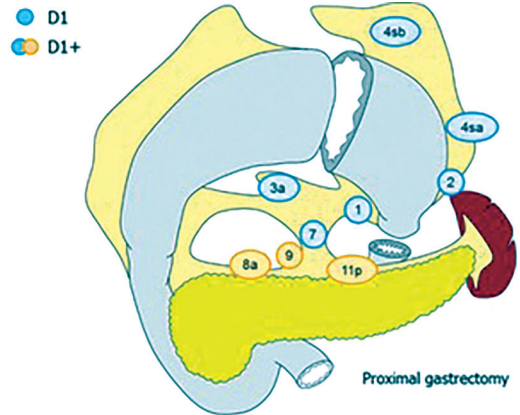
Şekil 4. Distal gastrektomide rezeke edilecek lenf nodu istasyonları⁽⁴⁾.



Şekil 5. Pilor koruyucu gastrektomide rezeke edilecek lenf nodu istasyonları⁽⁴⁾.



Şekil 6. Proksimal gastrektomide rezeke edilecek lenf nodu istasyonları⁽⁴⁾.



D2 Lenfatik Diseksiyon

Açık Cerrahide D2 Lenf Nodu Diseksiyonlu Distal Gastrektomi Basamakları:

6. Lenf Nodu İstasyonunun Diseksiyonu

Bu diseksiyon için ilk başta büyük omentumun bölünmesi gerekmektedir. Büyük omental boşluğa girildikten sonra duodenum, pankreas başı ve pilor diseke edilmeye başlanmalıdır. Superior mezenterik ven pankreasın alt sınırının altında bulunur. Bu damarı çevreleyen yağ dokusu, rutin D2 lenf nodu diseksiyonunun bir parçası değildir ve 14v numaralı lenf nodu D2+ diseksiyonunun bir parçası olduğu için diseke edilmemelidir. Pankreasın alt sınırından duodenuma doğru pankreas başı düzeyinde peripankreatik fasyanın kesilmesi ile sağ gastroepiploik ven ve arter ortaya çıkacaktır. Sağ gastroepiploik veni kesmek için ideal seviye anterior superior pankreatikoduodenal venin yukarısidir. Sağ

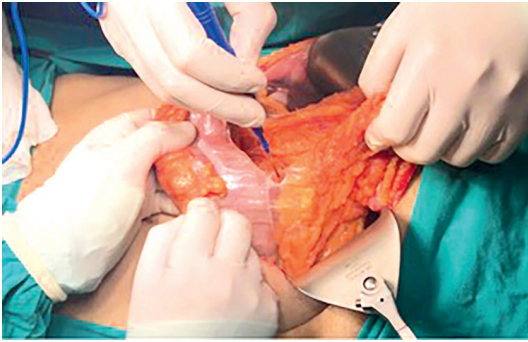
gastroepiploik ven, gastroduodenal arterden kök seviyesinde ve duodenum ile pankreas arasında kesilip bağlanmalıdır. Gastroduodenal ligamentin yeterli şekilde açığa çıkması, daha sonra 5 numaralı lenf nodu istasyonu diseksiyonuna yardımcı olur.

4d ve 4sb Lenf Nodu İstasyonlarının Diseksiyonu

Büyük omentum transvers kolonun anterior tenia bölgesi boyunca dalağın alt kutbuna doğru diseke edilmelidir ve bölünmelidir (**Resim 1**). Diseksiyon ilerledikçe gastrokolik ligament ve splenokolik ligamentin sol tarafı kesilmelidir. Gastrosplenik ligament diseke edildikten sonra, sol gastroepiploik arter ve ven belirlenebilir ve kökten bağlanmalıdır. Bazen sol gastroepiploik arter kökünden bağlandığında dalak alt kutbunda enfarktüs meydana gelebilir. Sol gastroepiploik arterin kökünden dallarına doğru dikkatli bir şekilde yapılacak diseksiyon ile dalağın alt kutbuna giden bir arter dalı tanımlanabilir. Bu arterin korunması dalağın alt uç enfarktüsünü önleyebilir. Sol gastroepiploik arter bağlandıktan sonra, kısa gastrik arterlerin arasındaki yağ dokusu diseke edilmelidir.

Mide rezeksiyonu için sol gastroepiploik arterin midenin büyük kurvatur tarafındaki terminal dalları diseke edilmeli ve bağlanmalıdır. Ardından pankreas başının önüne ve midenin arkasına temiz bir cerrahi kompres yerleştirilir ve mide bu komprese sarılır. Bu cerrahın bir sonraki adımında tümöre dokunmasını önleyecektir. Daha sonra bir asistan karaciğeri superiora doğru retrakte ederken diğer asistan midayı kaudale doğru çekmelidir.

Resim 1. Gastrokolik ligamentin açılması



5. Lenf Nodu İstasyonunun Diseksiyonu ve Duodenumun Transeksiyonu

Küçük omentum karaciğere yakın olarak kesilip açılmalı ve hepatoduodenal ligamentin visseral peritonu diseke edilmelidir. Sol gastrik arterden çıkan aberan bir sol hepatik artere rastlanırsa, yağlı doku arteria hepatica proprianın sağ tarafından vertikal olarak kesilmeli ve sağdan sola doğru ilerlenmelidir. Bu şekilde bu aberan damar görülüp korunabilir.

Omentum minusun açılması ile daha önce duodenum üst sınırında, pankreasın önüne yerleştirilmiş olan cerrahi kompres açığa çıkacak ve sağ gastrik arter tespit edilerek kökten bağlanabilecektir. Pilor çevresindeki küçük damarlar temizlenmeli ve duodenum kesilmelidir. Kesilecek duodenumun uzunluğu planlanan rekonstrüksiyon tipine göre belirlenmelidir. Duodenum transekte edildikten sonra mide kompresin içine alınmalı ve ikinci asistan tarafından yukarı kaldırılmalıdır. Ayrıca ikinci asistan karaciğer retraksiyonu da yapılmalıdır. Birinci asistan bu aşamadan sonra pankreası bir tampon ile kaudale doğru hafifçe çekmelidir.

Suprapankreatik Lenf Nodu İstasyonlarının Diseksiyonu (12a, 8a, 7, 11p, ve 9 Lenf Nodları)

Arteria hepatic propria ve ana hepatik arter dikkatli bir şekilde ortaya çıkarıldıktan sonra, portal venin sol tarafındaki yumuşak dokular ve lenf düğümleri diseke edilmelidir (12a lenf nodu istasyonu). Pankreasın üst bölümündeki lenf nodları ana hepatik arterin ön bölümü boyunca diseke edilmelidir (8a lenf nodu istasyonu). Sol gastrik ven genellikle portal vene veya splenik vene drene olduğu için bu alanların diseksiyonu sırasında bu ven tespit edilip bağlanabilmektedir. Çölyak eksen boyunca yerleşen lenf nodları (7. lenf nodu istasyonu) diseke edilmeli ve lenf düğümlerini içeren çevredeki yumuşak dokulardan izole edildikten sonra sol gastrik arter açığa çıkarılmalı ve kökten bağlanmalıdır. Daha sonra proksimal splenik arter takip edilerek 11p lenf nodu istasyonu diseksiyonu yapılmalıdır. Bu aşamada birinci asistan, sol gastrik arterin solundan pankreası aşağı çekmeli, pankreasın üst sınırındaki ve splenik arter boyunca olan yumuşak dokuları açığa çıkarmalıdır. Bu traksiyon 11p lenf nodu istasyonunun diseksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Bağlanmış olan sol gastrik arterden özofagogastrik bileşkeye doğru ilerleyerek 9. lenf nodu istasyonunun diseksiyonu tamamlanır ve suprapankreatik lenf nodlarının tamamı piyes üzerinde bırakılmış olur (**Resim 2 ve 3**).

1 ve 3. Lenf Nodu İstasyonlarının Diseksiyonu

Özofagogastrik bileşke alanında trunkal vagotomi yapılmalı ve midenin küçük kurvaturı boyunca uzanan lenf nodları diseke edilmelidir. Lenf nodlarının, midenin küçük kurvaturunda planlanan rezeksiyon hattının yaklaşık 2-3 cm altına kadar diseke edilmesi gerekir.

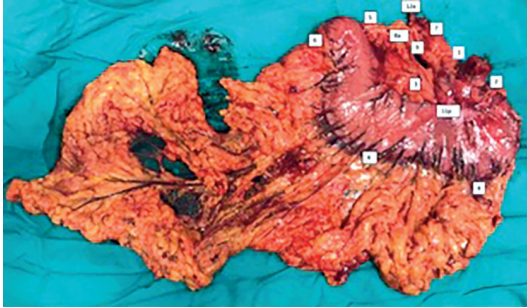
Açık Cerrahide D2 Lenf Nodu Diseksiyonlu Total Gastrektomi Basamakları:

11d Lenf Nodu İstasyonlarının Diseksiyonu

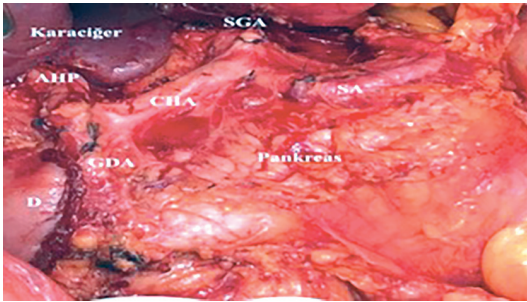
11p lenf nodu istasyonunun nasıl diseke edileceği daha önce tanımlanmıştı. 11d lenf nodu istasyonu için

gerekli diseksiyon alanı; posterior gastrik damarlardan başlayıp pankreasın üst sınırı boyunca uzanan ve dalak hilusuna kadar olan alandır (**Resim 4**). Bu alanın diseksiyonu sırasında açığa çıkan posterior gastrik damarlar bağlanmalıdır. Operatör pankreasın üst kenarındaki yumuşak dokuyu kavrar ve karşısındaki birinci asistan bir spanç ile pankreasa hafifçe bastırır. Bu diseksiyonu kolaylaştıracak bir manipülasyondur. Pankreasın üst sınırındaki yumuşak doku bölündüğünde splenik arter saptanabilir. Pankreasın üst kenarı boyunca, hastaların sağ tarafından sola doğru ilerlenerek lenf nodları splenik arterden diseke edilebilmelidir. Splenik arterin daha derin kısmında splenik ven vardır bu alanda splenik ven yaralanmaması için dikkatli olunması gerekmektedir.

Resim 2. D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanmış bir total gastrektomi piyesi.



Resim 3. Çölyak turunkustan köken alan damarlar ve D2 diseksiyon alanı.



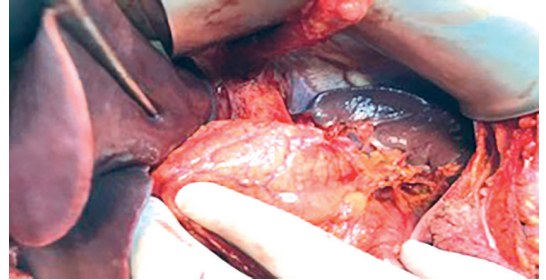
(SGA: Sol gastrik arter; CHA: Common hepatic arter; SA: Splenik arter, AHP: Arteria hepatica propria; GDA: Gastro-duodenal arter)

4sa, 10 ve 2. Lenf Nodu İstasyonunun Diseksiyonu

10 numaralı istasyonun diseksiyonu için dalağı öne doğru getirmek gerekecektir. Bunu sağlayabilmek için dalağın arkasına bir kompres yerleştirilmelidir. Bu işlem sırasında dalağın parankimini zedelememeye dikkat etmelidir. Cerrahın sol eli hafifçe mideye traksiyon yapmalı, birinci asistan ise bir tampon ile dalağa karşı traksiyon yapmalıdır. Bu şekilde kısa gastrik damarlar

tanımlanır ve etraflarında diseksiyon yapılarak lenf nodları (4sa lenf nodu istasyonu) piyes üzerinde bırakılır. Kısa gastrik damarların arkasında, splenik hilusta ana splenik arter ve ven tanımlanabilir. Cerrah, dalak damarlarının etrafındaki yumuşak dokuyu kavrar ve yardımcı cerrah, splenik arter ve veni geri çekerek karşı traksiyon yapar. Bu alanı (10. lenf nodu istasyonu) diseke ederken, cerrah bazen kritik bir komplikasyon olan psödoanevrizmaya neden olabileceğinden, splenik arter çevresinde termal yaralanma yapmamaya dikkat etmelidir. Dalak damarlarından dalak üst kutbuna ve özofagogastrik bileşkeye yumuşak doku diseke edilirken, gastrofrenik ligamentte sol alt frenik damarlardan bir dal tespit edilirse bağlanmalıdır. Bu sayede 2. lenf nodu istasyonun diseksiyonu da tamamlanmış olur.

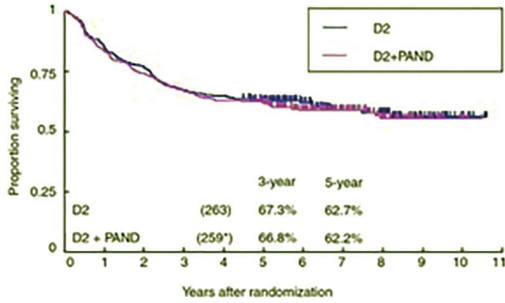
Resim 4. Pankreasın üst sınırında dalak hilusuna doğru diseke edilmesi gereken alan



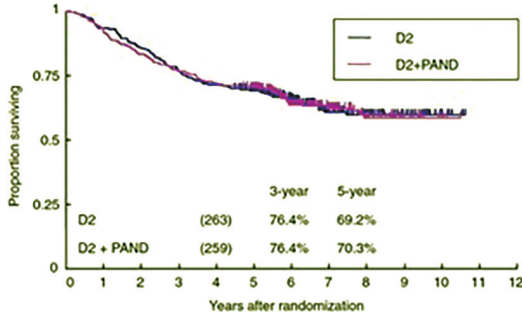
D3 Lenfatik Diseksiyonu:

Japonya Klinik Onkoloji Grubu (JCOG) 1995 ile 2001 yılları arasında 523 hastanın dahil olduğu randomize kontrollü JCOG9501 çalışmasında T3/T4 tümörlü hastalarda rutin D2 diseksiyon ile D2 + paraaortik diseksiyonu karşılaştırmıştır⁽¹⁴⁾. Bu çalışmaya göre postoperatif komplikasyonların D2 + paraaortik diseksiyon yapılan grupta daha fazla olduğu saptandı. Bunun yanında D2 + paraaortik diseksiyonun uzun dönem hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımda bir avantaj sağlamadığı ortaya konuldu (**Şekil 7 ve 8**). NCCN gastrik kanser 2022 kılavuzuna göre ise, gastrik kanser için N3 ve N4 lenf nodlarına yayılım tespit edilmesi uzak metastaz olarak tanımlanmaktadır⁽⁷⁾. Buna rağmen Asyalı cerrahlar seçilmiş olgularda N3 ve N4 lenf nodu istasyonlarını rezeke etmektedirler⁽¹³⁾. D2'den daha fazla diseksiyon gereken olgular için endikasyonlar bu bölümde daha önce açıklanmıştır. D3 diseksiyon tekniği Japon cerrah Mitsuru Sasako tarafında ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır⁽¹³⁾.

Şekil 7. D2'ye karşı D2 + paraaortik lenf nodu diseksiyonunun (PAND) hastalıksız sağ kalım açısından karşılaştırılması⁽¹⁴⁾.



Şekil 8. D2'ye karşı D2 + paraaortik lenf nodu diseksiyonunun (PAND) genel sağ kalım açısından karşılaştırılması⁽¹⁴⁾.

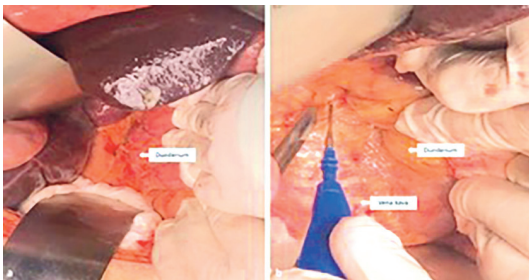


Açık Cerrahide D3 Lenf Nodu Diseksiyonlu Total Gastrektominin Basamakları:

Geniş Kocher Manevrası

Paraaortik lenf nodu diseksiyonunun ilk adımı, duodenumun retroperitondan kapsamlı mobilizasyonudur (**Resim 5a ve 5b**). Bunun için kolonun hepatik fleksurası da kapsamlı bir şekilde mobilize edilmelidir. Paraaortik alanda geniş bir görüntü elde etmek için Kocher manevrası yapıldıktan sonra retro-pankreatik fasya boyunca ilerlenmelidir. Bu aşamada sol böbrek veni iyice ortaya çıkabilir ve superiorda inferior mezenterik venin arkası görülebilir.

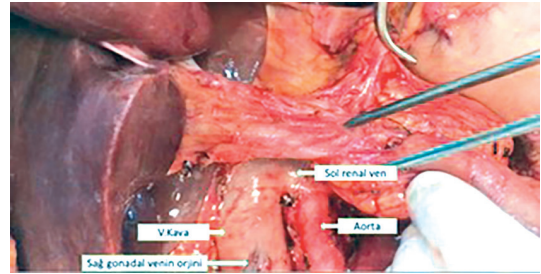
Resim 5. Kocher manevrası ve vena kavanın üzerinin açılması



İnferior Vena Kavanın Üzerinin Açılması

Paraaortik alanda vena kavaı kaplayan zar, superior mezenterik arterden sol renal ven seviyesine kadar uzunlamasına açılır (**Resim 5b**). Vena kavanın üzeri açılınca sol renal venin kökü kolayca bulunabilir. Kadale doğru gidildiğinde sağ gonadal venin orijini bulunur ve bu ven orijininin kesilebilir (**Resim 6**). Sol renal venin ventral yüzeyi, sol adrenal venin orijinine kadar açığa çıkarılmalıdır. Paraaortik alanın tamamı tek parça halinde diseke edilemediği için sol renal ven seviyesinde bölünmelidir. Sol renal venin ventralindeki doku bağlanır ve bölünür. Bu doku uzunlamasına uzanan birçok büyük lenfatik damar içerdiğinden, lenfatik asitleri (şilo-asitleri) önlemek için ligasyon yapılmalıdır.

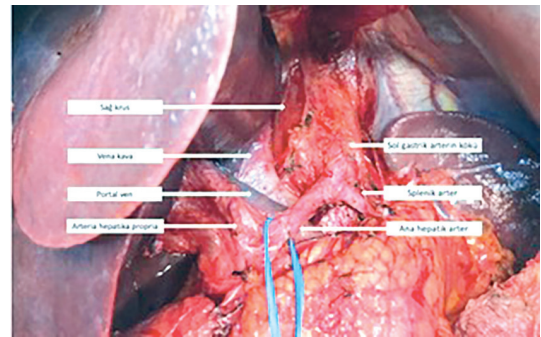
Resim 6. Vena kavanın üzerindeki membran açılınca ortaya çıkan sağ gonadal ven ve sol renal ven



Paraaortik Dokunun Posterioruna Erişim

Vena kavanın sol lateral tarafını diseke ederek, sağ krusun distal ucunu ve psoas kasının yüzeyini açığa çıkarabiliriz (**Resim 7**). Bu yapılara ulaşılırken bazı otonom sinir yapıları kesilebilir. Sol renal venin birkaç santim altında azigos veni görülür. Sağ renal arter de bu diseksiyon sırasında ortaya çıkar.

Resim 7. Sol renal venin üstünde kalan vena kava ve paraaortik alan görülmekte.

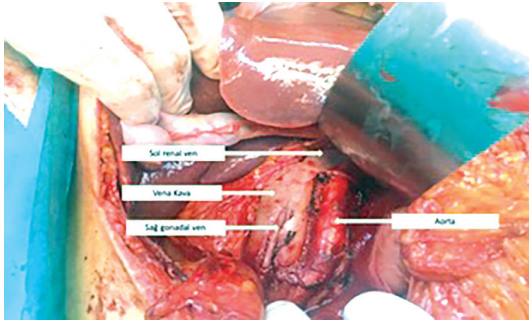


Vena kavanın sol tarafı takip edilerek sağ krus bulunabilir.

Aorto-Kaval Yağ ve Bağ Dokusunun Diseksiyonu

Paraaortik dokunun sağ tarafta dorsal sınırına ulaştıktan sonra sağ renal arterin altındaki dokuyu diseke edilir. Bu diseksiyon psoas kasının yüzeyinde, kaudale doğru ve sağdan sola doğru yapılmalıdır. Paraaortik doku sol renal ven seviyesinde bölünmelidir. Bu sırada sağ lomber arterler tanımlanabilir. Sol lomber damarlar; aortun arkasından, psoas kası ve anterior vertebral ligamentin üzerinden geçer. Diseksiyon sırasında bu yapılara dikkat edilmelidir. Bu diseksiyonun kaudal sınırı inferior mezenterik arterin hemen altında son bulmalıdır (**Resim 8**).

Resim 8. Sol renal venin altından inferior mezenterik arter seviyesine kadar devam eden paraaortik diseksiyon alanı.



Aortun Sol Lateral Tarafı Boyunca Posteriora Doğru Diseksiyon

Aort yüzeyi sola doğru takip edilerek sol gonadal arter ortaya çıkarılmalıdır ve aorttan bağlanıp ayrılabilir. Diseksiyona aortun sol yan duvarı boyunca sol lomber venler ve anterior vertebral ligament görülene kadar devam edilir. Bu işlem sırasında psoas kası üzerinde yer alan sempatik sinir zincirinin zedelenmemesine dikkat edilmelidir.

Paraaortik Dokunun Soldan Gerota Fasyasından Ayrılması

Paraaortik lenf nodlarını içeren yağ dokusu, üreteri içeren Gerota fasyasındaki yağ dokusundan ayrılır. Sol Gerota fasyasından ayrılma paraaortik dokunun lateral sınırını netleştirir. Posterior Gerota fasyası ortaya çıktığında, sol böbreğin posteriorundaki boşluğa girebiliriz. Sol böbrek Gerota fasyasını ile psoas ve kuadratus lumborum kaslarının fasyasından künt diseksiyon ile mobilize edilebilir.

Paraaortik Dokunun İnferior Mezenterik Artere Yakın Bölünmesi

Paraaortik doku inferior mezenterik arter seviyesinin hemen altında bağlanıp bölündükten sonra paraaortik doku arka, alt ve sol yan yapılardan blok halinde diseke edilir. Sol sempatik ganglion zinciri tanınabilir ve korunabilir. Bu aşamada, ayrıca aortanın arkasında, sol lomber venler ve arterler görülebilir.

Paraaortik Dokunun Ventralde, Sol Renal Venden Ayrılması ve Sol Renal Arterin Açığa Çıkarılması

Sol renal damarların varlığı nedeniyle paraaortik dokuların tamamı unblok halinde diseke edilememektedir. Bu nedenle aortanın lateralini aşağıdan yukarı doğru ilerlerken dokular kraniyalde sol renal ven seviyesinde bölünür. Bu aşamada sol renal ven tamamen ortaya çıkar ve sol adrenal venin kökü tanınabilir. Daha sonra sol renal venin birkaç santim kraniyalinde bulunan sol renal arter saptanır ve altındaki paraaortik dokular çıkarılır.

Splenik Fleksuranın Mobilizasyonu ve Sol Gerota Fasyasının Açığa Çıkması

Kolonun splenik fleksurası diseke edilerek sol Gerota fasyası mezokolondan tamamen ayrılmalıdır.

Sol Adrenal Venin ve Hemiazygos ve Lomber Venlerin Görselleştirilmesi

Splenik fleksura ve transvers kolonun sol yarısı sol retroperitondan tamamen mobilize olduğunda, sol böbrek ve renal ven önden görülür. Sol adrenal venin kökü görülmelidir. Sol adrenal venin orijine yakın bir yerde lomber ven ve kaudale giden hemiazygos venin ortak gövdesi bağlanır ve sol renal venden ayrılır. Sol subfrenik damarlar boyunca ve sol adrenal bezin mediali boyunca lenf düğümlerini içeren doku diseke edilmelidir.

Sol Böbreğin Mobilizasyonu ve Böbrek Damarlarının Arkasındaki Dokunun Diseksiyonu

D3 diseksiyonun son aşamasında sol renal arter ve ven tamamen görselleştirilir. Daha sonra sol böbrek yukarı kaldırılır ve sol renal damarların arkasındaki doku bu damarlardan dikkatli bir şekilde diseke edilir. Bu doku da paraaortik lenfatik dokularla birlikte rezeke edilir ve paraaortik lenfatik diseksiyon tamamlanmış olur.

KAYNAKLAR

- (1) Japanese Research Society for Gastric Cancer. *Japanese rules for gastric cancer study, 1st ed (in Japanese)*. Tokyo/Osaka/Kyoto: Kanehara & Co. LTD; 1962.
- (2) Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, Petrioli R, Polom K, Roviello F, Santullo F, Morino M. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2875-2893.
- (3) Inoue Y. *Lymphatic system of the stomach, duodenum, pancreas, and diaphragm (in Japanese)*. *Jpn J Anat.* 1936; 9: 35-123.
- (4) Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)*. *Gastric Cancer*. 2021; 24: 1-21.
- (5) Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebocchi F, Mineccia M, Scaglione D, Andreone D, Ponti A, Calvo F; Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30: 303-308.
- (6) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:439-449.
- (7) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- (8) Japanese Research Society for Gastric cancer. *Annual report of nationwide registry of gastric cancer patients Volume 1-54 (in Japanese)*. Tokyo: National Cancer Center Press; 1972-1998.
- (9) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer.* 1999; 79: 1522-30.
- (10) Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2014; 101: 23-31.
- (11) Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg.* 2017; 265: 277-283.
- (12) Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al. Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1241-1246.
- (13) Sasako M. Gastrectomy with D3 Lymph Node Dissection. In: Noh S., Hyung W. (eds) *Surgery for Gastric Cancer*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2019.
- (14) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 453-62.



MİDE KANSERİNDE LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Dr. Tufan Gümüş, Dr. Sinan Ersin

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Mide kanserinde laparoskopik cerrahi artık günümüzde yaygın kullanılan ve kabul gören bir yaklaşımdır. Özellikle laparoskopik distal gastrektomi ve total gastrektomi ile ilgili farklı merkezlerden birçok çalışma yapılmış ve onkolojik sonuçlarının uygun hastalarda açık cerrahiye eşdeğer olduğu görülmüştür. Bunun yanında laparoskopinin; daha az kan kaybı, daha hızlı iyileşme süresi, daha az ağrı, daha az akciğer komplikasyonları, daha az cerrahi alan enfeksiyonu ve daha kısa hastanede kalış süresi gibi birçok avantajı bulunmaktadır. Laparoskopik cerrahinin uygulanabilirliğinde, mide kanseri için deneyimli bir merkez varlığının yanında, cerrahin yeterli bir laparoskopi eğitimi ve de tecrübesi çok önem taşımaktadır. İleri evre mide kanserinin tedavisinde, sayısı artan randomize kontrollü çalışmaların doğrultusunda laparoskopik cerrahi endikasyonlarının genişlemesi muhtemeldir.

Abstract:

Laparoscopic surgery in gastric cancer is an accepted surgical approach with its common use. Many studies have been published from different centers, especially on laparoscopic distal gastrectomy and total gastrectomy and it is observed that oncological results are not inferior to open surgery. In addition, laparoscopy has many advantages such as less blood loss, faster recovery time, less pain, less pulmonary and wound complications, and less hospital stay. Beside from being a large center for gastric cancer, the surgeon's training and experience in laparoscopy is critical for the viability of laparoscopic surgery. The indications for laparoscopic surgery are anticipated to expand as the number of randomized controlled studies in advanced gastric cancer grows

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir⁽¹⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 22000 yeni hastaya mide kanseri teşhisi konmakta ve yaklaşık 11000 hastanın da mide kanserine bağlı olarak kaybedilmesi öngörülmektedir⁽²⁾. Mide kanserinin insidansı farklı coğrafi bölgelere göre değişiklikler gösterebilmektedir. En yüksek oranlar Doğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da iken, en düşük oranlar Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve Güney Doğu Asya ülkelerindedir. Aynı bölgedeki farklı etnik gruplar arasında bile görülme sıklığı açısından önemli farklılıklar söz konusudur. Küresel olarak ülkelere özgü ölüm oranları, Dünya Sağlık Örgütü'nün GLOBOCAN veri

tabanında mevcuttur. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru, dünya genelinde yavaş yavaş mide kanserine bağlı ölümlerin oranında bir düşüş meydana gelmiştir. Avrupa'daki ülkeler için yapılan ve 1980 ile 2005 yılları arasını kapsayan bir araştırmada, mide kanserine bağlı ölümlerin yıllık %3-4 azaldığı görülmüştür. Bu oranlar; Kore (%4.3), Japonya (%3.5), Avustralya (%3.7) ve Amerika Birleşik Devletleri (%3.6) için benzer şekilde bulunmuştur⁽³⁾. Mide adenokarsinomu yılda yaklaşık bir milyon vaka ile küresel kanser ölümlerinin 3. en sık nedenidir ve *Helicobacter pylori* ile olan ilişkisinden dolayı, enfeksiyona bağlı kanser ölümlerinde de ön sıralarda yer alır⁽⁴⁻⁷⁾.

Mide Kanserinde Minimal İnvaziv Cerrahiye Genel Bakış

Mide kanseri çok çeşitli histolojik, anatomik ve genetik örneklerle kendini gösterebildiğinden, her hasta için özelleştirilmiş ve çeşitlendirilmiş bir tedavi planının en iyi sonuçları ortaya çıkaracağı muhakkaktır. Küratif tedavi amacıyla yapılan gastrektomi mide kanseri hastalarında uzun süreli sağkalım için umut verebilen tek strateji olmaya devam etmektedir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Özellikle uzak doğu ülkelerinde erken mide kanseri (EMK)'nin sık görülmesi ve tedavi edilen EMK'nin onkolojik sonuçlarının da çok iyi olması nedeniyle, minimal invaziv cerrahi yaklaşımların önü açılmıştır. Takip eden yıllarda artan tecrübe ve elde edilen tatminkâr onkolojik neticeler ışığında ileri evre mide kanserleri için de minimal invaziv yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Laparoskopik ve açık gastrektomiye karşılaştıran randomize çalışmalar sayesinde her iki yaklaşımın onkolojik eşdeğerliği kanıtlanmakla kalmamış, aynı zamanda minimal invaziv yaklaşımlar tercih edildiğinde postoperatif iyileşmeyle ilgili daha olumlu sonuçlar alınabildiği de gösterilmiştir⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Minimal invaziv gastrik rezeksiyonlar daha az intraoperatif kan kaybı, daha hızlı iyileşme, daha az ağrı, daha az pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyon süreçleri gibi birçok avantaja sahiptir. NCCN (National Comprehensive Cancer Network)'in gastrik kanser ile ilgili en son kılavuzunda minimal invaziv cerrahinin seçilmiş vakalarda uygulanabileceği bildirilmiştir. Bu kılavuzda cerrahin laparoskopik cerrahi ve yeterli lenfadenektomi uygulamaları hakkında tecrübeli olmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Hem erken evrelerde hem de lokal ileri kanserlerde laparoskopik cerrahiyle ilgili olumlu onkolojik kanıtlara dikkat çekilmiş, buna karşın T4 ve N2 tümörlerde minimal invaziv yaklaşımların kullanımı önerilmemiştir^(16, 17). Avrupa Medikal Onkologlar Birliği (European Society for Medical Oncology - ESMO), laparoskopik cerrahinin EMK'li hastalar için uygun tedavilerden biri haline geldiğini, ancak D2 lenfadenektomi gerektiren mide kanserlerinde açık cerrahi ile aynı sonuçları sağlayıp sağlayamayacağı konusunda çekincelerin halen devam ettiğini bildirmiştir. Lenf nodu tutulumunu öngörebilen teknikler geliştikçe, lenf nodu negatif olan hastalara laparoskopik yaklaşım, pozitif olduğu tahmin edilenlere ise açık cerrahi önerilmektedir. Laparoskopik cerrahi, postoperatif morbiditeyi azaltma ve iyileşme süresini kısaltma potansiyeline sahiptir. Minimal invaziv yaklaşımlar uygulandığında lenf nodu diseksiyonun kalitesinin düşebileceği yönünde endişeler mevcut olsa da, yakın tarihli bir meta-analizde lenf nodu sayılarının her

iki yaklaşım için karşılaştırılabilir düzeyde olduğu vurgulanmıştır⁽¹⁸⁾. Uzak Doğu kaynaklı pek çok yayında, distal gastrektomi için açık cerrahiye eşdeğer sonuçlar bildirilmiştir. Ancak özellikle total gastrektomide anastomoz için bazı teknik sorunların halen devam etmekte olduğu da bir gerçektir^(19, 20).

Her türlü minimal invaziv yaklaşımda olduğu gibi, mide kanserinde de hasta seçimi, hastanın doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve cerrahin ileri düzey minimal invaziv girişimlerle ilgili yeterli eğitiminin olması büyük önem taşımaktadır. Laparoskopik ve robotik gastrektomi için sistematik bir öğrenme eğrisini detaylı şekilde irdeleyen literatür desteği oldukça azdır. Ayrıca, öğrenme eğrisi hakkındaki bilgilerin çoğu, hastalığın daha yaygın olduğu Uzak Doğu ülkelerinden gelmektedir. Laparoskopik gastrektomi için öğrenme eğrisinin yapısını birkaç parametrenin etkilediği bilinmektedir. Bunlardan biri olan cerrahi teknikteki zorluk faktörü, farklı rezeksiyon tiplerinin söz konusu olması ve kişiler arası beceri farklılığıyla bağlantılıdır. Örneğin, total gastrektomi sonrası özofagojejunostomi yapılması elbette distal gastrektomi sonrası gastrojejunostomi yapılmasından daha zor bir süreçtir. Operasyonların teknik farklılıkları beceri kazanımını etkileyebilse de, cerrahin eğitiminde genel olarak söz konusu merkezin açık ve laparoskopik gastrektomiye ilgili deneyimi ve de aynı zamanda yıllık vaka sayısı önemli rol oynar. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada tek bir cerrahin öğrenme eğrisi sırasında gerçekleştirilen laparoskopik distal gastrektominin sonuçları bildirilmiştir. Açık cerrahi konusunda tecrübeli bir cerrah tarafından erken mide kanseri için yapılan 102 laparoskopik gastrektomi, ilk başlangıç döneminde (erken) ve tecrübeli döneminde (geç) yapılan vakalar olarak iki gruba ayrılmış ve de açık yapılmış olan 71 gastrektomiye karşılaştırılmıştır. Geç laparoskopik grupta, erken laparoskopik gruba göre çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı daha fazla ve ameliyat süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Buna karşın açık cerrahi grubunda ameliyat süreleri daha kısa ve çıkarılan lenf nodu sayısı daha fazla olarak belirlenmiştir⁽²¹⁾. Laparoskopik gastrektomide öğrenme eğrisiyle ilgili diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve cerrahi olarak yeterli hale gelmek için yaklaşık 50-60 vakalık bir seriye ulaşılması gerektiği vurgulanmıştır⁽²²⁾. Bununla birlikte çoğu makalenin seçilmiş ve erken mide kanserli hastaları içeren bir deneyimi gündeme getirdiği dikkatlerden kaçmamıştır. Halbuki genişletilmiş lenfadenektominin gerekli olduğu ileri bir hastalıkta, öğrenme eğrisinin yeterli düzeye gelmesinin daha zor olacağını tahmin etmek zor değildir.

Laparoskopik Total Gastrektomi

Mide kanserinde laparoskopik gastrik rezeksiyon açık cerrahi ile kıyaslandığında; daha az kan kaybı, daha az ağrı, daha hızlı iyileşme gibi birtakım avantajlar sağlamaktadır^(23, 24). Erken mide kanserinde laparoskopik distal gastrektominin olumlu sonuçlarından sonra, laparoskopik total gastrektomi de aynı şekilde teknik ve onkolojik sonuçlar açısından uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Mide kanserinde laparoskopik total gastrektomi uygulanabilir olmasına rağmen, rekonstrüksiyondaki zorluklardan ötürü laparoskopik distal gastrektomiye kıyasla daha az tercih edilmektedir. Kore grubu tarafından kısa vadeli sonuçlarını açık cerrahiyle karşılaştırmak ve teknik fizibilitesini ve güvenilirliğini belirlemek için laparoskopik total gastrektomiyle ilgili prospektif bir çalışma yürütülmüştür. Yapılan bu Faz II KLAS-03 çalışmasına 19 farklı merkezden ve çoğu daha önceki KLAS-01/02 çalışmalarında da yer alan, laparoskopik cerrahi konusunda deneyimli 22 cerrah katılmıştır. Evre 1 mide kanseri tanısı olan 160 hastaya laparoskopik total gastrektomi uygulanmış, komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflaması kullanılarak kaydedilmiştir. Bu seride mortalite %1, morbidite %20 olarak bulunmuş ve sonuçlar daha önce yapılan açık total gastrektomi çalışmasında bildirilen oranlara benzer olarak bulunmuştur⁽²⁵⁾. 9337 hastayı içeren bir meta-analizde (5000 laparoskopik, 4337 açık) laparoskopik grupta daha az kan kaybı ve daha hızlı iyileşme süreleri görülmüştür. Fakat operasyon süresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, post operatif mortalite ve 5 yıllık sağkalım oranları arasında fark bulunamamıştır⁽²⁶⁾. Laparoskopik rezeksiyonun güvenilirliği ve etkisi Asya'dan da birkaç klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Faz III CLASS-01 çalışmasında, lokal ileri hastalığı olan 1056 hasta (T2-T4), laparoskopik veya açık cerrahiye tercih edenler olarak randomize edilmişlerdir. Her iki grupta da D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonunda hastalıksız sağkalım oranları laparoskopik grubunda %76.5 iken, açık cerrahi grubunda %77.8 olarak bulunmuştur. Genel sağkalım ve nüks oranlarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (laparoskopik grup: %83.1 ve %18.8, açık grup: %85.2 ve %16.5)⁽²⁷⁾. 214 hastayla yapılan CLASS-02 çalışmasında erken evre mide kanseri için laparoskopik ve açık yapılan total gastrektomiler karşılaştırılmış, mortalite ve morbidite oranları benzer bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak, lokal ileri mide kanserinde laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre bir dezavantajının bulunmadığı bildirilmiştir. Mide kanseri nedeniyle total gastrektomi yapılan ve 692 hastayı içeren başka bir çalışmada laparoskopik grupta açık cerrahi grubuna göre

daha az kan kaybı, daha kısa operasyon süresi ve daha fazla sayıda lenf nodu diseke edilmesi gibi avantajları sağladığı belirtilmiştir. Ortalama 45 aylık takipte 3 yıllık sağkalım oranları benzer olarak bulunmuştur⁽²⁸⁾. KLAS grubu tarafından, ileri evre mide kanseri için açık ve laparoskopik total gastrektomiye karşılaştıran faz-III KLAS-06 prospektif randomize bir çalışma başlatılmıştır. Sonuçlar açıklandığında laparoskopik total gastrektominin ileri evre hastalıkta uygulanabilirliği muhtemelen netlik kazanacaktır.

Laparoskopik Distal Gastrektomi

Laparoskopik distal gastrektomi açık cerrahiye göre laparoskopinin genel avantajlarını taşıdığı için gittikçe popülerlik kazanmaktadır. Erken mide kanseri için, laparoskopik ve açık cerrahiye test eden çoğu randomize klinik çalışmada laparoskopik yaklaşımın güvenilirliği ve uzun vadeli faydaları hakkında sonuçlar bildirilmiştir. Japon grubu tarafından yapılan ve 921 hastayı içeren randomize Faz III JCOG0912 çalışmasında, Evre 1A/1B mide kanseri için laparoskopik distal gastrektominin, açık cerrahiye benzer sağkalım ve hastalıksız sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Kore grubu tarafından yapılan 1416 hastalık Faz III KLAS-01 çalışmasında Evre 1 mide kanserinde laparoskopik ve açık distal gastrektomi karşılaştırılmıştır. Beş yıllık kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur (%97.1 - %97.2 kanser spesifik sağkalım, %94.2 - %93.3 genel sağkalım). KLAS-01 çalışmasıyla laparoskopik distal gastrektominin Evre 1 mide kanserinde onkolojik olarak açık cerrahiye güvenli bir alternatif oluşturduğu vurgulanmıştır⁽³⁰⁾. Lokal ileri mide kanserine bakıldığında, laparoskopik distal gastrektominin onkolojik olarak açık cerrahiye eşdeğer olup olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır. KLAS grubu 2020 yılında lokal ileri evre mide kanserinde laparoskopik distal gastrektomiyle ilgili çalışmalarının sonuçlarını yayınlamıştır. Distal subtotal gastrektomi yapılmasına uygun olan lokal ileri mide kanserli hastalar için faz III KLAS-02 randomize kontrollü çalışması yapılmıştır. 974 hastaya (492 laparoskopik, 482 açık) distal gastrektomi + D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Üç yıllık takipte hastalıksız sağkalım oranları laparoskopik grupta %80.3, açık grupta %81.3, genel sağkalım oranları laparoskopik grupta %90.6, açık grupta %90.3 olarak bulunmuştur⁽³¹⁾. Bu verilere bakarak ileri evre mide kanserinde teknik olarak distal laparoskopik rezeksiyon uygulanabilir gibi görünse de, özellikle batı ülkelerinden gelen yayınlarda bu konu hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu açıkça belirtilmektedir.

Laparoskopik Proksimal Gastrektomi

Proksimal mide kanserinin görülme sıklığı özellikle batıda son yirmi yılda sürekli olarak artmaktadır^(32, 33). Japon Mide Kanseri Derneği (JGCA)'nin sınıflandırmasına göre proksimal gastrik kanser özofagogastrik bileşke tutulumu olsun veya olmasın midenin üst üçte birlik bölümünü tutan adenokarsinomdur. JGCA erken evre proksimal mide kanserlerinde D1+ nodal diseksiyon ile beraber proksimal gastrektomiye, ilerlemiş kanserlerde ise D2 lenfadenektomiyle birlikte total gastrektomiye önermektedir. Proksimal gastrektomi total gastrektominin yol açtığı kadar ileri düzeyde beslenme bozukluğuna ve kilo kaybına neden olmadığı için, fonksiyon koruyucu bir prosedür olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan, laparoskopik proksimal gastrektomi onkolojik sonuçları ve teknik güvenilirliği açısından halen endişe verici olarak bulunmakta ve bu nedenle de geniş çapta bir kabul görmemektedir. Proksimal gastrektomi sonrası en uygun rekonstrüksiyon modeli konusunda da tam bir fikir birliğinin oluşmaması, bir diğer dezavantajlı noktasıdır. Günümüzde ileri evre mide kanseri için proksimal gastrektominin onkolojik sonuçları halen belirsizliğini korumaktadır. Deneyimli bazı cerrahlar tarafından sadece seçilmiş vakalarda tercih edilen laparoskopik proksimal gastrektomiyle ilgili küçük çaplı araştırmalar vardır. Takayama ve ark. tarafından 70 hastaya (32 laparoskopik, 38 açık) proksimal gastrektomi uygulanmış, laparoskopik grupta ameliyat süresinin uzun olmasına rağmen tekniğin güvenli ve uygulanabilir olduğu bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Kinoshita ve ark. yaptıkları çalışmada laparoskopik proksimal gastrektomi yapılan 22 hastayı açık cerrahi uygulanan 68 hastayla karşılaştırmışlardır. Tekniğin uygulanabilirliği ve etkinliği vurgulanmış, sağkalım oranlarında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Kore grubu tarafından yürütülen KCLASS-05 çalışmaları sonuçlanmadan, proksimal gastrik kanserin tedavisinde laparoskopik proksimal gastrektominin rolü tartışmalı kalmaya devam edecektir. Japon mide kanseri kılavuzu, proksimal gastrektomi için özofagogastrotomi, double-track rekonstrüksiyon ve jejunal interpozisyon olmak üzere, üç tip rekonstrüksiyon modeli önermiştir. Rekonstrüksiyon prosedürlerinin teknik karmaşıklığı bir yana, yapılması gerekli zorluk derecesi yüksek uygulamalar, anastomozlarda çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kesinlikle görünen odur ki, ilerlemiş mide kanseri için laparoskopik proksimal gastrektominin onkolojik güvenliğini ve çeşitli rekonstrüksiyon yöntemlerini değerlendirebilmek için çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Evreleme Laparoskopisi

Evreleme amacıyla yapılan laparoskopi invaziv bir yöntem olmasına rağmen karaciğeri, peritoneal yüzeyleri, bölgesel lenf nodlarını doğrudan değerlendirmeye ve de şüpheli lezyonlardan biyopsi almaya olanak tanıdığı için oldukça avantajlıdır. Aynı zamanda radyolojik olarak saptanamamış bir metastatik hastalığın tanımlanmasına katkıda bulunarak hastayı gereksiz bir laparotomiden koruyabilir. Literatürde bu oran %20-30 olarak bildirilmektedir⁽³⁶⁻³⁹⁾. NCCN'in son kılavuzunda radyolojik olarak loko-rejyonel hastalığı tespit edilen hastalar için evreleme laparoskopisi rutin olarak önerilmektedir. Aynı kılavuz tanısal laparoskopinin neoadjuvan tedavi alması planlanan tüm mide kanserli hastalar için de (örneğin, T3 tümör veya N1 lenf nodu pozitifliği olan hastalarda) uygulanmasını tavsiye etmektedir. Evreleme laparoskopisi sırasında periton yıkamasının yapılması ve sitolojik inceleme için örnek alınması gerekliliği vurgulanmaktadır.

Laparoskopik Gastrektomi: Cerrahi Teknik

Minimal invaziv kanser cerrahisinde öncelikle mideyle ilgili terminolojiden bahsedecek olursak; rezeksiyonun genişliğine göre, distal, proksimal, total veya pılör koruyuculu gastrektomi gibi isimlerin sıkça kullanılmakta olduğunu biliyoruz. Minimal invaziv tekniğe göre; "laparoskopi yardımcı gastrektomi" veya "total laparoskopik gastrektomi" gibi tanımlamalar da kullanımda tercih edilebilmektedir. Genellikle anastomoz ekstrakorporel yapılıyorsa "laparoskopi yardımcı", intrakorporel yapılıyorsa "total laparoskopik" şeklinde adlandırılmaktadır.

Mide kanserine yönelik herhangi bir cerrahi müdahaleden önce hasta üst sindirim sistemi endoskopisi ve biyopsi de dahil olmak üzere tam bir incelemeden geçirilir. Tümör derinliğini ve potansiyel lenf nodu tutulumunu anlayabilmek için endoskopik ultrason, lokal invaziv veya metastatik olabilecek tümörleri değerlendirebilmek için torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi kullanılabilir. Gerekli hastalarda evreleme laparoskopisi ve sitoloji için peritoneal yıkama ve örneklemeye önerilmektedir. Karın içi ek patoloji izlenmezse ve sitoloji benign ise öncelikle cerrahi rezeksiyon tercih edilir. Aksi takdirde, hastalara neoadjuvan kemoterapi uygulanmalıdır.

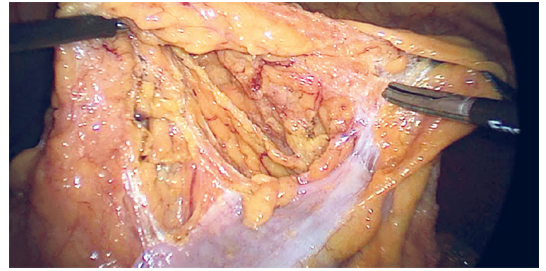
Preoperatif dönemdeki hazırlık aşamasında diğer karın ameliyatlarında olduğu gibi hasta bir önceki gün berrak sıvı diyet almalı ve ameliyattan önceki gece yarısından sonra ağızdan hiçbir şey tüketmemelidir. Açık cerrahiye geçme ihtimali yüksek olan bir hasta söz konusuysa, postoperatif ağrı kontrolü için epidural kateter takılabilir.

Hasta Pozisyonu ve Trokar Yerleşimi: Hastanın baş kısmı yukarıya doğru 15-30 derece eğik olacak (ters trendelenburg) ve bacakları açık olacak şekilde supin pozisyona (French position) getirilir. Herhangi bir sinir yaralanmasını önlemek için tüm basınç noktalarına uygun şekilde desteklerin konulmasına özen gösterilmelidir. Cerrah hastanın bacakların arasında yerini alırken, genellikle her iki yanında kamera asistanı ve birinci asistans konumlanır. Toplam olarak 5 adet trokarın karın duvarına uygun olarak yerleştirilmesi operasyonun tamamlanabilmesi için yeterlidir. Bu girişim yerleri uygulanacak olan tekniğe ve cerrahın pozisyonuna bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Bacak arasında çalışıldığı durumda trokarlar genellikle 'V' şeklinde pozisyonlandırılır. Kamera için periumbilikal bir kesiyle 11 mm çaplı trokar girilir. Teleskop olarak çoğunlukla 10 mm çapında ve 30° açılı olanların kullanımı iyi bir görüntü elde edilmesi için yeterli olur. Hastanın vücut şekline ve anatomisine uygun olacak şekilde diğer 4 trokar da yerleştirilir. Rektus kasının her iki yanından, göbeğin yaklaşık 5 cm üst hizasında olacak şekilde iki adet 5 mm ve 12 mm çaplı trokarlar girilir. 12 mm çaplı olanlar genellikle kullanılacak staplere uygun olması nedeniyle tercih edilmektedir. Sol ön aksiller hatttan girilen 5 mm'lik trokardan midenin traksiyonu, sağ ön aksiller hatttan girilen 5 mm'lik trokardan karaciğerin sol lobunun ekstansiyonu yapılır. Karaciğerin sol lobunun yukarıya kaldırılması, hepatogastrik ve hepatoduodenal ligamanın rahatça görülerek küçük kurvatur tarafındaki diseksiyonun yapılabilmesi için oldukça önemlidir. Bu işlem için otomatik ekstansörler kullanılabileceği gibi, farklı yardımcı ekipmanlar da tercih edilebilir. Operasyon sırasında gerekirse ilave trokar girişleri yapılabilir.

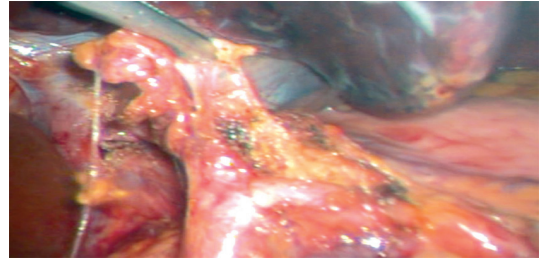
Diseksiyon ve Rezeksiyon: Ameliyatın başlangıç aşamasında ilk önce tümörün yeri tanımlanmalıdır. Tümörün yeri dışarıdan belli olmuyorsa intraoperatif endoskopi eşliğinde işaretleme sütürü veya boya enjeksiyonu kullanılabilir. Daha sonra metastatik hastalığı dışlamak için karaciğer ve periton yüzeyleri incelenir. Bu aşamalar tamamlandıktan sonra rezeksiyona başlamak üzere gastrokolik ligaman açılır ve midenin büyük kurvaturu dalağa doğru mobilize edilir (**Resim 1**).

Eğer total gastrektomi yapılması hedefleniyorsa kar-di-yaya uzanacak şekilde diseksiyona devam edilir. Sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik damarlar mühürleyiciler yardımıyla kapatılarak kesilir. Bu diseksiyon sırasında dalak hilusundaki lenf nodları piyese dahil edilecek şekilde bir planlama yapmak yerinde olur. Sonrasında safra kesesi yönünde gidilerek kolon me-

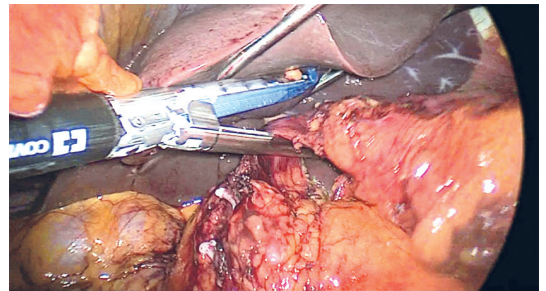
zosuna dikkat etmek suretiyle omentektomiye devam edilir. Sağ gastroepiploik damarlar kliplenerek veya damar mühürleyiciler kullanılmak suretiyle kesilir. Bu aşamada pankreasın yaralanmamasına özen göstermek gerekir. Distal subtotal veya total gastrektomi için diseksiyon mesafesi pilorun yaklaşık 2 cm distaline kadar devam ettirilir. Bu esnada periduodenal ve peripankreatik dokuların iyice serbestleştirilmesi gerekmektedir. Sağ gastrik arter diseke edilip kliplenir ve kesilir (**Resim 2**). Nazogastrik tüpün geri çekildiğinden emin olunduktan sonra stapler ile duodenum post pilorik seviyeden kesilir (**Resim 3**).



Resim 1: Gastrokolik ligamanın serbestlenmesi ve omentektomi.



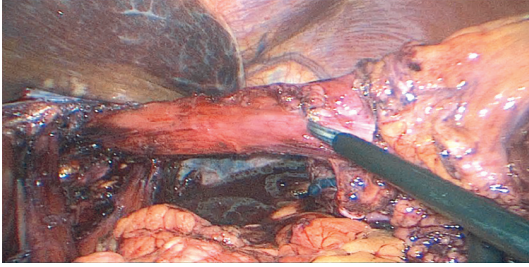
Resim 2: Sağ gastrik arterin diseksiyonu.



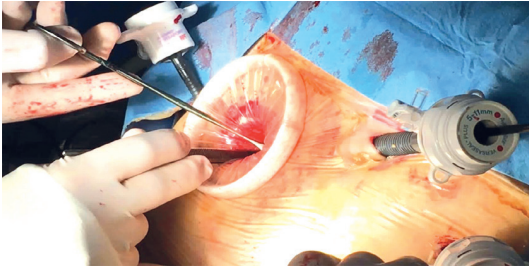
Resim 3: Duodenumun stapler ile post pilorik mesafeden transeksiyonu.

Daha sonra mide küçük kurvaturun mobilizasyonuna geçilir. Aberran sol hepatik arterin mevcut olabileceği her zaman akılda tutularak, gastrohepatik ligaman küçük kurvatur boyunca özofagus kadar serbestleştirilir. Sol gastrik arter ortaya konularak kliplenir ve kesilir. Etrafındaki ilişkili lenf nodları mide posterioruna

kadar diseke edilir. İstasyon 12 lenf düğümleri (hepatoduodenal) mide ile beraber çıkarılacak tarzda hazırlanmalıdır. Yeterli cerrahi sınır elde edildiğine kanaat getirildikten sonra uygulanacak cerrahi prosedüre göre mide stapler yardımıyla kesilir (**Resim 4**). Piyes, orta hat veya suprapubik bölgeden yaklaşık 5 cm'lik bir kesi yapılarak karın dışına alınır (**Resim 5**).



Resim 4: Distal özofagusun mobilizasyonu ve transeksiyon için hazırlanması.



Resim 5: Piyesin karın dışına çıkarılması.

Tarif edilen bu diseksiyon tekniğinden farklı olarak, ameliyatın henüz başlangıç aşamasında, omentektomiden hemen önce küçük kurvatur lenf nodlarının diseksiyonuyla işleme başlayan cerrahlar da vardır. Bu yöntemi tercih edenler ortamda henüz herhangi bir kanama ya da sızıntının olmadığı daha net bir görüntü eşliğinde lenf nodlarının diseksiyonun çok daha kolay yapılabilceğini vurgulamaktadırlar.

Rezeksiyon Sonrası Rekonstrüksiyon

Minimal invaziv cerrahiyle yapılan rezeksiyonları takiben yapılacak rekonstrüksiyon için de açık cerrahideki yöntemler kullanılmaktadır. Bu aşamadaki anastomozlar için intrakorporel ve ekstrakorporel yaklaşımlar tanımlanmıştır. Rekonstrüksiyon yöntemlerinin her birinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Literatürde farklı anastomoz tekniklerinin hem güvenilirliğini hem de uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Kore'de Evre 1 mide kanseri için laparoskopik total gastrektomiyle ilgili çok merkezli faz II (KLASS-03)

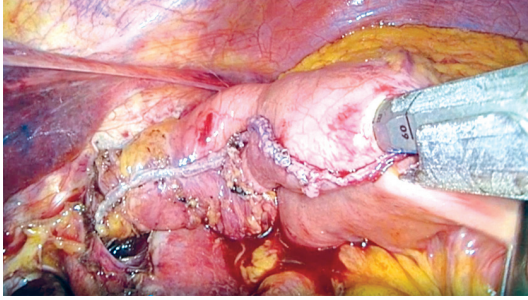
linik çalışma yürütülmüştür. Farklı özofagojejunostomi teknikleri uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Laparoskopik total gastrektomi ve özofagojejunostomi yapılan 160 hasta; ekstrakorporel sirküler stapler grubu (n=45), intrakorporel sirküler stapler grubu (n=64) ve intrakorporel lineer stapler grubu (n=51) olmak üzere üçe ayrılmıştır. Gruplar arasında erken komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık görülmezken, mini-laparotomi insizyonunun uzunluğu ekstrakorporel grupta anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Anastomoz süresi ekstrakorporel grupta daha kısa, anastomozda gelişen darlık oranı intrakorporel sirküler stapler grubunda daha yüksek bulunmuştur (%10)⁽⁴⁰⁾. Yine başka bir çalışmada, laparoskopik total gastrektomi uygulanan mide kanserli 213 hastanın 109'una lineer stapler ile, 104'üne sirküler stapler ile özofagojejunostomi uygulanmış, lineer stapler grubundaki ortalama operasyon süresi daha uzun bulunmuştur (Lineer stapler 235.3 ± 57.9, sirküler stapler 217.1 ± 55.8 dk; p = 0.021). Anastomoz darlığı sadece sirküler stapler grubunda görülürken (lineer stapler %0, sirküler stapler %7.7, p = 0.003), lineer stapler grubunda anastomozla ilgili maliyet daha düşük bulunmuştur⁽⁴¹⁾. Literatürde lineer stapler tekniği ile özofagojejunostominin, laparoskopik total gastrektomideki anastomoz darlığını anlamlı derecede azalttığı, daha güvenli ve daha uygun maliyetli bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır.

Roux - en - Y Rekonstrüksiyon:

Total gastrektomi ve distal gastrektomi sonrası en sık tercih edilen ve uygulanan bir rekonstrüksiyon yöntemidir. Literatürde; Billroth I-II rekonstrüksiyonlarla Roux-en-Y rekonstrüksiyonunu karşılaştıran çalışmaların sonuç bölümünde, her üç yöntem için de uygulanabilir ve benzer komplikasyon oranlarına sahiptir şeklinde yorumlar mevcuttur. Fakat laparoskopik distal gastrektomi uygulanan hastalarda Billroth I ve Billroth II'nin, Roux-en-Y rekonstrüksiyona kıyasla daha şiddetli safra reflüsü oluşturduğu bildirilmiştir⁽⁴²⁻⁴³⁾.

Laparoskopik teknikle hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilir. Treitz ligamanı bulunarak yaklaşık 30 ila 50 cm distalinden stapler yardımıyla jejunal transeksiyon uygulanır. Roux ansının hazırlandığı bu aşamada vasküler arkın yaralanmamasına özen göstermek gerekir. Roux ansı boyunca 60-70 cm bağırsak ölçülerek, distaline enteroenterostomi yapmak için hazırlık yapılır. Biliopankreatik ans ve Roux ansının antimezenterik yüzlerine enterotomi yapılarak stapler ile intrakorporel anastomoz uygulanır. Ortaya çıkan enterotomi açıklığını kontinü sütür ile kapatmak mümkündür. Diğer bir

seçenek de anastomoz yapılacak bölgeyi orta hattaki piyesi çıkarmak için kullanılan insizyondan dışarı çıkarak ekstrakorperal yöntemle anastomozu gerçekleştirmektir. Roux ansı daha sonra antekolik bir şekilde özofagus veya proksimal mideye sabitlenerek hedeflenen anastomoz (özofagojejunostomi veya gastrojejunostomi) gerçekleştirilir (**Resim 6**). Bu işlem için sirküler veya lineer stapler kullanılabilmektedir. Bağırsak mezosundaki açıklığın kapatılması önemlidir, çünkü ilerleyen dönemlerde internal herniasyon görülebilir⁽⁴⁴⁾.



Resim 6: Stapler ile gastrojejunostomi anastomozunun yapılması.

KAYNAKLAR

- (1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69.
- (2) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9.
- (3) Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666.
- (4) Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609.
- (5) Global cancer statistics available online from the IARC GLOBOCAN Database <https://gco.iarc.fr/> (Accessed on January 04, 2022).
- (6) De Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e180.
- (7) Coates MM, Kintu A, Gupta N, et al. Burden of non-communicable diseases from infectious causes in 2017: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1489.
- (8) Strong VE, Song KY, Park CH, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 2010; 251 (4): 640-6.
- (9) Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65 (2): 87-108.
- (10) Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010; 303 (17): 1723-8.
- (11) Kim H-H, Hyung WJ, Cho GS, et al. 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 (3): 417-20.
- (12) Kim Y-W, Baik YH, Yun YH, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008; 248 (5): 721-7.
- (13) Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241 (2): 232-7.

- (14) Lee JH, Han HS. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc* 2005; 19 (2): 168-73.
- (15) Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, et al. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery* 2002; 131 (Suppl 1): S306-11.
- (16) Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep; 3 (3): 251-61. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.
- (17) Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017 Sep 15; 8 (58): 99013-99023.
- (18) Quan Y, Huang A, Ye M et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 939-950.
- (19) Lee JH, Nam BH, Ryu KW et al. Comparison of outcomes after laparoscopyassisted and open total gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2015; 102: 1500-1505.
- (20) Kim W, Kim HH, Han SU et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016; 263: 28-35.
- (21) Yoo, C.H., Kim, H.O., Hwang, S.I. et al. Short-term outcomes of laparoscopic-assisted distal gastrectomy for gastric cancer during a surgeon's learning curve period. *Surg Endosc* 2009; 23: 2250-2257.
- (22) Zhang X, Tanigawa N. Learning curve of laparoscopic surgery for gastric cancer, a laparoscopic distal gastrectomy-based analysis. *Surg Endosc* 2009; 23 (6): 1259-64.
- (23) Reyes, C.D., Weber, K.J., Gagner, M. et al. Laparoscopic vs open gastrectomy. *Surg Endosc* 15, 928-931 (2001).
- (24) Wang, W., Li, Z., Tang, J. et al. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 139, 1721-1734 (2013).
- (25) Hyung WJ, Yang HK, Han SU, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer*. 2019 Jan; 22 (1): 214-222.
- (26) YaoWei, DeliangYu, YangLi, Chaogang Fan, GuoliLi. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 42, 577-590 (2018).
- (27) Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (20): 1983-1992.
- (28) Lin J., Zheng C., Li P., Xie J., et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 80029-80038.
- (29) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37: 15_suppl, 4020-4020.
- (30) Kim H, Han S, Kim M, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5 (4): 506-513.
- (31) Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al. Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1; 38 (28): 3304-3313.
- (32) Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, et al. Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period. *Br J Surg*. 2011; 98 (2): 255e260.

- (33) Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in The Netherlands. *Eur J Canc.* 2010; 46 (6): 1101e1110.
- (34) Takayama Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Comparison of outcomes of laparoscopy-assisted and open proximal gastrectomy with jejunal interposition for early gastric cancer in the upper third of the stomach: a retrospective observational study. *Asian J Endosc Surg.* 2018; 11 (4): 329e336.
- (35) Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer in the proximal third of the stomach: a retrospective comparison with open surgery. *Surg Endosc.* 2013; 27 (1): 146e153.
- (36) Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, Muntean MV. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009 Jun; 18 (2): 189-95.
- (37) Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119: 611.
- (38) Feussner H, Omote K, Fink U, et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999; 31: 342.
- (39) Watt I, Stewart I, Anderson D, et al. Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 1989; 76: 1036.
- (40) Yang HK, Hyung WJ, Han SU, et al. Comparison of surgical outcomes among different methods of esophagojejunostomy in laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I proximal gastric cancer: results of a single-arm multicenter phase II clinical trial in Korea, KCLASS 03. *Surg Endosc.* 2021 Mar; 35 (3): 1156-1163.
- (41) Lee S, Lee H, Song JH, Choi S, Cho M, Son T, Kim HI, Hyung WJ. Intracorporeal esophagojejunostomy using a linear stapler in laparoscopic total gastrectomy: comparison with circular stapling technique. *BMC Surg.* 2020 May 12; 20 (1): 100.
- (42) Cui LH, Son SY, Shin HJ, Byun C, Hur H, Han SU, Cho YK. Billroth II with Braun Enterostomy Is a Good Alternative Reconstruction to Roux-en-Y Gastrojejunostomy in Laparoscopic Distal Gastrectomy. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017: 1803851.
- (43) Nishizaki D, Ganeko R, Hoshino N, Hida K, Obama K, Furukawa TA, Sakai Y, Watanabe N. Roux-en-Y versus Billroth-I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 15; 9 (9): CD012998.
- (44) Kelly KJ, Allen PJ, Brennan MF, et al. Internal hernia after gastrectomy for cancer with Roux-Y reconstruction. *Surgery* 2013; 154 (2): 305-11.



MİDE KANSERİNDE ROBOTİK CERRAHİ

Dr. Afag Aghayeva, Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Mide kanserinde cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavi olup, radikal gastrektominin bir parçası olan reyonel lenfadenektomi de önerilmektedir. D2 lenfadenektomide yer alan çölyak trunkus, sol gastrik arter ve hepatik pedikül etrafı lenfadenektomideki teknik limitasyonlar mide kanserinde laparoskopik yöntemin kullanımının yaygınlaşmasını kısıtlamıştır. Bu limitasyonların üstesinden gelmek için yeni teknolojiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Robotik cerrahi yüksek kalitede 3 boyutlu görüntü, üstün hareket kabiliyeti, stabil görüntü ve cerrahın el titremesini stabilize ederek cerraha büyük avantajlar sağlar.

Laparoskopik veya açık gastrektomi ile karşılaştırıldığında, robotik gastrektomi daha az intraoperatif kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha kısa öğrenme eğrisi ve benzer mortalite ve uzun dönem sonuçlar gibi avantajlara sahiptir. Dezavantajları ise daha uzun ameliyat süresi ve daha yüksek maliyetlerdir.

Abstract:

Surgical resection is the only curative treatment, and regional lymphadenectomy is recommended as part of radical gastrectomy. Diffusion of laparoscopic surgery is limited by technical difficulties regarding D2 lymphadenectomy, that entails the removal of node stations along the celiac trunk, left gastric artery and hepatic pedicle. A novel technology to overcome these limitations is required.

Robotic surgery provides the surgeon with a three-dimensional view, offers a high degree of freedom through its articulating surgical instruments, stabilizes the surgeon's tremor, and scales motion

Compared with laparoscopic or open gastrectomy, robotic gastrectomy has advantages such as less intraoperative blood loss, shorter hospital stay, shorter learning curve, and similar mortality and long-term outcomes. The disadvantages are longer operation time and higher costs.

Mide kanseri tüm dünyada beşinci en sık görülen malign tümör olup, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır⁽¹⁾. Cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavi olup, radikal gastrektominin bir parçası olan reyonel lenfadenektomi de önerilmektedir^(2,3). European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO) ve European

www.kanservakfi.com

Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO) kılavuzlarında belirttiği gibi Japon, Kore, İtalyan, Alman ve İngiliz ulusal kılavuzları küratif tedavi için standart gastrektomiye D2 lenfadenektomiyi eklemeyi önermektedir⁽⁴⁾.

Son 10 yılda mide kanseri tedavisinde minimal invaziv cerrahi yöntemlerin kullanılması giderek artış

göstermektedir. Erken dönem mide kanserinde laparoskopik yöntemin konvansiyonel açık yöntemle göre teknik olarak yeterli ve kısa dönem sonuçlarının daha iyi olduğuna dair güçlü çalışmalar mevcuttur⁽⁵⁻¹⁴⁾. Ancak laparoskopik cerrahinin çölyak trunkus, sol gastrik arter ve hepatik pedikül etrafı lenfadenektomideki sınırlı hareket kabiliyeti, düz forceps ve titreme gibi teknik limitasyonları, mide kanserinde laparoskopik yöntemin kullanımının yaygınlaşmasını kısıtlamıştır^(15, 16). Bu limitasyonların üstesinden gelmek için yeni teknolojiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Robotik cerrahi yüksek kalitede 3 boyutlu görüntü, üstün hareket kabiliyeti, stabil görüntü ve cerrahın el titremesini stabilize ederek cerraha büyük avantajlar sağlar.

İlk robotik gastrektomi 2003 yılında Hashizume ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır ve gastrektomi sonrası kompleks rekonstrüksiyonda ayrıca lenf nodu diseksiyonunda güvenli olduğu bildirilmiştir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda ve meta analizlerde robotik gastrektominin etkili ve güvenli olduğu⁽²⁰⁻²⁴⁾ ayrıca komplikasyon oranı, özellikle intraoperatif kanamanın laparoskopiye göre daha düşük görüldüğü belirtilmiştir⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Cerrahi Yöntem

Mide kanseri multidisipliner yaklaşımla tedavi edilir. Yüksek dereceli T2N0, bütün T3, T4 ve lenf nodu metastaz varlığında (N+) neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir. Kardiyoözofageal tümörlerde bazen radyoterapi de neoadjuvan tedaviye eklenebilir.

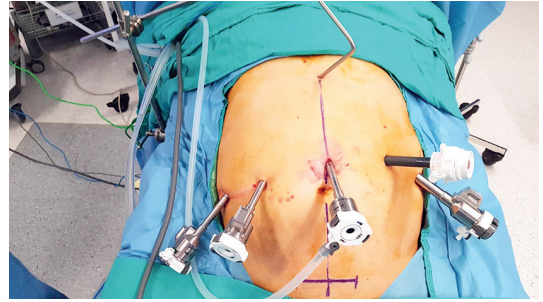
Gastrektomi öncesi her ne kadar preoperatif görüntülemeler yapılmış olsa da, olası peritoneal veya karaciğer metastazlarını dışlamak için cerrahiye eksplorasyon ile başlanır. Robotik kamera ile karın içi ekslore edilir, batin içi sitoloji için yıkama sıvı örneği alınır ve peritoneal sitoloji negatifse radikal cerrahi gastrektomi için hasta hazırlanır.

Hastaya iki kol ve bacaklar açık şekilde pozisyon verilir. Göbek üstünden 4 robotik torkar ve bir adet asistan trokarı karın içine girilir (**Resim 1**). Hastaya 15 derece ters Trendelenburg pozisyonu verilir. Karaciğerin ekarte edilmesi için Nathanson ekartör ksifod kemiğe yakın bir şekilde yerleştirilir.

Robotik Aletler:

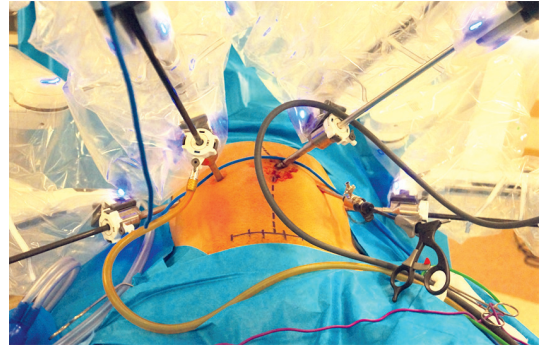
- Üç adet 8 mm robotik trokar
- Bir adet 12 mm robotik trokar
- Bir adet 10 mm laparoskopik asistan trokarı
- Robotik Fenestere bipolar forceps

- Robotik Tip-up forceps
- Robotik Maryland makas
- Robotik stapler (mavi ve yeşil kartuş 60 mm)
- Robotik klip aplikatörü (medium/large)
- Robotik needle holder
- Opsiyonel
- Damar mühürleyici (vessel sealer)
- Hook



Resim 1: Trokar yerleşim yerleri.

Da Vinci Si veya Xi (Intuitive Surgical Corp, Sunnyvale, CA) sisteminden herhangi biri kullanılabilir. Da Vinci Si sistemde robot hastanın baş tarafından, da Vinci Xi sistemde hastanın sol yan kısmından hastaya yaklaştırılır ve docking yapılır (**Resim 2**). Bu bölümde anlatılan robotik cerrahi teknik da Vinci Xi sistemine göre anlatılmıştır.



Resim 2: Robotun yaklaştırılarak docking yapılması.

Bir numaralı kolda tipup fenestre forceps, iki numaralı kolda bipolar forceps, 3 numaralı kolda kamera ve 4 numaralı kolda makas ile ameliyata başlanır. Dört numaralı kol aynı zamanda klip ve stapler için de kullanılmaktadır. Bir ve iki numaralı kol cerrahın sol eli ile, üç ve dört numaralı kol ise sağ eli ile kontrol edilmektedir.

Prosedüre omentum mobilizasyonu ile başlanır. Gastrokolik ligamanı açmak için monopolar makas ve bipolar forceps kullanılır. Omentum diseksiyonuna dalak hizasından başlanarak pılora doğru devam edi-

Her ne kadar bazı merkezlerde omentumun sadece gastroepiploik ark kısmı piyese dahil edilse de, biz klinik olarak erken evre tümörler dışında total omentektomi yapılmasını öneriyoruz.

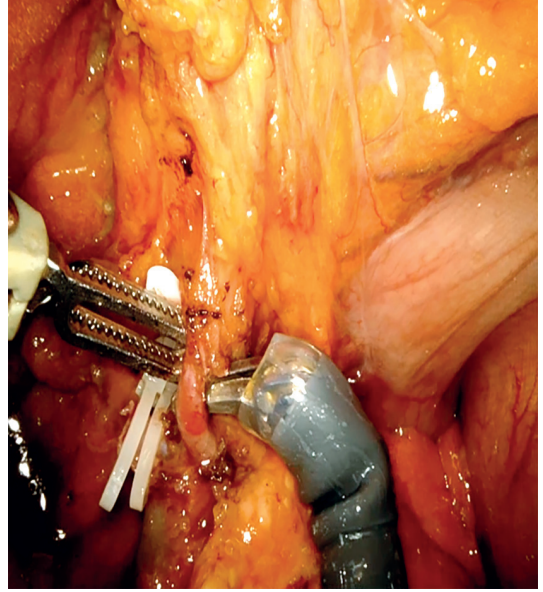
Robotik Total Gastrektomi

Mide korpus, fundus ve Siewert-3 kardiyoözofageal yerleşimli tümörlerde total gastrektomi önerilir. Omentum diseksiyonu tamamlandıktan sonra diseksiyona ilk olarak 6 no'lu istasyon olan gastroepiploik arter ve venin diseksiyonu ile devam edilir. Bu damarların diseksiyonu için mide posterior diseksiyonu yapılır ve pankreas gövde ve baş kısmı açığa çıkarılır. İlk olarak gastrokolik trunkus görülür ve sağ gastroepiploik ven diseke edilerek kliplenip, kesilir (**Resim 3**). Diseksiyon ilerledikçe ve mide traksiyonu yukarı doğru artırılınca gastroduodenal arter ve buradan çıkana gastroepiploika görülür ve diseke edilerek kliplenip kesilir (**Resim 4**). Duodenum posterioru görüntülenir ve 6 no'lu diseksi-



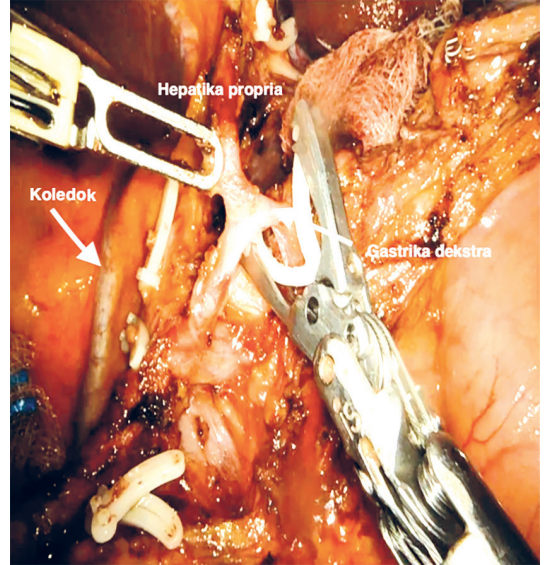
Resim 3: Sağ gastroepiploik venin diseksiyonu.

yon tamamlanmış olur. Daha sonra mide ve omentum pelvise doğru çekilerek 3, 12a ve 5 no'lu istasyonlara yönelir. Omentum minus açılarak lesser kurvatur etrafı (istasyon 3) ve kardiyoözofageal bileşkeye kadar (istasyon 1) lenf nodu diseksiyonu yapılır. Hepatoduodenal ligamana doğru vena porta ve a. hepatica propria'nın sol tarafındaki lenf nodları diseke edilir (istasyon 12a). Hepatika propria'nın anterior kısmı diseke edilerek a. gastrika dekstra görülür ve kliplenip kesilir (**Resim 5**). Bu arterin diseksiyonu bazen duodenum transeksiyonu sonrasına da bırakılabilir. Diseksiyon



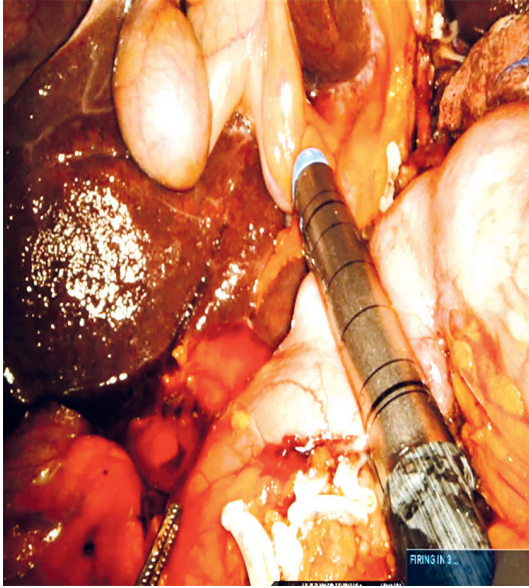
Resim 4: Sağ gastroepiploik arterin diseksiyonu.

duodenum üst kenarına doğru ilerletilerek suprapilorik lenf nodları (istasyon 5) diseke edilmiş olur. Duodenumun 1. kısmı hazırlanarak 12 mm'lik trokardan ilerletilen robotik stapler 60 mm mavi kartuş ile duodenum transeksiyonu yapılır (**Resim 6**).



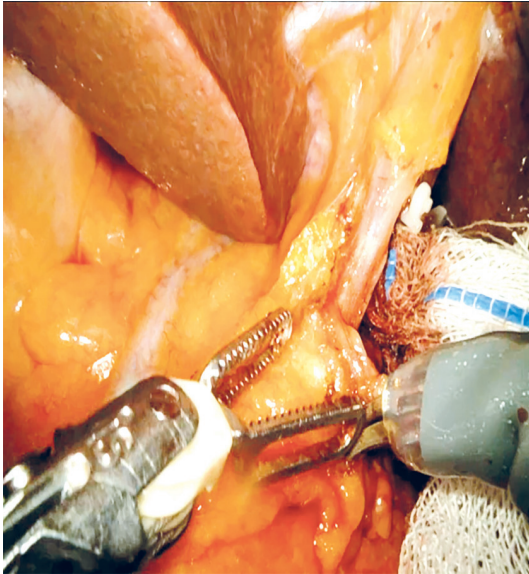
Resim 5: A. Gastrika dekstra kliplenmesi.

Duodenum ayrıldıktan sonra mide sol tarafa ve kranyale doğru retrakte edilir ve diseksiyona common hepatik arter boyunca devam edilir. Lenf nodları genellikle common hepatik arteri çevreler (**Resim 7**). Bu yüzden hepatik arteri bazen askıya alıp v. porta önü ve hepatik arter arkası lenf nodları diseke edilir. Bu aşamadan sonra pankreas üst kenarı boyunca diseksiyona



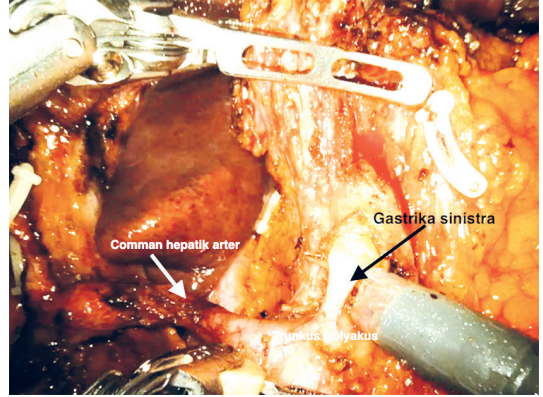
Resim 6: Duodenum transeksiyonu.

devam edilir. Bu sırada splenik arter ve önünde seyreden v. gastrika sinistra görüntülenir. Robotik cerrahi özellikle suprapankreatik bölge diseksiyonunda cerraha çok büyük kolaylıklar sağlar. Sol gastrik ven diseke edildikten sonra kliplenerek kesilir. Sırasıyla splenik arter kökü etrafı lenf nodları (istasyon 11p), hepatica communis etrafı lenf nodları (istasyon 8) diseke edilir. Diseksiyon sola ve yukarı doğru ilerletilerek sol gastrik

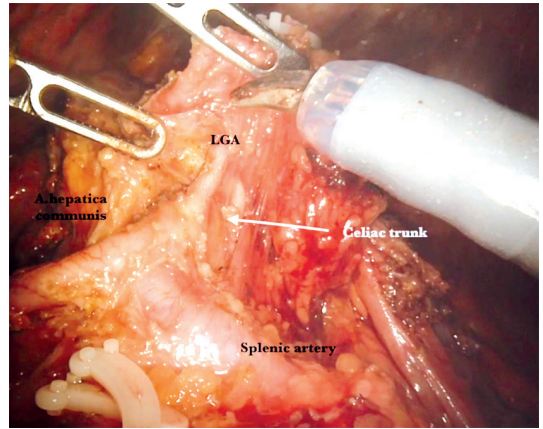


Resim 7: A. hepatica propria.

arter görüntülenir ve diseke edilerek kliplenip, kesilir (**Resim 8**). Bu bölgedeki lenf nodları alınmış olur (istasyon 7). A. gastrika sinistra kliplenmeden önce çöliak trunkus arkası (**Resim 9**) lenf nodları da alınarak 9

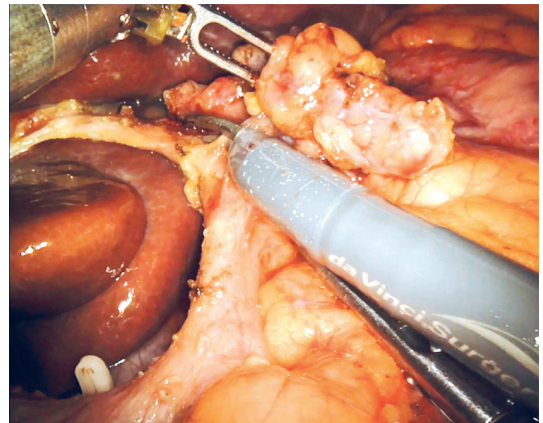


Resim 8: A. gastrika sinistra diseksiyonu.

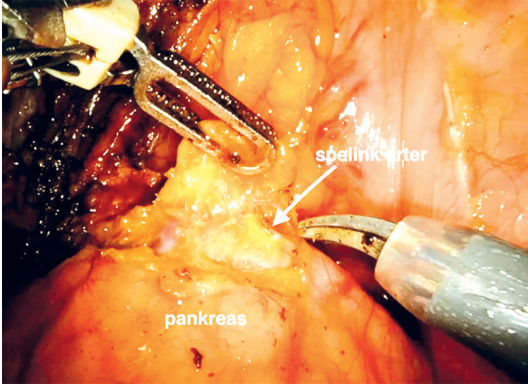


Resim 9: Trunkus çölyakus arkası lenf nodu diseksiyonu.

no'lu istasyon lenf nodları da temizlenmiş olur. Yaklaşık hastaların %10'unda aksesuar sol hepatic arter ile karşılaşılabilir (çölyak arterden dal alır). Mümkünse bu arter etrafı lenf nodları çıkarılarak bu dal korunur (**Resim 10**). Prosedüre splenik arter boyunca lenfadenektomi yapılarak istasyon 11p no'lu istasyon diseksiyonu ile devam edilir (**Resim 11**). Bu aşamada splenik arter kökünün arkasında splenik veni de görmek



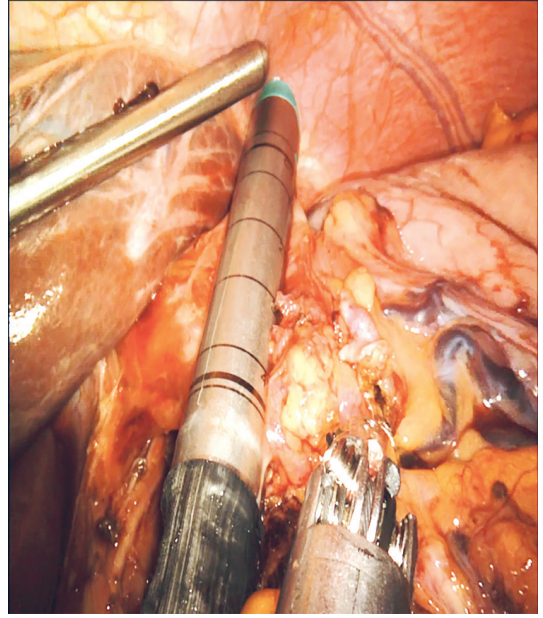
Resim 10: Aksesuar sol hepatic arter.



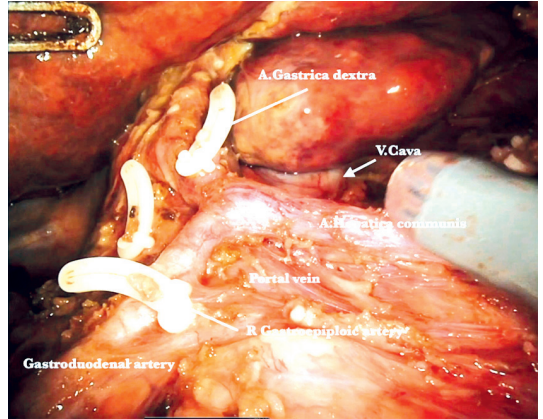
Resim 11: Splenik arter boyunca lenfadenektomi.

gerekir. Distale doğru splenik damarlar takip edilince sırasıyla posterior gastrik arter ve ven ve sol gastropiploik arter/veni diseke edilir ve kliplenerek kesilir. Bu aşamadan sonra mide proksimali posteriordan krusların üzerinden diseke edilerek yukarıya doğru traksiyon artırılır. Laterale doğru dalak hilusundan dallanan kısa gastrik damarlar görüntülenir. Bu damarlar kliplenerek veya bipolar forcepsle yakılarak dalak hilusundan ayrılır. Sonunda 11d, 10, 4 ve 2 no'lu istasyonlar temizlenmiş olur. Bu bölgede bazen tümör invazyonuna bağlı lenf nodları yeterince temizlenemezse, piyes çıkarıldıktan sonra ayrıca splenik hilus lenfadenektomisi (istasyon 10) tamamlanabilir. Özofagus etrafı hazırlanarak ve her iki vagus kesilerek robotik stapler 60 mm yeşil kartuşla özofageal transeksiyon yapılır (**Resim 12**). (**Resim 13**)'de D2 lenfadenektominin tamamlanmış halini görülmektedir. Piyes suprapubik insizyondan torba içinde dışarı alınır ve cerrahi sınırlar için frozen section'a gönderilir. Cerrahi sınırlar negatifse rekonstrüksiyon aşamasına geçilir.

Mide cerrahisi yapılan tüm hastaların rekonstrüksiyonu Roux-en-Y şeklinde yapılmaktadır. Trans-vers kolon kaudale doğru retrakte edilir ve Treitz's ligamanı bulunur. Yaklaşık 30 cm distalinden jejunum hazırlanarak robotik stapler 60 mm beyaz kartuşla transeksiyon yapılır (**Resim 14**). Özofagojejunostomi robotik sistemin dikiş atma avantajından faydalanılarak robotik needle holder ile yapılır. Antekolik olarak efferent ans yukarı doğru çekilerek devamlı ipek 2/0 dikişlerle özofagojejunostominin posterior kısmının ilk katı oluşturulur. Daha sonra özofagus ve jejunum açılarak posterior duvar ikinci kat devamlı kilitli 3/0 dikişlerle yapılır. Ön duvar tam kat olarak tek tek 2/0 ipek dikişlerle yapılarak anastomoz tamamlanır (**Resim 15**). Bu anastomozun yaklaşık 60 cm distaline jejunojejunostomi robotik stapler 60 mm mavi kartuş kullanılarak yapılır ve stapler açıklığı da 3/0 kilitli dikişlerle bir veya iki



Resim 12: Özofagus transeksiyonu.

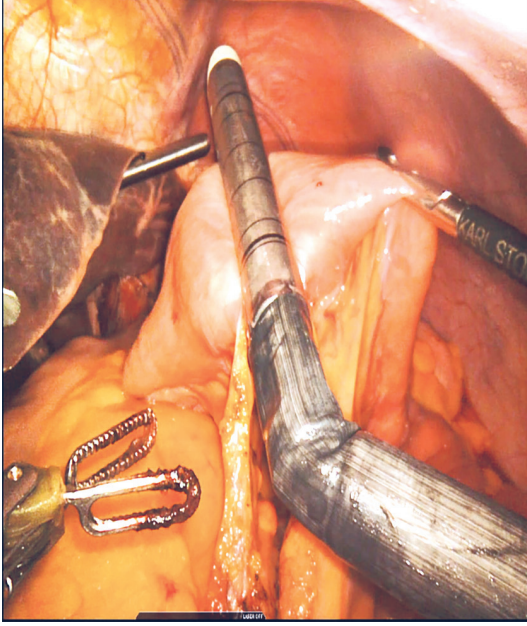


Resim 13: D2 lenfadenektomi tamamlandıktan sonraki diseksiyon alanı görünümü.

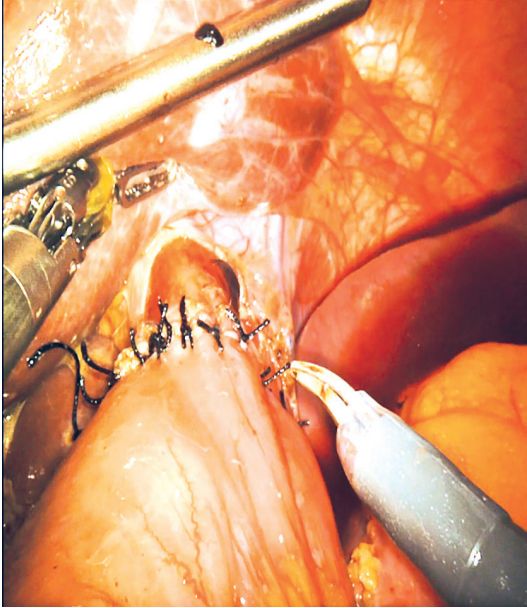
kat üzerinden kapatılır (**Resim 16**). Anastomozlar bittikten sonra mutlaka jejunojejunostomi anastomozunun mezenteri emilebilir 2/0 vicryl dikişlerle kapatılır. Bir adet dren subhepatik bölgeye yerleştirilerek ameliyat sonlandırılır.

Robotik Subtotal Gastrektomi

Distal yerleşimli (antrum, pilorik bölge) tümörlerinde distal subtotal gastrektomi önerilmektedir. Proksimal sınır tümörden en az 5 cm uzak olmalıdır. Robotik distal gastrektomi işleminde de aynı şekilde D2 diseksiyon yapılmaktadır. Total gastrektomiden farklı olarak sadece 2, 4 ve 10 no'lu istasyonlar çıkarılmaz. Kısa gastrik damarlar korunur. Bunlar dışındaki tüm istasyonlar çıkarılır. Anastomoz Roux-en-Y gastrojejunostomi şeklinde gerçekleştirilir.



Resim 14: Jejunum transeksiyonu.



Resim 15: Tamamlanmış özefagojejunostomi anastomozu.

İrdeleme

Mide kanseri için robotik, laparoskopik ve açık yöntemi karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların çoğu az hasta sayısı olan ve tek merkezli retrospektif çalışmalardır. Çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için robotik gastrektominin avantajı veya dezavantajı tam olarak aydınlatılmamıştır. Genel olarak laparoskopik ve açık gastrektomi ile karşılaştırıldığında robotik gastrektomide daha az

intraoperatif kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha kısa öğrenme eğrisi ve benzer mortalite ve uzun dönem sonuçları gibi avantajları mevcuttur. Daha uzun ameliyat süresi ve daha yüksek maliyeti ise dezavantajı olarak bilinmektedir.



Resim 16: Jejunojejunostomi anastomoz aşaması.

Ameliyat Süresi

Meta analizler robotik gastrektominin laparoskopik ve açık gastrektomiden daha uzun sürdüğünü belirtmiştir⁽²⁸⁻³⁴⁾. Randomize kontrollü bir çalışmada robotik gastrektomi ve laparoskopik gastrektomi arasında ameliyat süresi açısından anlamlı fark saptamazken, açık gastrektominin robotik gastrektomiye göre daha kısa sürdüğü bildirilmiştir^(35, 36). Robotik cerrahinin daha uzun sürmesinde robotik docking, undocking ve aletlerin takılıp çıkartılması için harcanan zaman kayıpları ileri sürülmektedir.

İntraoperatif Kanama

Birçok çalışmada intraoperatif kanamanın robotik gastrektomide daha az olduğu bildirilmiştir^(35, 36). Bazı çalışmalarda da robotik ve laparoskopik gastrektomi arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır^(37, 38). Robotik cerrahide kanama miktarının az olması üç boyutlu görüntü ile ameliyat sahasının daha iyi görülmesi ve diseksiyon sırasında robotun küçük hareketlerde daha yüksek hassasiyete sahip olmasına bağlanmıştır.

Hastanede Kalış Süresi

İki randomize kontrollü çalışmada robotik gastrektomide hastanede kalış süresinin laparoskopik veya açık gastrektomiye göre daha kısa olduğu bildirilmiştir^(35, 36).

Diseke Edilen Lenf Nodu Sayısı

İyi bir onkolojik sonuç için gastrektomi sonrası çıkarılan lenf nodu sayısı önemlidir. Yapılan meta-analiz çalışmaları neticesinde robotik gastrektomide çıkartılan lenf nodunun laparoskopiye göre daha fazla olduğu belirtilmiştir^(24, 39-47). Yapılan retrospektif çalışmalarda 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranlarında laparoskopik ve robotik gastrektomi arasında fark olmadığı bildirilmiştir^(29, 48).

Komplikasyon Oranı

Yapılan meta analiz çalışmalarında robotik ve laparoskopik gastrektomi arasında postoperatif gelişen komplikasyon oranında anlamlı fark saptanmamıştır^(24, 39-45, 47, 49).

Öğrenme Eğrisi

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada laparoskopik gastrektomide deneyimli olan

cerrahların öğrenme eğrisini 12-14 de tamamladığını belirtmiştir⁽⁵⁰⁾. Başka bir çalışmada ise yine deneyimli cerrahlarda robotik gastrektomi için 25 ve laparoskopik gastrektomi için 41 ameliyattan sonra öğrenme eğrisinin stabilleştiği bildirilmiştir⁽⁵¹⁾.

Sonuç

Sonuç olarak laparoskopik veya açık gastrektomi ile karşılaştırıldığında, robotik gastrektomi daha az intraoperatif kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha kısa öğrenme eğrisi ve benzer mortalite ve uzun dönem sonuçlar gibi avantajlara sahiptir. Dezavantajları ise daha uzun işlem süresi ve daha yüksek maliyetlerdir.

KAYNAKLAR

- (1) Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 354-62.
- (2) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hirat-suka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2767-73.
- (3) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2016.
- (4) Marano L, Marelli D, Roveiello F. Focus on research: nodal dissection for gastric cancer- a di-lemma worthy of King Solomon! *Eur J Surg oncol* 2016; 42: 1623-1624.
- (5) Kim H-H, Hyung WJ, Cho GS et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg*. 2010; 251: 417-420.
- (6) Katai H, Sasako M, Fukuda H et al. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer*. 2010; 13: 238-244.
- (7) Kim H-H, Han S-U, Kim M-C et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched korean multicenter study. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 627-633.
- (8) Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastroin-test Surg*. 2010; 14: 958-964.
- (9) Kitano S, Shiraishi N, Fujii K et al. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery*. 2002; 131: S306-S311.
- (10) Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2005; 19: 1172-1176.
- (11) Kim Y-W, Baik YH, Yun YH et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg*. 2008; 248: 721-727.
- (12) Ding J, Liao G-Q, Liu H-L et al. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2012; 105: 297-303.
- (13) Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective

- review with meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Surg*. 2010; 211: 677-686.
- (14) Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A et al. Gastric cancer: current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 2875-2893.
 - (15) Pan JH, Zhou H, Zhao X, xu, et al. Long-term oncological outcomes in robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017; 31: 4244-4251.
 - (16) Zhou D, Quan Z, Wang J et al. Laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node resection for advanced gastric cancer: effect of learning curve on short-term outcomes. a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2014; 24: 139-150.
 - (17) Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M et al. Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2002.
 - (18) Son T, Lee JH, Kim YM et al. Robotic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: comparison with conventional laparoscopic procedure. *Surg Endosc*. 2014; 28: 2606-2615.
 - (19) Suda K, Man-IM, Ishida Y et al. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc*. 2015; 29: 673-685.
 - (20) Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg*. 2012; 255: 446-456.
 - (21) Kang BH, Xuan Y, Hur H et al. Comparison of surgical outcomes between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: the learning curve of robotic surgery. *J Gastric Cancer*. 2012; 12: 156-163.
 - (22) Eom BW, Yoon HM, Ryu KW et al. Comparison of surgical performance and short-term clinical outcomes between laparoscopic and robotic surgery in distal gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38: 57-63.
 - (23) Roviello G, Petrioli R, Marano L et al. Angiogenesis inhibitors in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2016; 19: 31-41.
 - (24) Hu L-D, Li X-F, Wang X-Y, Guo T-K. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma: a meta-analysis of efficacy and safety. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17: 4327-4333.
 - (25) Hyung WJ. Robotic surgery in gastrointestinal surgery. *Korean J Gastroenterol*. 2007; 50: 256-259.
 - (26) Baek S-J, Lee D-W, Park S-S, Kim S-H. Current status of robot-assisted gastric surgery. *World J Gastrointest Oncol*. 2011; 3: 137-143.
 - (27) Buchs NC, Bucher P, Pugin F, Morel P. Robot-assisted gastrectomy for cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011; 57: 33-42.
 - (28) Wang WJ, Li HT, Yu JP, Su L, Guo CA, Chen P, et al. Severity and incidence of complications assessed by the Clavien-Dindo classification following robotic and laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective and propensity score matched study. *Surg Endosc*. 2018.
 - (29) Gao Y, Xi H, Qiao Z, Li J, Zhang K, Xie T, et al. Comparison of robotic- and laparoscopic-assisted gastrectomy in advanced gastric cancer: update short- and long-term results. *Surg Endosc*. 2019; 33: 528-34.
 - (30) Yang SY, Roh KH, Kim YN, Cho M, Lim SH, Son T, et al. Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24: 1770-7.
 - (31) Junfeng Z, Yan S, Bo T, Yingxue H, Dongzhu Z, Yongliang Z, et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of surgical performance and short-term outcomes. *Surg Endosc*. 2014; 28: 1779-877.
 - (32) Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. *Br J Surg*. 2012; 99: 1681-7.
 - (33) Woo Y, Hyung WJ, Pak KH, Inaba K, Obama K, Choi SH, et al. Robotic gastrectomy as an oncologically sound alternative to laparoscopic resections for the treatment of early-stage gastric cancers. *Arch Surg (Chicago, Ill. 1960)*. 2011; 146: 1086-92.
 - (34) Yang Y, Wang G, He J, Wu F, Ren S. Robotic gastrectomy versus open gastrectomy in the treat-

- ment of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143: 105-14.
- (35) Wang G, Jiang Z, Zhao J, Liu J, Zhang S, Zhao K, et al. Assessing the safety and efficacy of full robotic gastrectomy with intracorporeal robot-sewn anastomosis for gastric cancer: a randomized clinical trial. *J Surg Oncol*. 2016; 113: 397-404.
- (36) Pan HF, Wang G, Liu J, Liu XX, Zhao K, Tang XF, Jiang ZW. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017; 27: 428-33.
- (37) Duan BS, Zhao J, Xie LF, Wang Y. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a pooled analysis of 11 individual studies. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2017; 27: 147-153.
- (38) Wang Z, Wang Y, Liu Y. Comparison of short outcomes between laparoscopic and experienced robotic gastrectomy: a meta-analysis and systematic review. *J Minim Access Surg*. 2017; 13: 1.
- (39) Xiong B, Ma L, Zhang C. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of short outcomes. *Surg Oncol*. 2012; 21: 274-280.
- (40) Duan BS, Zhao J, Xie LF, Wang Y. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a pooled analysis of 11 individual studies. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2017; 27: 147-153.
- (41) Chen K, Pan Y, Zhang B et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Surg*. 2017; 17: 1-14.
- (36) Wang Y, Zhao X, Song Y et al. A systematic review and meta-analysis of robot-assisted versus laparoscopically assisted gastrectomy for gastric cancer. *Med (United States)*. 2017; 96: 8797.
- (42) Bobo Z, Xin W, Jiang L et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: meta-analysis and trial sequential analysis of prospective observational studies. *Surg Endosc*. 2019; 33: 1033-1048.
- (43) Liao GX, Xie GZ, Li R et al. Meta-analysis of outcomes compared between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14: 4871-4875.
- (44) Marano A, Young Choi Y, Hyung WJ et al. Robotic versus laparoscopic versus open gastrectomy: a meta-analysis. *J Gastric Cancer*. 2013; 13: 136-148.
- (45) Shen WS, Xi HQ, Chen L, Wei B. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc*. 2014; 28: 2795-2802.
- (46) Zong L, Seto Y, Aikou S, Takahashi T. Efficacy evaluation of subtotal and total gastrectomies in robotic surgery for gastric cancer compared with that in open and laparoscopic resections: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9: e103312.
- (47) Chuan L, Yan S, Pei-Wu Y. Meta-analysis of the short-term outcomes of robotic-assisted compared to laparoscopic gastrectomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2015; 24: 127-134.
- (48) Obama K, Kim YM, Kang DR, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2018; 21: 285-95.
- (49) Wang Z, Wang Y, Liu Y. Comparison of short outcomes between laparoscopic and experienced robotic gastrectomy: a meta-analysis and systematic review. *J Minim Access Surg*. 2017; 13: 1.
- (50) Zhou J, Shi Y, Qian F, Tang B, Hao Y, Zhao Y, Yu P. Cumulative summation analysis of learning curve for robot-assisted gastrectomy in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 760-7.
- (51) Huang KH, Lan Y, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Li AF, et al. Comparison of the operative outcomes and learning curves between laparoscopic and robotic gastrectomy for gastric cancer. *PLoS One*. 2014; 9: e111499.



MİDE KANSERİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE SICAK KEMOTERAPİ

Dr. Taylan Özgür Sezer

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Peritoneal karsinomatozis, mide kanserli hastaların yaklaşık %14-43'ünde primer tümör ile senkronize olarak ortaya çıkar ve tüm senkron metastazların %35'ini oluşturur. Mide kanseri için küratif cerrahi sonrası hastaların %10-46'sında peritoneal nüks görülür ve tüm nükslerin %36-45'ini oluşturur. Adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoradyoterapinin mide kanserinde küratif cerrahiden sonra sağkalımı marjinal olarak iyileştirdiği gösterilmiş olsa da, bunların hiçbirinin peritoneal nüks de dahil olmak üzere uzak metastaz oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmemiştir. Genel olarak, mide kanserinin peritoneal yayılımında, bildirilen yanıt oranları %14-25 olmasına rağmen, kemoterapiye tümör yanıtı olasılığı önemli ölçüde düşüktür. Peritoneal yayımlı mide kanser hastalarında kemoterapi ile medyan sağkalım 9.5-12 aydır. Peritoneal karsinomatozunun sistemik kemoterapiye zayıf yanıtı, esas olarak periton boşluğunu intravenöz kemoterapinin etkilerinden izole eden "plazma-peritoneal bariyer" in varlığından kaynaklanmaktadır. Ek olarak, kanser hücrelerinin zayıf vaskülarizasyon ve oksijenasyonunun kemoterapiye zayıf yanıtın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Lokal olarak ilerlemiş mide kanserinde peritoneal nüksü önlemek ve uzun süreli sağkalım sağlamak için alternatif tedavi yöntemlerinin gelişmesine yol açmıştır. Peritoneal kanserin sistemik bir hastalıktan çok bölgesel olduğu inancı, sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi gibi bölgesel tedavilere olan ilgiyi artırmıştır.

Abstract:

Peritoneal carcinomatosis occurs synchronous with the primary tumor in about 14%-43% of patients with gastric cancer and accounts for 35% of all synchronous metastasis. Peritoneal recurrence is seen in 10%-46% of patients after a curative surgery for gastric cancer and it accounts for 36%-45% of all recurrences. While adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemoradiation have all been shown to marginally improve the survival after curative surgery in gastric cancer, none of them have been shown to significantly lower the rate of distant metastases, including peritoneal recurrence or change the patterns of recurrence. In general, patients gastric cancer with peritoneal disease have a significantly reduced probability of tumor response to chemotherapy with reported rates of response being in the range of 14%-25%. Median survival with chemotherapy in patients with peritoneal cancer from gastric cancer is 9.5-12 months. The poor response of peritoneal cancer to systemic chemotherapy is mainly due to the presence of the "plasma-peritoneal barrier" which isolates the peritoneal cavity from the effects of intravenous chemotherapy. In addition, the poor intraperitoneal blood supply and oxygenation of cancer cells, thought to be responsible for the poor response to chemotherapy. The ineffectiveness of systemic che-

motherapy to prevent peritoneal recurrence in locally advanced gastric cancer and to provide long term survival in peritoneal cancer from gastric cancer has led many to explore alternate methods of prevention/treatment of peritoneal cancer. The belief that peritoneal cancer is more of a locoregional than a systemic disease has led to a resurgence of interest in regional therapies like cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

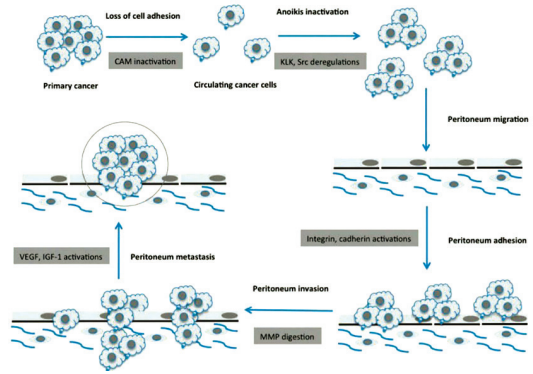
Kanser Hücresi Peritona Nasıl Yayılır?

Tümör hücreleri; serozal yüzden, cerrahi sırasında tümörün manipülasyonu veya rezeksiyonu sırasında venöz kan damarlarından ve lenf kanallarından peritona dökülebilir. Periton boşluğuna dökülen kanser hücreleri periton sıvısının akışını takip eder ve pelvis, subfrenik, parakolik ve morrison lojunda birikir. Periton sıvısının dağılımı, ağırlıklı olarak saat yönündedir. Solunum sırasında oluşan negatif intratorasik basınç, periton sıvısını parakolik alan boyunca subfrenik bölgelere yönlendirir. Sol subfrenik bölgeye splenokolik ligaman nedeniyle sınırlıdır. Düşük dereceli malignitelerde peristaltizm nedeniyle ince barsak korunmaktadır. Ayrıca sağdan sol subfrenik boşluğa doğrudan geçiş, falsiform ligament tarafından engellenir⁽¹⁻³⁾.

Primer kanserden ayrılan serbest tümör hücrelerinin adezyonu azalır ve motilitesi artar. Hücreler arasındaki adezyon molekülleri olan, integrin, kaderin, selektin ve immünoglobulin ailesinin bazı üyeleri bu aşamada önemli rol alır. Peritona yapışan kanser hücreleri tarafından salgılanan matriks metalloproteinaz enzimi, ekstraselüler matriksin bozulmasına ve kanser hücrelerinin bazal membrana yapışmasını kolaylaştırır. Kanser hücrelerinin hayatta kalması için yeni stroma oluşturmaları gerekmektedir. Bu aşamada tümör hücreleri tarafından salgılanan büyüme faktörleri aktif rol alır (insülin benzeri büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve ilişkili reseptörler) (Şekil 1).

Kanserin Periton Yaygınlığının Değerlendirilmesi

Gastrik kanserin periton yayılımının değerlendirilmesi tedavi planlamasına, terapötik sonuçların değerlendirilmesine ve farklı tedavi merkezleri arasında bilgi alışverişi yapılmasına yardımcı olur. Bir zamanlar neoplastik hastalığın son aşaması olarak kabul edilen peritoneal karsinomatozis, artık evrelendirilebilir olarak kabul edilmektedir. Peritoneal yayılımın hematojen ve lenfatik yolla yayılmadığının anlaşılmasıyla bu hastalığın metastatik değil lokal bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Mide kanseri, kolorektal kanser, apendiks kanseri, over kanseri ve malign peritoneal mezotelyoma yaygın periton yayılımına sahiptir ve hepsinin difüzyon paterni farklıdır. Peritoneal metastazın sınıflamasında üç temel faktör önemlidir⁽¹⁾. Periton tutulumun yaygınlığı⁽²⁾ Histolojik tip⁽³⁾, Rezidüel hastalık. Bunlar evreleme sisteminin temel taşlarıdır.



Şekil 1: Serbest kanser hücrelerinin peritonda yayılması⁽⁴⁾.

Peritonitis karsinomatozının evrelemesi preoperatif görüntüleme yöntemlerine rağmen zordur. Bu nedenle intraoperatif değerlendirme prognozu belirlemede önemlidir. Ancak hesaplama farklı cerrahlar tarafından yapıldığından tartışmalıdır. Birden fazla evreleme sistemi olmasına rağmen, en sık ve pratik kullanılan yöntem peritoneal kanser indeksidir (PKİ) ve Sitoreduksiyonun Skoru'dur (CC).

Peritoneal Kanser İndeksi

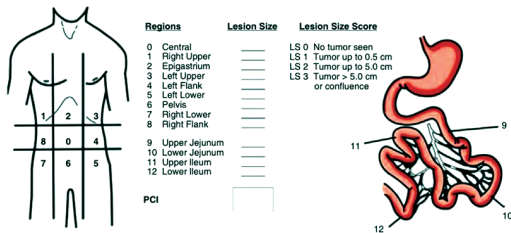
PKİ ilk olarak Jacquet ve Sugarbaker tarafından tanımlanmıştır⁽⁵⁾. Bu sınıflama sistemi, boyutlarına göre periton yüzeyindeki lezyon dağılımını puanlar ve nicel bir puan üretir. İlk olarak karın, iki enine ve iki sagittal düz çizgi ile dokuz bölgeye ayrılır. Üst transvers çizgi, kosta kenarının altından; alt transvers çizgi, her iki anterior superior iliak kemikten geçer. Sagittal düzlem, karnı üç eşit bölgeye ayırır. Bölgeler daha sonra 0 olarak adlandırılan göbek bölgesinden başlayarak, sağ hemidiyaframın altındaki boşluk 1'den sağ tarafta bulunan boşluk 8'e kadar saat yönünde ilerleyerek numaralandırılır. 9'dan 12'ye kadar olan bölgeler ince bağırsağı üst ve alt jejunum ile üst ve alt ileuma ayırır (Şekil 2).

İkinci olarak, en büyük tümör implantının çapını değerlendirmek için Lezyon Boyutu (LS) skoru belirlenir. Konglomere lezyon LS-3 olarak puanlanır. Daha sonra 0-39 arasında bir rakam elde edilir (Şekil 2). PKİ skoru özellikle invaziv kanserlerde prognoz ve komplet sitoreduksiyonun yapıpı yapılamayacağı hakkında bilgi verir. PKİ skorunun iki önemli sınırlaması vardır. Sugarbaker ve Jablonski PKİ'nin kolon kanseri için an-

lamlı olduğunu ancak münşöz apendiks tümörleri ve minimal agresif mezotelyoma için anlamlı olmadığını belirtmişlerdir⁽⁵⁾. Bu hastalıklar aslında noninvazivdir ve 39'luk bir PKİ, sitoredüksiyon ile ortadan kaldırılabilir. Ayrıca perioperatif intraperitoneal kemoterapi ile bu patolojilerde tam sitoredüksiyon sonrası rekürrens olasılığı düşüktür; bu nedenle, PKİ'nin bu gibi durumlarda hiçbir prognostik anlamı yoktur. PKİ evreleminin ikinci sınırlaması ise; hepatoduodenal ligaman ve ince bağırsak mezenterinin diğer bölgelerle aynı seviyede invazyonu göz önüne alındığında, bölgelerin kalitatif bir skorunu vermemesidir. Aksine, bu yapıların invazyonu cerrahi için bir kontrendikasyon olarak kabul edilir^(6,7).

Sitoredüksiyonun Skoru (Completeness of Cytoreduction - CC)

Bu skorlama ameliyat sonrasında geride kalan tümör dokusunun değerlendirmesinde kullanılır. CC-0, sitoredüksiyondan sonra peritonda görünür nodül olmadığını gösterir; CC-1 skoru, sitoredüksiyondan sonra devam eden tümör nodüllerinin <2,5 mm olduğunu gösterir. 2,5 mm'den küçük tümör nodülleri intraperitoneal kemoterapi ile tedavi edilebilir ve bu nedenle CC-1'de tam sitoredüksiyon olarak sınıflandırılır. CC-2 skoru, 2,5 mm–2,5 cm ölçülerindeki rezidü tümör anlamına gelir; ve CC-3 skoru >2,5 cm'den büyük rezidü tümör nodüllerini veya karın veya pelvis içindeki herhangi bir bölgede rezeke edilemeyen tümör nodüllerinin birleştiğini belirtir^(7,8).



Şekil 2: Peritonitis Karsinomatoza indeksi (PKİ) hesaplaması.

TNM Sınıflaması

En yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi TNM'de, karsinomatozis hala M ile ilişkilidir. AJCC Kanser Evreleme El Kitabı'nın yedinci baskısından itibaren, pozitif periton lavajı, makroskopik peritonitis karsinomatoza gibi M1 (evre IV) olarak kabul edilir⁽⁸⁾.

Ayrıca Japon Mide Kanser Araştırma Derneği, primer mide tümörlerinden kaynaklanan periton yayılımını ilk olarak lokasyona göre sınıflandırmıştır. Ayrıca periton yıkama sıvısı kullanarak sitolojik incelemeyi

evrelemeye dahil ettiler⁽⁹⁾. Bu evrelemede karsinomatozisli mide hastalarına bir "P faktörü" verilir. P3 karsinomatozisi olan hastalarda tedaviden sonra P2 veya P1 hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir sağkalım oranı bildiren Japon çalışmalarında önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

PKİ skoru cerraha rezeksiyonun yapıp yapılamayacağı konusunda yol gösterir. Bu durum hastalığın yayılması ile ortadan kaldırılması arasındaki korelasyon nedeniyledir. Bu nedenle sitoredüksiyondan sonra kalan tümör nodüllerinin boyutu önemlidir çünkü geride kalan tümör dokusu ile sağkalım ters orantılıdır.

Görüntüleme ve Laparoskopi

Peritoneal malignitenin doğru değerlendirilmesi için başlıca tanı teknikleri bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ve kombine PET/CT veya PET/MRI ile temsil edilir. Ultrason (US) görüntülemenin rolü peritoneal görüntülemede sınırlıdır. Bununla birlikte, bu görüntüleme yöntemi genellikle periton hastalığı tesa-düfen keşfedildiğinde kullanılan ilk yöntemdir ve histolojik bir tanı elde etmek için görüntü kılavuzluğunda biyopsi için tanı tekniklerinden biri olmaya devam etmektedir⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Bilgisayarlı Tomografi

Periton depozitlerini belirlemede BT'nin genel duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla %25 -93 ve %78-98 değişmektedir. Bu geniş değişkenliğin nedeni, tümör özellikleri (boyut veya yoğunluk), hasta özellikleri (çok zayıf hastalarda peritoneal metastazların BT değerlendirmesi daha zordur), radyolog uzmanlığı, BT yorumlamasında kullanılan tanı kriterleri ve BT tekniklerindeki farklılıklardır. Diğer taraftan kesit kalınlığı 3 mm kullanıldığında, 5 mm'lik implantları tespit etmek için bildirilen ortalama duyarlılık %89 ve özgüllük %92'dir. BT incelemesi tüm karının, özellikle de diyafram, splenik hilus, mezenterik kök ve paraaortik düğümler gibi cerrahide değerlendirilmesi zor olan belirli bölgelerin araştırılmasına izin verir ve bu da cerrahi müdahaleyi planlamak için klinik olarak yararlıdır. Ayrıca radyolog, BT verilerine dayanarak, PKİ'ni tahmin edebilir. Cerrahiden önce neoadjuvan kemoterapiye aday olup olmadığı belirlenebilir⁽¹⁰⁾.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI-DWI duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90 ve %95,5'tir. Geleneksel MR sekanslarını ve DWI'yi birleştirmek, <10 mm olan peritoneal implantlar ve BT'de değerlendirilmesi zor bölgelerde bulunan peritoneal implantlar için doğruluğu artırır. Özellikle, sub-

diafragmatik boşluklar, hepatik hilus, Treitz ligamenti, ince barsak duvarı ve mezenterik kök üzerinde malign depozitlerin saptanmasını artırmaktadır. Bu durum cerrahi öncesinde hastaların dışlanması faydalıdır. Ayrıca tedavi sonrası erken dönemde, konvansiyonel MRG -DWI, inflamatuvar dokular ile rezidüel hastalığı ayırt etmede yardımcıdır⁽¹¹⁾.

Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/CT)

Klinik uygulamada, [18F]-florodeoksiglukoz (FDG) PET, tanı, evreleme, tedaviye yanıtı değerlendirme ve tekrarlayan hastalığın yeniden evrenlenmesinde kullanılmaktadır. PET'in peritoneal karsinomatozun değerlendirilmesindeki anahtar rolü, abdominal ve retroperitoneal lenf nodu ve uzak metastazların (N/M) cerrahi öncesi değerlendirmesidir.

PET morfolojik görüntülemeye tedaviye erken yanıtı saptamada sınırlıdır, çünkü anatomik değişiklikler genellikle tedaviden sadece 2-3 ay sonra görülürken, metabolik değişiklikler 2-3 seans kemoterapiden sonra ortaya çıkar. PET/CT, fonksiyonel görüntülemeye, tedaviye yanıtı belirlemede ve etkisiz tedavilerin kesilmesinde yardımcı olur. Müsin içeriği fazla olan hücrelerde PET duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle taşlı yüzük hücreli ve müsinoz mide adenokanserinde kullanılmaktadır^(12,13).

Laparoskopi

Lokal ileri mide kanserinde hem neoadjuvan tedavi öncesinde hemde sonrasında tedaviye yanıtı ve radyolojik yanlışı negatifliği ortadan kaldırmak için önerilmektedir. Bunun dışında aşağıdaki durumlarda kullanılmaktadır⁽¹⁴⁾.

- Teşhis:
 - Klinik ve radyolojik şüpheli peritonitis karsinomatoza varlığında
 - Histopatolojik örnekleme
- Evreleme:
 - Karın içi tümör yayılımını değerlendirmek
 - Rezektabiliteyi değerlendirmek
 - Optimal CRS'yi değerlendirmek

Sitoloji

Pozitif periton sitolojisi olan ancak makroskopik peritoneal yayılımı olmayan hastalar P0/Cy1 olarak gruplandırılır. P0/Cy1 grubunun sağkalımı, makroskopik (P1) olan hastalarla hemen hemen aynıdır ve P0Cy1 grubunun 5 yıllık sağkalım oranı %5'ten azdır. Bu nedenle potansiyel olarak küratif rezeksiyon yapılması

gereken mide kanseri hastalarında P0Cy1 grubu bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilir. P0Cy1 hastalarının tek başına primer tümörlerin ve omentumun cerrahi olarak çıkarılması sağkalım için yeterli değildir. Cerrahi ile eşzamanlı HİPEK veya cerrahi sonrasında intraperitoneal kemoterapi veya S1 monoterapinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Tedavi

Mide kanserli peritonitis karsinomatozal hastalarda sistemik kemoterapi ile ortalama sağkalım süresi 5-13 ay arasında değişmektedir. Sistemik kemoterapinin sağkalımı iyileştirme üzerindeki etkisi sınırlıdır ve sistemik kemoterapi tek başına peritoneal karsinomatozal hastaları tedavi edemez. Plazma-periton bariyeri (PPB) ve kanser kök hücrelerinin varlığı kemoterapinin etkinliğini azaltmaktadır. PPB; perivasküler bazal membran, submezotelyal stromal doku, mezotelyal hücrelerin bazal membranı ve mezotelyal hücrelerden oluşur. Yaklaşık 100 µm genişliğe sahip olan PPB, kanser önleyici ilaçların submezotelyal kan kılcal damarlarından periton boşluğuna difüzyonunu engeller. Bu nedenle sistemik olarak uygulanan ilaçların periton boşluğuna ulaşması zorlaşır^(18,19).

Kanser kök hücreleri ise; hücre döngüsünün dinlenme fazında oldukları için antikanser ilaçlara karşı oldukça dirençlidir. Kemoterapi çok etkili olsa bile, kanser kök hücreleri hayatta kalır ve çoğalır. Bu da sistemik kemoterapinin başarısız olmasına neden olur. Tüm bu nedenlerden dolayı; intraperitoneal kemoterapi mevcut engellerin aşılmasında daha etkilidir. Mide kanseri peritonitis karsinomatozda farklı tedavi yöntemleri mevcuttur, bunlar;

- 1- CRS+HİPEK
- 2- CRS+ Erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPİK)
- 3- Palyatif HİPEK

Kontrendikasyonlar

Sitoredüktif cerrahiye sıcak kemoterapinin eklenmesinde iki belirleyici faktör vardır. Bunlar hastanın ve hastalığın uygun olmasıdır.

- İnce bağırsak veya mezenterik kökün geniş tutulumu
- Çölyak ekseninin üstünde tutulmuş lenf düğümü
- Plevral infiltrasyon
- Pelvik yan duvar invazyonu
- Mesane trigon tutulumu
- Sağ hepatik ven veya porta hepatis yakınında hepatik parankimal metastaz

- PCI > 12
- Abdomen dışında metastaz
- Pankreas başı tutulumu
- Hepatik parankim metastazı >3

Sağkalım

Peritona yayılmış mide kanserinde sadece sitoreduksiyon genel sağkalımı ortalama 5 ay (4.3-6.5) iken sitoreduksiyona HİPEK eklenmesi bu süreyi iki katına çıkarmaktadır (10-11.3ay)⁽²⁰⁾. Bu nedenle Sistemik kemoterapiden farklı olarak, CRS + HİPEK sağkalım avantajı sağlayan tek tedavi yöntemidir.

Hipertermi

Hipertermi, mitomisin C (MMC), sisplatin (CDDP), doksorubisin (DOX) ve docetaxel (DOC) gibi belirli kemoterapötik ajanlarla birleştirildiğinde kanser hücreleri üzerindeki sitotoksiteyi artırır. 43°C'den yüksek sıcaklıkta; zamana bağlı olarak hücresel proteinlerde geriye dönüşümü olmayan değişiklikler nedeniyle hücre ölür. 43°C'nin altında ısıya maruz kalan hücrelerde ise artan ısı şok proteini nedeniyle hayatta kalmayı başarır^(21, 22).

Bu ilişki, 43°C'nin üzerindeki sıcaklıkta 1 derecelik artış, 43°C'deki aynı etki için zamanda iki kat azalma gerektirdiği şeklinde ifade edilebilir. Buna karşılık, 43°C'nin altındaki 1 derecelik düşüş, 43°C'deki aynı etkiler için zamanda üç ila dört kat artış gerektirir.

Genel olarak sitotoksik etki için 43°C'de 30 dakikalık süre HİPEK'de yeterlidir. 42°C'lik bir tedavi sıcaklığında, 30 dakika boyunca 43°C'ye eşdeğer sitotoksik etkiyi elde etmek için tedavi süresi 120 dakikaya çıkmaktadır. Buna karşılık, sıcaklık 44°C olduğunda 15 dakika yeterlidir. Bununla birlikte, 44°C'nin üzerindeki sıcaklık, bağırsak nekrozu veya anastomoz yetmezliği gelişimine neden olabilir. Bu sonuçlardan, 43-43,5 °C sıcaklık ve 40 dakikalık tedavi süresi altında HİPEC, klinik uygulama için standart bir termal doz olarak kabul edilir^(23, 24). Kemoterapötik ilaçlar, sıcaklık ve tekniklerdeki heterojenlik, tedavi stratejilerine ilişkin kafa karışıklığı yansıtmaktadır.

Kullanılan İlaçlar

HİPEK'te mide kanseri için birden fazla ilaç kullanılmıştır ve şu anda optimal ilaç rejimi konusunda fikir birliği yoktur. Mitomisin C, sisplatin ve taksanlar, hipertermi ile sinerjistik aktivite ve konsantrasyona bağlı toksite gibi ideal bir ilacın özelliklerine sahip olduğu için en sık kullanılan ajanlardır. Mitomisin C, alkileyici bir tümör antibiyotığıdır ve HİPEK için monoterapi olarak kullanılan ilk ilaçtır. Genellikle 90 dakika süreyle

le 15 mg/m2 dozda verilir. En yaygın rejim, 90-120 dakika boyunca 40 mg mitomisin C'den oluşur. Sisplatin ve oksaliplatin gibi platin bazlı alkileyici ajanlar, tipik olarak mitomisin C ile kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılır. Sisplatin, 50 ila 200 mg/m2 arasında değişen dozlarda ve perfüzyon süresi 60 ila 90 dakika arasında verilmiştir. Okzaliplatin, tümör dokusu tarafından hızla alındığından, genellikle 30 veya 60 dakika boyunca 460 mg/m2'de uygulanır. Bu iki ajan ayrıca böbrek toksisitesini önlemek için genellikle sodyum tiyosülfat gibi bir metal bağlayıcı ajan ile birlikte uygulanır. Ek olarak, oksaliplatinin 5-FU ile sinerjistik etkisi nedeniyle, oksaliplatin, hipertermik intraperitoneal kemoterapiden hemen önce veya sırasında çift yönlü tedavinin bir parçası olarak eşzamanlı intravenöz 5-FU ve lökovorin ile birlikte uygulanabilir^(25, 26).

Sitoreduktif Cerrahi

Ksifoidden pubise kadar tam bir orta hat kesisi ile başlanır. Peritonu açmadan önce preperitoneal alanda sağ ve sol lateral bölgede topuz uçlu koter ile diseksiyon yapılmalıdır. Bu aşama peritonun daha kolay diseksiyonunu sağlar. Orta hattın peritondan açılan pencere yardımı ile batın içerisi CC0-1, için değerlendirilir. İlk olarak, mutlak kontrendikasyon olan ince bağırsak mezo ve seroza tulumu değerlendirilmelidir. Midedeki tümör rezekabilite açısından değerlendirilir. Ardından sağ üst kadrandan başlayarak saat yönünde diğer organlar değerlendirilir. PKİ skoru belirlenir. Gastrektomiye D2 lenf nodu diseksiyonu eklenir. Sağ ve sol lateral parietal periton üretere kadar diseke edilir. Parietal periton rezeksiyonu için sağ diafragma ardından sol diyaframa ile devam edilmelidir. Diafragmatik peritonun rezeksiyonu zor olduğu için gastrektomi sonrasında yapılması daha uygun olacaktır^(27, 28).

Palyatif Yaklaşım Olarak HİPEK

Peritoneal karsinomatozisin en sık görülen ve yaşam kalitesini azaltan komplikasyonlarından biri malign asit birikimidir. Ayrıca asit, yorgunluk, depresyon, anksiyete, karın ağrısı, nefes darlığı, erken doyma gibi semptomlara neden olabilir. Malign asit etiyolojisi karmaşıktır ve tümör tarafından üretilen proteinlerin ve bozulmuş lenfatik drenajdan kaynaklanır. Sık parasentez, semptomları hafifletmeye yardımcı olsa da, etkileri yaklaşık 72 saat sürer ve bu nedenle hastanın yaşam kalitesinde sınırlı bir iyileşme sağlar. Bu nedenle HİPEK, yeniden asit birikimini azaltmak için kullanılmıştır. Hastaların yaklaşık %78- 95'inde asit kontrolü sağlanmaktadır. Son zamanlarda, laparoskopik HİPEK, ameliyat süresini ve hastanede kalış süresini azalttığı için malign asit tedavisi için de umut vericidir⁽²⁷⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T. Principles of the treatment of peritoneal carcinomatosis. Peritoneal Dissemination. Molecular Mechanisms and the Latest Therapy. (1998)
- (2) Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009 9: 274-284.
- (3) Jin K, Li T, van Dam H, Zhou F, Zhang L. Molecular insights into tumour metastasis: tracing the dominant events. *J Pathol.* 2017 Apr;241 (5): 567-577.
- (4) (Paschos KA, Canovas D, Bird NC. The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the development of liver metastasis. *Cell Signal* 2009 21: 665-674.
- (5) Sugarbaker PH. Management of peritoneal carcinomatosis. *Acta Med Austriaca* 1989 16: 57-60.
- (6) Sugarbaker PH. Review Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg* 1999 384: 576-587.
- (7) Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2001 Dec; 31 (12): 573-83.
- (8) Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71 (3): 264-279.
- (9) Kumagai K, Sano T. Revised points and disputed matters in the eighth edition of the TNM staging system for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Jul 1; 51 (7): 1024-1027.
- (10) Tavakoli F, Khatami SS, Momeni F, Azadbakht J, Ghasemi F. Gastric Cancer Diagnosis: From Imaging Techniques to Biochemical Biomarkers. *Curr Mol Med.* 2021; 21 (5): 355-375.
- (11) Giganti F, Tang L, Baba H. Gastric cancer and imaging biomarkers: Part 1 - a critical review of DW-MRI and CE-MDCT findings. *Eur Radiol.* 2019 Apr; 29 (4): 1743-1753.
- (12) Tang L, Wang XJ, Baba H, Giganti F. Gastric cancer and image-derived quantitative parameters: Part 2-a critical review of DCE-MRI and 18F-FDG PET/CT findings. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30 (1): 247-260.
- (13) Akin EA, Qazi ZN, Osman M, Zeman RK. Clinical impact of FDG PET/CT in alimentary tract malignancies: an updated review. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Apr; 45 (4): 1018-1035.
- (14) Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019 Aug 21; 3 (5): 496-505.
- (15) Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014 14; 20 (38): 13842-62.
- (16) Boerner T, Piso P. Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Technical Details. *J Clin Med.* 2021 12; 10 (22): 5263.
- (17) Bausys A, Gricius Z, Aniuksyte L, Luksta M, Bickaite K, Bausys R, Strupas K. Current treatment strategies for patients with only peritoneal cytology positive stage IV gastric cancer. *World J Clin Cases.* 2021 16; 9 (32): 9711-9721.
- (18) Feingold PL, Kwong ML, Sabesan A, Sorber R, Rudloff U. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer and other less common disease histologies: is it time? *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(1): 87-98.
- (19) Sun BJ, Lee B. Review of Regional Therapies for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 23; 14(3): 570.
- (20) Ji ZH, et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastasis. *Int J Hyperth.* 2017; 33(5): 562-70.
- (21) Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer treatment reports* 1986 70: 163-169.
- (22) Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer treatment reports* 1979 63: 1727-1733.
- (23) Norton L. Implications of kinetic heterogeneity in clinical oncology. *Seminars in oncology* 1985 12: 231-249.
- (24) Simpson-Herren L, Sanford AH, Holmquist JP. Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor. *Cancer treatment reports* 1976 60: 1749-1760.
- (25) Gardner SN A mechanistic, predictive model of dose-response curves for cell cycle phase-specific

- ic and -nonspecific drugs. Cancer research 2000 60: 1417-1425.*
- (26) Kusamura S, Elias D, Baratti D. *Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Journal of surgical oncology 2008 98: 247-252.*
- (27) Sugarbaker PH. *Peritonectomy procedures. Cancer treatment and research 2007 134: 247-264.*
- (28) Jacquet P, Sugarbaker PH. *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer treatment and research 1996 82: 359-374.*



MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE ÖĞRENME EĞRİSİ

Dr. Enver İlhan^(1,2), Dr. Orhan Üreyen⁽²⁾

(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Mide kanseri tüm dünyada en ölümcül kanserler arasında yer almaktadır. Tedavisinde cerrahi tedavi köşe taşdır. Cerrahi tedavinin önemli bir komponenti olan D2-Lenf nodu diseksiyonu engebeli sarp öğrenme eğrisine sahiptir. Doğru patolojik evreleme ve iyi bir sağkalım oranı için lenf nodu diseksiyonunun kılavuzlara uygun yapılması büyük bir gerekliliktir. Bu konuda günümüzde açık, laparoskopik ve robotik cerrahi yöntemlerle yapılan mide kanseri cerrahisinde kabul edilmiş standart kriterler yoktur. Dolayısıyla farklı uygulamalar farklı evreleme ve sağkalım sonuçlarına yol açmaktadır. Mide kanseri cerrahisi hangi yöntemle yapılsa yapılsın yeterli etkin lenf nodu diseksiyonu sağlamada öğrenme eğrisi için global olarak standartlar belirlenmeli ve rehberlerde yer almalıdır.

Abstract:

Gastric cancer is one of the most fatal cancers worldwide. Surgery is cornerstone of the treatment. D2-Lymph node dissection, which is an important component of the surgical treatment, has a steep and rugged learning curve. For the accurate pathological staging and better survival rate, performing lymph node dissection according to the guidelines is a great necessity. Currently, there are no accepted standard criteria in gastric cancer surgery performed with open, laparoscopic and robotic surgical methods. Therefore, different applications lead to different staging and survival outcomes. Regardless of the method of the gastric cancer surgery, global standards for the learning curve should be determined and included in the guidelines in providing sufficient effective lymph node dissection.

Mide kanseri tüm dünyada en ölümcül kanserler arasında yer almaktadır. GLOBOCAN verilerine göre görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümler sıralamasında sırasıyla beş ve dördüncü sıradadır. Tedavisinde cerrahi tedavi köşe taşdır. Klinik olarak lenf nodu pozitif T1 tümörler ile potansiyel kürabl T2-T4 tümörlerde D2-Lenf nodu diseksiyonu (D2-LND) ile birlikte gastrektomi, lokal olarak ileri hastalığı olan mide kanseri hastalarında sağkalımı artırmak için standart tedavi olarak kabul edilmektedir⁽¹⁻³⁾. Ancak D2-LND engebeli sarp öğrenme eğrine sahiptir. Mide kanserinin daha sık görüldüğü Doğu Asya ülkelerinde uzmanlık öğrencileri ilk yıllarından itibaren bu eğitimi almaya başlamakta-

dırlar. Radikal gastrektomi, özellikle vücut kitle indeksi yüksek ve ek komorbiditesi olan yaşlı hastalarda zorlu bir tekniktir⁽¹⁾. Özellikle çıkarılan lenf nodu sayısı, operasyon süresi, postoperatif komplikasyon, mortalite ve sağkalımın cerrahın tecrübesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^(4,5).

Mide kanserinde cerraha bağlı tedavinin yetersizliği cerrahın bu ameliyatları daha az yapması, merkezdeki hasta sayısının azlığı, yeterince bu ameliyatları izleme şanslarının olmaması, literatürde cerrahinin genişliği ile sağkalım ilişkisinin olmadığını savunan yazarların olması ile de ilişkilidir⁽⁶⁾. Herhangi bir cerrahi prosedürün öğrenme eğrisini değerlendirirken anahtar adım,

cerrahın belirlenmiş parametreyi belli standartlarda yerine getirmesidir⁽⁷⁾. Cerrahlar için öğrenme eğrisi ölçüsü olarak ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, postoperatif komplikasyonlar, erken mortalite ve sağkalım oranları göz önüne alınmaktadır⁽⁸⁾. Bireysel performansların değerlendirilmesi artan maliyetler, artan hasta beklentileri, hastaların daha fazla şeffaflık talepleri ve sağlık sunumunun kalitesi, verimliliği ve güvenliği konusundaki endişeler nedeniyle son 20 yılda önemli ölçüde genişlemiştir. Bununla birlikte cerrahide artan deneyim ve hastane volümü ile sonuçların iyileştiği bilinmektedir. Ancak öğrenme eğrisi süresince alınan suboptimal sonuçlar rahatsızlık yaratmaktadır⁽⁹⁾.

Çalışmaların hem öğrenme eğrisi parametreleri olarak hem de cerrahların standardize edilmemesi nedeniyle literatürde farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır⁽³⁾. Mide kanser cerrahisinde klinik araştırma sonuçlarının doğru yorumlanması için onkolojik sonuçlar dikkate alınmalıdır. Bunun için öğrenme eğrisinde kullanılacak lenf nodu sayısı 25 dolayında ele alınmaktadır. Ancak bu çıkarılan lenf nodu sayısı kurumun, cerrahların ve patoloğların performansına bağlıdır; bu nedenle patoloğların öğrenme eğrisi, cerrahların öğrenme eğrisi ile birlikte düşünülmelidir⁽³⁾.

Cerrahi performansı değerlendirmeye yönelik çabalar her geçen gün artmaktadır. Birçok çalışmada cerrahın deneyimi ile bireysel performansı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, öğrenme süreciyle ilgili çalışmalar çoğunlukla sınırlı sayıda cerrahın kısmi deneyimini bildirmektedir. Bu çalışmalarda cerrahlar arasındaki heterojenliği tanımlamada ve cerrahın yeterliliğini ölçmek için genelleştirilmiş bir indeks belirlenmemiştir⁽¹⁾.

Açık Mide Kanseri Cerrahisinde Öğrenme Eğrisi

Mide kanseri cerrahisinde öğrenme sürecinin standardize edilmesi gerektiği savunulmaktadır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, iki genç cerrah önce üniversite hastanelerinde mide kanseri cerrahisi üzerine 2 yıllık kurs almışlar ve yılda 200'den fazla vakaya asistan olarak katılmışlardır. Ayrıca bu cerrahlar kurumsal standardizasyon amacıyla 3 aydan fazla bir süre boyunca mide kanseri ameliyatlarını birinci asistan olarak gerçekleştirmişlerdir. Sonrasında öğrenme eğrileri değerlendirilmiştir. D2 lenf nodu diseksiyonu %92.5'lik hedef başarı oranı ile birinci cerrah için 35 vaka, ikinci cerrah için 23 vakadan sonra gözlemlenmiştir. Bu süreç, birinci cerrah için 13 ay ve ikinci cerrah için 8 ay sürmüştür. Ayrıca çalışmada 2 yıllık yan dal eğitimi tamamlandıktan sonra başarı oranının %90'nın üzerinde olduğu, ameliyat deneyimi arttıkça ameliyat süresinin

azaldığı ve D2-LND için belirli bir öğrenme eğrisine ulaşıldığı belirlenmiştir⁽³⁾. Parkikh ve arkadaşları, öğrenme eğrisinin 18-24 ay veya 15-25 prosedürden sonra bir platoya ulaştığını bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾.

Yapılan bir başka çalışmada vakalar ilk 50, 50-100, 101-200 ve 200 üstü olarak gruplanmıştır. Gruplarda ameliyat süreleri, çıkarılan lenf nodu sayıları, R0/R1 rezeksiyon oranları farklılık göstermiştir. Ancak postoperatif mortalite değişmemiştir. İlk 50 vakada sağ kalımın giderek arttığı, 50-100 vaka arası azaldığı, 100 vakadan sonra ise tekrar arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle 50-100 vaka arasındaki geçiş aşamasının tehlikeli olabileceği vurgulanmıştır. Kısa dönem cerrahi sonuçlarda operasyon ve hastanede kalış süresi, operatif mortalite deneyim kazandıkça azalmıştır. Yazarlar sağkalım ile tecrübenin ilişkisini, çıkarılan lenf nodu sayısının artması ve operasyon süresinin kısalmasına bağlamışlardır. Elli-yüz vaka arasında sonuçların kötü olmasını ise daha komplike vaka seçimine bağlamışlardır⁽⁸⁾. Başka bir çalışmaya dahil edilen 9 cerrah, öncelikle 2 yıllık eğitim görmüştür. Sonrasında 8 cerrahın öğrenme eğrisi araştırılmıştır. Öğrenme eğrisi sonrası operasyon süresi, kısa ve uzun dönem sağkalım sonuçları anlamlı bulunmuştur. Ayrıca öğrenme eğrisi sonrası çıkarılan lenf nodu sayısı, etkin lenf nodu sayısı (15'den fazla) ve negatif cerrahi sınır anlamlı saptanmıştır. Ayrıca evre 2 ve evre 3'te öğrenme eğrisi sonrası sağkalımın daha fazla olduğu görülmüştür. Evre 1 olgularda sağkalım benzer saptanmıştır. Çalışma sonucunda yazarlar cerrahların, öğrenme eğrisini tamamlama aşamasında evre 1 mide kanseri hastalarında ameliyat yapmalarını önermişlerdir⁽¹⁾. Öğrenme eğrisi için sadece vaka sayısı değil, yüksek volümlü hastanelerde belirli bir zaman bu konuda çalışılmış olması gerekmektedir. Farklı çalışmalarda bunun 8-24 ay arasında değiştiği belirtilmiştir^(3,10).

D2-LND'nun kalitesini arttırmak için kurumsal veya bireysel olarak mide kanseri cerrahisinde özelleşirken, deneyimli cerrahların tekniği intraoperatif yakından gözlemlenebilir, yüksek volümlü merkezlerden ve deneyimli cerrahlardan eğitim alınabilir. Ayrıca başlangıçta erken evre ve cerrahisi kısmen daha kolay olabilecek mide kanserli olgular seçilmelidir.

Laparoskopik Mide Kanseri Cerrahisinde Öğrenme Eğrisi

Uzun dönem onkolojik sonuçlar henüz netleşmesine rağmen laparoskopik gastrektomi açık gastrektomiyle kısa dönem benzer oranlarda sonuçlara sahip olup, yara komplikasyonları, yaşam kalitesi ve kozmetik yönlerden bazı avantajları vardır^(11,12). Kore kılavuzlarının 2019 yayımında erken mide kanserli hastalarda

tercih edilecek ilk tedavi seçimi olarak laparoskopik gastrektomi önerilmektedir⁽¹³⁾. Laparoskopik gastrektomi diğer birçok abdominal laparoskopik işlemlerden farklı olup, bazı yapıların tanımlanması, ana vasküler yapıların bağlanması, intestinal dokuların rezeksiyonu, D2-LND ve rekonstrüksiyon işlemlerini içeren komplike bir prosedürdür. Bu nedenle öğrenme eğrisi diğer laparoskopik işlemlere göre daha zordur. Açık cerrahi, özellikle lokal ileri mide kanserinde önemli bir rol oynamaktadır. Bazı cerrahlar halen laparoskopik gastrektomiye istekli değilken, özellikle genç cerrahlar daha fazla tercih etmektedirler^(13, 14). Bununla birlikte, laparoskopik cerrahi, sınırlı deneyime sahip cerrahlar tarafından kolayca uygulanamamaktadır. Genç cerrahların çoğu, ameliyat sayısı az olan düşük volümlü merkezlerde çalışmaktadır. Vaka azlığı nedeniyle laparoskopik cerrahide deneyim kazanmak için belirli bir zaman gerekmektedir. Bu merkezlerde deneyimli cerrahi ekip bulmanın zorluğu da laparoskopik cerrahi için gereken becerileri geliştirme oranını etkilemektedir. Ayrıca cerrahlar, bu operasyonu yapmadan önce çeşitli laparoskopik aletlere ve laparotominin görsel alanından biraz farklı olan laparoskopik görüşe aşina olmalıdırlar⁽¹¹⁾. Laparoskopik gastrektomi operasyonlarına başlamadan öncesi web sitelerinde ve diğer elektronik ortamlarda çeşitli ameliyat videoları izlemek ve öncesinde apendektomi, inguinal herni, kolektomi operasyonlarının uygulanması temel laparoskopik becerileri artırarak öğrenme sürecini hızlandırmaktadır⁽¹⁵⁾.

Öğrenme eğrisini araştıran çalışmalar halen devam etmektedir. Bunlardan birinde genç ve kıdemli iki cerrahın laparoskopik öğrenme eğrileri karşılaştırılmıştır. Kıdemli cerrahın öğrenme periyodunda açık cerrahiye göre laparoskopik cerrahide daha az komplikasyon oranı ve daha düşük hastanede kalış süresi saptanmıştır. Diğer sonuçlar genç cerrahın ile benzer bulunmuştur. Kıdemli cerrahların laparoskopik cerrahiye geçişten kaçınmamaları gerektiği vurgulanmıştır⁽¹⁴⁾. Laparoskopik distal gastrektomide öğrenme eğrisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, açık cerrahide deneyimli bir

cerrahın 6 yıllık değişimleri incelenmiştir. İlk iki yılda yapılan vakaları takiben sonraki yıllarda farklı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada öğrenme eğrisi için ilk 46 vakanın yeterli olduğunu saptamışlardır⁽¹⁶⁾. Laparoskopik gastrektomide 10 cerrahın öğrenme eğrilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, ortalama 42 vakada öğrenme eğrisinin tamamlandığı, ancak bu sayıların dört ile 72 arasında değiştiği görülmüştür⁽¹⁷⁾. Bir başka araştırmada genç ve deneyimli cerrahların öğrenme eğrileri karşılaştırılmış ve laparoskopik gastrektomide operasyon süresi genç cerrahlarda daha uzun iken, kan kaybı tecrübeli cerrahlarda daha fazla rapor edilmiştir. Çıkarılan lenf nodu sayıları ve komplikasyonlar oranları benzer bulunmuştur. Yazarlar öğrenme eğrisinin 20 vakada tamamlandığını belirtmektedirler⁽¹¹⁾.

Robotik Mide Kanseri Cerrahisinde Öğrenme Eğrisi

Laparoskopinin hareket kısıtlılığı, el titremeleri ve 2 boyutlu olması gibi dezavantajları nedeniyle robot yardımcı cerrahi geliştirilmiştir⁽¹⁸⁾. Robotik cerrahide, aletlerin rahat hareket edebilen bilekleri, el titremelerinin filtrelenbilmesi ve üç boyutlu görüntüler ile daha fazla avantaj sunulmaktadır. Robotik gastrektomide öğrenme eğrisinin laparoskopik gastrektomiye göre daha az hastayla sağlandığı, 20 vakada öğrenme eğrisinin tamamlanabileceği bildirilmiş ve aynı zamanda robotik cerrahinin laparoskopik cerrahiye benzer sonuçlarının olduğu savunulmuştur⁽¹²⁾. Başka bir çalışmada postoperatif komplikasyonlar açısından öğrenme eğrilerinin total gastrektomi için 18, distal gastrektomi için 23 vakada tamamlanacağı, operasyon süresinin ise total gastrektomi için 18, distal gastrektomi için 22 vakada optimize olacağı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Sonuç olarak mide kanseri cerrahisi hangi yöntemle yapılsa yapılsın, yeterli etkin lenf nodu diseksiyonunu sağlayabilmek için global olarak standartların belirlenmesi ve bu bilgilerin rehberlere girerek cerrahi asistan ve uzmanlarının eğitiminde yer alması gerekliliği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- (1) Kim, Tae-Han, et al. "Operation time as a simple indicator to predict the overcoming of the learning curve in gastric cancer surgery: a multicenter cohort study." *Gastric Cancer* 22.5 (2019): 1069-1080.
- (2) Lam, Susanna, et al. "A comparison of the operative outcomes of D1 and D2 gastrectomy performed at a single Western center with multiple surgeons: a retrospective analysis with propensity score matching." *World Journal of Surgical Oncology* 16.1 (2018): 1-12.
- (3) Lee, Jun Ho, et al. "Learning curve for total gastrectomy with D2 lymph node dissection: cumulative sum analysis for qualified surgery." *Annals of surgical oncology* 13.9 (2006): 1175-1181.

- (4) Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, et al. *Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery.* JAMA. 1998; 280: 1747-51.
- (5) Karavokyros, Ioannis, and Adamantios Michalinos. "Favoring D2-lymphadenectomy in gastric cancer." *Frontiers in surgery* 5 (2018): 42.
- (6) Mihmanlı M, İlhan E, Alemdar A, Mide Kanseri ve Cerrahi Cerrahi Tedavisi kitabı, 3. baskı, 2016.
- (7) Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, et al. *Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections.* Ann Surg 2005; 242: 8391.
- (8) Kim, Chan Young, et al. "Learning curve for gastric cancer surgery based on actual survival." *Gastric Cancer* 19.2 (2016): 631-638.
- (9) Maruthappu, Mahiben, et al. "The influence of volume and experience on individual surgical performance: a systematic review." *Annals of surgery* 261.4 (2015): 642-647.
- (10) Parikh D, Johnson M, Chagla L, Lowe D, Mcculloch P. *D2 gastrectomy: lessons from a prospective audit of the learning curve.* Br J Surg (1996) 83 (11): 1595-9. doi: 10.1002/bjs.1800831134.
- (11) Park, Ki Bum, Yoontaek Lee, and Dong-Wook Kim. "First experience of junior surgeons with laparoscopic distal gastrectomy: in view of comparison with experienced surgeons." *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 16.1 (2021): 123.
- (12) Kang, Byung Hee, et al. "Comparison of surgical outcomes between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: the learning curve of robotic surgery." *Journal of gastric cancer* 12.3 (2012): 156-163.
- (13) *Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach.* J Gastric Cancer 2019; 19: 1-48.
- (14) Chi, Kyong-Choun, and Joong-Min Park. "Laparoscopic gastrectomy performed by an expert in open gastrectomy." *Journal of Gastric Cancer* 17.3 (2017): 237-245.
- (15) Yamada, Takanobu, et al. "Is sufficient experience performing open gastrectomies necessary to start laparoscopic distal gastrectomy training?." *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 14.3 (2021): 489-495.
- (16) Zhao, Lin-Yong, et al. "Learning curve for gastric cancer patients with laparoscopy-assisted distal gastrectomy: 6-year experience from a single institution in western China." *Medicine* 95.37 (2016).
- (17) Kim, Hyung-Ho, et al. "Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study." (2014).
- (18) Kim MC, Heo GU, Jung GJ. *Robotic gastrectomy for gastric cancer: surgical techniques and clinical merits.* Surg Endosc 2010; 24: 610-615.
- (19) Zheng-Yan, Li, et al. "Learning curve of robotic distal and total gastrectomy." *British Journal of Surgery* 108.9 (2021): 1126-1132.



MİDE KANSERİ CERRAHİSİNDE ERAS PROTOKOLLERİ

Dr. Eren Ersoy

Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılması (ERAS) postoperatif sonuçları iyileştirmek için uygulanan perioperatif uygulamalar bütünüdür. Amaç hastanın en erken sürede normal hayatına dönebilmesidir. Bunun için fonksiyon kayıpları, tedavi gereksinimleri ve komplikasyonlar en aza indirilmeli, hastanede kalış süreleri kısaltılmalıdır. Perioperatif uygulamalar preoperatif açlıktan, anestezi uygulamasına, postoperatif beslenmeden erken mobilizasyona kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir. Bu amaçla başlatılan çalışmalar neticesinde cerrahi işlemlere göre tavsiyeleri içeren kılavuzlar oluşturulmuştur. Mide kanserine yönelik kılavuz çalışması da ERAS Topluluğu tarafından yürütülmüş ve 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu bölümde adı geçen kılavuzun ve sonrasında bu doğrultuda yapılmış çalışmaların sonuçları incelenmiştir.

Abstract:

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a set of perioperative practices applied to improve postoperative outcomes. The aim is allowing the patient to return to normal life as soon as possible. For this, loss of function, treatment requirements and complications should be minimized, and hospital stays should be shortened. Perioperative applications include a wide range from preoperative fasting to anesthesia, from postoperative nutrition to early mobilization. As a result of the studies initiated for this purpose, guidelines containing recommendations according to surgical procedures were created. A guideline study for gastric cancer was also carried out by the ERAS Society and was published in 2014. In this section, the results of the mentioned guide and the studies carried out in this direction have been examined.

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) postoperatif sonuçları iyileştirmek için multimodal, perioperatif uygulamalar konseptini tanımlamak amacıyla kullanılan terimdir. ERAS, cerrahinin birçok alanında iyileşme kalitesini artırdığı, komplikasyonları azalttığı ve hastanede kalış süresini azalttığı kanıtlanmış, bir perioperatif bakım yoludur. Komplikasyonsuz majör cerrahi işlemlerden sonra hastanın hastanede kalış süresini belirleyen faktörler parenteral analjezik ve sıvı ihtiyacı ile mobilizasyondaki kısıtlamalardır. Hastanın normal fonksiyonlarına dönüş ve hastanede kalış süresi

kısaltıkça komplikasyon oranı da azalmaya, maliyetler düşürülmektedir. Hastanede kalış süresinin azaltılması hastanın normal vücut fonksiyonlarına daha çabuk dönüşmesi ile söz konusu olabileceğine göre, cerrahi nedeniyle gelişecek fonksiyon kaybını minimuma indirmek temel amaç olarak belirlemektedir. İlk bakışta kolay gibi görünse de bunun sağlanabilmesi için multimodal bir yaklaşıma ve gelenekselleşmiş birtakım uygulamalarda cesur ve kanıta dayalı değişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumun bilimsel bir protokol çerçevesinde, kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak incelenmesi ve

sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla 2001 yılında Kuzey Avrupa ülkelerinden beş merkez (İskoçya, İsveç, Danimarka, Norveç ve Hollanda) bir araya gelerek bir çalışma grubu oluşturuldu. Cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılması (ERAS) olarak adlandırılan protokol geliştirildi ve bu merkezlerde uygulanmaya başladı. İlk sonuçların son derece dikkat çekici ve ümit verici olmasıyla uygulama yaygınlaşmaya ve tartışılmaya başlandı. Perioperatif bakım için geliştirilmiş iyileşme protokollerinin, ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmada, genel sonuçları iyileştirmede ve hastanede kalış süresini kısaltmada değerli olduğu ve böylece kaynak tasarrufu sağladığı kanıtlanmıştır⁽¹⁾. Elektif kolon rezeksiyonları ile başlayan bu uygulamalar zaman içerisinde yaygınlaşmış ve günümüzde genel cerrahi ameliyatları dışında jinekolojik, ortopedik, ürolojik, torasik, vasküler ve baş boyun cerrahisini konu alan rehberler de ERAS Topluluğu tarafından yayınlanmış ve uygulamaya girmiştir.

Mide kanserine yönelik rehber çalışması da ERAS Topluluğu tarafından yürütüldü ve 2014 yılında yayınlandı⁽²⁾. Bu bölümde güncel çalışmaların yanı sıra ERAS Topluluğu tarafından yayınlanmış gastrektomi için ERAS uygulamalarını konu alan bu rehber esas alınmıştır.

ERAS rehberleri incelendiğinde, adı geçen operasyon için özel ve genel öneriler içerdiği görülecektir. Aynı şekilde mide rezeksiyonlarına ait ERAS rehberinde de bu işleme özel önerilerin yanı sıra iyileşmenin hızlandırılması için genel öneriler de bulunmaktadır. Bu öneriler hastanın mümkün olan en kısa sürede iyilik haline geri dönmesi için ameliyat öncesi dönemden başlayıp, ameliyat sırasında ve sonrasında izlenecek yola ışık tutacak niteliktedir.

Hastanın Bilgilendirilmesi

Başına gelecekleri bilmeyen kişi şüphesiz endişe yaşayacaktır. Bu nedenle hasta cerrahi öncesi mutlaka yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirme hastanın hastanede kalış süresi boyunca yaşayacakları hakkında detayları içermelidir. Örneğin; ameliyat öncesi hazırlık, ağrı, oral gıda alımı ve ameliyat sonrası kısıtlamalar gibi kavramlar hastaya anlatılmalıdır. Burada önemli nokta hastanın sadece pasif olarak bilgilendirilmesi değil, tüm süreçte yükleneyeceği rolün anlatılmasıdır. Hasta iyileşme sürecinde aktif olarak rol alacağını bilmelidir. Böylece hasta olayın bir parçası olacak ve iyilik halinin önemli bir belirleyicisi olan anksiyeteyi daha az oranda yaşayacaktır.

Ameliyat Öncesi Sigara ve Alkol Tüketimi

Alkol bağımlılarında genel postoperatif morbidite belirgin şekilde artar. Bu konudaki araştırmalar ameliyattan dört hafta öncesinden itibaren alkolden uzak durmanın, sonuçları iyileştirdiği göstermiştir⁽³⁾. Benzer bir durum tütün tüketimi için de geçerlidir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından oldukça belirleyici olumsuzluklara neden olan sigara tüketimi ameliyat öncesi bir ay süreyle kesildiğinde bu olumsuzluklarda anlamlı azalma meydana gelmektedir^(4,5). Ayrıca bu grup için mutlaka ameliyat sonrası pulmoner rehabilitasyon planlaması da yapılmalıdır.

Prehabilitasyon

Kötü preoperatif fiziksel durumun ciddi postoperatif komplikasyonlar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Ameliyat öncesi dönemde hastaya sonuçları iyileştirmek ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla fizyolojik rezervi artırmak için bir fırsat sağlanabilmektedir. Bu düşünceden yola çıkılarak prehabilitasyon terimi, “Tanı anı ile tedavinin (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) başlaması arasında gerçekleşen fonksiyonel kapasiteyi artıran, var olan ve gelecekte karşımıza çıkabilecek sorunların ön görülerek insidansını ve/veya şiddetini azaltmak için fiziksel ve psikolojik sağlığı geliştiren müdahaleler sağlamak” olarak tanımlanmıştır⁽⁷⁾. Özellikle egzersiz programlarının ağırlıklı olduğu prehabilitasyon sonrasında hastaların aerobik kapasitesi ve fonksiyonel rezervlerinde artma olduğu, üstelik prehabilitasyon yapılmayan hastalara göre ameliyat sonrası sonuçlarının anlamlı iyi olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾. Yakın geçmişte gündeme gelen ve giderek yaygınlaşan prehabilitasyon üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte sonuçlar iyileşmenin hızlandırılması açısından oldukça ümit vericidir.

Ameliyat Öncesi Beslenme

2009 yılından bu yana Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kılavuzlarında, preoperatif beslenmeden kimlerin yararlanacağını belirleyen bir malnütrisyon tanımı önerilmektedir⁽⁹⁾. Yetersiz beslenme, ameliyattan sonra artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle malnütrisyonlu hastalara ameliyat öncesi beslenme desteği verilmesi gerekmektedir^(10,11). Beslenme desteğinin yolu, içeriği ve süresi konusunda yüksek kanıt düzeyli çalışmaların sayısı az olmakla birlikte malnütrisyonlu hastalara ameliyat öncesi dönemde beslenme desteği verilmesi konusunda ERAS rehberindeki tavsiye düzeyi yüksektir⁽²⁾. Özellikle üst gastrointestinal sistem malignitelerinde bu amaçla immünonütrisyon ürünlerinin kullanımı, üzerinde tartışmalar olmakla birlikte, kabul görmüş güncel uygulamadır.

Ameliyat Öncesi Açlık ve Oral Karbonhidrat Verilmesi

Elektif cerrahi uygulamalarından önce hastanın gece yarısından başlayarak oral katı ve sıvı gıda alımının kesilmesi (Nil Per Os) uygulaması pulmoner aspirasyon olasılığını azaltmak amacıyla başlatılmış ve günümüze kadar gelenekselleşerek uygulanmıştır. Ancak, bu uygulamanın hastanın iyilik halinde azalma ve başta ameliyat sonrası insülin direnci olmak üzere birtakım metabolik olumsuzluklara neden olduğunu kanıtlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır^(12,13). Günümüzde geçerli olan uygulama ameliyattan altı saat öncesine kadar katı, iki saat öncesine kadar berrak sıvı gıdaların alımına izin verilmesidir. Bunun yanı sıra ameliyattan 2-3 saat öncesinde verilecek karbonhidrattan zengin sıvı gıdanın ameliyat sonrası iyilik halini arttırdığı, insülin direncini azalttığı ve hastanede kalış süresinde anlamlı kısalma yaptığı gösterilmiştir^(14, 15, 16). Gerek ameliyat öncesi açlık gerekse karbonhidrattan zengin oral sıvı gıda kullanımı ile ilgili verilerin kanıt ve tavsiye düzeyleri yüksektir⁽²⁾.

Anestezi Öncesi Medikasyon

Premedikasyonun anksiyetiyi azalttığına dair bir kanıt bulunmamasına ek olarak bu uygulamaların postoperatif sedasyonu artırıcı etkileri bilinmektedir. Sonuç olarak, ameliyattan sonra hastanın ağrısında bir değişiklik olmazken iyilik hali azalmaktadır. Bu nedenle premedikasyon uygulamalarından kaçınılmalıdır⁽²⁾. Bunun yanı sıra ameliyat öncesi önerilen karbonhidrattan zengin oral gıda kullanımının anksiyeteyi azaltmakta premedikasyona göre daha etkin olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır⁽¹⁵⁾.

Antimikrobiyal Profilaksi

Cerrahi alan enfeksiyonu esaslarına göre mide ameliyatlarından önce profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Ameliyatın süresine göre ek doz yapılması da önerilir⁽¹⁷⁾. Bu konuda mide ameliyatına özel bir öneri bulunmamaktadır.

Antitrombotik Profilaksi

Büyük bir tümör yükü, majör cerrahi, kemoterapi ve uzun süreli yatış süreleri venöz tromboembolizm için risk faktörleridir. Venöz tromboembolizmi önlemede özellikle fraksiyone düşük moleküler ağırlıklı heparinler önerilir⁽¹⁸⁾. Mekanik önlemler (aralıklı pnömotik bacak kompresyonu ve elastik çoraplar), venöz tromboemboli riski yüksek hastalarda ek faydalar sağlayabilir. Bu konuda mide ameliyatına özel bir öneri bulunmamaktadır.

Anestezi Yönetimi

Mide cerrahisinde, propofol ve deksmedetomidin gibi kısa etkili induksiyon anestezi ajanları ve sufentanil ve remifentanil gibi opioidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı şekilde kısa etkili kas gevşeticiler de önerilmektedir. Özellikle laparoskopik cerrahide, optimal erişimi sağlamak için genellikle derin nöromusküler blok gereklidir. Güncel veriler, intraoperatif düşük tidal hacimli ventilasyon ile ameliyat sonrası düşük morbidite sağlanması için önemli bir fayda sağlanabileceğini düşündürmektedir⁽¹⁹⁾.

Epidural Analjezi (EDA)

Opioidli veya opioidsiz sürekli EDA, açık abdominal cerrahi sonrası parenteral opioidlere göre önemli ölçüde daha az postoperatif ağrı oluşmasına olanak sağlar⁽²⁰⁾. Bir Cochrane incelemesi, EDA'nın açık abdominal cerrahiden 72 saat sonrasına kadar ağrıyı gidermede hasta kontrollü intravenöz opioid analjeziden daha iyi sonuç verdiğini ve lokal anesteziklerin epidural uygulamasının laparotomiden sonra sistemik veya epidural opioidlere göre daha düşük ileus oranlarına yol açtığını göstermiştir⁽²¹⁾. EDA'nın olumsuz perfüzyon etkileri uzamış sempatik blokajdan kaynaklanabilmektedir. Bu durum, hemodinamik sonuçların vazopresörlerle yeterince kontrol edilmesi şartıyla EDA'nın faydalı etkilerinin korunabileceğini düşündürmektedir. Üst karın cerrahisinde epidural analjezi için torasik 5-8 aralığı önerilmektedir⁽²⁾. EDA'nın kullanılmadığı durumlarda, opioidli hasta kontrollü analjezi en yaygın alternatiftir. Lidokainin intravenöz infüzyonu analjezik, antiinflamatuvar ve antihiperalezik özelliklere sahiptir ve abdominal cerrahi için analjezik bir modalite olarak değerlendirilmektedir.

Yara Kateterleri ve Transversus Abdominis Bloğu

Yara kateterleri ve transversus abdominis bloğu EDA gibi daha invaziv yöntemlere ihtiyaç duymadan insizyonel analjezi potansiyeli sunmaktadır. Afferent travma aracılı uyarıların periferik bloğu, zahmetli ve potansiyel olarak hipotansiyon gibi riskleri olan EDA'ya çekici bir alternatif sunar. Ayrıca epidural hematoma veya apse oluşumu gibi komplikasyonlar da en aza indirilmiş olur. Birçok meta-analiz, abdominal cerrahi sonrası postoperatif analjezi için lokal anestezi ajanlarıyla yara infüzyonunun etkinliğini değerlendirmiştir^(22, 23, 24, 25). Ancak gastrektomilere özel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Genel olarak abdominal cerrahi için transversus abdominis bloğunu destekleyen kanıtlar güçlüdür, ancak etki yalnızca cerrahiden sonraki ilk 48 saat içinde belirlenmiştir⁽²⁾.

Cerrahi Yöntem

Mide kanserinde tümörün bulunduğu yere göre total veya distal gastrektomiler tercih edilmektedir. Bunun yanında Japon Mide Kanseri Derneği rehberlerine göre gerçekleştirilen lenf nodlarının rezeksiyonu da (D1, D1+ ve D2) yapılmalıdır⁽²⁶⁾. Günümüzde, laparoskopik cerrahi yöntemleri ile bu ameliyatlar gerçekleştirilebilmektedir. Bu konudaki meta-analizler incelendiğinde, kanıtlar; daha az komplikasyon, daha hızlı iyileşme ile ilişkili olduğundan ve onkolojik olarak açık cerrahiye eşdeğer bir standartta gerçekleştirilebildiğinden, özellikle erken mide kanserinde laparoskopik cerrahiye desteklemektedir^(26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Rehberlere göre gastrektomilerde laparoskopik cerrahi için özellikle erken mide kanserinde kanıtlar yüksek iken ileri mide kanseri için orta zayıf düzeydedir⁽²⁾.

Perianastomoz Drenleri

D1 veya D2 lenfadenektomili subtotal gastrektomi ile tedavi edilen toplam 278 hastayı içeren iki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), postoperatif seyir anlamında, gaz çıkışına kadar geçen süre, yumuşak diyet alımı veya hastanede kalış süreleri açısından dreni olan ve olmayan hastalar arasında bir fark bulunmamıştır^(33, 34). D2 gastrektomi geçiren 60 hastayla yapılan başka bir RKÇ, drenleri olan grubun hastanede daha uzun süre kalış süresi, daha yüksek ameliyat sonrası morbidite, daha sık tekrar ameliyatlar ve daha uzun oral gıda alamama süresi yaşadığını bulmuştur⁽³⁵⁾. 438 hastayı içeren dört RKÇ'nin bir meta-analizinde ise yara enfeksiyonu, postoperatif pulmoner enfeksiyon, karın içi apse, mortalite, gaz çıkışına kadar geçen süre ve yumuşak diyet başlama açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır⁽³⁶⁾. Bu konudaki bir Cochrane analizinde ise mide kanseri için gastrektomi sonrası rutin olarak drenlerin kullanımını destekleyen hiçbir ikna edici kanıt olmadığı sonucuna varmıştır⁽³⁷⁾.

Ameliyat Sonrası Bulantı ve Kusma

ERAS uygulamalarına göre ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın önlenmesi ve bunun için de profilaksi uygulanması gerekmektedir. Bu durum gerek pulmoner komplikasyonlar gerekse oral gıda alımında gecikme yaratma potansiyeli nedeniyle önem taşımaktadır. Profilaksi veya tedavi için sıklıkla serotonin antagonistleri, metoklopramid ve/veya tek doz deksametazon tercih edilmektedir. Ameliyat sonrası bulantı ve kusma riski taşıyan hastalarda gastrointestinal cerrahi ile ilgili literatürden elde edilen veriler, hastanın öyküsüne, cerrahinin tipine ve anestezi tipine bağlı olarak farklı farmakolojik ajanların kullanılmasının yararlarını gös-

termektedir⁽²⁾. Ameliyat sırasında ve sonrasında multimodal müdahale gerekmektedir.

Hipotermiden Kaçınmak

Çok sayıda meta-analiz ve RKÇ, majör abdominal cerrahi sırasında hipotermiye önlenmesinin yara enfeksiyonlarının oluşumunu, kardiyak komplikasyonlar, kanama ve transfüzyon gereksinimlerini azalttığını ve iyileşme sürelerinde anlamlı düşüş sağladığını göstermektedir^(38, 39, 40, 41, 42). Bu nedenle perioperatif dönemde hastanın ısıtılması ve hipotermiden kaçınılması gereklidir.

Nazogastrik/Nazojejunal Dekompresyon

Genel olarak ERAS prensiplerine göre dekompresyon amaçlı tüpler rutin olarak kullanılmamalıdır. Bu durum gastrektomiler için de kısmen geçerlidir. Bu konudaki meta-analizler ve bir Cochrane çalışmasına göre rutin dekompresyonu olmayan hastalarda önemli ölçüde daha az pulmoner komplikasyon görülürken, daha erken gaz çıkışı, daha erken oral diyet başlangıç ve daha kısa hastanede kalış süresine olduğu sonucuna varılmıştır^(43, 44, 45). Ancak bu bilginin kanıt düzeyinin geliştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Mesane Sondası

Mesane sondası üriner enfeksiyon ve mobilizasyonu kısıtlaması gibi dezavantajları nedeniyle erken dönemde alınmalıdır. Ancak EDA sonucu idrar retansiyonu olasılığı artacağından, blokaj devam ettiği sürece son-
danın tutulması gerekebilmektedir. Dört günden uzun süren durumlarda suprapubik kateterizasyon transüretal kateterizasyondan daha avantajlıdır⁽²⁾.

Ameliyat Sonrası Erken Dönemde Diyet ve Beslenme Desteği

Mide kanserli hastalar malnütrisyon ve kaşeksi riski altındadır. Bu hem tümörlerinin yerleşiminden ve doğasından hem de hastaların büyük bir kısmında neoadjuvan kemoterapi uygulanmasından kaynaklanabilir. Bu hastalar için geleneksel olarak ameliyat sonrası günler boyunca ağızdan sıfır alım rejimi kullanılmıştır. Oysa gastrektomili hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde oral beslenmenin herhangi bir olumsuz etkisini gösterebilmiş bir çalışma bulunmamaktadır⁽²⁾. Bunun yanı sıra ameliyat sonrası özellikle ilk haftada toplam kalori ihtiyacının %60'ını karşılayamadığımız hastalarda enteral veya parenteral beslenme desteği önerilmektedir⁽⁴⁷⁾. Sonuç olarak malnütrisyonlu hastalarda operasyon öncesi ve sonrasında beslenme desteği sağlamak malnütrisyonu bulunmayan hastalarda ise özellikle ameliyat sonrası erken dönemde günlük kalori

ihtiyacın karşılanma düzeyine göre bireyselleştirilmiş beslenme desteği sağlanması gerekli ve güvenli bir yaklaşımdır⁽²⁾.

Ameliyat Sonrası Glisemik Kontrol

Majör gastrointestinal cerrahi sonrası morbidite ve mortalite, insülin direnci ve plazma glukoz seviyeleri ile ilişkilidir⁽⁴⁸⁾. Yoğun bakım ortamında hipergliseminin intravenöz insülin ile tedavisi, hipoglisemi için bir risk olmaya devam etse de sonuçları iyileştirmektedir. ERAS protokollerinin temel unsurları, postoperatif insülin direncini azaltmak üzerine kuruludur. Bu amaçla hizmet eden en belirgin protokol öğeleri şunlardır: ameliyat öncesi açlıktan ve bağırsak temizliğinden kaçınılması; oral karbonhidrat tedavisinin kullanılması, optimal sıvı dengesinin sağlanması ve sistemik opioidlerden kaçınılması bağırsak fonksiyonunun uyarılması; ve EDA kullanımıyla travma cevabının azaltılması. Buradan da anlaşılabileceği gibi ERAS uygulamaları ameliyat sırasındaki uygulama önerilerinin yanı sıra ameliyat öncesi ve sonrası hakkında iyilik halinin daha çabuk sağlanmasına yönelik tavsiyeler içermektedir.

Sıvı Dengesi

Aşırı tuz ve su yüklenmesi veya hipovolemi ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında komplikasyon oranlarını artırır⁽⁴⁹⁾. Ameliyat sırasında amaç sıfıra yakın sıvı dengesinin sağlanmasıdır. EDA kullanımı vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olabileceği için gereken doğru sıvı miktarın belirlenmesi karmaşıktır. Sıklıkla sıvı eksikliği olarak algılanır ve hastaya gereksiz sıvı yüklemesi yapılır. Gereksiz sıvı yüklenmesini önlemek için, epidural kaynaklı hipotansiyonun intraoperatif ve postoperatif yönetimi için splanknik vazokonstriksiyon riski akılda tutularak, vazopresörler önerilmektedir⁽⁵⁰⁾. Yüksek riskli hastalarda optimal doku perfüzyonunu sağlamak için deneyimli bir ekip tarafından yürütülen, bireyselleştirilmiş, hedefe yönelik sıvı tedavisine ihtiyaç duyulur. Dengeli kristaloidler, ilk sırada tercih edilmelidir.

Bağırsak Hareketinin Uyarılması

Ameliyat sonrası bağırsak hareketlerinin normale dönmesi, iyileşme hali için son derece önemli bir belirleyicidir. Bu amaçla kullanılması güçlü kanıtlarla önerilen bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Periooperatif dönemdeki sıvı yönetimi peristaltik hareketlerin geri dönmesinde önemli bir belirleyicidir⁽²⁾.

Erken Mobilizasyon

Ameliyat sonrası yatak istirahatı uzadıkça insülin direnci artar, kas kütlesinde azalma gelişir. Bunun yanında da pulmoner fonksiyonlarda bozukluk ve tromboemboli riski artar. EDA birçok açıdan önemli olduğu gibi erken mobilizasyonda da kilit rol oynamaktadır. Burada önemli olan hastanın ağrısının kesilip hareket edebileceği fiziksel şartların sağlanmasıdır. Protokol önerileri gereği hastanın ameliyat günü iki saat, takip eden günlerde ise taburcu olana kadar günde altı saat yatak dışında kalması sağlanmalıdır⁽²⁾.

Sonuçların Denetimi

Tüm çok merkezli çalışmalarda olduğu gibi, ERAS protokolü de verilerin paylaşılması ve tartışılması ile sonuca ulaşacaktır. Bu sayede protokolün geliştirilmesi ve hatta gerekiyorsa değiştirilmesi gereken noktaları tespit edilebilecektir. Bu bölümde temel referans olarak kullanılan mide kanseri tedavisine yönelik ERAS rehberi yayınlandıktan sonra bu uygulamaları konu alan çalışmalar yapılmaya başlanmış ve son derece başarılı, ümit veren sonuçlar alındığı görülmüştür^(51, 52).

Mide kanserine yönelik gastrektomilerden sonra iyileşmeyi hızlandırmak için sunulan kılavuzun tüm ERAS kılavuzlarında olduğu gibi ardından yapılacak uygulama ve araştırmalarla desteklenmeye, sonuçların ve kanıtların sayıca ve kalite anlamında artırılmaya ihtiyacı bulunmaktadır. Bu önerilerin hepsini bir arada uygulamak birtakım zorlukları beraberinde getirmektedir. Detaylardan anlaşıldığı gibi, ERAS uygulamaları tüm ekibin inancıyla neticesinde hastaya yansıtılabilecektir. Başka bir deyişle olay cerrah ile kısıtlı olmayıp, tüm hekim ve diğer sağlık personelinin konu hakkında eğitilmiş ve ikna edilmiş olması gerekmektedir. Ayrıca laparoskopik ameliyat örneğinde olduğu gibi faydası kabul edilmiş olsa da, bazı uygulamalar için anlamlı bir öğrenme süresine ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bunlar birleştirildiğinde, ERAS, bir uygulamalar bütünü gibi görünse de, aslında tedaviye yeni bir bakış açısı getiren bir bilinç ve felsefe değişikliğidir. Her ne kadar bilimsel yöntem kanıtlar doğrultusunda ilerlemeyi gerektirse de insan doğası alışkanlıklarına bağlı olma eğilimindedir. Bu sebeple yenilikleri yaygınlaştırmak için daha fazla çalışma ve kanıta ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH ve ark. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434 - 440.
- (2) Mortensw K, Nilsson M, Slim K ve ark. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy, ERAS Society recommendations. *BJS* 2014; 101: 1209-1229.
- (3) Tonnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg* 1999; 86: 869 - 874.
- (4) Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Nasell H et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008; 248: 739 - 745.
- (5) Mastracci TM, Carli F, Finley RJ, Muccio S, Warner DO. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 1094 - 1096.
- (6) Wilson RJ, Davies S, yates D ve ark 2010. Impaired functional capacity is associated with all cause mortality after major elective intraabdominal surgery. *BR J Anaesth* 105: 297-303.
- (7) Silver JK, Baima J (2013) Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 92: 715-727.
- (8) Nagalakshmi S, Pankaj K, Ramya R ve ark. ERAS protocol with prehabilitation versus conventional perioperative protocol in elective gastrectomy: A randomized controlled trial. *International Journal of Surgery* 2020; 81: 149-157.
- (9) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P ve ark. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-386.
- (10) Van Stijn MF, Korkic-Halilovic I, Bakker MS, van der Ploeg T, van Leeuwen PA, Houdijk AP. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 37 - 43.
- (11) Heys SD, Schofield AC, Wahle KW, Garcia-Caballero M. Nutrition and the surgical patient: triumphs and challenges. *Surgeon* 2005; 3: 139 - 144.
- (12) Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 556 - 569.
- (13) Svanfeldt M, Thorell A, Brismar K, Nygren J, Ljungqvist O. Effects of 3 days of 'postoperative' low caloric feeding with or without bed rest on insulin sensitivity in healthy subjects. *Clin Nutr* 2003; 22: 31 - 38.
- (14) Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 329 - 336.
- (15) Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellstrom PM, Hammarqvist F, Almström C et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anest Analg* 2001; 93: 1344 - 1350.
- (16) Helminen H, Viitanen H, Sajanti J. Effect of preoperative intravenous carbohydrate loading on preoperative discomfort in elective surgery patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 123 - 127.
- (17) Nelson RL, Glenney AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1)CD001181.
- (18) Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750 - 759.
- (19) Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369: 428 - 437.
- (20) Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455 - 2463.
- (21) Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after in-

- tra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1)CD004088.
- (22) Charlton S, Cyna AM, Middleton P, Griffiths JD. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12) CD007705.
- (23) Johns N, O'Neill S, Ventham NT, Barron F, Brady RR, Daniel T. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2012; 14: e635 - e642.
- (24) Petersen PL, Mathiesen O, Torup H, Dahl JB. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 529 - 535.
- (25) Siddiqui MR, Sajid MS, Uncles DR, Cheek L, Baig MK. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transversus abdominis plane block. *J Clin Anesth* 2011; 23: 7 - 14. Revie EJ, McKeown DW, Wilson JA, Garden OJ.
- (26) Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer* 2011; 14: 97 - 100.
- (27) Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang J. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105: 297 - 303.
- (28) Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1781 - 1789.
- (29) Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 958 - 964.
- (30) Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg* 2012; 255: 446 - 456.
- (31) Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach? *Surg Oncol* 2009; 18: 322 - 333.
- (32) Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, Lin HS, Cai L. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. *Ann Surg* 2012; 256: 39 - 52.
- (33) Kumar M, Yang SB, Jaiswal VK, Shah JN, Shreshtha M, Gongal R. Is prophylactic placement of drains necessary after subtotal gastrectomy? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3738 - 3741.
- (34) Kim J, Lee J, Hyung WJ, Cheong JH, Chen J, Choi SH et al. Gastric cancer surgery without drains: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 727 - 732.
- (35) Alvarez Usler R, Molina H, Torres O, Cancino A. Total gastrectomy with or without abdominal drains. A prospective randomized trial. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 562 - 569.
- (36) Liu HP, Zhang YC, Zhang YL, Yin LN, Wang J. Drain versus no-drain after gastrectomy for patients with advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2011; 28: 178 - 189.
- (37) Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8)CD008788.
- (38) Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J* 2006; 83: 1090 - 1113.
- (39) Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277: 1127 - 1134.
- (40) Nesher N, Zisman E, Wolf T, Sharony R, Bolotin G, David M et al. Strict thermoregulation attenuates myocardial injury during coronary artery bypass graft surgery as reflected by reduced levels of cardiac-specific troponin I. *Anesth Analg* 2003; 96: 328 - 335.
- (41) Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108: 71 - 77.
- (42) Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI et al. Mild intraoperative hy-

- pothemia prolongs postanesthetic recovery. Anesthesiology* 1997; 87: 1318 - 1323.
- (43) Chen K, Mou YP, Xu XW, Xie K, Zhou W. [Necessity of routine nasogastric decompression after gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis.] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012; 92: 1841 - 1844.
- (44) Yang Z, Zheng Q, Wang Z. Meta-analysis of the need for nasogastric or nasojejunal decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 809 - 816.
- (45) Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3) CD004929.
- (46) McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD. A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 1038 - 1044.
- (47) Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2128 - 2134.
- (48) Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 68 - 80.
- (49) Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 488 - 498.
- (50) Low J, Johnston N, Morris C. Epidural analgesia: first do no harm. *Anaesthesia* 2008; 63: 1- 3.
- (51) Jeong O, Jang A, Jung MR. The benefits of enhanced recovery after surgery for gastric cancer: A large before and after propensity score matching study. *Clinical Nutrition* 2021; 40: 2162-2168.
- (52) Desidero J, Trastulli S, Vito A. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer (ERAS-GC): optimizing patient outcome. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 11.



MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ

Dr. Burcu Çakar

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi

Özet:

Gastrik kanser, kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Erken evrede dahi lokal ve sistemik rekürrens açısından yüksek risk mevcuttur. Nüks gelişen hastaların %67'sinde lokal rejyonel rekürrens, %26'sın da uzak metastazlar izlenebilmektedir. Agresif tümör biyolojisi nedeniyle cerrahiye eklenen kemoterapi, radyoterapi seçeneklerinin ve multimodal tedavilerin daha iyi sağkalım sağlaması hedeflenmiştir. Bu derlemede perioperatif kemoterapi ve kemoradyoterapi stratejileri mevcut çalışmalar üzerinden değerlendirilecektir.

Abstract:

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related death. Even in early stages, there is a high risk of local and systemic recurrence. Local regional recurrences was observed in 67% of patients and distant metastases was occurred in 26% frequency in patients with disease recurrence. Due to aggressive tumor biology, chemotherapy and radiotherapy options added to surgery and multimodal treatments are aimed to provide better survival. In this review, perioperative chemotherapy and chemoradiotherapy strategies will be evaluated based on current studies.

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından bildirildiği üzere, her yıl yaklaşık 1.000.000 kişi gastrik kansere yakalanmaktadır ve kötü prognozu nedeniyle her yıl 760.000'den fazla kişi bu hastalıktan ölmektedir⁽¹⁾. Gastrik kanserlerin %20'sini oluşturan evre 2 kanserlerde bile 5 yıllık sağkalım %70 düzeyindedir.

Erken evrede dahi lokal ve sistemik rekürrens açısından yüksek risk mevcuttur. Nüks gelişen hastaların %67'sinde lokal rejyonel rekürrens, %26'ında uzak metastazlar izlenebilmektedir. Cerrahide D2 diseksiyonun ideal bir yaklaşım olduğu konusu nettir fakat sistemik tedavi konusunda net bir konsensüs mevcut değildir. Agresif tümör biyolojisi nedeniyle cerrahiye eklenen kemoterapi ile radyoterapi seçeneklerinin ve multimodal tedavilerin daha iyi sağkalım sağlaması hedeflenmiştir⁽²⁾.

Cerrahi tedavinin etkin olması, başarılı R0 rezeksiyon ile nüks olasılığının azalması neoadjuvan tedavi stratejilerini gündeme getirmiştir.

Neoadjuvan tedavi, R0 cerrahi olasılığını artırıp patolojik komplet yanıt (pCR) sağlanmasında rol oynayabilmektedir. Genellikle tedavi kararı verilirken heterojen çalışmalar nedeniyle herhangi bir spesifik alt grubun neoadjuvan tedaviden daha fazla fayda göreceğini şu noktada söylemek net mümkün olmamakla birlikte, temel yaklaşım genellikle perioperatif bir tedavi uygulamak ise şu an kemoradyoterapi (KRT) veya preoperatif ve postoperatif kemoterapi (KT) şeklinde olmaktadır.

Hastalarda neoadjuvan tedavi planlanıyorsa öncesinde klinik lenf nod negatif hastalarda endoskopik ultrason ve uzak metastaz taraması için radyolojik tetkikler dışında laparoskopi ile periton tutulumun ekarte edilmesi optimal yaklaşımdır.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) yönergeleri klinik evresi $\geq$ T2N0 rezektabl mide kanseri için neoadjuvan yaklaşımda kemoterapi veya kemoradyoterapiyi; European Society for Medical Oncology (ESMO) ise klinik evresi $>$ T2N0 olan rezektabl hastalarda cisplatin ve 5-Fluorourasil(5FU) kombinasyonu ile neoadjuvan kemoterapiyi önermektedir^(3, 4). Ulusal tarama nedeniyle Kore ve Japonya gibi Asya ülkelerinde genellikle daha erken bir aşamada mide kanseri tespit edilir, D2 diseksiyona aday olan hastalarda tedaviye genellikle önce cerrahi ardından adjuvan kemoterapi şeklinde devam edilir⁽⁵⁾.

1) Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT):

1990'lerden itibaren NAKT ile ilişkili çalışmalar başlamış ve 2006'da en geniş hasta grubu ile MAGIC çalışması cerrahiye NAKT eklenmesinin etkinliğini ortaya koymuştur⁽⁶⁾. Beş yüz üç hastada (%74 gastrik, %11 distal özofagus ve %15 özofagogastrik (ÖFG) bileşke) preoperatif 3 kür ve cerrahi sonrası postoperatif 3 kür ECF (epirubisin 50 mg/m2, cisplatin 60 mg/m2, 5FU 200 mg/m2 /gün sürekli infüzyon) KT'sinin sadece cerrahiye göre daha iyi küratif rezeksiyon şansı sağladığı (%79 vs %70), daha fazla T1/T2 ve N0/N1 tümör ile sonuçlandığı (sırasıyla %52 vs %33; %84 vs %71) görülmüştür. Hastaların %42'sinde cerrahi ve postop KT tamamlanabilmesine karşılık genel sağkalım cerrahi ve KT kombinasyonu ile daha iyi saptanmıştır (hazard ratio [HR] for death 0.75, 95% CI 0.60-0.93; 5 yıllık sağkalım %36 vs %23).

EORTC 2010 çalışmasında evre 2-3 mide Ca'lı hastalarda 3 kür ECF sonrası cerrahinin sadece cerrahi ile karşılaştırılmasında 3 kür kemoterapinin tedaviye eklenmesinde klinik anlamı olan fakat istatistiksel anlama ulaşmayan genel sağkalım (OS) faydası görülmüştür (mOS 64 vs 53 AY, p: 0.46). İstatistiksel anlama ulaşmaması çalışmanın yavaş hasta alımı nedeniyle hedef hastaya ulaşamaması ile ilişkili olabilir. Çalışma, planlanan hasta sayısına ulaşamadığı için erken kapanmıştır⁽⁷⁾. Bunun dışında EORTC 2010 çalışmasında hastaların %92'si ve MAGIC çalışmasında hastaların %42'si D2 diseksiyonlu hastaları oluşturmaktadır. Bu nedenle optimum cerrahi açısından MAGIC hasta kohortu daha dezavantajlı görünmektedir.

Fransız FFCD9703 çalışmasında 224 hasta preoperatif grup (cisplatin 100 mg/m2 1. Gün, 5FU (800 mg/m2 1-5. günler, 28 günde bir) ve kontrol grubuna (tek başına cerrahi) randomize edilmiş, istatistiksel olarak daha iyi R0 rezeksiyon oranları (%84'e karşı %73, P = 0.04), daha iyi OS değerlerine preoperatif KT ile ulaşılmıştır (%38'e karşı %24, P = 0.02)⁽⁸⁾.

Bu üç büyük çalışmanın ortak meta-analizinde NAKT'nin R0 rezeksiyonları arttırdığı ve progresyonsuz sağkalım (PFS)'yi uzattığı, istatistiksel anlamlı olmasa da genel sağkalımda bir iyileşme yarattığı gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Bu çalışmalardaki önemli kısıtlılıklardan biri NAKT olmadan cerrahiye giden hastalarda şu an için standart tedavi olan adjuvan KT'nin kullanılmaması, bu nedenle de kemoterapinin adjuvan - neoadjuvan etkinliğini karşılaştırmanın mümkün olmamasıdır.

2016'da FLOT4-AIO faz II/III çalışması pre ve postop dönemde 300 hastada (%44 gastrik kanser, %56 GEB tümörlü) preoperatif ECF/ECX ve FLOT (dose-taksel 50 mg/m2, oksaliplatin 85 mg/m2, LV 200 mg/m2 ve 5-FU 24 saatlik infüzyon olarak 2600 mg/m2, 1. gün, 14 günde bir) rejiminin etkinliğini karşılaştırmıştır. Kullanılan ECF rejimi MAGIC ile benzerdir, ECX protokolünde ise 5-FU infüzyon yerine kapesitabin 1250 mg/m2 /gün oral kullanılmıştır. Çalışmada FLOT ile ECF/ECX'den daha iyi pCR yanıtları elde edildiği görülmüştür (%16 vs. %8). Bu çalışmada MAGIC ve FFCD9703 çalışmasından farklı olarak tüm hastalarda D2 diseksiyon hedeflenmiştir. FLOT ile ECF/ECX den daha yüksek oranda grade 3/4 nötropeni izlenmiş (%52 vs %38), buna karşın bulantı- kusma ve halsizlik açısından ECF/ECX e göre yan etkilerin düşük olduğu saptanmıştır⁽¹⁰⁾.

Çalışmanın faz III ayağında 716 rezektabl gastrik (%44) ve GEJ (%56) tümörlü hasta çalışmaya dahil edilmiş, 43 aylık takipte medyan genel sağkalımın (50 vs 35 ay, HR 0.77, 95% CI 0.63-0.94, p: 0.012) ve PFS'nin (30 ay vs. 18 ay, p:0.003) FLOT rejiminde daha üstün olduğu gösterilmiştir. Tüm alt gruplarda T, N durumu ve histolojik alt tipten bağımsız faydası ortaya konmuştur. Perioperatif komplikasyonlar benzer olmakla birlikte (% 51 ECF/ECX ve %50 FLOT) bulantı (%16 vs 7), kusma (%8 vs 2) ve tromboembolik olaylar (%6 vs 3) ECF/ECX ile daha sık; grade 3-4 diyare (%10 vs 4), nötropeni (%51 vs 39), enfeksiyon (%18 vs 9) ve sensoriyal nöropati (%7 vs. 2) ise FLOT rejimi ile daha sık izlenmiştir⁽¹¹⁾.

Rezektabl mide kanserli hastalarda adjuvan KT'ye karşı NAKT'nin karşılaştırıldığı çok data mevcut olmakla birlikte 2021'de Kore'den yeni bir çalışma yayınlanmıştır. PRODIGY çalışmasında klinik evre IIa ile IIc rezektabl gastrik (%94) veya EGJ (%6) adenokarsinomu olan 484 Koreli hasta iki kola randomize edilmiş: Kohort A'da neoadjuvan dosetaksel artı oksaliplatin ve S-1 (Docetaxel 50mg/m2, Oxaliplatin 100mg/m2 ve S-1 40mg/m2/bd D1-14 q3wk), ardından D2 len-

fadenektomili gastrektomi ve 48 haftalık adjuvan S-1 veya Kohort B'de ise gastrektomi/D2 lenfadenektomi ve ardından 48 haftalık S-1 koluna randomize edilmiş. Hastaların %70'i T4 tümöre sahip ve %76' sı da başlangıçta nod pozitif hastalardan oluşmaktadır. Neoadjuvan tedavi alan grubun patolojik olarak nod-negatif olma olasılığı daha yüksek (% 55 vs % 22) ve pT4 tümörleri olma olasılığı daha düşük (%19 vs %40) ve R0 rezeksiyon oranları daha iyi (%95 vs %84, $P < 0.0001$) saptanmıştır. Buna karşın, üç yıllık PFS' de ılımlı bir yarar (%66'ya karşı %60, HR 0,70, %95 GA 0,52-0,95) izlenmiş ve genel sağkalımda henüz medyan değerlere ulaşamamış, ama ilk sonuçlarda fark izlenmemiştir⁽¹²⁾.

Bir diğer preoperatif kemoterapiyi adjuvan kemoterapi ile karşılaştıran RESOLVE çalışması Çin'de toplam 1022 T4a N+ T4b NX hastada D2 cerrahi sonrası adjuvan CAPOX ve SOX rejimlerini; preoperatif SOX ve postoperatif SOX ve S-1 idamesi ile karşılaştırmıştır. Hastaların %94'ini gastrik kanser oluşturmaktadır. 3 yıllık hastalıksız sağkalım adjuvant-CAPOX grubunda %51,1 (%95 CI 43,5-56,3), adjuvan-SOX grubunda %56,5 (51,0-61,7) ve perioperatif-SOX grubunda %59,4 (53,8-64,6) saptanmıştır. Perioperatif SOX' in adjuvan XELOX a göre hastalıksız sağkalımda (DFS) %8 lik bir iyileşme sağladığı (3 yıllık DFS %54,7 vs %62, HR: 0,79) gösterilmiştir. Adjuvan SOX ve CAPOX rejimlerinin noninferior olduğu görülmüştür⁽¹³⁾.

Çeşitli preoperatif kemoterapi rejimlerini tek başına cerrahi ile karşılaştıran 2014 de yapılan bir meta-analizde, neoadjuvan kemoterapinin hem genel sağkalım (olasılık oranı [OR] 1,32, %95 GA 1,07-1,64) hem de progresyonsuz sağkalım (OR 1,85, %95 GA 1,39-2,46) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fayda ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁴⁾.

Ayrıca neoadjuvan kemoterapi, önemli ölçüde daha yüksek mikroskobik olarak tam (R0) tümör rezeksiyon oranı (OR 1,38, %95 GA 1,08-1,78) ile ilişkilendirilmiş ve operatif komplikasyon, perioperatif mortalite veya derece 3 veya 4 yan etki oranlarını önemli ölçüde kötüleştirmedeği görülmüştür.

Klinik çalışmalar gözden geçirildiğinde perioperatif KT planlanan hastalarda genellikle 2-4 kür KT sonrası cerrahi uygulanması ve neoadjuvan tedavide 2 veya 3' lü platin- 5-FU içeren rejimlerin kullanımı şu an için standart görünmektedir. Bu hastalarda postop. dönemde adjuvan tedavinin tamamlanması gereklidir. Özellikle postop. patolojide rezidüel hastalığı mevcut olanlarda daha belirgin olmak üzere tedavinin tamamlanmasının sağkalım açısından faydası mevcuttur. Halen Asya ül-

keleri dışında S1 kullanımı mevcut olmadığından Avrupa ve Amerika kılavuzlarının da bir parçası değildir.

2) Neoadjuvan Kemoradyoterapi:

Preoperatif kemoradyoterapi daha çok özofagus, ÖFG bileşke ve gastrik kardial kanserlerinde kullanılmaktadır. Potansiyel rezektabl nonkardial gastrik adenokanserlerde standart bir yaklaşım değildir. POET çalışması sadece ÖFG bileşke tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapiyi NAKT ile karşılaştırmış. Bir grup hasta haftalık 5-florourasil (2000 mg/m², 24 saatlik infüzyon)/folinik asit (500 mg/m², 2 saatlik infüzyon) ve iki haftada bir sisplatin (50 mg/m², 1 saatlik infüzyon) 14 hafta kemoterapi koluna diğer kol ise aynı indüksiyon kemoterapisi sonrası üç haftalık kemoradyoterapi toplam 30 Gy ve sisplatin (50 mg/m², 1 saatlik infüzyon, 2. ve 8. günler) ve etoposid (80 mg/m², 1 saat infüzyon, 3-5 gün) tedavisine randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası OS olan çalışmada KRT lehine bir OS faydası görülse de istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Lokal PFS açısından KRT, KT' den üstün bulunmuştur (5 yılda lokal PFS %20 vs. %12, hazard ratio [HR] 0,37; 0,16-0,85, $p = 0,01$). Cerrahide N0 hastalığa ulaşma oranları KRT kolunda KT' ye göre belirgin yüksek saptanmıştır (%64,4 vs %36,7, $p: 0,01$)⁽¹⁵⁾.

NEO-AEGIS çalışmasında, 377 cT2-3 N0-3 M0 özofagus ve ÖFG bileşke tümörlü hastada neoadjuvan haftalık paklitaksel ve carboplatin (CROSS rejimi) ile 41,4 Gy RT' yi perioperatif KT (MAGIC çalışmasındaki ECF, EOX ve ECX veya FLOT) rejimi ile karşılaştırmış; kemoradyoterapinin daha yüksek R0 rezeksiyon (%70 vs %78), daha yüksek pCR ve patolojik nod negatif hastalık (sırasıyla %16 vs. %5, %60 vs %45) sağladığı gösterilmiş fakat bu sonuçlar 3 yıllık sağkalım için herhangi bir avantaj sağlamamıştır (%56 vs %57)⁽¹⁶⁾.

MD Anderson Kanser Merkezinde yürütülen bir dizi çalışmalar, preoperatif senkron neoadjuvan kemoradyoterapinin sadece R0 rezeksiyonu iyileştirmekle kalmadığını, aynı zamanda primer tümör evresini azaltarak uzak metastaz ve rekürrens oranlarını azalttığını ve TOPGEAR çalışmasında da gösterildiği gibi toksisite açısından güvenilir olduğunu ortaya koymuştur^(17, 18, 19).

3) Neoadjuvan Hedefe Yönelik Tedaviler

İlerlemiş mide adenokarsinoması olan hastalarda, sitotoksik kemoterapiye trastuzumabın eklenmesi, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) aşırı eksprese eden tümörleri olan hastalarda sağkalımı artırır. Perioperatif ortamda trastuzumabın sitotoksik kemoterapi ile kombinasyonlarının yararına dair ortaya

çıkan veriler vardır, ancak şu anki veriler henüz araştırma düzeyindedir.

PETRARCA çalışmasında 81 hastada neoadjuvan FLOT'a trastuzumab ve pertuzumab eklenmesinin etkinliği değerlendirildi. HER2 hedefli tedavinin eklenmesi tam patolojik (pCR) oranını önemli ölçüde (% 35'e % 12) ve nod negatif rezeksiyon oranını arttırdığı (%68'e %39), fakat daha yüksek toksisite ile ilişkili olduğu görülmüştür (gr 3-4 diyare, %41 vs. %5; lökopeni %23 vs %13).

R0 rezeksiyon, cerrahi morbidite ve cerrahi mortalite oranları her iki grupta da benzer saptanmış. Bu ilk değerlendirmenin ardından, bu çalışmanın III. aşamasına geçilmesine karar verilmiştir⁽²⁰⁾.

RTOG 1010 çalışması, HER2 pozitif özofagus adenokarsinomu ve EGB tümörü olan olan 203 hastada trastuzumab içeren ve içermeyen üç modalite tedavisini (neoadjuvan RT artı haftalık paklitaksel ve karboplatin) karşılaştırmış. Kemoradyoterapiye trastuzumab eklenmesinin faydası ortaya konamamıştır⁽²¹⁾.

HER-FLOT çalışması faz II, cT2-4, N 0/+, her-2 (+) hastalarda neoadjuvan 4 kür FLOT rejimine trastuzumab eklenmesi, cerrahi sonrası 4 kürün tamamlanması ile de idame 9 kür trastuzumab tedavisinin etkinliğini değerlendirmiş. R0 rezeksiyon oranı %93, pCR %21, komplet yanıtı yakın yanıt %24 saptanmıştır. Henüz matür datası sonuçlanmamıştır⁽²²⁾.

FazIII EORTC-Innovation çalışması, cisplatin- fluorourasil bazlı tedaviye trastuzumab ±pertuzumab eklenmesinin etkinliğini değerlendirmektedir, halen hasta alımı devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer J Clin (2021) 71(3): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- (2) Zheng Xiaohao, Wu Yunzi, Zheng Li, Xue Liyan, Jiang Zhichao, Wang Chenfeng, Xie Yibin. *Disease-Specific Survival of AJCC 8th Stage II Gastric Cancer Patients After D2 Gastrectomy*. Frontiers in Oncology VOL 11, 2021. DOI=10.3389/fonc.2021.671474.
- (3) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- (4) K. Muro, E. Van Cutsem, Y. Narita, G. Pentheroudakis, E. Baba, J. Li, M.-H. Ryu, W. I. Wan

Neoadjuvan tedavi olarak kemoterapiye eklenen immünoterapilerin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda halen devam etmektedir. Farklı çalışmaların alt grup analizlerinde mikrosatellit instabilite içeren tümörlerde perioperatif KT' nin daha düşük yanıtla ilişkili olabileceğini belirten sonuçların da gösterilmesi nedeniyle bu grup hastada kemoterapiye immünoterapi eklenmesinin ve tek başına immünoterapi tedavi stratejilerinin etkinliği de değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; neoadjuvan KT ve KRT'nin tek başına cerrahiye göre R0 rezeksiyon ve tümör downstaging ile sağkalım açısından bir avantaj sağlayabildiği açıktır. KT ve KRT'nin birbiriyle kıyaslandığı ve halen yürüten çalışmalar sonuçlandığında iki farklı stratejinin birbirlerine bir üstünlüğü olup olmadığını değerlendirmek ve hedef tedavilerin eklenmesinin ek katkıları daha net ortaya konacaktır. Klinik T4 hastalarda perioperatif KT, adjuvan KT den üstündür. T4 den daha düşük tümörlerde ise perioperatif KT' nin adjuvan KT ye de net üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Her iki strateji içinde şu anki bilgilerimizle hasta özelinde değerlendirmek doğru olacaktır. Örneğin PRODIGY çalışmasında tedaviye cerrahi ile başlayan hastaların %10 da, RESOLVE çalışmasında %27'sinde hastalar adjuvan KT alamamış; tam tersi perioperatif KT ile başlayan MAGIC ve FLOT4 çalışma hastalarının %6 ve %3'ünde cerrahi rezeksiyon uygulanamamıştır. Her ne kadar birden fazla tedavi modalitesi planlansa da hastaların sadece bir kısmı tüm tedavi planını tamamlayabilmektedir.

- Zamaniah, W.-P. Yong, K.-H. Yeh, K. Kato, Z. Lu, B. C. Cho, I. M. Nor, M. Ng L.-T. Chen, T. E. Nakajima, K. Shitara, H. Kawakami, T. Tsushima, T. Yoshino, F. Lordick, E. Martinelli, E. C. Smyth, D. Arnold, H. Minami, J. Tabernero & J.-Y. Douillard. *Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS*. Annals of Oncology 30: 19-33, 2019 doi: 10.1093/annonc/mdy502.
- (5) Zhu Z, Gong YB, Xu HM. *Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges*. Chronic Dis Transl Med. 2020 Apr 23; 6 (3): 147-157. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.03.004. eCollection 2020 Sep.

- (6) diDavid Cunningham, William H Allum, Sally P Stenning, Jeremy N Thompson, Cornelis J H Van de Velde, Marianne Nicolson, J Howard Scarffe, Fiona J Lofts, Stephen J Falk, Timothy J Iveson, David B Smith, Ruth E Langley, Monica Verma, Simon Weeden, Yu Jo Chua, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 Jul 6; 355(1): 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- (7) Christoph Schuhmacher, Stephan Gretschel, Florian Lordick, Peter Reichardt, Werner Hohenberger, Claus F Eisenberger, Cornelia Haag, Murielle E Mauer, Baktiar Hasan, John Welch, Katja Ott, Arnulf Hoelscher, Paul M Schneider, Wolf Bechstein, Hans Wilke, Manfred P Lutz, Bernard Nordlinger, Eric Van Cutsem, Jörg R Siewert, Peter M Schlag. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954 *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10; 28 (35): 5210-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114. Epub 2010 Nov 8.
- (8) Marc Ychou, Valérie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouché, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Genève, Philippe Lasser, Philippe Rougier. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 May 1; 29 (13): 1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- (9) Christoph Schuhmacher, Daniel Reim, Alexander Novotny. Neoadjuvant treatment for gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2013 Jun; 13 (2): 73-8. doi: 10.5230/jgc.2013.13.2.73. Epub 2013 Jun 25.
- (10) Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Meiler J, Homann N, Lorenzen S, Schmalenberg H, Probst S, Koenigsmann M, Egger M, Prasnika N, Caca K, Trojan J, Martens UM, Block A, Fischbach W, Mahlberg R, Clemens M, Illerhaus G, Zirlik K, Behringer DM, Schmiegel W, Pohl M, Heike M, Ronellenfitsch U, Schuler M, Bechstein WO, Königsrainer A, Gaiser T, Schirmacher P, Hozaeel W, Reichart A, Goetze TO, Sievert M, Jäger E, Mönig S, Tannapfel A Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec; 17 (12): 1697-1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9. Epub 2016 Oct 22.PMID: 27776843.
- (11) Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnika N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Lühr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11; 393(10184): 1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 32557-1. Epub 2019 Apr 11.PMID: 30982686.
- (12) Kang YK, Yook JH, Park YK, Lee JS, Kim YW, Kim JY, Ryu MH, Rha SY, Chung IJ, Kim IH, Oh SC, Park YS, Son T, Jung MR, Heo MH, Kim HK, Park C, Yoo CH, Choi JH, Zang DY, Jang YJ, Sul JY, Kim JG, Kim BS, Beom SH, Cho SH, Ryu SW, Kook MC, Ryoo BY, Kim HK, Yoo MW, Lee NS, Lee SH, Kim G, Lee Y, Lee JH, Noh SH. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 10; 39 (26): 2903-2913. doi: 10.1200/JCO.20.02914. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34133211.
- (13) Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, Yu J, Bu Z, Chen L, Du Y, Wang X, Wu A, Li G, Su X, Xiao G, Cui M, Wu D, Chen L, Wu X, Zhou

- Y, Zhang L, Dang C, He Y, Zhang Z, Sun Y, Li Y, Chen H, Bai Y, Qi C, Yu P, Zhu G, Suo J, Jia B, Li L, Huang C, Li F, Ye Y, Xu H, Wang X, Yuan Y, E JY, Ying X, Yao C, Shen L, Ji J; RESOLVE study group. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 Aug; 22(8): 1081-1092. doi: 10.1016/S1470-2045 (21)00297-7. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252374.
- (14) Bing-Hong Xiong, Yong Cheng, Li Ma, Cai-Quan Zhang. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest.* 2014 Jul; 32 (6): 272-84. doi: 10.3109/07357907.2014.911877. Epub 2014 May 6.
- (15) Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sander mann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017 Aug; 81: 183-190. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.027. PMID: 28628843.
- (16) Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al Neo-AE-GIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452) *J Clin Oncol.* 2021; 39S: ASCO #4004.
- (17) Ajani JA, Walsh G, Komaki R, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer.* 2004; 100: 2347e2354. <https://doi.org/10.1002/cncr.20284>.
- (18) JA Ajani, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3953e3958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4840>.
- (19) Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, Zalcb erg J, Boussioutas A, Findlay M, O'Connell RL, Verghis J, Willis D, Kron T, Crain M, Murray WK, Lordick F, Swallow C, Darling G, Simes J, Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug; 24 (8): 2252-2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28337660.
- (20) Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol.* 2020; 38S: ASCO #4502.
- (21) Safran HP, Winter K, Ilson DH, Wigle D, Di-Petrillo T, Haddock MG, Hong TS, Leichman LP, Rajdev L, Resnick M, Kachnic LA, Seaward S, Mamon H, Diaz Pardo DA, Anderson CM, Shen X, Sharma AK, Katz AW, Salo J, Leonard KL, Moughan J, Crane CH. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/ RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb; 23 (2): 259-269. doi: 10.1016/S1470-2045 (21) 00718-X. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35038433.
- (22) Ralf Hofheinz, Susanna Hegewisch-Becker, Peter C. Thuss-Patience, Volker Kunzmann, Martin Fuchs, Ullrich Graeven, Nils Homann, Volker Heinemann, Michael Pohl, Andrea Tannapfel, and Salah-Eddin Al-Batran. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32: 15_suppl, 4073-4073.



MİDE KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİLER VE GÜNCEL ALGORİTMALAR

Dr. Süleyman Alıcı

Özel Acıbadem Altunizade Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Özet:

Mide kanserinin sıklığı 1930'lerden beri giderek azalmaktadır. Fakat yine de global olarak en sık kanser ölümleri arasında yer almaktadır. Yüksek ölümleri oranları hastaların ilk tanı anında ileri evrede yakalandıklarını göstermektedir. Batı toplumunda popülasyon bazlı serilerde 5 yıllık sağ kalım oranları evre I hastalık için %70-75'iken, evre IIB ve üzerinde bu oran %35 veya daha aşağılara kadar düşmektedir. Yalnız cerrahi ile elde edilen sonuçları daha ileriye götürme çabaları, neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur. Bu tedavilerin sağ kalım üzerine olumlu etkileri zaman içinde daha net görünür hale gelmiştir. Ancak buna rağmen en iyi tedavi yaklaşımlarının ne olabileceği konusunda da halen bir konsensüs yoktur.

Abstract:

The incidence of gastric cancer has been decreasing since the 1930s. However, it is still among the most common causes of cancer death globally. High mortality rates indicate that patients are diagnosed at an advanced stage at the time of first diagnosis. While 5-year survival rates in population-based series in Western society are 70-75% for stage I disease, this rate drops to 35% or less in stage IIB and higher stages. Efforts to further the results obtained with surgery alone have led to the search for neoadjuvant and adjuvant treatments. The positive effects of these treatments on survival have become clearer over time. However, there is still no consensus on the best treatment approaches.

Giriş

Neoadjuvan tedavi almadan potansiyel küratif rezeksiyona giden Evre IB (T1N1) ve T3-4 N0 tüm hastalara adjuvan tedavi önerilir. Adjuvan tedavide kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi veya yalnız kemoterapi halen bir opsiyon olarak yer almaktadır. Uygun D2 lenf nodu diseksiyonuna (D1; perigastrik lenf nodu diseksiyonu, D2; sol gastrik arter, hepatik arter, çölyak arter, splenik hilus ve splenik arter lenf nodları ile birlikte toplam 16 veya üzeri lenf nodu diseksiyonu), gitmeyen hastalar için yalnız kemoterapiden ziyade kemoradyoterapi ilaven kemoterapi tedavisi daha uygun bir seçenek gibi sunulmaktadır. Uygun D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan, lenf nodu pozitif veya negatif olan

tüm hastalarda yalnızca adjuvan kemoterapi yeterli bulunmaktadır. Yine uygun D2 diseksiyona sahip lenf nodu negatif hastalar içinde yalnızca adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Ancak lenf nodu pozitif hastalarda uygun D2 diseksiyona rağmen kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi de bugün için geçerliliğini koruyan bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır.

Adjuvan Kemoterapi

Otuzdan daha fazla faz III çalışmada adjuvan sistemik kemoterapi ile yalnızca cerrahi olmuş mide kanserli hastalar karşılaştırılmıştır. Genel sağ kalımın primer sonlanım noktası olarak alındığı pek çok çalışmada sonuçlar negatif bulunmuştur. Bazı çalışmalarda da hasta

sayıları genel sağ kalım farkını ortaya koyacak yeterli-likte olmamıştır. Bazılarında da cerrahi teknikler yeter-siz olmuş veya planlanan kemoterapi şemaları gerekli zaman ve sıklıkta veya uygun sayıda verilememiştir.

Meta Analizler

Perioperatif veya adjuvan kemoterapinin anlamlı sağ kalım faydasını gösteren faz III çalışmalar birkaç me-ta-analizde sunulmuştur⁽¹⁻³⁾. Bu çalışmalarda batı kay-naklı sınırlı sayıda çalışma vardı. Uzak doğu kaynaklı çalışmalarda batı kaynaklı çalışmalara göre prognoz bir dereceye kadar daha iyi görünüyordu. Yalnız cerrahi ile adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran bir meta-analizde (batı ve uzak doğu çalışmalarını kapsayan) 34 faz III çalışma değerlendirilmiştir⁽²⁾. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda ölüm riski %15 azalmıştı. Bu çalışmalarda tüm hastalar yüksek riske sahipti.

Tedavi Protokol Seçimi

Optimal rejim saptanmış değildir. CAPOX; CLAS-SIC çalışması⁽⁴⁾ ve FOLFOX⁽⁵⁾ kemoterapi protokolleri kabul edilebilir seçilmiş tedavi şemalarıdır. Uzak doğu çalışmalarında adjuvan kemoterapi rejimi olarak, yal-nız S-1 veya S-1 ile birlikte dosetaksel kombinasyonu tercih edilmiştir.

CAPOX/FOLFOX

CLASSIC çalışmasında adjuvan CAPOX tedavis-i-nin faydası gösterilmiştir. Bu çalışmada Evre II, IIIA veya IIIB mide kanserli postoperatif D2 lenf nodu di-seksiyonu uygulanmış 1035 hasta yalnız cerrahi veya 6 ay adjuvan kemoterapi (CAPOX; kapesitabin 1000 mg/ m2 günde 2 kez 1-14 gün, q21 ve oksaliptatin 130 mg/ m2 1. gün, q21) yönünden değerlendirilmiştir⁽⁴⁾. Altı aylık adjuvan kemoterapiyi hastaların %67'si tamam-ladığı ve bu çalışmaya bazı uzak doğu ülkelerinden de hastalar alınmış olduğu görülmüştür. Nötropeni, bulan-tı-kusma, trombositopeni ve iştahsızlık en sık görülen yan etkilerdi. Hastaların %90'ında doz modifikasyonu yapılmıştı. Medyan takip 34 ay idi. Üç yıllık hastalıksız sağ kalım (HSK) kemoterapi kolunda %74 ve cerrahi kolunda %59 idi. Genel sağ kalımda (GSK) sınırdı ist-atistiki anlamlılık vardı (%83-%78). Beş yıllık takip sonuçlarında GSK'da istatistiki anlamlılık ortaya çık-mıştı (%78-%69). FOLFOX diğer bir alternatif tedavi şemasıydı. Randomize bir çalışmada FU/leucovorin, oksaliptatin -FU/leucovorin ile adjuvan tedavi olarak karşılaştırıldı⁽⁵⁾. GSK ve HSK oksaliptatinli tedavinin lehine bulundu. Toksisite yönünden iki grup arasında fark yoktu.

Dosetaksel ile Birlikte S-1 veya Yalnız S-1

S-1 Monoterapi

ACTS-GC (Japon adjuvan kemoterapi çalışması) çalışmasında küratif rezeksiyona giden D2 lenf nodu diseksiyonlu evre II-III mide kanserli 1059 hastada, adjuvan S-1 (80-120 mg /gün, 4 hafta, sonra 2 hafta ara ile 1 yıl) yalnız cerrahiye göre faydalı bulundu⁽⁶⁾. Beş yıllık GSK S-1 kolunda anlamlı olarak daha iyi idi (%72-61). Buna karşılık intergrup 0116 ve MAGIC çalışmalarında 5 yıllık GSK %43-28 ve %36-23 idi^(7, 8). Bu sonuçlar uzak doğu ülkelerinde S-1'in adjuvan tedavi olarak kabul görmesine yol açtı. Batı toplumun-da bu sonuçların geçerli olup olmayacağını gösteren bilimsel veri bugün için yoktur⁽⁹⁾. Japonya'da adjuvan tedavide, Avrupa'da ileri evre hastalarda S-1 kullanımı onaylanmışken, Amerika Birleşik Devletleri'nde kulla-nımı onaylı değildir.

Dosetaksel-S1

Faz III JACCRO GC-07 çalışmasında, D2 diseksi-yonlu R0 rezeksiyona sahip Evre III hastalarda S-1'e dosetaksel eklenmesi daha faydalı bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Sekiz siklüs S-1 (80-120 mg/gün 1-28 gün; q42) ile 6 siklüs S-1+dosetaksel (S-1; 80-120 mg/gün 1-14 gün; q21-dosetaksel 40 mg/m2 1. gün, q21) sonrası 4 kür idame S-1 karşılaştırılmıştır. ASCO 2021'de 3 yıllık so-nuçlar açıklanmıştır. HSK (%68-57) ve GSK (%78-71) sonuçları kombinasyon kolunda daha iyi bulunmuştur. Lökopeni, anoreksi, stomatit ve anemi kombinasyon kolunda daha sık saptanmıştır.

Yetersiz Lenf Nodu Diseksiyonu, Lenf Nodu Pozitif Hastalık, İnkomplet Rezeksiyonlu Hastalık

Yetersiz D2 lenf nodu diseksiyonuna ve/veya lenf nodu pozitifliğine veya R1 rezeksiyona sahip hastalarda yalnız kemoterapiden ziyade kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi önerilmektedir.

Adjuvan Kemoradyoterapi

Adjuvan kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi en tartışmalı konulardan biridir. İlginç olarak adjuvan rad-yoterapi çalışmalarını bazılarında ölümlerin %80'den fazlasının lokal nüksten kaynaklandığı belirtilmekte-dir⁽¹¹⁾. Bununla birlikte birçok randomize çalışma ve meta-analizlere göre adjuvan kemoradyoterapi ilaveten kemoterapinin sağ kalım faydası hala belirsizdir.

Intergrup 0116 Çalışması

Bu çalışmada küratif rezeksiyon yapılmış mide veya özofagogastrik bileşke tümörlü, evre T1-4N0-1 hastalar adjuvan kemoradyoterapi ve gözlem olarak değerlendirildi.

rildiler. Kemoradyoterapi kolunda 281 ve yalnız cerrahi kolunda 271 hasta vardı. Kemoradyoterapi kolunda hastalar FU/leucovorin bolus bir siklüs aldıktan sonra kemoradyoterapi ve ardından 2 siklüs daha FU/leucovorin kemoterapisi aldılar⁽¹²⁾. Hastaların çoğunluğu T3/T4 (%68-69) tümöre sahipti. Yüzde %85’inde nodal metastaz vardı. Üç yıllık HSK %48-31 ve GSK %50-41 idi. İstatistiki olarak anlamlı HSK ve GSK oranları kemoradyoterapi kolunda saptanmıştı. Beş yıllık takiplerde GSK oranı %43-28 idi. Grade 3-4 toksisite %41-32 oranında görülmüştü. Üç hasta toksisite nedeni ile kaybedilmişti. Hematolojik ve gastrointestinal toksisite ön sırada olan yan etkiler idi⁽⁸⁾.

Bu çalışma, hastaların %10’unun D2 diseksiyona gitmiş olması ve yetersiz lenf nodu diseksiyonunun %54 gibi yüksek oranlarda olması nedeni ile eleştirilmiştir. Yalnız cerrahi ile adjuvan kemoradyoterapi karşılaştırıldığı retrospektif analizlerde D1 lenf nodu diseksiyonu olan hastalarda nüks oranları kemoradyoterapi kollarında daha düşük bulunurken, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda ise iki grup arasında fark yoktu⁽¹³⁾.

CALGB 80101

Intergrup 0116 çalışmasında modern standart kemoterapi şemalarının kullanılmamış olması eleştiri noktası olmuştur. Rektum kanserinde kemoradyoterapi de radyoterapi ile birlikte infüzyonel FU kullanılması, bunun yanında MAGIC çalışmasında ECF kemoterapi şemaları ile iyi sonuçların elde edilmiş olması bu çalışmanın kurgulanmasında etkili olmuştur. Bu çalışmada 546 evre IB-III hasta değerlendirilmiştir. Birinci kolda infüzyonel FU ile kemoradyoterapi öncesi ve sonrası FU/leucovorin, ikinci kolda da infüzyonel FU ile radyoterapi öncesi ve sonrası ECF kemoterapi şeması kullanılmıştır. Bu çalışmada 2 kol arasında sağ kalım farkı saptanmamıştır⁽¹⁴⁾.

Adjuvan Kemoradyoterapi ile Kemoterapiyi Karşılaştıran Çalışmalar

Yalnızca bir çalışmada kemoterapiye radyoterapi eklenmesi ile sağ kalım farkı bildirildi⁽¹⁵⁾.

ARTIST Çalışması

D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış küratif gastrik rezeksiyona giden 458 hasta değerlendirildi. Birinci kolda hastalar altı kür sispaltin-kapesitabin alırken, ikinci koldaki hastalara iki kür sispaltin-kapesitabin sonrası radyoterapi ile birlikte kapesitabin (825mg/m2 günde 2 kez) ve sonrasında iki kür daha sispaltin ve kapesitabin verilmişti⁽¹⁶⁾. Medyan takip 84 ay idi. Primer sonlanım noktası HSK olan bu çalışmada, 3 yıllık HSK

oranlarında fark yoktu. Lenf nodu pozitif olan hastalarda ise kombinasyon kolunda HSK oranları istatistiki olarak daha iyiydi (%72-76). GSK oranlarında da fark yoktu.

ARTIST 2 Çalışması

Lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin daha etkin olup olmadığını sorgulayan bir çalışmaydı. Evre II-III, D2 lenf nodu diseksiyonuna sahip lenf nodu pozitif olan 900 Kore’li hasta değerlendirildi. Bir yıl S-1, altı ay S-1 ilaveten oksaliptatin (SOX) veya 2 ay SOX kemoterapi sonrası S-1 ilaveten radyoterapi ve sonra 4 ay SOX tedavisi karşılaştırıldı⁽¹⁷⁾. Medyan takip 47 ay ve hasta sayısı 546 idi. Primer sonlanım noktası HSK olan bu çalışmada kemoterapiye radyoterapi ilavesinin sağ kalım katkısı saptanmadı(%73-74). Yalnızca S-1 tedavi kolunda sonuçlar diğer kollara göre daha düşüktü (%65).

‘Dutch’ CRITICS Çalışması

Evre IB-IV, 788 hasta değerlendirildi. Hastalar 3 kür indüksiyon kemoterapisi (epirubisin-sisplatin/oksaliptatin-kapesitabin) sonrası cerrahiye yönlendirildiler. Postoperatif olarak 3 kür aynı kemoterapi şemasını alan hastalar ile kemoradyoterapi (haftalık sisplatin-günlük kapesitabin) verilen hastalar karşılaştırıldı⁽¹⁸⁾. Tüm hastalara D1 ve üzeri lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Median takip 61 ay idi. Tüm hastalar dikkate alındığında beş yıllık GSK’da fark yoktu (%42-40). Lokal nüks oranları %15-11 idi.

Tüm bunlarla birlikte hem ARTIST çalışması hem de bu çalışmadaki sonuçlar adjuvan kemoradyoterapinin kesinlikle faydasız olduğunu göstermez. Çünkü;

- Bu çalışmada her iki kolda da ancak hastaların yarısı tedaviyi tamamlayabildi. Bu hastalarda beş yıllık GSK kemoterapi lehineydi (%57-45). İki tedavi kolu arasında ki dengenin bozulmuş olması sonuçlarda belirsizliğe neden olabileceği belirtilmiştir⁽¹⁹⁾.
- Diğer önemli bir nokta tüm hastalar kemoradyoterapi öncesi kemoterapi almıştır. Kemoradyoterapi ve yalnız kemoterapiyi planlayan bir çalışma yoktur.
- Bu çalışmalarda ki hastaların büyük çoğunluğunu, radyoterapiden fayda görme oranları düşük olacak olan erken evre hastalıklı hastalar oluşturmuyordu.
- Yalnızca bir çalışmada kemoradyoterapi kemoterapiye karşılık anlamlı sağkalım avantajı sağlamıştı⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada D1 veya D2 lenf nodu diseksiyonu ile küratif gastrik rezeksiyona

giden 68 hasta değerlendirildi. Adjuvan olarak INT0116 çalışmasındaki kemoradyoterapi protokolü ile yalnızca kemoterapi (5 siklüs; FU/Leucovorin 1-5 gün q28) alan hastalar karşılaştırıldı. Üç yıllık HSK ve GSK oranları anlamlı olarak kombinasyon kolunda daha yüksek idi (%56-29/%68-44).

- Altı çalışmayı kapsayan meta-analizde adjuvan kemoradyoterapi ile kemoterapi karşılaştırıldı^(18, 20). Bu çalışmada HSK oranı kemoradyoterapi kolunda daha iyi idi. GSK oranları istatistiki anlamlılığa ulaşmasa da kemoradyoterapinin lehineydi⁽²¹⁾.

Lenf Nodu Diseksiyon Genişliğinin Etkisi

INT0116 çalışmasında hastaların %50'den fazlası yetersiz D1 lenf nodu diseksiyona sahipti. Bu hasta grubunda kemoradyoterapinin faydası daha fazla bulunmuştu. Retrospektif 'Dutch D1D2' çalışmasındaki veriler de bu noktayı desteklemektedir. D1 diseksiyon veya yetersiz lenf nodu diseksiyonu olan hastalarda kemoradyoterapi lokal nüksü anlamlı olarak azaltmakta idi. Kemoradyoterapinin uygun D2 diseksiyonlu hastalarda ise etkinliği konusunda henüz fikir birliği yoktur^(13, 16, 22, 23).

'Dutch D1D2' analizinde R1 rezeksiyonlu hastalarda kemoradyoterapinin rekürrens ve sağkalım oranları üzerine anlamlı katkısı vardı⁽¹³⁾. NCCN rehberinde de yetersiz D2 lenf nodu diseksiyonuna sahip ve lenf nodu pozitif hastalar veya T3-T4 hastalıklı hastalara postoperatif kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi önerilmektedir. Yalnızca kemoterapi uygun D2 diseksiyon yapılmış hastalara önerilmektedir.

Adjuvan Tedavi Zamanlaması

Adjuvan tedavi için saptanmış optimal bir zaman dilimi yoktur. Genellikle postoperatif 6. veya 8. haftalarda tedavi başlanması önerilmektedir. Daha çok 12 hafta içinde başlanması tavsiye edilmektedir⁽²⁴⁾. Adjuvan tedavinin 8 veya 12 haftanın ötesinde başlanıp başlanmayacağı konusunda da net bilimsel veri yoktur⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Patolojik T2N0 Hastalık

Bu hasta grubu için (uygun D2 diseksiyonlu hasta) postoperatif gözlem uygun bir seçenek olarak sunulabilir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu olan T2N0 hastalar için kemoterapi ilaveten kemoradyoterapi adjuvan tedavi olarak önerilir. Yüksek risk grubu hastalar (histolojik yüksek dereceli hastalık, kötü diferansiye özellik, lenfovasküler veya perinöral invazyon ile 50 yaş altı hastalar) içinde hasta tercihi de dikkate alınarak bireyselleştirilmiş adjuvan tedavi kararı alınabilir. Hem

NCCN hem de ESMO, T2N0 hastalar ile birlikte Evre IB tüm hastalarda adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapiyi önerir⁽²⁸⁾.

Evre IB hastalarda adjuvan tedavi tartışmalıdır. Özellikle bu tartışma muskularis propria invazyonu olup subseroza invazyonu olmayan T2aN0 hastalar için söz konusudur. INT0116 çalışmasında da T2 subseroza invazyonu (T2b) olan hastalar çalışmaya alınmış olup, daha sonraki non randomize çalışmalarda da T2b hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Ancak çalışmalarda T2b hasta sayısının az olması nedeni ile alt grup analizleri de yapılamamıştır^(4, 29, 30). Bu nedenle de hiçbir çalışmada bu alt grup için sağkalım avantajı gösterilememiştir. Evre IB ve IIA hastalar NCI ('National Cancer Institute')'ın SEER ('Surveillance, Epidemiology, and End Results') verileri kullanılarak kötü risk faktörlerinin olup olmamasına göre gruplandırılmışlardır⁽³¹⁾. Tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olması, proksimal lokalizasyon, histolojik 'grade'in yüksek ve hasta yaşının <60 olması kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Uygun D2 diseksiyona sahip T2N0 hastalar için iki veya üzeri risk faktörüne sahip evre IB veya IIA hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Bu hasta grubunda 5 yıllık HSK <%76 idi. Bu grup hastalar için adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin kullanımı ile ilgili bir veri yoktur. 'National Cancer Database'ında 2003-2011 yılları arasında T2N0 1687 hasta da suboptimal lenfadenektominin etkisi retrospektif olarak bildirildi⁽³²⁾. Bu hastaların %65'inde 15 lenf nodundan daha az lenf nodu değerlendirilmişti. Adjuvan kemoradyoterapi vakaların %14 verilmişti. Bu grup hastada anlamlı sağkalım faydası belirtilmiştir.

Sonuç

pN+ veya T3/T4N0 Hastalar

- Potansiyel küratif gastrik rezeksiyona giden patolojik olarak lenf nodu pozitif olan evre IB(T1N1) ve T3-4N0 tüm hastalara adjuvan tedavi önerilir.
- Uygun D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalara yalnız kemoterapiden ziyade adjuvan kemoradyoterapi ve kemoterapi önerilir.
- Uygun D2 lenf nodu diseksiyonuna gitmiş hastalarda yalnızca adjuvan kemoterapi yeterlidir. Ancak halen kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi de; performans durumu iyi, co-morbiditesi olmayan T4 veya lenf nodu pozitif olan hastalar için bir opsiyon olarak kalmaktadır.
- Yalnız adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX veya CAPOX altı ay önerilir. Performansı düşük veya erken evre T3N0 hastalarda modifiye 'de Gramont' FU/LV protokolü önerilebilir.

- Adjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda kemoterapi olarak infüzyonel FU 200 mg/m² veya kapesitabin 850 mg/m² günde 2 kez radyoterapi boyunca verilir.
- Adjuvan kemoradyoterapi ilaveten kemoterapi alan hastalarda önce 2 kür FOLFOX, FLOT veya 'de Gramont' rejimi sonrası kemoradyoterapi ve daha sonra da 4 kür daha FOLFOX, FLOT veya 'de Gramont' protokolü uygulanır.
- Uzak doğu ülkeleri için S-1 tedavisinin adjuvan bir yıl kullanımı onaylıdır. Evre III hastalar için 6 ay S1 ile birlikte dosetaksel kullanımı yalnız S-1

tedavisinden daha etkindir. Dosetaksel ile birlikte veya yalnız S-1 tedavisinin 6 ay CAPOX tedavisi ile karşılaştırmalı sonuçları yoktur.

Küratif Rezeksiyona Götürmüş T2N0 Hastalar

- Yetersiz D2 diseksiyona sahip hastalara adjuvan kemoradyoterapi önerilir.
- Uygun D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmış yüksek risk özelliklerine (yüksek histolojik grade, lenfovasküler veya perinöral invazyon, <50 yaş) sahip hastalara adjuvan kemoterapi önerilebilir.

KAYNAKLAR

- (1) Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008107.
- (2) Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008415.
- (3) Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1600.
- (4) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315.
- (5) Zhang XL, Shi HJ, Cui SZ, et al. Prospective, randomized trial comparing 5-FU/LV with or without oxaliplatin as adjuvant treatment following curative resection of gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 466.
- (6) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. 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.
- (7) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11.
- (8) Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327.
- (9) Macdonald JS. Gastric cancer: Nagoya is not New York. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4348.
- (10) Yoshida K, Koda Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1296.
- (11) Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.
- (12) 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.
- (13) Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2430-2436.
- (14) Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamouni EJ, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017; 35: 3671.
- (15) Yu C, Yu R, Zhu W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the

- treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 255.
- (16) Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3130.
 - (17) Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 2021; 32: 368.
 - (18) Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 616.
 - (19) de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann Oncol* 2021; 32: 360.
 - (20) Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. A Multi-center Randomized Phase III Trial of Neo-Adjuvant Chemotherapy Followed by Surgery and Chemotherapy or by Surgery and Chemoradiotherapy in Resectable Gastric Cancer: First Results from the CRITICS Study. *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO #4000.
 - (21) Dai Q, Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2015; 111: 277.
 - (22) 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.
 - (23) 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.
 - (24) Ahmed S, Iqbal N, Yadav S, et al. Time to adjuvant therapy and other variables in localized gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer (IJGC-D-13-00162). *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 284.
 - (25) Kang SY, Ahn MS, Song GW, et al. Does the timing of adjuvant chemotherapy for gastric cancer influence patient outcome? *Acta Oncol* 2015; 54: 1231.
 - (26) Park HS, Jung M, Kim HS, et al. Proper timing of adjuvant chemotherapy affects survival in patients with stage 2 and 3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 224.
 - (27) Greenleaf EK, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Impact on Survival for Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4203.
 - (28) Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 584.
 - (29) Kulig J, Kolodziejczyk P, Sierzega M, et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial. *Oncology* 2010; 78: 54.
 - (30) Neri B, de Leonardis V, Romano S, et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicentre randomised study. *Br J Cancer* 1996; 73: 549.
 - (31) Gold JS, Al Natour RH, Saund MS, et al. Population-based outcome of stage IA-IIA resected gastric adenocarcinoma: who should get adjuvant treatment? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2304.
 - (32) In H, Kantor O, Sharpe SM, et al. Adjuvant Therapy Improves Survival for T2N0 Gastric Cancer Patients with Sub-optimal Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1956.



MİDE KANSERİNDE RADYOTERAPİNİN YERİ

Dr. Serdar Özkök, Dr. Fatma Sert

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Mide kanserinde erken evre hastalıkta radikal cerrahi uygulaması küratif tedavi seçeneği olarak sunulabilirken; lokal ileri evre hastalıkta tedavi sonuçlarını iyileştirmek için ek tedaviler gerekmektedir. Lokal ileri evre hastalıkta lokal/bölgesel kontrolü iyileştirme ve sağkalım oranlarını arttırmak amacı ile cerrahi tedavi ile kombine olarak sistemik kemoterapötik (KT) ajanlar ve radyoterapi (RT) uygulamalarının faydası randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Suboptimal, onkolojik yaklaşımdan uzak (R1/2 rezeksiyon ve/veya tek başına D1 diseksiyon) cerrahiler uygulanmış olgular için adjuvan olarak radyokemoterapi uygulamasının katkısı anlamlıdır. Diğer yandan evre 3 hastalıkta D2 diseksiyon uygulanmış olsa dahi bölgesel yineleme oranlarının yüksek olması, bu yinelemelerin önüne geçmek için de radyoterapi uygulanması tedavi sonuçlarını iyileştirmektedir. Adjuvan tedavide modern RT tedavilerinin yapıldığı randomize çalışmalarda kombine KT'ye RT nin eklenmesi yan etki oranlarını arttırmaksızın lokal yineleme oranlarını düşürdüğü ve hastalıksız sağkalım oranlarına katkı sağladığı gösterilmiştir. Postop adjuvan tedavileri hastaların tolere edememesi ve yaklaşık %50 sine uygulanamaması nedeniyle neoadjuvan tedaviler gündeme gelmektedir. Yeni planlanan randomize çalışmalar preop kombine KT ile Kombine KT ile birlikte RT uygulamalarını karşılaştırmaya yöneliktir. Evre 4 hastalıkta, palyasyon gerektiren kanama gibi lokal şikayetler ya da kemik gibi uzak organ metastazlarında radyoterapinin palyatif amaçla uygulanması önerilmektedir.

Tedavisinin her aşamasında farklı disiplinlerle birlikte hareket etmek gerekeceği için hastaların multidisipliner tümör konseylerinde değerlendirilerek tedavi kararlarının en baştan yönlendirilmesi uygun olacaktır.

Abstract:

While radical surgery can be offered as a curative treatment option in early-stage disease; Additional applications are required to improve treatment outcomes in locally advanced disease. It would be appropriate to add systemic chemotherapeutic agents and radiotherapy applications in combination with surgical treatment in order to improve local/regional control and increase survival rates in locally advanced disease. The contribution of radiochemotherapy as an adjuvant is significant for patients who underwent suboptimal, far from oncological approach (R1/2 resection and/or D1 dissection alone) surgeries. On the other hand, even if D2 dissection is applied in stage 3 disease, the high rate of regional recurrence and the application of radiotherapy to prevent these recurrences improves the treatment results. In randomized studies in which modern RT treatments were used in adjuvant therapy, it has

been shown that the addition of RT to combined chemotherapy reduces local recurrence rates without increasing the rates of side effects and contributes to disease-free survival rates. Neoadjuvant treatments are on the agenda because postoperative adjuvant treatments cannot be tolerated and applied to approximately 50% of patients. The newly planned randomized studies aim to compare the applications of preoperative combined chemotherapy and combined chemotherapy with RT. In stage 4 disease, local complaints such as bleeding requiring palliation or distant organ metastases such as bone, radiotherapy is recommended for palliative purposes.

Since it will be necessary to act together with different medical disciplines at every stage of the treatment, it would be appropriate to evaluate the patients in multidisciplinary tumor boards and to guide the treatment decisions from the beginning.

Giriş

Mide kanseri, beşinci sıklıkta tanı konulan kanser olup; tüm dünyada kanserden ölümlerin üçüncü en sık nedenidir⁽¹⁾. Japonya, Kore ve diğer Doğu Asya ülkelerinde daha sık izlenmektedir. Mide kanserinin gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı ve mortalite oranları son yıllarda azalma göstermesine rağmen, halen kanser nedeni ile ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır⁽²⁾.

Mide kanserinde ana tedavi seçeneği cerrahidir. Evre 1, mide kanserli olgularda cerrahi ile 5-yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %70-75'dir. T3-4 veya bölgesel lenf nodu metastazına sahip ve/veya yakın-tutulu cerrahi sınıra sahip radikal cerrahi uygulanmış hastalarda %70'e varan oranlarda lokal bölgesel yinelemelerle karşılaşılmaktadır. Agressif tedavi yöntemleri uygulanmış T3-T4 N0 hastalıklı olgularda 5-yıllık sağkalım oranları % 45-55'lerde raporlanmış iken lenf nodu metastazı olan olgularda bu oranlar %15-20'lere düşmektedir^(3, 4). Cerrahi rezeksiyon olmuş hastalarda bu sonuçları iyileştirmek amacı ile radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) gibi tedavi modalitelerinin birlikte kullanılma gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca cerrahi rezeksiyon uygulanamayan M0 hastalar veya palyasyon gerektiren metastatik hastalar için RT uygulanması gündeme gelmektedir.

Kitabın bu bölümünde mide kanseri tedavisinde RT'nin yeri, uygulanmasının rasyoneli, kanıtları ve teknik ayrıntıları, güncel literatürün eşliğinde anlatılacaktır.

Optimal Cerrahi Kavramı

Mide kanserinde adjuvan veya neoadjuvan RT'nin rolü anlatılırken, cerrahinin yaygınlığı ve rolüne ilişkin radyasyon onkoloğunun görüşüne de kısaca değinilmelidir.

Öncelikle rezeksiyon, onkolojik esaslar temel alınarak planlanmalıdır. Hastalığın yerleşimi, yayılımı ve hastalığın tipi uygulanacak rezeksiyonun genişliğini belirlemektedir. Antrum yerleşimli kanserlerde, 5

cm'lik sınır elde edilebiliyorsa distal gastrektomi ile tedavi edilebilirler. Proksimal mide yerleşimli tümörler için, parsiyel cerrahi sonrası yaşanabilen sorunlar nedeniyle genellikle total gastrektomi tercih edilmektedir. Lokal ileri evre proksimal gastrik tümörler, primer tümörün direk yayılım olasılığı nedeni ile dalak ve pankreas kuyruk bölgesinin de rezeksiyonunu gerektirmektedir. Eğer tümör distal özofagus tutulumu yapmış ise, anastomoz yinelemelerini azaltmak amacı ile özofagus tarafında en az 5 cm sınırla hastalığın çıkartılması önerilmektedir.

Diğer bir önemli konu, lenf nodu diseksiyonunun genişliğidir. D1 diseksiyon, 1-7 numaralı nodal istasyonların (perikardial, küçük kurvatur, büyük kurvatur, gastrik arter kökü boyunca uzanan, supra ve infrapilorik bölge lenf nodlarını içeren perigastrik lenf nodları), D2 diseksiyon ise 12'ye kadar olan nodal istasyonların da çıkartılmasını (D1'e ek olarak splenik hiler, hepatoduodenal ligaman bölge) tanımlamaktadır⁽³⁾. Günlük pratik uygulamalarımızda, mide kanseri tedavisinde onkolojik sonuçlar açısından yeterli bir lenf nodu diseksiyonu yapılmış kabul edilebilmesi için en az 15 lenf nodunun değerlendirilmiş olması gereklidir.

Yapılacak rezeksiyonun kararına varılırken, eşlik eden hastalıkların varlığı, hastalığın yayılımı, cerrahin tecrübesi, cerrahi tekniğin kalitesi dikkate alınmalıdır. Bu faktörlerin tedavi ile ilişkili morbidite, mortalite ve postoperatif fonksiyonel duruma etkilerinin olduğu bilinmektedir. Mide kanseri tanısı almış hastaların genel durumu ve hastalığın seyri göz önüne alındığında onkolojik esaslara uygun cerrahi yapılmasının zorluğu açıktır.

Mide Kanserinde Cerrahi Rezeksiyon Sonrası Yineleme Bölgeleri

Mide kanserinde küratif rezeksiyon sonrası tümör yatağı ve/veya bölgesel lenf nodlarından lokal yinelemeler ve hematojen veya peritoneal yol aracılığıyla uzak yayılımlar sık karşılaşılan yineleme şekilleridir.

Lokal bölgesel yinelemeler sıklıkla mide operasyon yatağına komşu dokularda ve lenf bezlerinde izlenmektedir (**Tablo 1**). Klinik yineleme seri sonuçları ile kıyaslandığında yeniden cerrahi ve otopsi serilerinde daha fazla oranda lokal bölgesel yineleme oranları ile karşılaşılmaktadır⁽⁵⁾.

Tablo 1 Mide Kanserinde Operasyon Sonrası Lokal Bölgesel Yineleme Paterni

	Görülme sıklığı (%)		
Yineleme yeri	Klinik seriler	Re-operasyon serileri	Otopsi serileri
Mide yatağı	20	55	50-70
Anastomoz alanları veya stump	25	25	55-60
Lenf bezleri	10	40	50
Yara yeri	-	5	-

Yineleme oranlarını azaltmak amacı ile cerrahi tekniğin rutin olarak splenektomi, omentektomi radikal lenf nodu diseksiyonunu içerecek şekilde genişletilmesi bir seçenek olarak gündeme gelmiştir. Ancak Minnesota Üniversitesi'nin sonuçları incelendiğinde, cerrahi tekniğin bu kadar radikal bir şekilde genişletilmesi ile ne sağ kalım sonuçları iyileşmiş ne de lokal bölgesel yineleme oranlarında azalma elde edilmiştir⁽⁶⁾.⁷⁾ Bu durumda lokal bir tedavi şekli olan RT'nin doğru zamanlama, doğru teknik ve doğru sistemik ajanla uygulanması ile mide kanserinde onkolojik sonuçlarda iyileşmeyi sağlamak olasıdır.

Radyoterapi Endikasyonları

Amerika'da Gastrointestinal Intergroup Gastric Adjuvant Trial sonuçlarının yayınlaması ile postoperatif dönemde mide kanserinin tedavisi yaklaşımı değişmiştir⁽⁸⁾. Bu çalışmanın sonuçlarıyla birlikte evre 1B-4 ve M0 olgular için postoperatif dönemde RT ile eş zamanlı 5-FU temelli KT uygulanması ardından aynı KT ile devam edilmesi standart yaklaşım olarak benimsenmiştir. Bu çalışmanın ayrıntılarından eksik yönleri de içerecek şekilde ileride detaylı olarak bahsedilecektir.

Teknik olarak rezeke edilemeyen veya dahili sorunları nedeni ile operasyonu kaldıramayacak lokal mide kanserli hastalar için genellikle eş zamanlı 5-FU temelli KT ile definitif RT uygulanması bir diğer RT endikasyonudur. Palyasyon gerektiren metastatik mide kanserli hastalar için palyatif RT uygulanırken; cerrahi olarak tümörün rezeksiyonu tam yapılmadığında veya yakın/pozitif cerrahi sınır olması halinde RT uygulanması gerekmektedir.

Radyoterapi Teknikleri

Preoperatif-Postoperatif Uygulamalar

Mide kanserinde RT'nin preoperatif veya postoperatif uygulanması konusunda tartışmalar diğer tüm kanser

grupları ile benzer olarak mevcuttur. RT özelliklerine ilişkin genel prensipler mide kanseri için de geçerlidir.

Preoperatif tedavi uygulamasından önce görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile yapılacak doğru bir evreleme, erken evre hastaların gereğinden fazla tedavi almasını engeller ve metastatik hastalığa sahip olanların da küratif amaçlarla gereksiz tedavi almasını önler. Preoperatif uygulamalar için genel durumu sınırdan olan hastaların, definitif cerrahi tedaviyi geciktirebilir veya engel olabilirler. Primer tümör alanından kaynaklanan akut komplikasyona (kontrol edilemeyen kanama, tıkanıklık gibi) sahip bazı hastalarda, preoperatif tedavinin önemli bir rolü olacağına inanılsa bile, acil cerrahi gerekliliği yine de olabilir.

Preoperatif yaklaşımda RT hedef hacimleri, genellikle daha küçüktür. Tümörün varlığı çevredeki normal dokuların (ince barsaklar gibi) yer değiştirmesini ve daha az etkilenmelerini sağlamaktadır. Postoperatif tedavide ise çıkartılan primer tümörün yerini normal dokuların doldurması nedeniyle çevre dokular daha fazla doz almaktadır. Cerrahi sonrasında, öncesinde tutulu olmayan düzlemlerin de tümörle kontamine olma riski mevcuttur. Anastomoz ve rekonstrüksiyon hatları, radyasyona duyarlı dokularla (duodenal güdüğün sol böbrekle ilişkisi, özofagogastrik anastomoz gibi) yakın ilişkide olması, sahanın genişletilmesi gerektiğinde zorlanmalara veya kritik alanlarda suboptimal doza neden olabilmektedir.

Radyoterapide Hedef Hacim Seçimi

Hedef hacmin seçimi, tüm risk altındaki bölgesel lenf nodlarının ve direk mikroskobik yayılımın olabileceği alanların dahil edilmesi ilkesine dayanmaktadır.

Dahil edilecek nodal alan belirlenirken genişletilmiş bir D2 diseksiyona paralel olarak perigastrik, çölyak aks, SMA, supra ve infra pilorik nodal, distal paraözofagial, pankreatikoduodenal, porta hepatis bölgeleri hedeflenmektedir. Bu hedef hacmin kraniokaudal uzunluğuna denk gelen alandaki paraaortik bölge nodları da hedef hacme alınmaktadır. Midenin proksimaline yerleşmiş tümörler için splenik hilere lenf nodları da tedavi edilmektedir.

Primer tümörün direk yayılımından kaynaklanacak yineleme riskini göz önüne alarak; preoperatif dönemdeki primer kitleyi kapsayacak bir sınır tanımlanır veya tümör yatağı, kalan mide ve tümörün çıkarıldığı eksizyon alanlarını (anastomoz bölgesi veya duodenal güdük) kapsayacak şekilde bir saha oluşturulur. Proksimal mideye yerleşmiş tümörler için, diaframanın sağ yarısı yine aynı nedenle hedef hacme dahil edilmelidir. Genel olarak, 0.5-1 cm'lik sınırlı klinik hedef hacim

(CTV-Clinical Target Volume) vasküler yapılar çevresindeki nodal alanları kapsamak amacı ile tanımlanmaktadır. T1-2 lezyonlar için, primer tümör çevresine 0-0.5 cm'lik, T3-4 lezyonlar için ise 0.5-1 cm'lik marjlar kullanılmaktadır.

Çevre normal yapıların maruz kaldığı dozu azaltmak için yukarıda tanımlanan hedef belirleme ilkelelerinde bazı modifikasyonlar yapılabilmektedir. Yeterli nodal örnekleme ile tamamlanmış D2 diseksiyon uygulanmış hastalar için, tümör evresi T3 veya daha küçük olduğunda perioperatif tümör yatağının ve tüm rezidüel mide yatağının göz ardı edilmesi tartışılmaktadır^(9, 10, 11). Bu düzenlemelerle ilgili herhangi bir olumsuz sonuçla karşılaşılması da belirtilmektedir.

Preoperatif 2 kür ECF (Epirubisin+Cisplatin+Fluorourasil) sonrası 45 Gy RT ile eş zamanlı 5FU kullanımını sadece 3 kür ECF preoperatif KT'si ile karşılaştıran TOPGEAR çalışmasında, standart bir hedef hacim tanımlama tekniği kullanılmıştır⁽¹²⁾. TOPGEAR çalışmasının bitiminde, mide kanseri için uygunluk ve etkinliği kanıtlanmış net bir konturlama atlası oluşması beklenmektedir.

Radyoterapi Dozu ve Fraksiyon Şeması

Genel olarak, 1.8 Gy'lik fraksiyon(fx) dozları ile 45-50.4 Gy toplam dozlarda RT uygulanması önerilmektedir. Tedavi edilecek olan bölgenin genişliği daha yüksek dozlarda RT uygulanmasını kısıtlamaktadır.

Önerilen bu dozlara karşın, Mayo Clinic'den araştırmacılar >54 Gy olacak şekilde RT dozları ile daha yüksek lokal bölgesel kontrol oranları elde edilebileceğini belirtmektedirler⁽¹³⁾. İtalya'dan araştırmacıların da yüksek dozlarla yineleme oranlarında iyileşme tanımlaması, dozu arttırmaya yönelik çalışmaları hızlandırmıştır⁽¹⁴⁾. Bu amaçla önce geniş alandan standart fraksiyon dozu ile 45 Gy uygulandıktan sonra saha küçültülerek primer tümörün yerleşim yeri ve/veya operasyon alanında 55-60 Gy'lik dozlara çıkılmaya çalışılmıştır. Ancak bu dozlarda uygulanacak tedavide anlamlı oranda derece 3-4 gastrointestinal yan etkilerde artma ile karşılaşmaktadır. Bu durumda modern RT tekniklerinden yararlanmak bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Modern Radyoterapi Teknikleri (Yoğunluk Ayarlı ve Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi)

Mide kanserinin tedavisinde yoğunluk ayarlı RT (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT)'nin kullanımı, normal dokuların maruz kaldığı dozu azaltmak ve böylece yan etkilerde azalma sağlamak amacı ile gündeme gelmiştir. IMRT tekniğinde 3 boyutlu konformal RT uygulamaları ile benzer olarak bilgisayarlı tomogra-

fi temelli kesitsel anatomik değerlendirmeler kullanılır. Bunun yanı sıra IMRT uygulamasında, tedavi edilecek bölgede uygun doz dağılımı elde edebilmek amacı ile küçük ışın demetleri kullanılarak ısınlanacak bölge içerisinde farklı yoğunlukta dozlardan oluşan bir dağılım elde edilmektedir. Komşu kritik organlarda da istenilen doz sınırlamaları elde etmek amaçlanmaktadır. Seçilmiş olgularda uygulanacak IMRT ile kalp, karaciğer ve böbreklerin dozlarında azalma sağlanabilmektedir.

IMRT'nin sayılan avantajlarının yanında, bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunlardan ilki, 2 boyutlu veya 3 boyutlu RT uygulamalarında hiç radyasyona maruz kalmayan normal doku alanlarında düşük dozlarda radyasyon maruziyeti ile karşılaşılmasıdır. Diğer bir dezavantajı ise, IMRT ile tedavi edilen bölgenin içerisinde doz inhomojenitesi olması, normal dokularda sıcak doz noktaları ile karşılaşılmasıdır. Bunun yanı sıra unutulmaması ve dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta hastaların doğru, tekrar edilebilir ve kontrol edilebilir tedavi pozisyonlarında tedaviye alınmasıdır. Sınırlı alanlarda doz düşüşleri ve artışları ile karşılaşılacağından hastaların sabitlemelerinin çok özenle yapılması, nefes alıp verme hareketi ile bile tedavi sahalarında değişiklik olabileceğinden nefes takibi, nefes tutma teknikleri gibi görüntü rehberliğinde RT tekniklerinin kullanılması büyük önem taşımaktadır.

IMRT ile 2 boyutlu ve 3 boyutlu RT uygulamalarını dozimetrik açıdan karşılaştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda böbrek, akciğer, karaciğer, spinal kord ve kalp dozlarında IMRT uygulaması ile anlamlı oranlarda düşüklük elde edilmiştir. IMRT tekniğinin kullanılması planlandığında görüntü rehberliğinde RT'nin kullanılması, tedavide verilecek dozun doğruluğu ve tedavinin güvenilirliği açısından önemlidir. Yeni sistemik KT ajanlarının modern RT teknikleri ile birleştirilmesinin mide kanserinin tedavisi için daha iyi sonuçlar vereceği düşünülmektedir^(5, 15).

Tedaviye İlişkin Çalışmaların Sonuçları

Lokal İleri İnoperabl veya Subtotal Opere Mide Kanseri

Lokal ileri evre mide kanserinin, uzak metastaz oluşturmada sınırlı kalması amacı ile RT'nin KT ile birlikte veya KT olmaksızın kullanılmaktadır. RT ve KT'nin birlikte kullanıldığı kombine tedaviler sağ kalımı uzatmakta ancak nadiren uzun dönem hastalık kontrolü sağlayabilmektedir⁽¹⁶⁾. Bu konuda yapılan araştırmalar, kombine tedavi yaklaşımları ile sağ kalım avantajı gösterilmesi üzerine hız kazanmıştır.

Bu konuda tarihsel olarak ilk seri, Mayo Clinic'den Moertel ve ark'ları tarafından 1969 yılında yayınlan-

miştir⁽¹⁶⁾. Prospektif çift kör olarak düzenlenmiş olan bu çalışmada lokal ileri evre inoperabl mide kanserli hastalar değerlendirilmiştir. Dahil edilen hasta grubunda 35-40 Gy'lik RT ve eş zamanlı 5-FU uygulanması ile ortalama sağ kalım süresinde iyileşme elde edilmiştir (ortalama sağ kalım RT+KT alan grup için 13 ay iken diğer grup için 5.9 ay, $p<0.01$). Bu çalışmanın önemi, ilk kez RT ve eş zamanlı 5-FU kullanımı ile inopere hastalarda klinik olarak sağ kalım avantajının gösterilmiş olmasıdır. Çalışmanın sonuçlarının yayınlanması lokal ileri evre inoperabl mide kanseri tedavisine yönelik klinik araştırmaların düzenlenmesini hızlandırmıştır.

Bu çalışmayı takiben, Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG), lokal ileri evre mide kanserinde RT (50 Gy/split course/ 8 haftalık)+5-FU+Nitrozüre kombinasyonu uygulanması ile tek başına aynı KT şemasının kullanımını karşılaştırmışlardır⁽¹⁷⁾. Eş zamanlı RT ve KT kullanılmasının, tek başına KT kullanımına göre sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (%18'e %7, $p<0.05$).

İnopere hasta grubu için yapılmış çalışmalar ile sonuçlarda iyileşme elde edilmesi, lokal bölgesel yineleme riski yüksek, cerrahi olarak tam rezeke edilmiş hastalarda kemoradyoterapi (KRT) kullanımını araştıran adjuvan KRT çalışmalarını başlatmıştır.

Opere Mide Kanseri

Tek başına cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmiş mide kanseri için lokal bölgesel yineleme oranları cerrahi serilerde %19-45, re-operasyon veya otopsi serilerinde %90'larda olduğunun gösterilmesi cerrahiye ek RT±KT çalışmalarının yapılmasına neden olmuştur⁽⁵⁾. Opere mide kanserinde elde edilen sonuçlara odaklanmış çalışmalarda temel soru, uygulanan RT ile klinik sonuçlarda iyileşme elde edilip edilmediğidir. Temelde araştırılan soru aynı olmakla beraber; bu çalışmalarda uygulanan radyasyonun dozu ve şeması, cerrahi ile birlikte uygulama sırası (peroperatif, intraoperatif ve postoperatif dönem) ve eş zamanlı+adjuvan KT konularında belirgin farklılıklar mevcuttur. Çalışmaların uygulanma dönemlerine göre ele alarak değerlendirmek uygun olacaktır.

Adjuvan Radyoterapi

Literatürde tek başına cerrahiye karşılık tedaviye RT eklenmesini karşılaştıran 2 randomize faz 3 çalışma mevcuttur. Her iki çalışmada uygulanan RT dozu ve şeması benzer iken, cerrahi ile sıralamaları farklıdır. British Stomach Cancer Group'un çalışmasına dahil edilen 436 hasta, tek başına cerrahi, cerrahi+postoperatif RT (25-28 fx'da 45-50 Gy doz), cerrahi+postoperatif sitotoksik KT (Mitomisin, Fluorourasil, doksorubisin)

kollarına randomize edilmişlerdir^(18, 19). Çalışmada, postoperatif RT uygulanması ile sağ kalım avantajı gösterilememesine rağmen lokal kontrol açısından RT alan grupta iyileşme dikkati çekmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, lokal bölgesel yinelemenin tek başına cerrahi kolunda %27, postoperatif KT kolunda %19 ve postoperatif RT kolunda ise %10 olduğu görülmüştür. RT, lokal hastalığın yayılmasını kontrol etmede etkilidir. Ancak çalışmaya postoperatif makroskopik veya mikroskopik rezidüel kalıntısı olan hastaların da dahil edilmiş olması, yaklaşık 1/3'ünün planlanan adjuvan tedaviyi alamamış ve RT kolundaki hastaların sadece %68'inin ≥ 40.5 Gy doz almış olması yönünden eksiklikleri mevcuttur.

Neoadjuvan Radyoterapi

British Stomach Goup'un adjuvan RT çalışmasının sonucunun aksine, Beijing'den faz 3 çalışmada tek başına cerrahiye karşılık preoperatif RT uygulanması ile sağ kalım avantajı elde edildiği gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Çalışmaya dahil edilen 370 kardial yerleşimli mide kanserli hasta, tek başına cerrahi ve cerrahi öncesi 20 fx'da toplam 40 Gy'lik preoperatif RT kollarına randomize edilmişlerdir. Çalışmanın 5-yıllık sağ kalım sonuçları, tek başına cerrahi ile %20 iken preoperatif RT ile %30'dur (10 yıllık ise %13'e %20). Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.009$). Bunun yanı sıra preoperatif RT uygulanması ile lokal ve bölgesel nodal kontrolde iyileşme sağlanmış, mortalite ve morbidite açısından da preoperatif RT eklenmesi ile herhangi bir ek problemle karşılaşılmamıştır.

İntraoperatif Radyoterapi

Postoperatif veya preoperatif RT uygulamalarına alternatif olarak intraoperatif RT (IORT) araştırılmıştır. Bu yaklaşımda amaç, tümör ve tümör yatağına, komşu sağlıklı organları koruyarak tek, büyük fraksiyonda (10-35 Gy) radyasyon uygulanmasıdır. Operasyon sırasında, penetrasyon seviyesi düşük elektron ışınları, elektron kontüsleriyle sadece riskli alanı tedavi edecek şekilde yönlendirilerek IORT uygulamaları gerçekleştirilir. Ciddi bir ekip uyumu ve ekipman gerekliliği şarttır.

Literatürde mide kanserli hastalarda IORT'nin etkinliğini araştıran 2 randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki Kyoto Üniversitesi'nde Abe ve ark'ları tarafından gerçekleştirilmiştir⁽²¹⁾. Çalışmaya dahil edilen 211 mide kanserli hasta tek başına cerrahi ve cerrahi+28-35 Gy IORT kollarına randomize edilmişlerdir. Mide duvarına sınırlı tümöre sahip hastalarda 5-yıllık sağ kalım oranları benzerdir. Evre 2-4 olan hastalardan IORT uygulanmış olanlarda tek başına cerrahi

koluna göre sağ kalımda iyileşme saptanmıştır. Kyoto Üniversitesi'nin deneyimi göz önüne alındığında, lokal ileri evre hastalığa sahip olan grup için IORT ile fayda sağlanabileceği ileri sürülebilir.

National Cancer Institute'den Sindelar ve ark'ları düzenledikleri prospektif çalışmada lokal ileri evre hastalığa sahip olanlarda mide operasyon yatağına 20 Gy IORT uygulanması ile üst batin bölgesine 25 fx'da 50 Gy postoperatif RT uygulanmasını karşılaştırmışlardır⁽²²⁾. Tüm evrelerdeki hastalarda sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (IORT için 25 ay, postoperatif RT için 21 ay). Ancak lokal bölgesel yineleme oranının IORT kolunda %44 iken postoperatif RT kolunda %92 olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Komplikasyon oranları iki grup için benzer olarak verilmiştir. Her ne kadar sağ kalım avantajı göstermede IORT çok başarılı olamamış olsa da mide kanserinde kullanımı halen araştırma konusudur.

Adjuvan Kemoradyoterapi (KRT)

Postoperatif RT veya IORT konusunda gerçekleştirilen çalışmalarda lokal bölgesel yinelemelerde azalma, hatta bazılarında sağ kalım avantajı gösterilmesine rağmen, bu çalışmalardaki hasta sayılarının azlığı, randomizasyonda yapılan hatalar ve çelişkili sonuçları nedeni ile lokal ileri evre hasta grubu için RT ve KT'nin eş zamanlı kullanımı gündeme gelmiştir. Adjuvan KRT uygulamasını tek başına cerrahi uygulaması ile karşılaştıranlar arasında en önemlisi, geniş hasta sayısına sahip olan ve lokal ileri evre mide kanserli hasta grubu için pratik uygulamayı değiştiren MacDonald ve ark'larının faz 3 Intergroup (INT-0116/SWOG9008) çalışmasıdır⁽⁸⁾. Çalışmaya evre 1B-4, M0 mide ve gastroözofagial bileşkenin adenokarsinomları dahil edilmiştir. Operasyon sonrası 556 hasta, gözlem veya postoperatif 1 kür 5-FU-Lökovorin sonrası RT (25 fx'da 1.8 Gy'den 45 Gy) ile eş zamanlı 5-FU-Lökovorin (RT'nin ilk 4 son 3 günü olacak şekilde) ve takiben D1-5 olacak şekilde 2 aylık 5-FU-Lökovorin adjuvan KT'si kollarına randomize edilmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu T3-T4 (%69) ve lenf nodu metastazı yapmış (%85) tümöre sahiptir. RT öncesi yapılan kalite kontrollerde saha düzenlemelerinde %35 oranında minör veya majör hatalarla karşılaşılması üzerine düzeltmeler gerçekleştirilmiş fakat buna rağmen çalışmanın sonunda %6.5 oranında majör saha deviasyon oranı verilmiştir. Çalışmada 3-yıllık hastalıksız sağ kalım KRT kolunda %48 iken; izlem kolunda %31 ($p: 0.001$), 3-yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %50 ve %41 ($p: 0.005$) olarak saptanmıştır. INT-0116 çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile lokal ileri evre mide kan-

serinde postoperatif KRT uygulanması başta Amerika olmak üzere birçok ülke ve merkezde standart olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın 10-yıllık takip sonuçlarında geç yan etki artışı izlenmeksizin genel sağ kalımda (HR: 1.32, %95 CI 1.10-1.60, $p<0.005$) ve yinelemesiz sağ kalımda (HR: 1.51, %95 CI 1.25-1.83, $p<0.001$) anlamlı artışın devam ettiği gösterilmiştir⁽²³⁾.

INT-0116 çalışması birçok konuda eleştirilmiştir. İlk çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan cerrahinin genişliği konusudur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %54'üne D0, %36'sına D1 diseksiyon uygulanmıştır. Yetersiz lenf nodu diseksiyonundan kaynaklanacak olan yinelemelerin KRT ile önemiş olabileceği ileri sürülmüştür. Buna karşın Almanya'dan Hartgrink ile Hundahl, uygulanan D2 diseksiyona rağmen %45'e varan yineleme oranları bildirmiştir^(24, 25). Ayrıca INT-0116 çalışmasının 2002'de yayınlanmış alt grup analizinde D2 diseksiyon uygulanmış 54 hastanın da postoperatif KRT'den fayda gördüğünün belirtilmesi hasta sayısının az olması nedeni ile net bir görüş ortaya koymak açısından yetersizdir. Randomize olmayan Kore çalışmasında D2 diseksiyon uygulanmış hastalardan 544'ü INT-0116 ile benzer postoperatif KRT ile tedavi edilirken, 446'sı tek başına cerrahi sonrası takip edilmiştir⁽²⁶⁾. Çalışmada postoperatif KRT kolunda 5-yıllık genel sağ kalım %57.1 iken, cerrahi sonrası izlem kolunda %51'dir ($p: 0.0198$). Sonuçta araştırmacılar, uygulanan agresif lenf nodu cerrahisine rağmen bir grup mide kanserli hastanın postoperatif KRT'den fayda görmüş olduğunu belirtmişlerdir. Öyleyse D2 diseksiyon uygulanmış grubun da yineleme oranlarını azaltmak amacı ile farklı bir tedavi modalitesi eklenmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Adjuvan KRT'nin faydasının gösterilmesi ancak diğer taraftan da çalışmalara ilişkin eleştirilerin olması nedeni ile tam olarak rezeke edilmiş ve agresif lenf nodu diseksiyonu (D2) uygulanmış olan grup için adjuvan KRT'nin yerini araştıran çalışmalar başlatılmıştır. ARTIST çalışmasında, R0 rezeksiyon ve D2 lenf nodu diseksiyonu sonrasında evre 1B-4 mide kanserli 458 hasta, adjuvan KT (6 kür kapesitabin+cisplatin) kolu ile adjuvan KRT (2 kür kapesitabin+cisplatin sonrası 45 Gy RT ile eş zamanlı kapesitabin ve ardından tekrar 2 kür kapesitabin+cisplatin) koluna randomize edilmişlerdir⁽²⁷⁾. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak değerlendirilen 3-yıllık hastalıksız sağ kalım oranı, adjuvan KRT kolunda %78.2 adjuvan KT kolunda ise %74.2 olarak saptanmıştır. Ancak KRT için daha iyi olan bu hastalıksız sağ kalım sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık vermemiştir ($p: 0.086$). Çalışmanın alt grup analizleri yapıldığında, lenf nodu metastazı olan

hastalarda 3-yıllık hastalıksız sağ kalım oranlarının adjuvan KRT uygulanması ile daha iyi olduğu görülmüştür (p: 0.047). Yan etkiler açısından yapılan değerlendirmede, nötropeninin KRT kolunda daha fazla olduğu saptanmakla beraber iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %60'ının evre 1B-2 olgulardan oluşması nedeniyle karşılaşılan olay sayısı az olacağından ikincil sonlanım noktası olarak genel sağ kalım analizi yapılmamıştır. Bu grup hastalar için beklenen lokal bölgesel yinelemeler 2 yıldan sonra artacağı düşünüldüğünde daha uzun takip süresine ihtiyaç olduğu açıktır. Alt grup analizinin sonuçlarına dayanarak lenf nodu metastazına sahip mide kanserli hastalar için adjuvan KT ile adjuvan KRT'yi karşılaştıran ARTIST-2 çalışması planlanmıştır.

ARTIST-2 çalışması 3 kollu olarak planlanmış olup, 1. kolda oral fluoropyrimidin olan S-1 kemoterapik ajanı tek başına, 2. kola oxaloplatin ajanı ile kombine S-1 (SOX) ve 3. Kola ise SOX ile birlikte radyoterapi uygulanmıştır. Randomizasyonda cerrahi tip (Total vs subtotal), patolojik evre (II vs III) ve histolojik klasifikasyon (Diffüz vs intestinal) şeklinde sınıflama uygulanmış, toplam kriterlere uyan 546 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Ortanca 47 aylık takip sonrasında, 3-yıllık hastalıksız sağkalım (HSK) oranları sırası ile %64.8, %74.3, % 72.3 olarak bildirilmiştir. Sadece tek ajan KT uygulanan olgularda HSK diğer 2 gruba göre daha kötüdür. Kombine KT uygulanan olgularla, kombine KT ve RT uygulanan olguların HSK oranlarının karşılaştırılmasında fark bulunamamıştır. Araştırmacılar, D2 diseksiyon yapılan, evre 2/3, lenf nod metastazı pozitif olgularda kombine KT ile kombine KT ve RT'nin uzun HSK için etkili olduğunu, RT eklenmesinin katkısı olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca kombine KT'ye KRT eklenmesinin yan etki oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmacılar aynı zamanda çalışmanın sınırlılıkları içinde planlanandan daha az hasta alınımının istatistiksel gücü düşürdüğünü (Planlanan 900 alınan 546) HSK için olay sayısının az olduğu ve her 3 grupta da ortanca HSK'a ulaşamadığını daha uzun süreli takibe ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca mide kanserlerini heterojenitenin yüksek olduğu moleküler alt tip ve klinik özelliklere göre tedavi programlarının özelleştirilmesinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁸⁾.

Pan ve ark'ları⁽²⁹⁾ patolojik T1N1M0 olgularda KT ye RT eklenmesinin etkisini araştırmışlardır. "Surveillance, Epidemiology, and End Results database"(SEER) verilerinde 376 olguyu "propensity score-matched (PSM)" analizi yapmışlar. Kemoradyoterapi yapılan olgularda daha uzun sağkalım süreleri elde edildiği ay-

rica iyi-orta derece diferansiye olgularda ve intestinal tip olgularda bu farkın daha da belirgin hale geldiği saptamışlardır.

Yeni planlanan çalışmalar ile en çok merak edilen D2 diseksiyon sonrasında uygulanan adjuvan KRT/RT'nin yarar sağlayıp sağlamayacağı ve güncel teknolojik RT tekniklerinden IMRT kullanımı ile elde edilen yararın daha da arttırılacağıdır. Çin'de yapılan Zhu ve ark'larının çalışmasında D2 diseksiyon uygulanmış 380 hasta, adjuvan KRT (5-FU bolus/lökovorin sonrası IMRT ile eş zamanlı tedavinin ilk 4 son 3 günü olacak şekilde bolus 5-FU/lökovorin ve takiben 2 ay bolus D1-5 şeklinde 5-FU/lökovorin) ile tek başına adjuvan KT (5-FU/lökovorin) kollarına randomize edilmiştir⁽³⁰⁾. Bu çalışmanın analizinde, tüm alt gruplar için adjuvan KRT uygulaması ile 5-yıllık yinelemesiz sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (hastalıksız sağ kalım için p: 0.03, lokal bölgesel yinelemesi sağ kalım için p: 0.04). İki kolun genel sağ kalım açısından değerlendirmesinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen; adjuvan KRT kolunda daha iyi olduğu görülmüştür (ortalama sağ kalım adjuvan KRT için 58 ay iken adjuvan KT için 48 ay). Daha küçük hasta sayısına sahip olmakla beraber modern RT tekniği IMRT ile INT-0116 çalışmasındaki gibi adjuvan KRT şemasının birleştirilmesi açısından önem taşıyan Yu ve ark'larının çalışmasında, D2 diseksiyon uygulanma zorunluluğu istenmemiştir (31). Değerlendirilen 3-yıllık hem hastalıksız (%56'ya karşılık %29) hem de genel (%68'e karşılık %44, p: 0.037) sağ kalım sonuçlarının IMRT kullanımı ile gerçekleştirilmiş adjuvan KRT kolunda anlamlı oranda artmış olduğu görülmüştür.

Yukarıda sayılan çalışmaların sonuçlarının yayınlanmasından sonra 2013 yılında bir metaanaliz yayınlanmıştır⁽³²⁾. Bu meta-analizde, mide kanserinde adjuvan RT kullanımını araştıran 13 randomize çalışma değerlendirilmiştir. Cerrahi sonrası uygulanacak adjuvan RT ile hem hastalıksız sağ kalımda hem de genel sağ kalımda yaklaşık %20 oranında artma elde edildiği gösterilmiş olup; RT'den yarar sağlamayan hiçbir alt grup tanımlanmamıştır. Adjuvan KRT ile adjuvan KT uygulaması karşılaştırıldığında ise, adjuvan KRT ile genel sağ kalım oranlarında artış eğilimi olduğu (HR: 0.83, %95 CI: 0.67-1.03, p: 0.087) ve hastalıksız sağ kalımın istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu (HR: 0.77, %95 CI: 0.91-0.65, p: 0.002) görülmüştür.

Başka bir meta-analiz 2018 yılında yayınlanmıştır⁽³³⁾. Yedi çalışma ve 1807 olgunun dahil edildiği meta-analizde adjuvan KRT ile sadece KT karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım süreleri arasında KRT ile KT grupları arasında fark bulunamazken(p=0.28), HSK

($p=0.023$) ve lokal bölgesel kontrol ($p<0.001$) oranları arasında KRT kolu lehine belirgin farklılık gözlenmiştir. Adjuvan KT ve KRT'nin benzer belirgin onkolojik etkileri ve tedavi ile ilişkili yan etkileri olduğunu hangi tedavinin seçileceğini hasta bazında multidisipliner olarak karar verilmesi gerekliliğini bildirmişlerdir.

Neoadjuvan KT Sonrası Opere Olan Olgulara KRT Uygulamaları

Preoperatif KT sonrası opere olan olgulara postoperatif KRT uygulanıp uygulanmaması gerektiği sorusu son zamanlarda en çok tartışılan konular arasında yer almaktadır. Bu konuyu değerlendiren CRITICS çalışması, postoperatif 45 Gy'lik 25 fraksiyon KRT tedavisine (Cisplatin+Kapesitabin eş zamanlı KT'si) peroperatif KT eklenmesini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Çalışmada, cerrahinin, patolojinin ve uygulanan RT tedavisinin kalitesi standardize edilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmaya 2006 yılında başlanmıştır ve örneklem grubunun 788 olması hedeflenmiştir⁽³⁴⁾. Preoperatif KT başlamadan randomizasyon yapılmış histolojik alttip, tümör lokalizasyonu ve hastane olarak sınıflama yapılmıştır. Cerrahi olarak, primer tümör rezeksiyonu ve D1+ rezeksiyon şeklinde yapılmıştır. Postoperatif tedavi cerrahiden 4-12 hafta içinde başlanması planlanmıştır. KT olarak 3 haftada bir epirubicin (50 mg/m² 1. Gün), cisplatin (60 mg/m² 1. Gün) veya oxaliplatin (130 mg/m² 1. Gün) ve capecitabine (1000 mg/m² PO günde 2 kez) KT'si şeklinde uygulanmıştır. KRT, 45Gy/25 fx, eş zamanlı capecitabin 575 mg/m² günde 2 kez, haftada 5 gün ve cisplatin haftada bir kez 20 mg/m², 5 hafta, primer hedef genel sağkalım olarak hedeflenmiştir. Randomizasyon başlangıçta yapılmış, KT grubunun %95 i operasyona gitmiş, %79'una küratif rezeksiyon uygulanabilmiş, KRT grubunun %93'ü operasyona alınmış %83'üne küratif rezeksiyon uygulanabilmiştir. Postoperatif KT kolunun %59'una, KRT kolunun ise %62'sine adjuvan tedavi uygulanabilmiştir. Ortanca 61.4 aylık takipte ortanca sağkalım süreleri KT kolunda 43 ay, KRT kolunda 37 aydır ($p=0.90$). Çalışma sonucunda preoperatif KT sonrası opere edilen olgularda postoperatif tedavide KRT'nin KT'ye üstünlüğünün olmadığını ve ek olarak da yan etki oranlarını da arttırmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın bazı eleştiriler yapılmıştır. KT öncesi randomizasyon yapılmış (Bias olmaması için) ancak cerrahi sonrası yapılmasının daha iyi olabileceği ileri sürülmüştür. Neden olarak olguların sadece %60'ının postoperatif tedavi alabildiği vurgulanmıştır. Ayrıca çalışmanın takip süresi net bir sonuç verebilmek için kısadır. Bu çalışma sonrasında net bir karar verilebil-

mesi için daha uzun takip sonrasında yeniden tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yine bu çalışmada uygulanan tanısal laparoskopi oranının düşük olması diğer bir önemli noktadır (%10). Tanısal laparoskopi, Hollanda'da 2006'da tanımlanmış olan kılavuzlar dikkate alındığında; peritoneal hastalık şüphesi olan veya kötü differansiye T3/T4 olgulara önerilirken, 2016 kılavuzlarında endoskopi ve CT ile T3/T4 alan tüm olgulara önerilmektedir. Çalışmada gruplar arasında nodu diseksiyonu oranlarının dengeli olmadığına dikkat edilmelidir burada KT grubu daha iyi olarak yorumlanabilir. Uygulanacak cerrahinin en az D2 diseksiyon olması gerektiği tüm kılavuzlar tarafından vurgulanmaktadır. Lenf nodu metastazı olan olguların histolojik alt tip analizi yapılmamıştır, endikasyonlar açısından bakıldığında günümüzde lenf nodu metastazı olmayan kötü prognostik özelliklere sahip olmayan olgulara RT endikasyonu konulmamaktadır. Asya çalışmalarında intestinal tiplerde KRT daha etkili olarak saptanmıştır. RT kalite kontrolü hakkında ise çalışmalarda ek bilgi verilmemiştir. Daha önceki randomize çalışmalarda (Intergrup) bu konuda eksikler olduğu tüm onkoloji camiaları tarafından bilinmektedir⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Mide kanserinde postoperatif adjuvan tedavilerin tüm olgulara uygulanamaması neoadjuvan tedavileri ön plana çıkarmaktadır. Çalışmacılar modern tedavi olarak cerrahi öncesine RT'nin eklendiği randomize 3 kollu CRITICS-2 çalışmasını planlanmıştır. Birinci kol, 4 kür KT (DOC: docetaxel, oxaliplatin, capecitabine) sonrası D2, 2. kola aynı ajanlarla 2 kür KT sonrası 45 Gy KRT (Cross rejimi), 3. kola ise sadece 45 Gy KRT (Cross rejimi) sonrası D2 diseksiyon planlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, TOPGEAR çalışmasının sonuçları preop tedavinin nasıl yapılması gerekliliği konusunda bize yol gösterecektir.

Preoperatif Kemoradyoterapi

Preoperatif tedavide amaç, tümörün küçülmesini sağlayarak R0 rezeksiyon yapmak ve mikrometastazları önlemektir. Potansiyel operabl mide kanserlerinde uygulanacak preoperatif RT'nin yerini araştırın Rusya ve Çin'den randomize çalışmalar mevcuttur^(38,41). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, preoperatif RT uygulamaları ile lokal bölgesel kontrol oranlarında artış ve sağ kalım avantajı elde edilebileceği gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmaları destekleyecek güvenilir merkezlerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde mide kanserli hastalar için, preoperatif RT ile eş zamanlı KT kullanımını karşılaştıran faz 3 çalışma olmamakla beraber, özofagus kanserli hastaları içeren gastrik kardial⁽⁴²⁾ ve özofagogastrik bileşke

yerleşimli⁽⁴³⁾ tümörlerin de değerlendirildiği 2 tane faz 3 çalışma vardır. Bu iki çalışma ile cerrahi öncesi uygulanan KRT ile tek başına cerrahiye kıyasla sağ kalım avantajı elde edildiği gösterilmiştir. Özofagus veya mide kardial adenokarsinomlarının değerlendirildiği Walsh ve ark'larının çalışmasında, preoperatif KRT eklenmesi ile ortalama sağ kalım avantajı (16 aya 11 ay) gösterilmiş ve 3-yıllık sağ kalım oranları preoperatif KRT ile %32 iken tek başına cerrahi ile %6 (p: 0.01) olarak saptanmıştır.

Mide kanserinde preoperatif KRT kullanımına ilişkin veriler, tek merkezli kooperatif gruplar tarafından gerçekleştirilen faz 2 çalışmalarla sınırlıdır. MD Anderson Cancer Center'dan 33 hastanın değerlendirildiği çalışmada, preoperatif 5-FU+lökovorin+cisplatin indüksiyon KT'sini takiben 25 fx'da 45 Gy RT ile eş zamanlı infüzyonel 5FU uygulanmıştır. Çalışmadaki hastaların %85'ine (n: 28) gastrektomi ve D2 diseksiyon operasyonu gerçekleştirilmiştir. Opere edilen hastaların %64'ünde patolojik olarak tam ve kısmi yanıt elde edilmiştir. Patolojik olarak yanıtı olan bu hastaların yanıtı olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla ortalama sağ kalım süresine sahip oldukları görülmüştür (64 aya karşılık 13 ay). Araştırmacılar, genel ve hastalıksız sağ kalım ile patolojik yanıt seviyesinin, R0 rezeksiyon durumunun ve postoperatif T/N evrelerinin ilişkili olduğunu belirtmiştir⁽⁴⁴⁾.

Radiation Therapy Oncology Group, 49 hastayı dahil ettikleri faz 2 çalışmanın sonuçlarını 2006 yılında yayınlamıştır⁽⁴⁵⁾. Çalışmaya dahil edilen hastalara 5FU/Lökovorin/Cisplatin'dan oluşan indüksiyon KT'si olarak uygulamasının ardından RT ile eş zamanlı infüzyonel 5FU ve paklitaksel KT'si verilmiş, hastaların tamamı tedaviden 5-6 hafta sonrasında opere edilmişlerdir. Çalışmanın patolojik tam yanıt oranları %26 iken, hastaların %77'sine R0 rezeksiyon uygulanabilmiştir. Derece 4 yan etki, hastaların %21'inde izlenmiştir. Bu veriler, preoperatif RT ve KT uygulamaları ile postoperatif uygulamaları karşılaştıran faz 3 randomize çalışmaların sonuçları ile benzerdir⁽⁴⁵⁾.

Preoperatif Kemoradyoterapiye Karşılık Preoperatif Kemoterapi

Tek başına neoadjuvan KT'ye karşılık neoadjuvan kombine tedavileri karşılaştıran çalışma Alman araştırmacılar tarafından düzenlenmiştir (Preoperative Chemotherapy or Radiochemotherapy in Esophago-gastric Adenocarcinoma Trial [POET])⁽⁴⁶⁾. İleri evre özofago-gastrik adenokarsinom tanılı hastalar cerrahi öncesi tek başına cisplatin/5FU bazlı KT ve aynı KT ardından 30 Gy RT ile eş zamanlı cisplatin/etoposid KT'si kollarına

randomize edilmişlerdir. Çalışma erken kapatılmış olmasına rağmen, preoperatif KRT alanlarda istatistiksel anlamlı seviyede daha fazla N0 oranları (%37'ye %64, p: 0.04) ve patolojik tam yanıt oranları (%2'ye %16, p: 0.03) saptanmıştır. Ayrıca lokal kontrol (%59'a %76, p: 0.06) ve sağ kalım için (3-yıllık sağ kalım %28'e %47, p: 0.07, HR 0.67) preoperatif KRT uygulaması ile istatistiksel anlamlılığa yakın bir iyileşme görülmüştür. Araştırmacılar, lokal ileri evre özofagogastrik adenokarsinom tanılı hastalar için tek başına KT ile karşılaştırıldığında preoperatif kombine tedavi yaklaşımıyla genel sağ kalımda iyileşme sağlanabileceği sonucuna varmışlardır⁽⁴⁶⁾. Bu çalışmalar sonrası Avustralya'da operabl mide ve gastroözofageal bölge kanserlerinde preoperatif KRT ile tek başına preoperatif KT'yi karşılaştıran randomize faz2/3 çalışma (TOPGEAR çalışması) başlatılmıştır. CRITICS 2 çalışması da benzer şekilde planlanmıştır. Bu 2 çalışmanın sonuçları pek çok soruya cevap verecek şekilde aydınlatıcı olacaktır.

Palyatif Radyoterapi

Radyoterapi ile mide kanserine bağlı gelişen lokal şikayetlerin palyasyonu mümkündür. Mide kanseri tanısı almış hastaların yaklaşık %50-75'inde mide çıkış obstrüksiyonu, lokal tümör yayılımından kaynaklanan ağrı, kanama veya safra yolları tıkanıklığı gibi şikayetler izlenmektedir⁽⁴⁷⁾. Bu gibi şikayetlerin palyasyonunda RT oldukça başarılıdır. Tedavi öncesinde hastanın performans durumu değerlendirilerek tümör yükünü azaltmayı sağlamak amacı ile eş zamanlı 5-FU uygulaması yapılabilir. Bu konu üzerine yapılmış yayınlarda, ortalama palyasyon süresi 4-18 ay olarak verilmektedir⁽⁴⁷⁾. Palyatif RT uygulamalarında, fraksiyon başına 3 Gy'lik doz kullanılarak 10 fraksiyonluk toplam 30 Gy tedavi tercih edilmektedir. Yu ve ark'ları inoperabl hastalarda RT'nin kanamaya etkisini retrospektif olarak 61 olguda değerlendirmişler. Tedavi öncesi ortalama hemoglobin seviyesi 7.1 g/dl olan olgularda, kanama kontrolünün %88.5 olguda sağlandığını, RT tamamlandıktan 1, 2 ve 3. ay hemoglobin değerlerinin sırası ile 10.1 g/dl, 10.2 g/dl ve 10.4 g/dl olduğunu bildirmişlerdir. RT'den sonra kanama kontrolü sağlanan olgular içinde 19'unda (%35.2) tekrar kanama olduğu (tekrar kanama için ortalama süre 6 ay), çok değişkenli analizde daha yüksek radyasyon dozunun ve RT sonrası KT uygulanmasının RT ile tekrar kanama süresini arttıran prognostik faktör olduğunu saptamışlardır⁽⁴⁸⁾.

Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Mide kanserli hastalarda RT uygulaması sırasında sık karşılaşılan erken dönem sorunları; bulantı, kusma, dehidratasyon, anoreksi, özofagit, halsizlik ve kilo kay-

bıdır. Eş zamanlı KT varlığında, KT-ilişkili lökopeni ve trombositopeni de görülebilir. Bu nedenle tedavi süresince hastanın tedaviyi tolere edip etmediği, kan değerlerinin uygunluğu ve kilosu en azından haftada bir kez kontrol edilmelidir. Erken dönem şikayetlerinin çoğunluğu tedavinin tamamlanmasından 1-2 hafta sonra tama yakın gerilemektedir. Ancak mide kanserinde hastalığın doğası gereği bir progresif kilo kaybı izlendiğinden hastaların beslenme ve beslenme desteği açısından sıkı takip edilmesi gerekmektedir.

Antiemetikler ve proton pompası inhibitörlerinin şikâyet olmasa bile profilaktik olarak başlanması önerilmektedir. Diare ile sık karşılaşıldığından tedavi sırasında hastaların bu konuda dikkatli sorgulanması ve gerektiğinde diarenin hemen kontrol altına alınması gerekmektedir. Erken dönem karşılaşılan sorunlarda hastanın genel durumunda bir bozulma dikkati çektiğinde ise hastaneye yatırılarak yakın takip edilmesi, sıvı ve nutrisyonel desteğinin gözetim altında düzenlenmesi önerilmektedir. Seçilmiş hastalar için beslenme jejunostomisi açılması uygun olacaktır. Diğer bir önemli nokta, postoperatif dönemde B12 vitamini, demir ve kalsiyum seviyelerinin takip edilip, eksikliklerinin olması durumunda bu eksikliklerinin tedavi edilerek kapatılmasıdır.

Tedaviden ve myelosupresyondan kaynaklanan nutrisyonel komplikasyonlar, RT ile eş zamanlı KT uygulamalarında çok ciddi olabilmektedir. Gastrointestinal Tumor Study Group'un serisindeki eş zamanlı KRT kolunda, nutrisyonel problemler veya septik olaylardan kaynaklanan minimum %13 oranında tedavi ilişkili mortalite oranı verilmektedir⁽¹⁷⁾. Caudry ve ark'larının çalışmasındaki hastaların neredeyse %20'si nutrisyonel problemlerden dolayı tedaviyi tamamlayamamıştır⁽⁴⁹⁾. Ancak bu iki çalışmanın sonuçları incelendiğinde, toksik gastrointestinal etkilerin dikkatli bir hasta yönetimi, profilaktik antiemetik tedavi ve beslenme desteği ile kontrol altına alınmış olduğu görülmektedir.

Mide kanserinde RT ile ortaya çıkabilecek yan etkilere ilişkin pek çok çalışmada, konvansiyonel 1.8-2 Gy'lik fraksiyon dozları kullanıldığında 40-52 Gy'lik dozlarda nadiren gastrik geç yan etkiler ile karşılaşıldığı belirtilmektedir. Lokal ileri evre mide kanserinde RT uygulamalarına KT eklensin veya eklenmesin <50 Gy dozlarda geç yan etkiler göreceli olarak az rastlanmaktadır^(42, 49). Radyasyon dozu 50-55 Gy olduğunda ciddi geç yan etkilerin %9 oranında görüldüğünü belirten seriler mevcuttur. Ancak unutulmamalıdır ki dozlar 60 Gy'e çıktığında %5-15 oranında ciddi geç yan etki görülme riski ile karşı karşıya kalınacaktır⁽⁴²⁾.

Devam Etmekte Olan Faz 3 Çalışmalar

Postoperatif KT±RT Çalışmaları

Kang ve ark'larının kapesitabin+cisplatin kombinasyonunun, RT ile eş zamanlı ve RT uygulanmaksızın kullanımı karşılaştıran 458 hastalık çalışması tamamlanmış olup takip sonuçları beklenmektedir⁽⁵⁰⁾. Çin'de başlatılan, 2017 yılında tamamlanması planlanan Xie ve ark'larının çalışmasında kapesitabin+oksaliplatin tedavisine RT eklenmesinin etkisi araştırılmaktadır. Çalışmaya 300 hastanın dahil edilmesini hedeflemektedir⁽⁵¹⁾.

Preoperatif KT±RT Çalışmaları

Zhou ve ark'larının Çin'de başlattıkları, kapesitabin ve oksaliplatin'in preoperatif olarak kullanılmasının değerlendirileceği çalışmada, 620 hastanın dahil edilmesi hedeflenmiş ve çalışmanın 2022'de tamamlanması planlanmıştır⁽⁵²⁾.

TOPGEAR (Clinicaltrial.gov NCT01924819) çalışması preoperatif uygulamada 2 kür ECF sonrası 45 Gy RT ile eş zamanlı 5FU kullanımını sadece 3 kür ECF preoperatif KT uygulaması ile karşılaştırmaktadır⁽⁵³⁾. Bu faz III çalışmaya 2009'da hasta alınmaya başlamış ve 752 hasta ile 2020'de tamamlanması planlanmıştır. Bu çalışmada D2 diseksiyon yapılması özellikle önerilmiştir.

Sonuç ve Öneriler

Genellikle 5-FU temelli KT ile eş zamanlı uygulanan küratif RT, sınırlı evre mide kanseri tanılı hastalarda, teknik olarak operasyonun gerçekleştirilemediği veya tıbbi nedenlerle hastanın operasyonu kaldıramayacağı durumlarda endikedir. Hastanın klinik durumu ve şikayetleri göz önüne alınarak küratif veya palyatif amaçla RT düzenlemesi gerçekleştirilmektedir. Kitleye yönelik cerrahi uygulanmış grup içerisinde kitle tam çıkarılamamış veya cerrahi sınırdaki pozitiflik belirtilmiş olanlar için de KT ile eş zamanlı uygulanacak RT'den oluşan kombine tedavi yaklaşımı uygun olacaktır. Lokal ileri evre mide kanserleri için, preoperatif dönemde, endoskopik ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi evrelemesi ile, midedeki hastalığın negatif cerrahi sınırıyla çıkarılıp çıkarılamayacağı değerlendirilebilir. Bu değerlendirme sonucunda hastalığın tam olarak çıkartılabilmesi için preoperatif KRT uygulamaları tek başına veya IORT ve adjuvan KT uygulamaları ile kullanılabilir.

"Gastrointestinal Intergroup Gastric Adjuvant Trial" sonuçları, postoperatif dönemde mide duvarına invaze olmuş ve/veya lenf nodu metastazına sahip hastalar için RT ile birlikte KT kullanımının yararını göstermesi ile

Amerika'da standart tedaviyi değiştirmiştir. Evre 1B-4 ve M0 mide kanseri hastaları için postoperatif RT'nin, eş zamanlı ve adjuvan 5-FU temelli KT ile kullanımı önerilmektedir. T2N0 hasta grubu için KRT'nin rolü hala tartışmalıdır. Ancak kötü prognostik faktör (kötü diferansiye veya yüksek dereceli, lenfovasküler invazyona sahip, perinöral invazyonu olan, <50 yaş veya lenf nodu rezeksiyonu içeren suboptimal cerrahi) taşıyan hastalar için postoperatif KRT uygulanabilir. Hasta temelli değerlendirme öne plana çıkmaktadır.

Radyoterapide modern tedavi tekniklerinin özellikle görüntü rehberliğinde RT'nin kullanılması ile hem hedef ve normal dokuların doğru tanımlanması hem de tedavinin doğru uygulanması sağlanmıştır. Tedavi tekniklerindeki gelişmeler ile paralel olarak, doğru ve standart tedavinin uygulanmasının yaygınlaşmasına yönelik uluslararası rehberler yayınlanmış ve bu rehberlerin kullanımı önerilmiştir. Bu rehberler göre, mide doluluk miktarındaki farklılıklar ve nefes almadan dolayı oluşan organ hareketlerinin ısılanacak hedef hacmin belirlenmesinde dikkate alınması, eğer IMRT kullanılacaksa 4 boyutlu tomografi görüntüleri ve görüntü rehberliğinde uygulamaların tercih edilmesi önerilmektedir⁽⁵⁴⁾. Modern RT tekniklerinin kullanılması ile tedavi ile oluşan yan etki oranları ciddi olarak düşmüş, KT ile eş zamanlı kullanımı daha az yan etki ile uygulanabilir duruma gelmiştir. Modern RT tekniklerinin kulla-

nıldığı son dönemlerde yayınlanan postoperatif KT ve KRT'nin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda combine KT ve KT'ye RT eklenmesinin lokal yinelemeleri azalttığı, daha iyi HSK oranları sağladığı bildirilmektedir. Genel sağkalım sonuçlarını etkilemese de tedaviye RT eklenmesinin yan etkiyi arttırmadığı gözlenmiştir^(27, 28, 30, 34).

Günümüzde olguların multidisipliner tümör konseylerinde değerlendirilmesi, T, N evresi, tümör derece ve diferansiasyonu, lenfatik vasküler invazyonun varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyonun varlığı, tutulu lenf nodu oranının %25'in üzerinde olup olmadığı gibi prognostik faktörlere bakılması sonrasında RT endikasyonunun koyulması uygun olacaktır⁽⁵⁵⁾. Her kanserin tedavisinde kişiye ve hastalığa özel tedavilerin yapılmasının yaygınlaşmış olması gibi mide kanserinde de kişiye özel düzenlenmiş olan tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.

Yürümekte olan çalışmaların sonuçlanması ile tedavinin cerrahi ile sıralaması (Öncelik cerrahi öncesine kaymaktadır), doğru kemoterapötik ajan ile kombinasyon ve hedefe yönelik moleküllerin yeri konuları netlik kazanacaktır. Mide kanserinde, multidisipliner yaklaşım, tedavi sırasında ve sonrasında hastanın düzenli izlenmesi, hastaya özgü tedavi modalitelerinin güncel tekniklerle kullanılması ile daha iyi sonuçların elde edilmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- (1) Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol* 2013; 107: 230-6.
- (2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb; 65 (1): 5-29.
- (3) Kao GD, Whittington R, Coia L. Anatomy of the celiac axis and superior mesenteric artery and its significance in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Jan; 25 (1): 131-4.
- (4) Bockbrader JJ, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2009; 9: 637-47.
- (5) Callister MD, Gunderson LL. Advancements in radiation techniques for gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Apr; 8 (4): 428-35.
- (6) Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol*. 2002 Apr; 12 (2): 150-61.
- (7) Gilbertsen VA. Results of treatment of stomach cancer. An appraisal of efforts for more extensive surgery and a report of 1,983 cases. *Cancer*. 1969 Jun; 23 (6): 1305-8.
- (8) Macdonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90: 166-70.
- (9) Kim TH, Park SR, Ryu KW, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 585-92.
- (10) Lee J, Lim do H, Kim S, 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: 268-73.
- (11) Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the postoperative thera-

- py of gastric cancer. *Semin. Radiation. Oncol.* 2002;12;187-195.
- (12) Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Trial of preoperative therapy for gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma (TOP-GEAR). [cited 2014 Jul 1]; Available online: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924819>.
 - (13) Henning GT, Schild SE, Stafford SL, et al. Results of irradiation or chemoradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Feb 1; 46 (3): 589-98.
 - (14) Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli G, et al. Post-operative adjuvant chemoradiation in completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15; 54 (4): 1069-75.
 - (15) Wang X, Wang WH, Wang SL, et al. World J Gastrointest Oncol. 2021 Oct 15; 13 (10): 1532-1543.
 - (16) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet.* 1969 Oct 25; 2 (7626): 865-7.
 - (17) A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1982 May 1; 49 (9): 1771-7.
 - (18) Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer.* 1989 Nov; 60 (5): 739-44.
 - (19) Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet.* 1994 May 28; 343 (8909): 1309-12.
 - (20) Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Dec 1; 42 (5): 929-34.
 - (21) Abe M, Takahashi M, Ono K, et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Dec; 15 (6): 1431-3.
 - (22) Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg.* 1993 Jan; 165 (1): 178-86.
 - (23) Macdonald JS, Benedetti J, Smalley SR, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S.
 - (24) Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1; 22 (11): 2069-77.
 - (25) Hundahl SA, Peeters KC, Kranenbarg EK, et al. Improved regional control and survival with "low Maruyama Index" surgery in gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer.* 2007; 10 (2): 84-6.
 - (26) 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 Dec 1; 63 (5): 1279-85.
 - (27) Lee J, Lim do H, Kim S, 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 Jan 20; 30 (3): 268-73.
 - (28) Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S-1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol.* 2021 Mar; 32 (3): 368-374.
 - (29) Pan S, Yin S, Zhu Z, et al. Decision-making of adjuvant therapy in pT1N1M0 gastric cancer: Should radiotherapy be added to chemotherapy? A propensity score-matched analysis. *Cancer.* 2021 Jan 1; 12 (4): 1179-1189.
 - (30) 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 Sep; 104 (3): 361-6.

- (31) Yu C, Yu R, Zhu W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Feb; 138 (2): 255-9.
- (32) Ohri N, Garg MK, Aparo S, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1; 86 (2): 330-5.
- (33) Matuschek C, Haussmann J, Bölke E, et al. Adjuvant radiochemotherapy vs. chemotherapy alone in gastric cancer: a meta-analysis. *Strahlenther Onkol*. 2019 Aug; 195 (8): 695-706.
- (34) Cats A, Jansen EPM, Grieken V, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 616-28.
- (35) Patel A, Gupta VG. Adjuvant therapy in resectable gastric cancer—the CRITICS trial, Correspondence. *Lancet Oncol* 2018; 19: 328.
- (36) Lohr F, Buerge D, Marco G, et al. Adjuvant therapy in resectable gastric cancer—the CRITICS trial, Correspondence. *Lancet Oncol* 2018; 19: 329.
- (37) Wang J, Li C, Zhu X, Zhu J. Adjuvant therapy in resectable gastric cancer—the CRITICS trial, Correspondence. *Lancet Oncol* 2018; 19: 330.
- (38) Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Dec 1; 42 (5): 929-34.
- (39) Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol*. 1994 Feb; 3 (1): 37-44.
- (40) Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, et al. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Dec; 26 (8): 773-9.
- (41) Skoropad V, Berdov B, Zagrebina V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol*. 2002 Jun; 80 (2): 72-8.
- (42) Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996 Aug 15; 335 (7): 462-7.
- (43) Krasna M, Tepper J, Niedzwiecki D, et al. Trimodality therapy is superior to surgery alone in esophageal cancer: results of CALGB 9871. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium*, January 26-28, 2006, San Francisco, CA.
- (44) Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15; 22 (14): 2774-80.
- (45) Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20; 24 (24): 3953-8.
- (46) Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27 (6): 851-6.
- (47) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1985 Mar; 3 (3): 373-8.
- (48) Yu J, Jung J, Park SR, et al. *BMC Cancer*. 2021 Apr 15; 21 (1): 413.
- (49) Caudry M, Escarmant P, Maire JP, et al. Radiotherapy of gastric cancer with a three field combination: feasibility, tolerance, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Dec; 13 (12): 1821-7.
- (50) Kang WK. Phase III randomized trial of adjuvant XP chemotherapy and XP/RT for resected gastric adenocarcinoma. [cited 2014 Jul 4]; Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323830>
- (51) Xie C. Trial of adjuvant XELOX chemotherapy and concurrent capecitabine and radiotherapy for resected gastric carcinoma. [cited 2014 Jul

- 4]; Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01711242>.
- (52) Zhou Z. Pre-operative chemoradiotherapy or chemotherapy following surgery and adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. [cited 2014 Jul 4]; Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01815853>.
- (53) Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Trial of preoperative therapy for gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma (TOP-GEAR). [cited 2014 Jul 1]; Available online: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924819>.
- (54) Brandner ED, Wu A, Chen H, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1; 65 (2): 554-60.
- (55) Agolli L, Enrici RM, Osti MF. Adjuvant radio-chemotherapy for gastric cancer: should we use prognostic factors to select patients? *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22 (3): 1131-1138.



MİDE REZEKSİYONU SONRASI ERKEN VE GEÇ DÖNEMDE NÜTRİSYON

Dr. Derya Hopancı Bıçaklı

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tülay Aktaş Onkoloji Merkezi

Özet:

Mide kanserli hastalarda malnütrisyon prevalansı yüksektir. Kanserde azalan besin alımı ve artan enerji açığı beslenme durumunun bozulmasına neden olur. Cerrahi operasyon, kemoterapi ve radyoterapinin sebep olduğu semptomlar da bu duruma katkıda bulunur. Malnütrisyonlu hastaları preoperatif dönemde ve postoperatif takipte tespit etmek çok önemlidir. Beslenme durumunu değerlendirmede nesnel ve öznel teknikler birlikte kullanılmalıdır. Malnütrisyonunda ya da malnütrisyon riski altında olan hastalar için beslenme tedavi planı yapılmalıdır. Mide kanserli hastalarda beslenme tedavisi; oral beslenme planı, oral beslenme destekleri veya enteral ve parenteral beslenme yoluyla sağlanabilir. Mide kanserli hastalarda beslenme tedavisinin etkisini artırmak için multidisipliner beslenme destek ekipleri faydalı olabilir.

Abstract:

The prevalence of malnutrition is high in patients with gastric cancer. Decreased food intake and increased energy deficit in cancer cause nutritional status to deteriorate. Symptoms caused by surgery, chemotherapy, and radiotherapy also contribute to this condition. It is very important to identify patients with malnutrition in the preoperative period and in the postoperative follow-up. Objective and subjective techniques should be used together in assessing nutritional status. A nutritional treatment plan should be made for patients who are malnourished or at risk for malnutrition. Nutritional therapy in patients with gastric cancer; It can be provided through oral nutrition plan, oral nutritional supplements or enteral and parenteral nutrition. Multidisciplinary nutritional support teams may be beneficial to increase the effect of nutritional therapy in patients with gastric cancer.

Mide kanseri, dünya çapında en yaygın beşinci kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir⁽¹⁾. Mide kanserli hastalarda malnütrisyon insidansı %65 ile %85 arasında bildirilmektedir. Hastaneye yatış, kanser cerrahisi ve kemoterapi/radyoterapi de yetersiz beslenmeye neden olabilir^(2, 3). Gastroözofageal kanser teşhisi konan hastaların %15'inde son 6 ay içinde >%10 kilo kaybı gözlenirken, ileri evredeki hastaların %80'ine varan sıklıkta kilo kaybı ve malnütrisyon gözlenir⁽⁴⁾. Yaygın olarak ilerlemiş kanserli hastalarda tanımlanan anoreksi-kaşeksi sendromu tümör

nekroz faktörü- α , interlökin-1, interlökin-6 ve leptin düzensizliği dahil olmak üzere tümör-konak faktörleri ile ilişkilidir. Besin alımında azalma, hipoalbuminemi, kas ve yağ dokusu kaybı ile karakterize olan kaşeksi mide kanserli hastalar için kısılmış genel sağlık ile ilişkilidir. İlerlemiş mide kanserli birçok hastada sıklıkla hipoproteinemi, dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri gelişir⁽¹⁾. Mide kanserli hastalarda postoperatif malnütrisyon ileri yaş grubunda (>65), ameliyat öncesi kilo kaybı olanlarda ve açık cerrahi geçirenlerde daha sıklıkla görülmektedir⁽¹⁾.

Malnütrisyon, uzun hastanede kalış süresi, zayıf tedavi toleransı ve daha düşük hayatta kalma oranı ile ilişkilidir ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Mide kanserli hastalarda, bu duruma esas olarak tümörün mekanik etkileri nedeniyle üst sindirim sisteminin tıkanması neden olur. Ayrıca iştahsızlık, tokluk hissi ve emilim bozukluğu nedeniyle besin alımı azalır. Bunu disfaji, ağrı, erken doyma, bulantı ve kusma takip edebilir. Mide kanseri seyrinde malnütrisyonun erken belirlenmesi ve tedavi edilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir⁽¹⁾.

Malnütrisyon, radikal lenfadenektomi de dahil olmak üzere gastrektomi ameliyatından sonra morbiditeyi artıran, iyileşmeyi geciktiren, ameliyat adayları arasında, postoperatif komplikasyon oranlarını ve hastalığın ciddiyetini olumsuz etkileyen, belirgin bir değiştirilebilir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır^(2,5). Ek olarak, yetersiz beslenen hastalar enfeksiyöz komplikasyonlar, hastaneye yeniden yatış ihtiyacı ve ameliyattan sonra erken ölüm riski altındadır⁽⁵⁾.

Mide kanseri ameliyatı, beslenme bozukluğu için yüksek riskli majör prosedürlerden biridir. Sadece yetersiz beslenme değil farklı bir malnütrisyon türü olan obezite de olumsuz etkilere neden olmaktadır⁽⁶⁾.

Gastrektomi yapılan 800 mide kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %19'unun preoperatif dönemde malnütrisyonda olduğu ve malnütrisyondaki hastaların malnütrisyonda olmayan hastalara oranla postoperatif cerrahi alan enfeksiyonlarının görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada mide kanseri nedeniyle operasyon geçirecek hastaların iyi yönetilen preoperatif beslenme tedavisine ihtiyaç duydukları belirtilmiştir⁽⁷⁾.

Beslenme tedavisinin amacı, postoperatif katabolik dönemde hastanın beslenme durumunu, metabolizmayı, postoperatif komplikasyon insidansını, antikanser tedavilerine uyumu, yaşam kalitesini (QOL) ve sağ kalımı iyileştirmektir⁽¹⁾.

Cerrahi tedaviden sonra, iyileşme sırasında iştah ve diyet alımı azalır ve beslenme durumunun düzelmesi 1 yılı bulabilir⁽⁴⁾. Hem cerrahi uygulanan mide kanserli hastalara hem de rezeke edilemeyen hastalığı olanlara nütrisyon tedavisi önerilir ve bu tedavi oral (düzenli bir diyet planı, terapötik diyet veya oral beslenme destekleri), enteral (EN) ve parenteral nütrisyon (PN) ile yapılabilir. Oral beslenme, hastanın bireysel ihtiyaçlarını karşılayacak bir diyet planını, ek olarak da oral nütrisyonel destekleri içerir⁽⁴⁾. Yetersiz beslenen veya malnütrisyon açısından risk altında olan hastalar için zaman kaybetmeden tıbbi beslenme tedavi planı yapıl-

malıdır⁽⁸⁾. Gastrointestinal kanser ameliyatı geçiren 105 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada postoperatif erken beslenme tedavisinin, cerrahi travmaya bağlı yüksek metabolizmayı azalttığı, bağırsak mukozal bariyerinin işlevini sürdürdüğü ve bağırsak kaynaklı enfeksiyonların insidansını azaltarak hastaların iyileşmesini hızlandırdığı belirlenmiştir⁽⁹⁾. Ameliyattan 6 ila 12 saat sonra ince bağırsak fonksiyonları yeniden başlar. EN uygulamasına ameliyattan 6 saat sonra başlamanın güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹⁾. Bazı çalışmalar, bağırsak peristaltizmi ve emilim fonksiyonları normal duruma döndükten sonra gastrointestinal emilim fonksiyonunun vücudun ihtiyaçlarını karşılayacak kadar yeterli olduğunu göstermiştir. Gastrointestinal sistem bağışıklıkta da önemli bir rol oynar. Birkaç günlük açlık duodenal mukoza atrofi ve anormal bağırsak geçirgenliğine neden olabilir Bağırsak mukozasının yapısı ve işlevi zarar görebilir⁽¹⁰⁾.

EN hem oral beslenme desteklerini hem de beslenme tüpü aracılığıyla beslenmeyi içerebilir. Üst gastrointestinal cerrahi geçiren hastalara, postoperatif EN için genellikle bir perkütan jejunostomi tüpü yerleştirilir, bu tüp hastanın ihtiyacına göre taburcu olduktan sonra da devam edebilir⁽⁴⁾. EN, perkütan jejunostomi tüpü aracılığıyla ameliyattan 6 saat sonra güvenle başlatılabilir⁽⁴⁾.

Postoperatif erken enteral nütrisyon (EEN) gastrointestinal kanalın yapısını ve işlevini korumakta ve onarmakta, mezenterik kan akışını iyileştirmekte, mezenter geçirgenliğini korumaktadır^(3,10).

EN, PN'den daha güvenli, daha ucuz ve daha fizyolojiktir. Ancak gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda PN zorunludur. PN (merkezi ve periferik damarlar aracılığıyla beslenme) optimal beslenmeyi sağlasa da EN ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riskini artırır. Kateter ilişkili sepsis, PN alan yetişkin hastalarda en yaygın ve ciddi komplikasyondur⁽⁴⁾. Periferik veya santral damarlar yoluyla yapılan geleneksel beslenme modeli genellikle yüksek sıvı hacmine sahip olduğundan ve uzun süreye ihtiyaç duyduğundan kalp yükünü ağırlaştırabilir. Bu duruma postoperatif pulmoner ödem ve solunum sistemi enfeksiyonları da katkıda bulunabilir. Çok miktarda eksojen şeker alımı ve ameliyat sonrası insülin direncine neden olabilir ve ameliyat sonrası komplikasyon riskini artırarak stres hiperglisemisine yol açabilir⁽¹⁰⁾.

Gastrektomi, rezervuar kapasitesini, mekanik sindirimi ve mide boşalmasını bozar. Son yıllarda tedavi edilebilirlik ve yaş göz önüne alındığında midenin işlevini mümkün olduğunca koruma yönünde bir eğilim vardır. Hastanın postoperatif dönemde etkin beslenebilmesi

ve uzun süreli sağ kalım açısından laparoskopik pilor koruyucu gastrektominin kabul edilebilir ve uygun bir operasyon olduğu belirtilmiştir⁽¹⁾. Total gastrektominin hem hematolojik açıdan hem de beslenme durumu açısından, ciddi kilo kaybı ve azalmış fiziksel aktivite ile sonuçlanan birçok potansiyel dezavantajı vardır. Bu nedenle, özellikle ileri yaştaki veya yüksek riskli hastalarda, postoperatif malnütrisyonu önlemek amacıyla total gastrektomiden mümkünse kaçınmak gerekir. Çok küçük bir mide kalanıyla laparoskopik subtotal gastrektominin, total ve proksimal gastrektomiden daha olumlu kısa vadeli sonuçlara ve beslenme durumuna olanak sağladığı bildirilmiştir. Kalan midenin çok küçük olmasına rağmen ghrelin sekresyonunu koruduğunu ve kardiyayı koruyarak reflüyü azalttığını, postoperatif uygun beslenme durumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir⁽¹⁾.

Son zamanlarda gastrektomiden sonra oral beslenme ve/veya EN'nin erken başlatılması önerilmiştir. Bunun nedeni ERAS konsensüs kılavuzlarının total gastrektomiden 1 gün sonra hastaların istedikleri zaman içecek ve yiyecek sunmayı önermesidir⁽¹¹⁾. Japon mide kanseri tedavi kılavuzu ameliyat sonrası 1. günden sonra içecek verilmesi gerektiğini ve gastrektomi tipi ne olursa olsun, ameliyat sonrası 2. günden 4. güne kadar katı bir diyetle başlanması gerektiğini belirtmesine karşın, bu konudaki çekinceler devam etmektedir. Erken oral nütrisyondan anastomoz kaçağı da dahil olmak üzere herhangi bir olumsuz olayı artırdığını belirten bir rapor yoktur⁽¹⁾.

Mide kanseri cerrahisi geçiren hastalarda diyabet tanısı olmasa bile ameliyattan sonra hiperglisemi gelişebilir ve ameliyat sonrası hiperglisemi, cerrahi alan enfeksiyonu, pnömoni, sepsis, kardiyovasküler komplikasyonlar ve akut böbrek hasarı dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz klinik sonucun ortaya çıkışını artırır. Diyabeti olmayan ve gastroenterolojik cerrahi geçiren hastalarda hedef kan şekeri seviyesi ≤ 150 mg/dL önerilmektedir⁽¹⁾.

Erken tanı sonrası küratif gastrektomi yapılan mide kanserli hastalarda oral alımda azalma, kilo kaybı, beslenme alışkanlıklarında rahatsız edici değişiklikler, dumping sendromu veya ishal görülebilir. Bu da günlük yaşamda kısıtlamaya, genel halsizliğe, sosyal aktivitede azalmaya ve ciddi vakalarda hastaneye yatışa neden olabilir. Bu nedenle beslenme tedavisi sadece uzun süreli sağ kalım için değil, aynı zamanda gastrektomi sonrası hastaların yaşam kalitesi için de çok önemlidir. Gastrektomi sonrası hastaların beslenme durumunu iyileştirmek için rekonstrüktif yöntemlerin değiştirilmesi, kalan mide hacminin artırılması, tamamlayıcı parenteral beslenme, diyet menülerinde veya diyet alışkan-

lıklarında değişiklikler ve beslenme eğitimi gibi çeşitli prosedürler veya yöntemler kullanılmaktadır. Diyet eğitimi, beslenme durumunu etkilemek için önemli ve yararlı bir araç olarak kabul edilmektedir⁽¹²⁾.

Mide ameliyatından sonra mide hacmi kapasitesini azaltan ve önemli miktarda sindirilmemiş katı gıdanın ince bağırsağa hızlı bir şekilde iletilmesine neden olan dumping sendromu ortaya çıkabilir. Dumping sendromunun prevalansı, ameliyatın tipine ve kapsamına ve dumping sendromunu teşhis etmek için kullanılan kriterlere bağlıdır. Dumping sendromu piloroplasti ile vagotomi uygulanan hastaların yaklaşık %20'sinde, Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) veya sleeve gastrektomi sonrası hastaların %40 kadarında ve özofajektomi geçiren hastaların %50'ye varan kısmında görülür. Erken dumping sendromu karın ağrısı, şişkinlik, gaz, gurultu, bulantı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar, yorgunluk, yemeklerden sonra yatma isteği, yüz kızarması, çarpıntı, terleme, taşikardi, hipotansiyon ve nadiren senkop gibi vazomotor semptomlarla karakterizedir. Geç dumping sendromu, yemekle indüklenen hiperglisemiye takiben aşırı insülin sekresyonuna sekonder hipoglisemiye neden olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir post-gastrektomi sendromudur. Glisemik dalgalanma ve hipogliseminin kardiyovasküler olaylar ve bilişsel işlev bozukluğu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir⁽¹⁾. Geç dumping sendromunun semptomları, nöroglipopeni (yorgunluk, güçsüzlük, konfüzyon, açlık ve senkop ile belirtilir) ve otonomik ve/veya adrenerjik reaktivite (terleme, çarpıntı, titreme ve sinirlilik ile gösterilir) ile ilgilidir⁽¹³⁾. Gastrektomi sonrası, dumping sendromunu önlemek için basit karbonhidratlar yönünden sınırlı, sık ve küçük öğünlere dayalı bir diyet önerilir⁽⁴⁾. Hızlı emilebilir karbonhidratların ve yüksek posalı besinlerin elimine edildiği düşük hacimli ve yüksek protein içeriğe sahip öğünlere ve sıvı alımının geciktirilmesine odaklanan bir diyet yaklaşımının dumping sendromunun tedavisinde tercih edilen başlangıç yaklaşımı olduğu konusunda fikir birliği vardır⁽¹³⁾. Dumping sendromuna bağlı olarak sıvının ince bağırsağa hareketi şişkinliğe neden olabilir ve kramp benzeri kasılmalara, şişkinliğe ve ishale katkıda bulunabilir. Klinisyenler dumping sendromlu hastalara öğün sayısını artırmalarını, her öğünde tüketilen besin miktarını azaltmalarını tavsiye etmelidir; dahası, hastalar sıvı alımını yemeklerden en az 30 dakika sonrasına kadar ertelemelidir. Besinlerin yavaş ve iyi çiğnenmesi tavsiye edilmelidir. Dumping sendromlu hastalara hipovolemi semptomlarını azaltmak için yemeklerden sonra 30 dakika uzanmaları tavsiye edilmelidir. Hastalarda meyve ve sebze tüketimi teşvik

edilirken alkolü içeceklerden kaçınılması önerilmelidir. Farklı gıdaların glisemik indeksi hakkında eğitim de dumping sendromlu hastalar için faydalı olabilir. Dumping sendromlu hastalarda yemeğin kıvamını ko-yulaştırmak, besinlerin ince bağırsağa geçişini yavaşlatmak amacıyla her öğünde 15 g'a kadar guar gum, pektin ve glukomannan gibi gıda viskozitesini artıran takviyelerin kullanımını öneren çalışmalar vardır ancak bunların etkinliği kesin değildir⁽¹⁰⁾.

Oral beslenmesi mümkün ya da yeterli olmayacağı öngörülen hastalara önerilen EEN bağırsak peristaltizminin iyileşmesini teşvik ederek postoperatif gaz çıkışı ve dışılama süresini kısaltabilir, bağırsak epitel hücrelerinin yapısını ve işlevini koruyabilir, bağırsak mukozasının hipermetabolizma reaksiyonunu azaltabilir, iskemisini düzeltebilir ve splanknik kan akımı artırabilir. Bu nedenle travma ve operasyon geçiren hastalarda EEN ilk tercih olarak önerilebilir⁽¹⁰⁾. Mide kanseri nedeni ile total gastrektomi sonrası EEN ile total parenteral nütrisyon (TPN) tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında EEN grubunda hipoalbumineminin daha çabuk toparlandığı (3-5 gün, 21 gün), vücut ağırlığının daha yüksek olduğu, komplikasyonların daha az olduğu ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir⁽¹⁴⁾. EEN sağlamanın yaygın olarak kullanılan yolları nazooenteral tüp yöntemleri (nazoduodenal ya da nazojejunal besleme tüpü) ve jejunostomidir. İkincil enfeksiyonu azaltması nedeniyle nazojejunal beslenme jejunostomiden daha fazla tercih edilir. Nazoenteral tüplerin de bazı dezavantajları vardır. Boğazda rahatsızlık hissine, aşırı mukus salgısına neden olabilir, bulantı ve kusma insidansını artırabilir, hastaların öksürük, balgam çıkarma, reflü ve aspirasyon riskini artırır⁽¹⁵⁾. Beslenme solüsyonlarının infüzyonunun yavaş akış hızı ve kademeli olarak artırılması, EN'un erken ve çok hızlı infüzyonunun neden olduğu karın şişkinliğini önleyebilir. Beslenme solüsyonları çok hızlı verildiğinde bazı sindirim semptomları (ishal, kusma, abdominal distansiyon vb.) ortaya çıkabilir. Bu duruma EN solüsyonlarının yüksek konsantrasyonu ve ozmolaritesi, hızlı infüzyon veya solüsyonun çok düşük sıcaklığı da katkıda bulunabilir⁽¹⁴⁾.

Beslenme açısından bakıldığında, parenteral veya enteral beslenme yoluyla uygulanan nütrisyon tedavisinin cerrahi hastaların temel bir adjuvan tedavisi olduğu öne sürülmüştür. EN veya PN seçimi, her hastanın bağırsak fonksiyonuna ve beslenme modellerinin toleransına bağlıdır. Cerrahi servislere majör gastrointestinal cerrahi sonrası EN, hastanın bağırsak fonksiyonunun izin verdiği durumlarda fizyolojik özelliklere daha uy-

gun olması, komplikasyon ve maliyetlerin daha düşük olması nedeniyle PN'ye göre tercih edilir⁽³⁾.

Bağırsıklık uyarıcı ya da immün sistemi modüle edici besin öğeleri (arginin, ω -3 yağ asitleri ve nükleotidler) zenginleştirilmiş bir beslenme solüsyonunun oral veya enteral uygulamasına immünonütrisyon denir. Erken enteral immünonütrisyonun (EIN) postoperatif enfeksiyonu ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonları azaltmak, konak bağırsıklığını artırmak ve gastrointestinal sistem kanserli hastaların prognozunu iyileştirmek için önemli bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Örneğin Arginin, hücre metabolizmasında birçok rolü olan yarı esansiyel bir amino asittir; Glutamin, bağırsak mukozal hücre metabolizması için gerekli bir nütriendir. Ameliyat, enfeksiyon gibi şiddetli strese, glutaminin bağırsak mukozal epitel hücreleri hızla tükenir ve bu da bağırsak bağırsıklık fonksiyonunun bozulmasına neden olur⁽³⁾. Majör elektif gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda perioperatif immünonütrisyon ile standart EN'u karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde perioperatif immünonütrisyonun, genel komplikasyonları ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttığı, ancak mortaliteyi etkilemediği belirtilmiştir. ESPEN kılavuzları, mide cerrahisi Alman S3 kılavuzları ve Kuzey Amerika Cerrahi Beslenme kılavuzu, ameliyattan 5-7 gün önce ve ameliyat sonrası dönem boyunca üst gastrointestinal sistem kanserli hastalar için oral/enteral immünonütrisyon önermektedir^(4, 16). Her ne kadar bazı çalışmalarda EIN tedavisinin postoperatif komplikasyonların azalması ve diğer bazı klinik göstergelerde olumlu etkileri (hastanede kalış ve postoperatif enfeksiyon gibi) bildirilse de EIN'nin EN'den üstün olup olmadığı hala tartışmalıdır⁽³⁾. Song ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde EIN'nin enflamatuvar yanıtı etkili bir şekilde rahatlatıldığı ve konak bağırsıklığını, artırdığı, T-helper hücreler ve natural killer hücrelerin seviyesini artırdığı, bazı enflamatuvar ilişkili sitokinleri (örn. IL-6 ve TNF-a) azalttığı bulunmuştur. Postoperatif komplikasyonların morbiditesi ve hastanede kalış süresinin de azalmadığı görülmüştür⁽¹⁷⁾. ESPEN kılavuzunda ağır malnütrisyonlu hastalarda ameliyat ertelenmek zorunda kalırsa dahi beslenme müdahalesi hemen başlatılmalı ve ameliyat öncesi en az 7 ila 10 gün sürdürülmesi gerektiği belirtilmektedir. Üst majör abdominal cerrahi geçiren kanser hastalarında 5-7 gün boyunca immün modüle edici substratlar (arginin, glutamin, ω -3 yağ asidi, nükleotitler ve antioksidan mikro besinler) önerilir⁽¹⁶⁾.

ERAS protokolleri anestezi indüksiyonundan 2 saat öncesine kadar berrak sıvıların ve 6 saate kadar katıların alınmasını önermektedir⁽¹¹⁾. Ameliyat öncesi

karbonhidrattan zengin bir içeceğin güvenli olduğu ve açlığı, susuzluğu, kaygıyı, hastanede kalış süresini ve ameliyat sonrası insülin direncini azalttığı belirtilmektedir⁽¹⁸⁾. Bu stratejiler her hasta için bireyselleştirilmelidir. Beslenme gereksinimlerinin en az %75'ini tüketen hastaların beslenme danışmanlığı veya diyet planı alması, %50-75'ini tüketebilen hastalara açığı kapatmak amacıyla oral beslenme destek ürünleri alması ve < %50'si tüketebilenlere ise tüple EN önerilebilir⁽¹⁹⁾. Enteral yolla gereksinimi karşılanamayan hastalarda PN düşünülmelidir. Oral veya enteral nütrisyon tedavisine uygun olmayan ilerlemiş mide kanserli hastalar için PN tek seçenektir⁽²⁰⁾.

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Malnütrisyon için nütrisyonel tarama ve değerlendirme sistemik olarak yapılmalı ve tek bir parametreye değil, çeşitli parametrelerin kombinasyonuna dayanmalıdır. Malnütrisyon riskinin erken tespiti ve ardından uygulanan doğru bir beslenme tedavisi ile, hastanın ameliyat sonrası morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltabilir. Altın standart bir araç olmadığı için, beslenme değerlendirmesi için her hastaya ameliyat öncesi kliniklerine göre en uygun aracın uygulanması önerilir⁽⁶⁾.

Beslenme durumundaki bozulmayı mümkün olduğunca erken tanımak için, tanıdan itibaren düzenli olarak ve kısa zaman aralıklarında hasta davet edilmeli (en az 4-8 haftada bir), beslenme durumu, besin alımı ve hastalığın ciddiyeti değerlendirilmelidir⁽⁴⁾. Malnütrisyonu tanıyabilmek için tanımını bilmek gerekir. Malnütrisyon, "Besin alımındaki yetersizliğin neden olduğu vücut kompozisyonunun bozulmasına, hücre kütlelerinin azalmasına, fiziksel ve mental fonksiyonların azalmasına ve hastalık durumunda prognozun kötüleşmesine yol açan klinik durum" olarak tanımlanmaktadır⁽⁸⁾. Nütrisyonel taramanın amacı, malnütrisyon riski altında olan ve dolayısıyla komplikasyon riski daha yüksek olan hastaları belirlemektir⁽²¹⁾. Ayrıca hasta için gerekli beslenme tedavi planını oluşturmak için gerekli bilgileri kaydetmek ve beslenme tedavisinin yeterliliğini izlemek için de gereklidir⁽²¹⁾.

Beslenme durumunun değerlendirilmesi için tek bir altın standart klinik veya laboratuvar parametresi yoktur. Bu konuda pek çok tarama ve değerlendirme aracı kullanılmaktadır. Antropometrik değerlendirme, ağırlık, boy ve vücut kompozisyonunun (kas kütlesi ve yağ kütlesi) ölçümünü içeren bilimsel ölçümlerdir. Vücut ağırlığı klinik ortamda en basit ve en sık kullanılan parametredir. İstemsiz kilo kaybı, malnütrisyonun çok

hassas bir göstergesidir. Hastaneye yatmadan önceki 1 ayda %5'ten veya 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybının klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Beden kütle indeksi (BKİ) hastanın beslenme değerlendirmesinde kullanılır ve BKİ <18.5 olan ve ameliyat öncesi albümin düzeyleri düşük olan düşük vücut ağırlıklı hastalarda kanser nedeniyle gastrektomi sonrası genel sağ kalımda önemli ölçüde azalma görülmüştür^(4,22). Vücut yağ depolarının yeterliliği hakkında triseps deri kıvrım kalınlığı veya üst orta kol çevresi fikir verebilir. Üst orta kol çevresi baskın olmayan taraftaki kolda akromiyon ve olekranon arasındaki orta noktadan kol çevresinin bir mezura yardımı ile ölçülebilir. Deri kıvrım kalınlığı deri altı yağ ve genel vücut kas kütleindeki azalma hakkında fikir veren, yetersiz beslenmenin önemli bir göstergesidir ve bunların düşük seviyeleri, morbidite ve mortalite ile iyi ilişkilidir⁽²³⁾.

Nütrisyonel tarama ve değerlendirme araçlarında biri olan, Detsky ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Subjektif Global Değerlendirme (SGA) ülkemizde geri ödeme sisteminde doldurulması zorunlu olan araçtır. SGA, subjektif unsurlara sahip klinik bir tekniktir ve hastanın öyküsü, antropometrik ölçümleri ve fizik muayenesinin özelliklerine dayalı olarak hastalar iyi beslenmiş (SGA A), orta derecede malnütrisyonunda (SGA B) veya ciddi derecede malnütrisyonunda (SGA C) olarak sınıflandırılır⁽²⁴⁾. Kanser hastalarına spesifik olarak geliştirilmiş olan ve nütrisyonel triaj kavramından bahseden tarama aracı ise hastaya uyarlanmış subjektif global değerlendirmedir (PG-SGA). Ağırlık, besin alımı, semptomlar, aktiviteler ve işlev, hastalık ve beslenme gereksinimleriyle ilişkisi ve fizik muayeneden oluşur⁽²⁵⁾. Mide kanserli hastaların nütrisyonel durumlarını değerlendirmek için beslenme ile ilişkili semptomların da skorlandığı PG-SGA'nın kullanılabileceği belirtilmiştir⁽²⁶⁾.

ESPEN tarafından hastane yatan hastalarının taranması ve değerlendirilmesi için tercih edilen ve ülkemizde de A düzeyi kamu hastanelerine yataışta doldurulması zorunlu olan tarama aracı ise NRS-2002 dir. Besin alımındaki azalma, BKİ, % kilo kaybı ve hastalığın şiddetinin skorlandığı NRS-2002 sonucu 0= düşük risk, 0-1= orta risk, 3≥ yüksek malnütrisyon riskini ifade eder ve nütrisyonel müdahale gerektiğinin işaretidir. Tüm tarama araçları arasında NRS-2002, cerrahi sonrası komplikasyonların en iyi öngörücüsüdür⁽²⁷⁾.

Mini nütrisyonel değerlendirme (MNA), yaşlıların beslenme durumunu değerlendirmek için hızlı ve etkili bir değerlendirme aracıdır. Antropometrik parametreler, genel değerlendirme, oral besin alımının değerlendirilmesi ve subjektif değerlendirmeyi içeren 18

maddeden oluşmaktadır. Her bölüm için puanlama (I) iyi beslenmiş, (II) malnütrisyon riski altında ve (III) malnütrisyonunda şeklinde kategorize edilir⁽²⁸⁾.

Besin alımı değerlendirmesinde hastanın mevcut günlük besin alımı, önceki alım ve son değişiklikler dahil olmak üzere kapsamlı bir diyet geçmişi sorgulanmalıdır. 3-7 günlük besin günlükleri veya 24 saatlik diyet hatırlama yöntemleri kullanılarak değerlendirmesi yapılır ve hastanın enerji ve protein ihtiyacının ne kadarını karşıladığı yönünde hesaplamalar yapılır. Mide kanserli hastalarda oral besin alımını azaltan çok sayıda faktör vardır. Oral alımı kısıtlayan faktörlere farmakolojik müdahaleler yapmak besin tüketimini artırabilir.

Beslenme tedavisinin yeterliliğinin izleminde laboratuvar parametreleri kullanılır. Serum albümin, prealbumin ve transferrin seviyeleri öteden beri beslenme durumunu belirlemek için kullanılmış olmasına karşın, son araştırmalar, bu proteinlerin tümör, enfeksiyon, yaralanma, enfeksiyon ve inflamasyona sekonder azalması nedeniyle beslenme durumunun iyi bir göstergesi olmadığı bilinmektedir⁽²³⁾. Toplam lenfosit sayısı, beslenme durumunu belirlemek için <1.500/mcL beslenme ile bağıntılı ve <900/mcL ciddi beslenme bozukluğu şeklinde yorumlanmaktadır^(6, 23).

Anemi, gastrektomi sonrası sık görülen bir komplikasyondur ve mide ameliyatından sonra demir, vitamin B 12 veya folat eksiklikleri bildirilmiştir. Total gastrektomi yapılan hastaların %50'sinde anemi gelişir. Yetersiz beslenme nedeniyle diyetle demir alımının azalması, artan demir deplesyonu, anastomoz bölgesindeki gastrointestinal kan kaybı veya bakteriyel aşırı büyümeden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, sindirimdeki değişiklikler ve bozulmuş demir emiliminin, gastrektomi sonrası demir eksikliğine katkıda bulunan faktörler olduğu kabul edilmektedir. Diyetle alınan demirin malabsorpsiyonu muhtemelen gastrik asit sekresyonunun azalmasından ve duodenumun bypass edilmesinden kaynaklanır. Azalan mide asiditesi, hem olmayan demirin (Fe 3+) daha emilebilir demir formuna (Fe 2+) dönüşümünü bozar. Gastrektomi sonrası rekonstrüksiyon, demir emiliminin başlıca bölgeleri olan duodenum ve proksimal jejunum bypass nedeniyle demir emilimini azaltabilir. Total gastrektomiden sonra, subtotal gastrektomiye kıyasla daha yüksek bir anemi ve demir eksikliği insidansı bildirilmiştir^(4, 29). Gastrektomi sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisi, beslenme tedavisin

de demir ve C vitamini yönünden zengin olmasını gerektirir⁽³⁰⁾. B 12 vitamini eksikliği total gastrektomiden 1 yıl sonra gelişebilir. Alman S3 kılavuzunda, ameliyattan sonra B 12 vitamini takviyesi önerilir. B 12 vitamininin uygulanması hem cilt altı hem de ağız yoluyla etkilidir⁽³¹⁾.

Kardiya veya pilor stenozu olan mide kanserli hastalarda, stent yerleştirilmesi oral beslenmeye izin vererek yaşam kalitesini iyileştirebilir. ESPEN kılavuzları, >10 gün süre boyunca tahmini enerji gereksiniminin %60'ından daha azının alımı durumunda PN uygulanmasını önermektedir. Kemoterapiye bağlı gastrointestinal yan etkiler (yani anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık ve diyare) yaşayan kemoterapi hastaları için, kilo stabilizasyonu ve tedavinin devamı için tamamlayıcı evde parenteral beslenme (Home Parenteral Nutrition - HPN) önerilir. Oral beslenme veya EN alamayan ileri evre mide kanserli hastalar için HPN zorunludur. İlerlemiş kanserli yetersiz beslenmiş hastalarda, kısa süreli tamamlayıcı HPN, yaşam kalitesinde, beslenme durumunda ve fonksiyonel durumdaki iyileşme ile ilişkilidir⁽⁴⁾. Ayrıca, yeterli oral alım veya ONS'ye rağmen kilo kaybı olan hastalarda ve EN intoleransı (yani mide bulantısı, karın ağrısı ve ishal) durumunda da PN uygulanabilmektedir⁽³¹⁾. Peritoneal karsinomatöz olan ve ciddi gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olan hastalar için total HPN zorunludur. Kapsamlı cerrahiye bağlı kısa barsak sendromu, HPN için başka bir göstergedir. PN'nin başarısı hasta uyumuna, profesyonel bir onkoloji diyetisyeni desteğine ve hasta, diyetisyen, doktor, bakım verenlerin arasındaki işbirliğine bağlıdır.

Malnütrisyon riski altındaki hastalarda beslenme desteğinin etkisini en üst düzeye çıkarmak için doktorlar, diyetisyenler, hemşireler ve eczacılardan oluşan multidisipliner beslenme destek ekipleri kavramı yüksek performanslı kurumlar tarafından benimsenmiştir⁽³²⁾.

Sonuç olarak mide kanserli hastalarda malnütrisyon prevalansı yüksektir. Kanserle azalan besin alımı ve artan enerji açığı beslenme durumunun bozulmasına neden olur. Malnütrisyonlu hastaları preoperatif dönemde ve postoperatif takipte tespit etmek çok önemlidir. Sadece nesnel beslenme parametreleri değil, aynı zamanda öznel değerlendirmeler de beslenme durumunun doğru ölçümü için gereklidir.

KAYNAKLAR

- (1) Kubota T, Shoda K, Konishi H, et al. Nutrition update in gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020; 4 (4): 360-368.
- (2) Tian J, Chen JS. Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. *World J Gastroenterol.* 2005 Mar 21; 11 (11): 1582-6.
- (3) Cheng Y, Zhang J, Wu J, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18 (1): 11.
- (4) Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, et al. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors.* 2016; 2 (4): 178-187.
- (5) Pimiento, J. M., Evans, D. C., Tyler, R., et al. Value of nutrition support therapy in patients with gastrointestinal malignancies: a narrative review and health economic analysis of impact on clinical outcomes in the United States. *Journal of gastrointestinal oncology.* 2021; 12 (2), 864-873.
- (6) Son YG, Kwon IG, Ryu SW. Assessment of nutritional status in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 85.
- (7) Fukuda, Y., Yamamoto, K., Hirao, M. et al. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. *Ann Surg Oncol* 2015; 22; 778-785.
- (8) Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017 Feb; 36 (1): 49-64.
- (9) Huang D, Sun Z, Huang J, et al. Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 15: 13937-13945.
- (10) Yu G, Chen G, Huang B, et al. Effect of early enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function in elderly patients with esophageal cancer or cardiac cancer. *Chin J Cancer Res.* 2013 Jun; 25 (3): 299-305.
- (11) Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014 Sep; 101 (10): 1209-29.
- (12) Ryu, K. W., Bae, J. M., Kim, E. M., et al. Long-term effect of simplified dietary education on the nutritional status of patients after a gastrectomy. *PloS one,* 2021; 16 (5), e0252168.
- (13) Scarpellini, E., Arts, J., Karamanolis, G., et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nature reviews. Endocrinology,* 2020; 16 (8), 448-466.
- (14) Chen W, Zhang Z, Xiong M, et al. Early enteral nutrition after total gastrectomy for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23 (4): 607-11.
- (15) Wereszczynska-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2013; 42: 640-6.
- (16) Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006 Apr; 25 (2): 224-44.
- (17) Song GM, Tian X, Liang H, et al. Review Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug; 94 (31): e1311.
- (18) Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, et al. Early Oral Feeding as Compared With Traditional Timing of Oral Feeding After Upper Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016 Jul; 264 (1): 54-63.
- (19) Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul; 19 (7): 2128-34.
- (20) Jin Y, Yong C, Ren K, et al. Effects of Post-Surgical Parenteral Nutrition on Patients with Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49 (4): 1320-1328.

- (21) Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (26): 3310-3317.
- (22) Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes and survival after resection for gastric cancer. *J Surg Res.* 2015 May 1; 195 (1): 74-82.
- (23) Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016 Nov; 4 (4): 272-280.
- (24) Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987 Jan-Feb; 11 (1): 8-13.
- (25) Ottery FD Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996 Jan; 12 (1 Suppl): S15-9.
- (26) Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored PatientGenerated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 779-85.
- (27) Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003 Jun; 22 (3): 321-36.
- (28) Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996 Jan; 54 (1 Pt 2): S59-65.
- (29) Bae JM, Kim EK, Kim YN, et al. Current status of calorie support in immediate post-operative period after gastrectomy. *Clin Nutr.* 2018; 37: S160.
- (30) Arends J, Bertz H, Bischoff SC, et al. DGEM Steering, Committee S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) Aktuelle Ernährungsmed. 2015; 40: 1-74.
- (31) Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017 Feb; 36 (1): 11-48.
- (32) Reber E, Strahm R, Bally L, et al. Efficacy and efficiency of nutritional support teams. *J Clin Med* 2019; 8: 1281.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimayı aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimayı aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikiye santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimayı aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

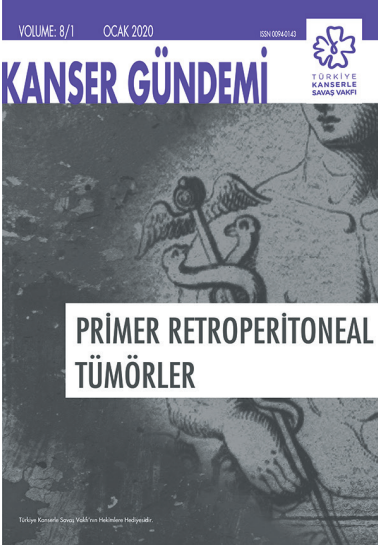
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

www.kanservakfi.com



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

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi