T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE TÜMÖRLERİNDE TOTAL OMENTEKTOMİ GEREKLİ MİDİR?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma Karakuş

Tez danışmanı: Prof. Dr. Cemalettin Ertekin

Yardımcı Tez Danışmanı: Op. Dr. Ali Fuat Kaan Gök

İSTANBUL -2018

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimimiz boyunca bize her konuda destek olan, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Dinççağ'a ve diğer hocalarıma, benim için hem çok değerli hocam hem fakültedeki en büyük manevi desteğim olan, tez danışmanım Prof. Dr. Cemalettin Ertekin'e,

tez hazırlık sürecinde bana gösterdiği yardım ve desteğinden dolayı Doç Dr Mehmet İlhan ve Op. Dr. Ali Fuat Kaan Gök'e, cerrahi ve teorik eğitimimde çok büyük katkıları olan, zaman zaman tıbbi zaman zaman kişisel problemlerle kapılarını çaldığım tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve baş asistanlarına, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm zorlu süreçleri birlikte atlattığım asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızın hemşire ve personeline,

yoğun çalışma temposu içinde desteğini esirgemeyen arkadaşlarıma, tezimin yazım aşamasında her sorunumda bana yardımcı olan Haldun Bozkurt'a, en büyük desteğim canım kardeşim Fatih Ensar Karakuş'a ve bugünlere gelmeme vesile olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şeyma Karakuş

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ
ŞEKİLLER LİSTESİ
RESİMLER LİSTESİ
KISALTMALAR
ÖZET-ABSTRACT
I- GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER 4
A- OMENTUM 4
1. Vasküler Yapısı 5
2. Hücre Bileşimi 7
3. Fonksiyonları 9
4. Kullanım Alanları 9
B- MİDENİN ANATOMİSİ 10
C- MİDENİN LENF GRUPLARI 14
1. Lenf Nodlarının anatomik sınırları: 16
D- MİDE KANSERİ 19
2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 20
3. Öncü Lezyonlar 24
4. Patoloji 26
5. Genetik Yatkınlık ve Ailesel Sendromlar 29
E- GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 30
1. Endoskopi 30
2. Endoskopik Ultrasonografi (EUS) 33
3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) 35
4. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 35
5. Pozitron Emüsyon Tomografisi (PET) 36
F- MİDE KANSERİNE EVRELEME 36
G- MİDE KANSERİNDE CERRAHİ 41
II- AMAÇ 45
III- HASTALAR VE YÖNTEMLER 46
IV- BULGULAR 47
V- TARTIŞMA 52
VI- SONUÇ 55
VII- KAYNAKLAR 56

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: JRSGC rejyonel lenf nodları 15
Tablo 2:Mide kanseri gelişiminde risk faktörleri 22
Tablo 3: Western-Japon-Padova-Vienna sınıflamalarının karşılaştırılması 25
Tablo 4:Mide kanserinin Ming , Lauren ve WHO sınıflamaları 28
Tablo 5 : TNM sınıflaması 40
Tablo 6: Mide kanserine evreleme 41
Tablo 7 : Dworak regresyon sistemi 49
Tablo 8: Omentumda mikrometastaz saptanan hastaların tüm hastalar ile karşılaştırılması . 51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Omentumun arteryal dolaşımı 5
Şekil 2: Midenin embriyolojik gelişimi 11
Şekil 3:Midenin tabakaları 12
Şekil 4: Midenin arteryal dolaşımı 13
Şekil 5: Lenf nodu istasyonları 16
Şekil 6: Türkiye'de kanser insidansı ve mortalitesi (Globocan 2012) 19
Şekil 7:Mide kanserine yol açan multifaktöryel pathway 23
Şekil 8: Mide kanseri gelişim adımları 27
Şekil 9: Paris sınıflaması 33
Şekil 10 : Japon endoskopi topuluğuna göre EGC sınıflaması 38
Şekil 11 : Borrman sınıflaması 39
Şekil 12: Total gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu 42
Şekil 13: Parsiyel omentektomi 45
Şekil 14: Omental dalların korunarak parsiyel omentektomi sınırlarının gösterilmesi 53

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Mide ve omentumun arteriografik görüntüsü 6
Resim 2:Nativ ve aktive omentumun histolojisi 8
Resim 3: Süperfisyal deprese tip (0 IIc) EGC endoskopik görüntüsü 31
Resim 4: Süperfisyal eleve tip (0 IIa) EGC endoskopi görüntüsü (antrum) 32
Resim 5 : Midenin EUS görüntüsü 34

KISALTMALAR

H.Pylori : Helikobakter pylori

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

HDGC: Herediter diffüz gastrik kanser

EBV: Ebstein Barr Virüsü

VKİ: Vücut kitle indeksi

RT : Radyoterapi

IEN : intraepitelyal neoplazi

FAP : Familyal Adenomatöz Polipozis

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

NET : Nöroendokrin tümör

NEK : Nöroendokrin karsinom

GAPS : Midenin proksimal polipozisi

OD : Otozomal dominant

FGP : Fundik gland polibi

HCL : Hidroklorik asit

ECL : Enterokromafin-benzeri

CHA : Ortak hepatik arter

LGA : Sol gastrik arter

GDA : Gastroduodenal arter

RGA : Sağ gastrik arter

PSPDA : Posterior superior pankreatikoduodenal arter

ASPDA : Anterior superior pankreatikoduodenal arter

RGEA/RGOA : Sağ gastroepiploik (gastroomental) arter

LGEA/LGOA : Sol gastroepiploik (gastroomental) arter

MS : Milky spot

VEGF : Vaskuler endotelyal growth faktör

bFGF : basic fibroblast growth faktör

KP : Peritoneal karsinomatöz

JRSGC : Japanese Research Society for Gastric Cancer

LN : Lenf nodu

SMA : Superior mezenterik arter

SMV : Superior mezenter ven

VCI : Vena cava inferior

IMA : İnferior mezenterik arter

CE : Kromoendoskopi

M-NBI : Magnifiye narrow band görüntüleme

EUS : Endoskopik Ultasonografi

FDG : Fluorodeoxyglucose

BT : Bilgisayarlı tomografi

MRG : Manyetik rezonans görüntülem

PET : Pozitron emüsyon tomografi

GEJ : Gastroözofageal junction

AJCC : American Joint Commitee on Cancer

EGC : Erken mide kanseri

AGC : İleri mide kanseri

EMR : Endoskopik mukozal rezeksiyon

ESD : Endoskopik submukozal diseksiyon

LND : Lenf nodu diseksiyonu

TO : Total omentektomi

PO: Parsiyel omentektomi

ÖZET

AMAÇLAR

Mide kanserinde standart tedavi cerrahidir. Küratif cerrahi, total/subtotal gastrektomi + D1/D2 lenf nodu diseksiyonu + total omentektomidir. Omentumun fonksiyonel özelliklerinin aydınlanması onu özellikli bir organ haline getirmiştir. Bu çalışmada mide tümörü nedeni ile ameliyat edilen hastalarda total omentektominin gerekli olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2010 - Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD'nda mide kanseri tanısıyla ameliyat edilmiş 507 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma kriterlerini karşılamayan 73 hasta çalışma dışında bırakıldığında kalan 434 hastanın preopertif BT, endoskopi, postoperatif patoloji ve survi verileri değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 434 hastanın 32'sinde omentumda karsinom metastazı tesbit edildi. 32 hastanın 10'unda omentumda makrometastaz, 22'sinde ise omentumda mikrometastaz mevcuttu. 22 hastanın patolojileri incelendiğinde bütün hastaların T4 tümörü olduğu, 15 hastada ise makroskopik olarak viseral peritona bitişik tümör(%68) saptandığı görüldü. 18 hastanın patolojisi taşlı yüzük hücreli veya taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon gösteren karsinom olarak raporlandı. 14hastanın N3(%63,7) olduğu görüldü. Hastaların 21(%95,4)'inde angiolenfatik invazyon, 18'inde venöz invazyon(%81,8), 20'sinde ise perinöral invazyon(%90,9) mevcuttu. 17 hasta takipleri süresince eks(%77,2) oldu.

SONUÇLAR

Omentum metastazı ekilme yoluyla olduğundan erken evre tümörlerde saptanması beklenmemektedir. Omentumun fonksiyonel etkileri ve omentektominin postoperatif komplikasyonları arttırmasını göz önüne aldığımızda erken evre ve diffüz yayılım veya taşlı yüzük hücreli morfolojinin tersine agresif seyretmeyen tümörlerde parsiyel omentektomi yeterli bir prosedür gibi görülmektedir. Gastroomental arterlerin omental dallarını disseke edip korumak ve omental iskemiye engel olmak gerekliliği prosedürü

zorlaştırsa da omentum anatomisine hakim deneyimli cerrahlar tarafından uygulanabilir bir yöntemdir.

ABSTRACT

PURPOSE

Standard treatment for gastric cancer is still surgery. Curative surgery is total / subtotal gastrectomy + D1 / D2 lymph node dissection + total omentectomy. The enlightenment of the functional properties of omentum has made it a favored organ for surgeons. In this study, we aimed to show whether total omentectomy is necessary for patients who are operated with gastric cancer or not.

PATİENTS AND METHODS

Between January 2010 - December 2017, 507 patients who underwent stomach cancer surgery in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, General Surgery Department were evaluated. 73 patients who did not meet the study criteria were excluded. 434 patients' preoperative CT and endoscopy findings, postoperative pathology reports, and surveillance were evaluated.

FİNDİNGS

Omental carcinoma metastasis was detected in 32 cases of 434 patients. There was macrometastases in 10 of 32 patients, and omental micrometastases were present in 22 of the patients. When the pathologies of those 22 patients were examined, all patients were found to have T4 tumor and 15 patients had macroscopically visible tumor adjacent to the visceral peritoneum. The pathology of 18 patients was reported as signet-ring cell carcinoma or any carcinoma with signet-ring cell differentiation. 14 (63.7%) patients were found to have N3 tumor. 21(95.4%) patients had angiolymphatic invasion, 18(81.8%) cases had venous invasion and 20(90.9%) cases had perineural invasion. Seventeen (77.2%) patients died during follow-up.

RESULTS

Since omentum metastasis occurs through seeding, it is not expected to be detected in early-stage tumors. When functional effects of omentum and increase postoperative complications as a result of omentectomy is considered, partial omentectomy seems to be an adequate procedure in tumors which is at early stage and not aggressive like diffuse spreading or signet-ring cell morphology. Although the necessity of dissecting and preserving the

omental branches of the gastrointestinal arteries in order to prevent omental ischemia makes the procedure difficult, it is feasible by experienced surgeons with omentum anatomy.

I-GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

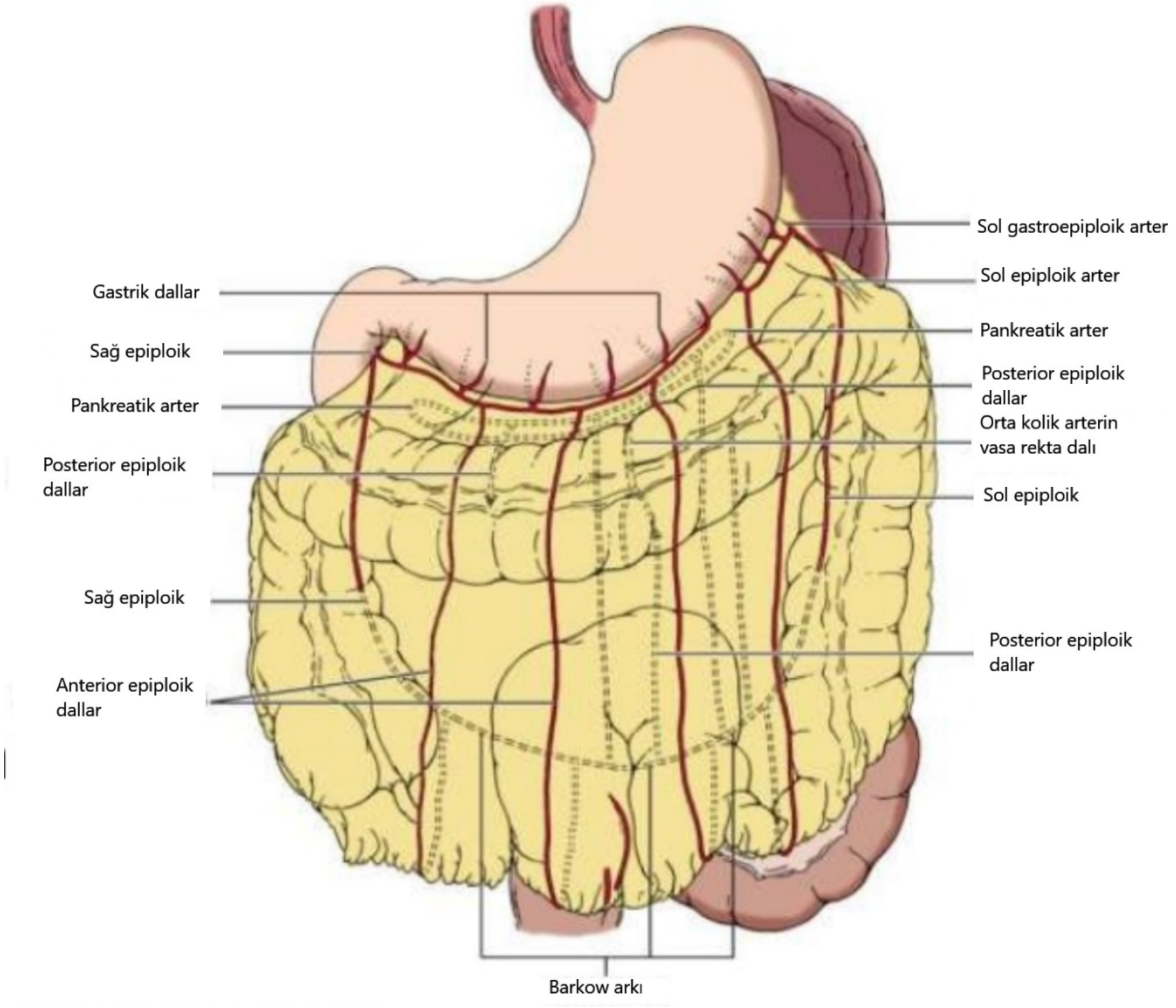
A- OMENTUM

Omentum başlangıçta cerrahi sonrası intraabdominal yapışıklıklara sebep olan, kullanışsız yağlı, yaprak şeklinde bir doku olarak bilinirdi. İlk kez 1800'lü yıllarda De Lamballe savaş esnasında omentumun enfeksiyonlara karşı koruyucu değişik bir yapısı olduğunu ortaya koymuştur. 1880 yılında İsveç-Amerikan cerrah Senn tarafından sağlam olmayan sütur hatlarına omental yama kullanılmaya başlanılmış ve omentum kullanımı cerrahiye girmiştir (1). Daha sonra enfeksiyonlara karşı olan koruyucu rollerinin de fark edilmesiyle omentum araştırmacıların ilgisini çekmeye başlamıştır.

Omentum 2 yapraklı viseral periton katlantısıdır. Büyük ve küçük omentum olarak ikiye ayrılır. Küçük omentum midenin küçük kurvaturundan karaciğere doğru uzanır. Altta mide küçük kurvaturu ve duodenum 1. kıta proksimali, üstte porta hepatis ve ligamentum venosumun fissürüne tutunan bir yapıdır. Hepatogastrik ve hepatoduodenal ligaman olmak üzere 2 bölümde incelenir. Hepatik triadı, anterior vagusun bazı dallarını, 5., 7., ve 8. grup lenf nodlarını ,sağ ve sol gastrik arterleri içerir.

Büyük omentum ise midenin büyük kurvaturundan başlayıp bir önlük gibi uzanarak abdominal organların büyük bir kısmının üzerini örter. Omentum majus iki bölüme ayrılır. Gastrokolik ligaman duodenum 1. kıtası ve mide büyük kurvaturundan transvers kolona uzanır. Sağ ve sol gastroepiploik damarları içerir. İkinci bölüm ise transvers kolondan aşağı uzanan yapraktır. Ön yüzü pariyetal peritona arka yüzü ise viseral peritona bakar. Sağ tarafta pilorik bölge, duodenum veya pankreas ön yüzüne tutunabilir. Sol tarafta ise fundusa, bazı vakalarda ise intraabdominal özofagusa kadar uzayabilir.

Omentumun yüzey alanı 300- 500 cm^2, uzunluğu 14-36 cm, genişliği ise 20-49 cm arasında değişir (1).



Şekil 1: Omentumun arteryal dolaşımı

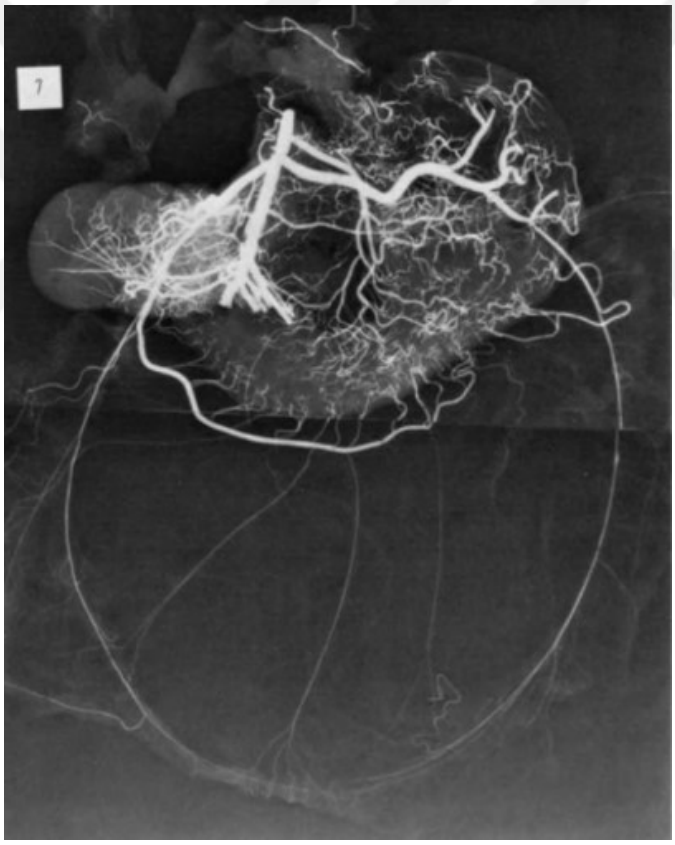
1. Vasküler Yapısı

Omentumun arteryal dolaşımı sağ ve sol gastroepiploik arterler (GOA) tarafından sağlanır. Bu arterlerin her ikisi de çölyak trunkustan kaynaklanır. LGOA splenik arterden RGOA ise gastroduodenal arterden ayrılır. Her iki gastroepiploik arter midenin büyük kurvaturu boyunca tortuöz bir şekilde ilerlerken gastrik ve epiploik dallar verir. Bu vasküler ark ile mide büyük kurvaturu arasındaki uzaklık 0-4 cm arasında değişir. Sağ gastroepiploik arterden 5-13 arasında epiploik dal çıkarken LGOA den sadece bir ana dal çıkar (1), LGOA ve RGOA in ilk dalları omentumun inferiorunda birleşerek Barkow arkını oluşturur. Omentum cerrahisi sırasında vasküler yapıların korunmaması iskemiye neden olabilir. Özellikle mide tümörü ameliyatlarında parsiyel omentektomi planlanıyorsa sağ ve sol

gastroepiploik arterlerin 4. ve 6. lenf nodu istasyonlarına yakınlıkları nedeni ile D1/D2 diseksiyon yapılırken dikkatli olunarak omental dallar korunmalıdır.

Venöz yapılar arteryal dolaşımı takip eder ve portal sisteme dökülür.

Omentumun lenfatik dolaşımı ince, birbiri ile bağlantılı bir ağ oluşturur. 40-60 μ boyutlarındaki "milky" spotları içeren kör endotelyal keseler veya omental stromadaki 20-30 μ boyutlarındaki endotelyal kanal ağlarından başlar ve toplayıcı kanalları oluşturmak üzere birleşirler. Toplayıcı kanallarda valf sistemi bulunur. Toplayıcı kanallar sağda subpilorik lenf nodlarına solda ise splenik nodlara drene olur. Ancak omentumda belirgin bir lenf nodu formasyonu yoktur (1).



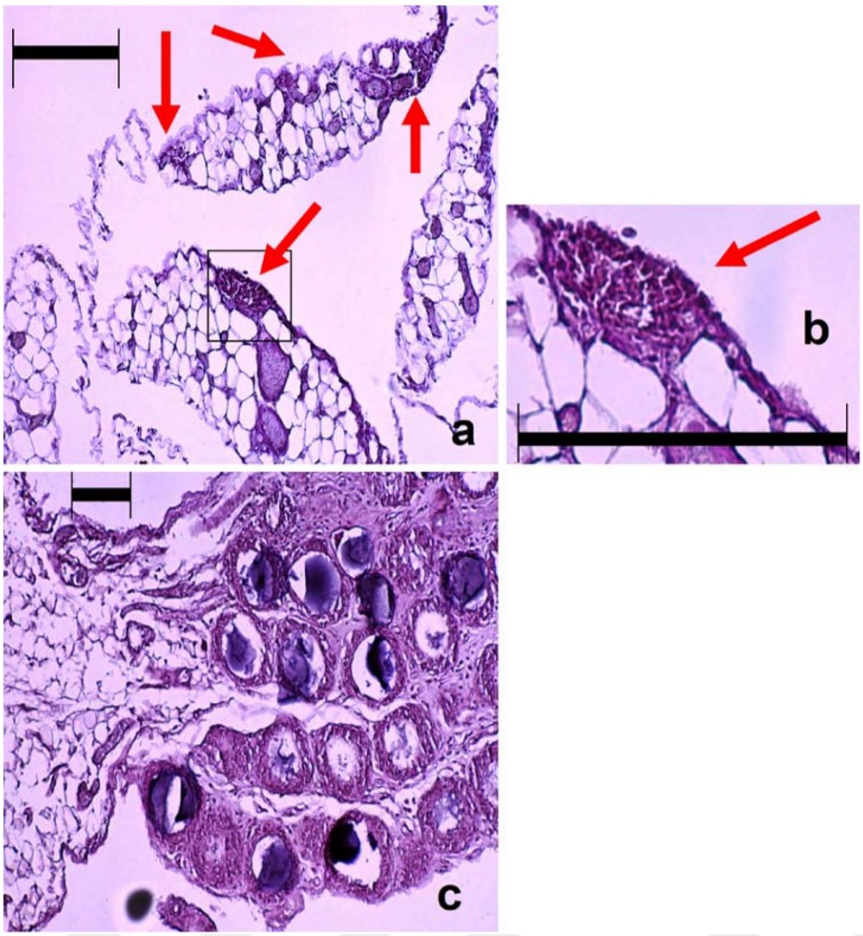
Resim 1: Mide ve omentumun arteriografik görüntüsü

2. Hücre Bileşimi

Omentum batın ile ilişkili lenfomiyeloid doku olarak tanımlanmıştır. İki mezoteyal yaprak ve bu yaprakları birbirine bağlayan, kapiller damarları, adipositleri, fibroblastları ve ekstraselüler matriksi içeren bağ dokusundan oluşur. Omental yağ dokusu arasında milky spots (MS) adı verilen fokal bölgeler mevcuttur. Bu bölgeler ilk kez 1863 yılında Ranvier tarafından tavşanların omentum ve plevrasında bulunan pamuk atılmış gibi yapılar olarak tarif edilmiş (2), 1874 yılında ise bugünkü ismi verilmiştir (3). MS'ların peritoneal kavitede bulunan primitif lenfoid dokular olduğu gösterilmiştir (4). MS'lar en çok majör omentumda görülürken mezenter ve pelvik peritonda da az miktarda bulunabildiği gösterilmiştir (4). Elektron mikroskop incelemelerinde MS'ların makrofaj kümeleri, lenfositler, nötrofiller ve çeşitli stromal hücrelerden oluştuğu anlaşılmıştır (5) ve omentum assosiye lenfoid dokular olarak tanımlanmıştır (6).

MS'ların çapları 349 ila 756 μ arasında değişmektedir ve toplam boyutları yenidoğanlarda 40-50 cm^2 iken 70 yaş üzerinde 10 cm^2' nin altına düşmektedir (7,8). Yetişkinlerde cm^2' de ortalama 2 MS bulunur (6). Omentumdaki diğer kapillerlerin aksine MS' ların kapillerleri pencerelidir. MS'da bulunan hücreler incelendiğinde hücre içeriğinin çoğunun makrofajlar tarafından oluşturulduğu görülmüştür (%47). Bunu ikinci sıklıkta görülen B lenfositleri (%29,1), T lenfositleri (%1,7) ve mast hücreleri (%6,1) takip eder (6). Makrofajlar periferik yerleşimliyken lenfositler perivasküler yerleşimlidir. Bu yerleşim intraperitoneal alandaki yabancı cisimlerin fagosite edilip lenfositlere tanıtılmasına olanak verir.

İntraabdominal hasar veya enflamasyon durumunda omentumun yağlı doku komponenti yerini dens selüler ve vasküler infiltrasyona bırakır. Milky spotsların sayıları ve boyutları kat kat artar. Makroskopik olarak ise daha kalın, opak ve vasküler görünüm alırlar. Saqip ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde omentumun silikon implant ile uyarılmasıyla yapılan enflamasyon modelinde uyarılmış omentumun kalnlığının 20 kata kadar artış gösterebildiği kanıtlanmıştır (9).



Resim 2:Nativ ve aktive omentumun histolojisi a. Adipöz dokudan zengin nativ omentum (oklar milky spotları gösteriyor) b. Milky spotların büyütülmesi c. Polydextran partikülleri ile uyarılmış omentum dokusu (polydextran partiküllerini çevrelemiş, oldukça genişlemiş non-adipöz doku)

Litbarg, N. O., Gudehithlu, K. P., Sethupathi, P., Arruda, J. A., Dunea, G., & Singh, A. K. (2007). Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue regeneration. Cell and tissue research, 328(3), 487-497.

Hematopoez, angiogenez, nöronal gelişim, ve immun hücre trafiğinin düzenlenmesinde oldukça önemli görevleri olan stromal- cell derive faktör 1α (SDF-1α) ve CXC kemokin reseptör 4 (CXCR4) kemokin reseptör ligand çiftinin omentumda varlığı ve enflamasyon durumunda miktarlarında artış olduğu gösterilmiştir (9). Aynı zamanda MS'dan kök hücre markerları, VEGF, basic fibroblast growth faktör (bFGF) gibi inflamatuar, homeostatik ve kemotaktik substanslar salgılanarak enflamasyonun sınırlandırılmasında ve angiogenezin artmasında rol oynar (10,11). Uzman gözler tarafından incelendiğinde perivasküler yağlı doku etrafında MS'lar çıplak gözle görülebilmektedir (3). MS'lar kanser hücrelerinin fagositoz ve apoptozunda etkili olmakla birlikte kanser metastazları için de odak noktası olarak görülmektedir (12,13,14), bu yapısı ile özellikle peritondaki serbest kanser hücrelerinin yerleşmesi ve büyümesi için elverişli bir mikroçevre sunmaktadır (15).

3. Fonksiyonları

Omentum yağlı bir doku olması sebebi ile koruyucu bir yastık olarak görev görür, intestinal adhezyonu azaltır, yabancı maddeleri absorbe eder (16,17).

Omentum peritondaki sıvı ve solüt transportunda ve angiogenezisi uyarmada aktif rol oynarken hasarlı bölgeleri tespit edip onarma, enfeksiyonlarla savaşma, kök hücre kaynağı olarak görev görme, regülatör moleküller üretme, lipit depo ve temin etmekte önemli rol alır (17). Hareketli bir organ olmamasına rağmen yabancı cisim ve enflamasyon varlığında omental kan akışı ve MS oranı artar, makrofajlar aktive olarak inflamasyonu sınırlandırmak üzere peritoneal kaviteye göç ederler (10,11)

Omentumun primer tümörleri çok nadirdir ancak özellikle mide, kolon-rektum ve over kanserlerinin peritoneal karsinomatoz (KP) esnasında en sık metastaz yaptığı yerdir. Primer tümörden dökülen invaziv kanser hücreleri peritoneal sıvı ve assit yoluyla transfer olur (18). Bunun yanında gastrointestinal sistem tümörlerinin yakın komşulukları nedeniyle implantasyon tarzında metastazları da görülebilir (3).

Yaygın metastazların görülebilmesi nedeni ile Sakakura ve arkadaşlarının perop alınan sitoloji ve omentum örneğiyle yapılan PCR çalışmasının KP'yi öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir (19).

4. Kullanım Alanları

Enfeksiyonlara karşı koruyucu olması, yoğun VEGF salgılaması nedeni ile omentum 1950'li yıllardan itibaren vesikovaginal fistül onarımında, anastomozları güçlendirmede, lenfödem tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Daha sonra omental fleplerin kullanım alanları genişletilmeye başlamıştır.

Goldsmith ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada köpeğin skalp defektine omental flep yerleştirilerek beyin ile omentum arasında gelişen vaskülarizasyon gösterilmiş ve bu tedavi yönteminin iskemik ensefalopatilerde revaskülarizasyonu sağlamak için, beyin tümörlerinde kemoterapi ajanlarının kan beyin bariyeri engeline takılmasını önlemek için kullanılabileceği söylenmiştir (20). Aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada ise travmaya sekonder iskemik spinal kord hasarında omental flebin vaskülarizasyonu arttırarak paraliziyi geri döndürebildiği deneysel modellerde gösterilmiştir (21).

Klepetko ve arkadaşları bronşiolitis obliterans nedeni ile akciğer transplantasyonu gereken kısa segment trakeal stenozun da eşlik ettiği bir hastada donör trakeasını ikinci seansta nakletmek amacıyla trakeayı omentuma dikmiş ve 6 ay sonra trakeal transplantasyon gerçekleştirilmiş (22).

Travma, radyasyon, rezeksiyon gerektiren cerrahi veya açık kalp ameliyatlarının komplikasyonlarına bağlı mediastinit yönetimlerinde de omental flep kullanımın pektoralis majör flebi kullanımına üstünlükleri kanıtlanmıştır (23).

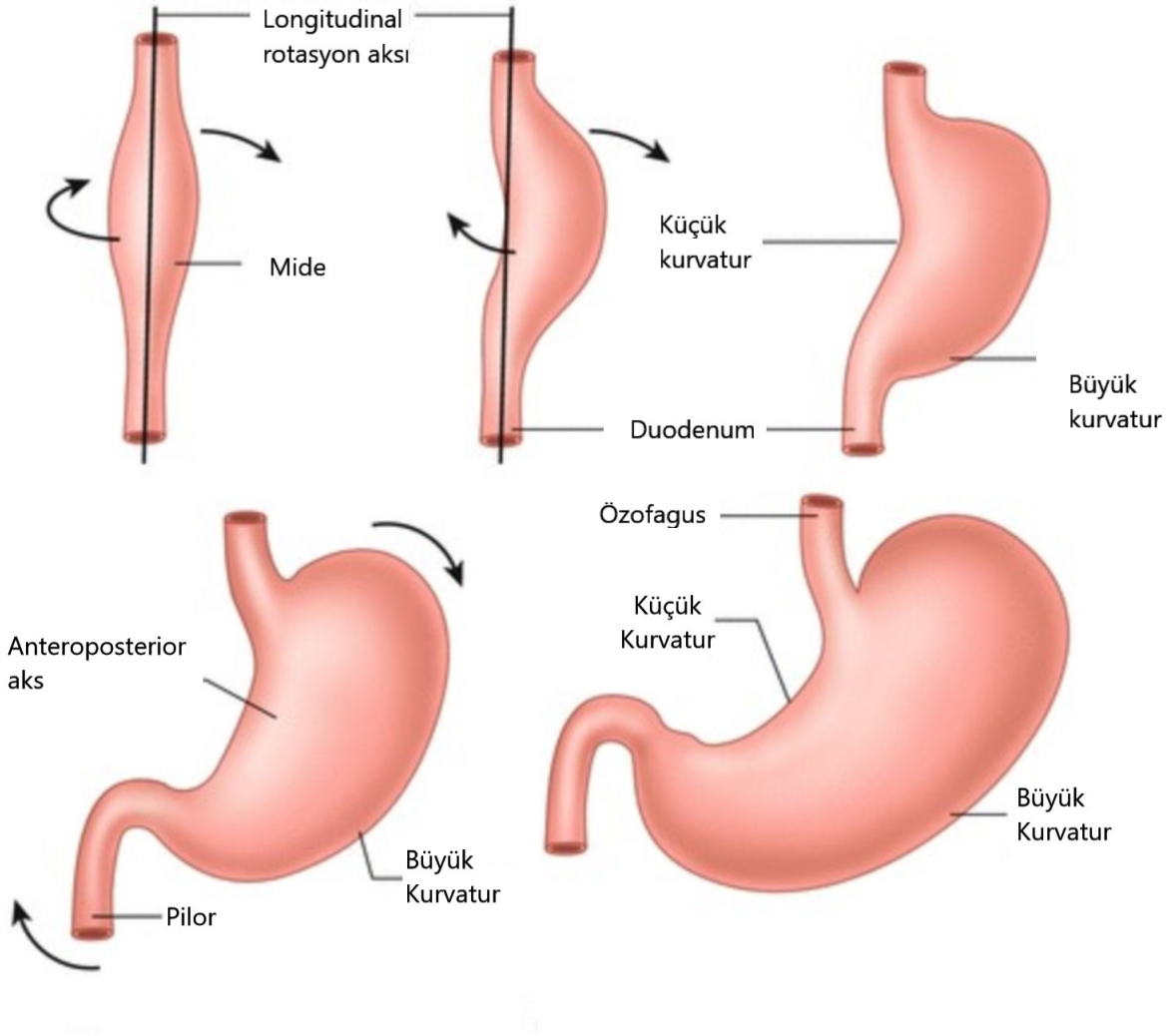
Yumuşak dokunun arttırılması gereken durumlarda serbest omental flep kullanımının vaskülarizasyon açısından oldukça tatmin edici sonuçları görülmüştür (24), hatta hemifasyal atrofisi olan bir hastanın yüzüne omental flep yerleştirilerek yüz güldürücü bir sonuç elde edilmiştir (25).

Omental flep kullanım alanlarının genişlemesi omentumun boyutunun uzatılmasıyla ilgili çalışmaları beraberinde getirmiştir. Transvers kolona bağlandığı bölgeden ayrılarak 2 ila 12 cm'e kadar uzama sağlanmıştır. Sol gastroepiploik arterin kapatılması yoluyla omentum sternal çentiğe kadar uzatılabilmiş, son olarak sol gastroepiploik arterin kapatılması yanısıra omentuma L şeklinde kesi yapılarak yukarıda skalpe, aşağıda uyluk ortası, yanda ise önkol ortasına kadar uzatılabilmiştir (26).

B- MİDENİN ANATOMİSİ

Mide sindirim sisteminin en geniş organıdır. Proksimalinde özofagus distalinde ince bağırsaklar ile devam eder. Yemek depolamaya izin veren büyük, muskuler ve içi boş bir organdır. Büyük bölümü karın orta hattının solunda ve süperiorunda kalır.

Embriyolojik hayatın 4. haftasında "foregut"ın en geniş kısmından mide oluşmaya başlar. Gelişim boyunca mide özofagusun uzamasıyla birlikte 12. haftada C2 vertebra seviyesinden T11 vertebra seviyesine iner. Gelişimin 5. haftasında midenin dorsal duvarı ventral duvarından daha hızlı gelişerek midenin bir tarafının daha şişkin olmasına neden olur. Gelişimin 7. haftasında longitudinal aksta saat yönünde 90 derece, sonrasında 8. haftada anteroposterior düzlemde saat yönünde 90 derece dönerek pilor bölgesini yukarı çekip mide son pozisyonunu alır.

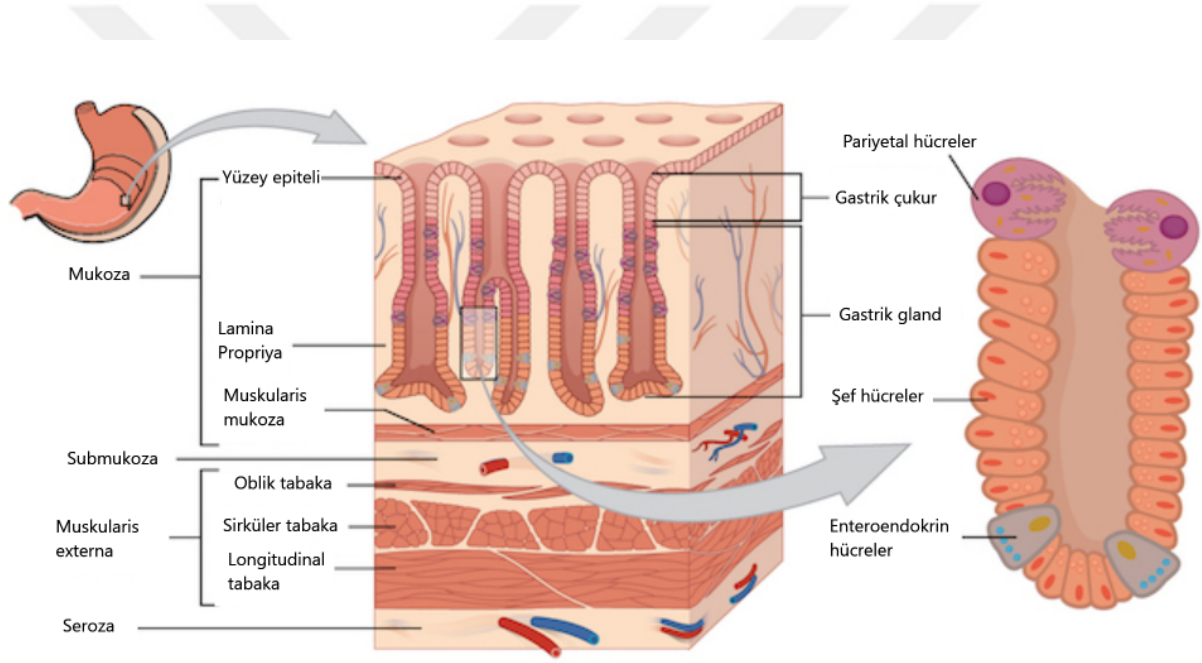


Şekil 2: Midenin embriyolojik gelişimi

Midenin gövdesi en geniş bölgedir ve proksimalinde alt özofagus sfinkteri ve abdominal özofagus olarak devam eden kardiya ile komşudur. Distal olarak, küçük kurvatur üzerindeki açısal çentikten (incisura) büyük kurvatura kadar uzanan bir çizgi çekildiğinde pilorik sfinkter aracılığıyla duodenuma boşalan gastrik antrum sınırı çizilir. Solunda, kardiyak çentik, sol hemidiyaframın kubbesiyle temas halinde uzayabilir bir rezervuar oluşturmak için fundusun baş kısmının uzandığı gastroözofageal bileşkeyi işaretler. Arkasında pankreas, sol lateralinde dalak, üst ve sağ lateralinde karaciğer ve inferiorunda transvers kolon ile komşuluğu vardır. İntraperitoneal bir organ olmasının yanısıra gastrosplenik ligaman ile dalak, gastrofrenik ligaman ile diyafram, hepatogastrik ligaman ile karaciğer ve gastrokolik ligaman ile de transvers kolona tutunarak sabit kalır.

Mide duvarı dört tabakadan oluşur. Bunlar, en içte mukoza, dışarı doğru sırayla submukoza, muskularis eksterna ve seroza tabakalarıdır. Mukoza mide sıvısını sekrete eden

glandlar ve epitel doku ile kaplıdır. Kardiya bölümündeki foveoler hücrelerden midenin mukozasını koruyan mukus salgılanırken fundustan mide sıvısı salgılanır. Esas hücreler pepsin, pariyetal hücreler ise HCL salgılar. Submukoza tabakası sıkı bağ dokusundan oluşur; damar, lenfatik ve sinirleri içerir. Mukozayı desteklerken yemek girişiyle genişlemeye izin veren rugaları oluşturur. Bir sonraki tabaka muskularis eksterna 3 alt gruptan oluşur. En içteki oblik tabaka mideye spesifiktir ve gıdanın mekanik sindirimden sorumludur. Orta sirküler tabaka pilor bölgesinde kalınlaşarak pilorik sfinkteri oluşturur ve mideden duodenuma geçişi düzenler. Son muskuler tabaka longitudinal tabakadır ve kas kasılması ile gıdanın pilora iletilmesinden sorumludur. Sirküler ve longitudinal tabakalar arasında Auerbach's (myenteric) pleksus bulunur. Son tabaka olan seroza multipl bağ dokusu katmanından oluşur ve peritonla devam eder.

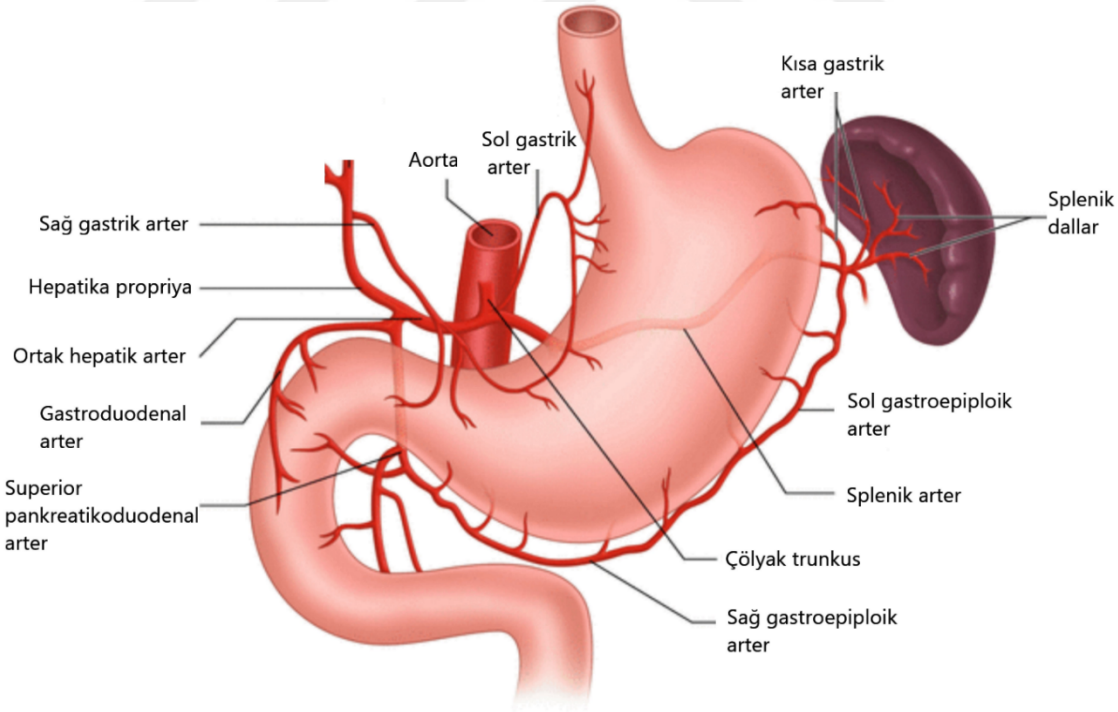


Şekil 3:Midenin tabakaları

Gövdede ve fundus mukozasında asit salgılayan oksintrik bezler hakimdir. Bu bezler yüzey epitel hücreleri, mukoza hücreleri, parietal hücreler, zimojen (şef) hücreler ve enterokromafin-benzeri (ECL) hücreleri içerir. Parietal ve şef hücrelerin başlıca ürünleri hidroklorik asit, intrensek faktör ve pepsinojendir. ECL hücreleri, parietal hücre asidi üretimi için güçlü bir uyarı olan histamin salgılarlar. Antral mukoza, asit üreten hücrelerin olmaması

ve gastrin salgılayan G hücrelerini daha büyük bir bölümünde içermesi ile fundus/gövde mukozasından ayrılır.

Mide oldukça mobil ve genişleyebilir bir organ olması sebebi ile oldukça zengin kan akışı gerektirir. Çölyak trunkus direkt olarak aortanın ön kısmından dallanarak ana arteryal kan akımını sağlar. Çölyak trunkustan ortak hepatik arter (CHA), splenik arter ve sol gastrik arter (LGA) olarak ayrılır. Midenin küçük kurvatur kısmı LGA'in inen dalı tarafından beslenir, çıkan dalı ise özofagusu besler. CHA pankreasın süperiorundan seyrederek gastroduodenal (GDA) arter ve hepatika propriyaya dallanır. Hepatika propriyadan daha sonra sağ gastrik arter (RGA) ayrılır. RGA küçük kurvatur boyunca sağdan sola doğru ilerler ve bu esnada korpusa küçük dallar vererek LGA'den ayrılan küçük damarlar ile birleşir. Posterior süperior pankreatikoduodenal arter (PSPDA) GDA den ayrılır. GDA daha sonra anterior superior pankreatikoduodenal arter (ASPDA) ve sağ gastroepiploik artere (RGEA) ayrılır. RGEA sağdan sola büyük kurvaturu besler. Sol gastroepiploik arter (LGEA) splenik arterden ayrılarak büyük kurvaturun korpusunu besler. Mideyi beslemek için splenik arterden ayrıca 3 ila 5 adet küçük arter de ayrılır.



Şekil 4: Midenin arteryal dolaşımıa

Sol gastrik (coronary) ven, sağ gastrik ve sağ gastroomental venler portal venin farklı segmentlerine drene olur. Kısa gastrik venler (vasa brevia) ve sol gastroomental ven ise splenik vene drene olur.

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile otonom sinir sistemi tarafından sağlanır. Presinaptik efferent parasempatik nöronlar dorsal motor çekirdekten kaynaklanır ve sırasıyla özofagustaki ön ve arka yüzeylerdeki özofageal boşluk yoluyla karın içine giren sol ve sağ vagus sinirlerinde yol alırlar. Sol vagus anteriorda ilerlerken sağ vagus posterior yerleşimlidir. Sağ vagustan Grassi'nin kriminal siniri ayrılarak kardiya ve fundusu innerve eder. Sağ trunkus ayrıca küçük kurvaturu izleyerek korpus, antrum ve piloru innerve eden posterior ve anterior Latarjet sinirlerini oluşturur. Mideden kaynaklanan afferent lifler vagustan geçer ve beyin sapında soliter trakt çekirdeğinde hücre cisimcikleriyle sinaps yaparlar. Sempatik lifler ise spinal kordun T6-T9 segmentlerinden kaynaklanır. Parasempatik ve sempatik refleks yaylar gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilite için önemli modülatörlerdir. Buna ek olarak, mideden parasempatik afferent giriş, gastrik pH, salgılama ve boşaltma ile bulantı ve tokluk ile gibi viseral duyu girdisi ile ilgili

önemli bilgiler sağlar. Mideye giden afferent sinyallerin %75- 90'ı vagal nöronların afferent liflerinden kaynaklanmaktadır (27). Nosiseptif uyaranlar öncelikle sempatik aferentler vasıtasıyla yola çıksa da, kalpte, özofagusta ve midede benzer duysal yollarla klinik olarak kafa karıştırıcı ağrı sendromları üretebilen vagal parasempatik uyarılarla çapraz geçiş olduğu görülmektedir. Bu, gastrit veya gastroözofageal reflü gibi üst gastrointestinal patolojinin yanlış olarak anginal kalp ağrısı olarak hissedilmesine neden olabilir (28).

C- MİDENİN LENF GRUPLARI

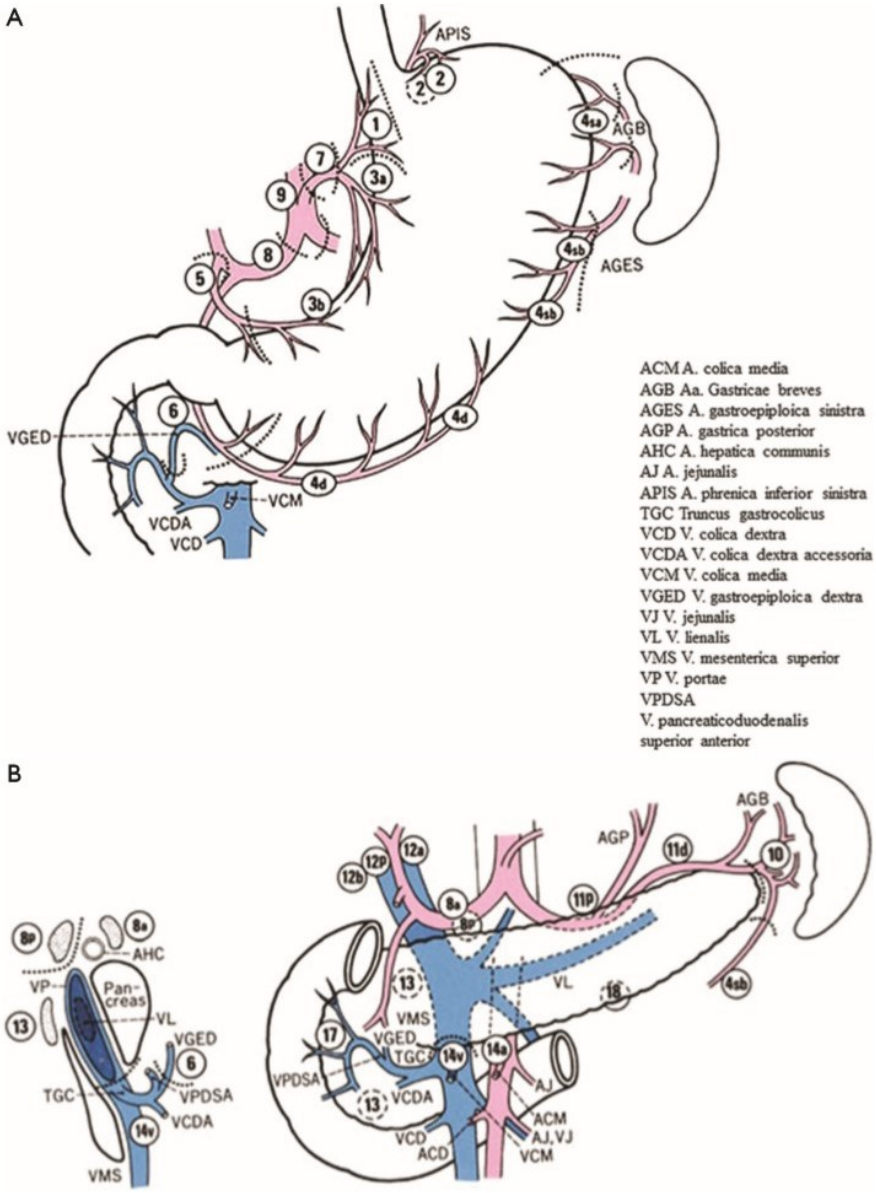
1973 yılında Japon mide kanseri araştırma topluluğu (JRSGC) tarafından midenin lenf nodları 16 grup altında toplamıştır (29).

JRSGC rejyonel lenf nodları
1- sağ kardiyak
2- sol kardiyak
3- küçük kurvatur
4- büyük kurvatur
5- suprapilorik
6- infrapilorik
7- sol gastrik arter
8- common hepatik arter
9- çölyak
10- splenik hilus
11- splenik arter
12- hepatoduodenal ligaman
13- retropankreatik
14- SMV kökü
15- orta kolik arter
16- para aortik

Tablo 1: JRSGC rejyonl lenf nodları

1997 yılında JRSGC Japon mide kanser topluluğuna dönüştürüldü (JGCA) ve son klasifikasyonlarında lenf grupları oldukça ayrıntılı bir şekilde sınıflandırıldı (30).

Midenin bölgesel lenf nodları 20 grup altında toplandı artı olarak 110, 111 ve 112. lenf grupları eklendi.



Şekil 5: Lenf nodu istasyonları (A) anterior, (B) posterior. "Gastric cancer: current status of lymph node dissection"

1-12 lenf nodu istasyonları rejyonel istasyonlar olarak belirtilirken diğer istasyonlar uzak istasyonlar olarak sınıflandırıldı ve bu gruplara olan metastazlar M1 olarak kabul edildi. 16,19,10,110,111 istasyonlarının ise özofagusa direk tümör invazyonu olduğu takdirde bölgesel lenf grupları içine dahil edilebileceği belirtildi.

1. **Lenf Nodlarının anatomik sınırları:**

İstasyon 1 (sağ parakardiyal nodlar): Kardiyanın sağında, sol gastrik arterin çıkan kolunun ilk dalı boyunca yerleşir (kardiyoözofageal dal).

İstasyon 2 (sol parakardiyal nodlar): Kardiyanın solunda, sol inferior frenik damarların kardiyoözofageal dalı boyunca yerleşir.

İstasyon 3 (küçük kurvatur nodları): Sol gastrik arterin inen dalı ve sağ gastrik arterin distalinden ilk gastrik dalı boyunca yerleşir.

İstasyon 4 (büyük kurvatur nodları): Büyük kurvatur nodları sağ ve sol gastroepiploik arterlerin birleştiği Von Ghoete noktası ile iki alt gruba ayrılır. Sağdakiler 4d, soldakiler 4s olarak adlandırılır. 4s grubu da proksimal ve distal olarak ayrılır. Proksimal grup (4sa) kısa gastrik damarlar, distal grup (4sd) ise sol gastroepiploik damarlar boyunca yerleşir. 4d grubu ise gastroepiploik damarlar boyunca distalinden ilk gastrik dala kadar uzanır.

İstasyon 5 (suprapilorik nodlar): Suprapilorik lenf nodları küçük kurvatur boyunca, hemen pilorun üzerinden sağ gastrik arter köküne kadar uzanır.

İstasyon 6 (infrapilorik nodlar): İnfrapilorik LN'ları büyük kurvatur boyunca, pilorun hemen altından, sağ gastroepipoik ven ile anterior inferior pankreatikoduodenal venin birleşim yerine uzanır.

İkinci sıra lenf nodları

İstasyon 7 (sol gastrik arter nodları): Sol gastrik arter LN'ları sol gastrik arter boyunca çölyak trunkustan çıkan kökü ve küçük kurvaturdaki çıkan dalı arasında uzanır.

İstasyon 8 (Ortak hepatik arter nodları): Ortak hepatik arterik çölyak trunkustan çıkan kökü ile gastroduodenal dalını verdiği çevrede yerleşir.

İstasyon 9 (Çölyak trunkus nodları): Sol gastrik arter, ortak hepatik arter ve splenik arter kökünde yerleşir.

İstasyon 11 (splenik arter nodları): Splenik arter boyunca uzanır, proksimal ve distal grup olarak ayrılır. Proksimal grup (11p) splenik arterin çölyak trunkusun ayrılma yerinden posterior gastrik arterin çıkışına kadar uzanır, distal grup (11d) ise splenik arter çevresinde posterior gastrik arter çıkışından pankreas kuyruğunun sonuna kadar uzanır.

İkinci grup, Üçüncü grup veya M nodları (primer tümör yerleşimine göre)

İstasyon 10 (splenik hilus nodları): Splenik hilusta, pankreas kuyruğunun bitişinin distalinde yerleşir.

İstasyon 12 (Hepatoduodenal ligaman nodları): Hepatoduodenal ligaman içinde bulunur ve 3 ayrı grupta incelenir:

12a:sol hepatoduodenal ligaman LN'ları, hepatika propria solunda

12b ve 12p : posterior hepatoduodenal ligaman LN'ları, hepatika propriyanın sağında arkasında (12b) ve portal ven posteriorunda (12p) yer alır.

İstasyon 13 (Retropankreatik nodlar): Pankreas başının posterior yüzeyinde, Ampulla Vateri'nin kranyalinde, posterior pankreatikoduodenal arterin superior ve inferior dalları boyunca uzanır. Sol lateral sınırı portal ven, üst sınırı posterior hepatoduodenal LN'larının başlangıcı tarafından yapılır.

İstasyon 14 (superior mezenter arter (SMA) ve ven(SMV) lenf nodları): Mezenter kökünde, SMV'nin portal ven ile birleştiği yer (14v) ve SMA'nın orijini üzerinde (14a) yerleşir. Lateral sınırı gastrokolik venin SMV ile birleşimi, alt sınırı orta kolik venin SMV ile birleşim yeri, üst sınırı SMA'nın aortadan çıktığı yer yapar.

İstasyon 15 (aortik hiatus-a1 orta -a2/b1 ve kaudal-b2 paraaortik nodlar): Abdominal aort ile inferior vena cava çevresinde 4 grup lenf nodunu içerir.

16a1: diafragmatik aortik hilus çevresinde, aortanın anterior yüzünde, hiatusun alt sınırından çölyak arterin üst sınırına kadar uzanır.

16a2: Aortanın anterior yüzünde, çölyak arterden sol renal venin alt sınırına uzanır.

16b1: Aorta ve vena cavanın ön yüzünde sol renal venin alt sınırından başlayıp inferior mezenter arterin üst sınırına uzanır. Sağ ve sol sınırları VCI'un sağ sınırı ve sol gonadal ven tarafından oluşturulur.

16b2: Aortanın anterior yüzünde, IMA'nın üst sınırı ve aort bifurkasyonu arasında uzanır.

İstasyon 17 ve 18 (Peripankreatik lenf nodları): Superior anterior pankreatikoduodenal arter boyunca, pankreas başının ön yüzünde (17), pankreas gövdesinin alt sınırı boyunca (18) uzanır.

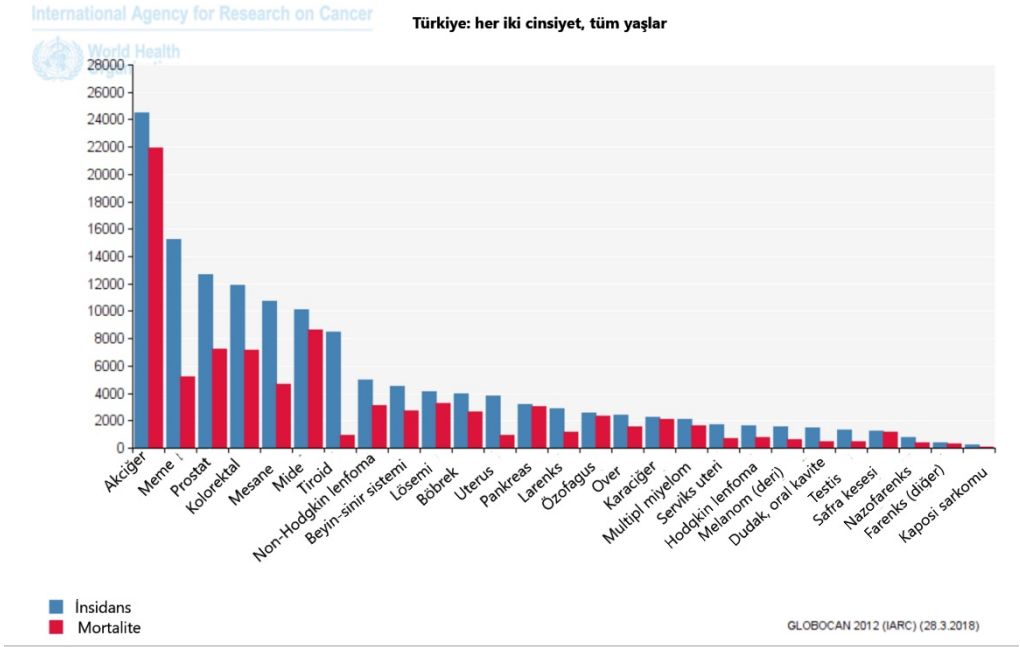
İstasyon 19 (İnfradiyafragmatik lenf nodları): İnfradiyafragmatik boşlukta, subfrenik damarlar etrafında daha yoğun olarak yerleşir.

İstasyon 20 (Paraözofageal lenf nodları): Paraözofageal bölgede, diyafragmatik özofageal hiatusta yerleşir.

İstasyon 110, 111, 112 (alt toraks): Alt toraksta (110), supradiyafragmatik boşlukta (111), posterior mediastinel boşlukta (112) yerleşir.

D- MİDE KANSERİ

Mide kanseri tüm dünyada 5. sıklıkta görülen kanser türüdür ve kanserden ölümler içerisinde 3. sırada yer alır. Ülkemizde ise tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 6. en çok ölüme sebep olan 2. kanserdir (31). 2015 yılında tüm dünyada 1.045.802 mide kanseri vakası saptanmıştır ve 517.170 mide kanserine bağlı ölüm görülmüştür. Türkiye'de ise 11.695 yeni mide kanseri tanısı koyulurken 10.202 mide kanserine bağlı ölüm görülmüştür. 2020 yılında Türkiye'de insidansın 13.679 olması öngörülmektedir (31).



Şekil 6: Türkiye'de kanser insidansı ve mortalitesi (Globocan 2012)

Erkekler arasında Japonya'da insidans 100.000'de 66.7, Kore'de 64.6'dır. Bu oran İran'a göre 2 kat daha yüksektir (32). Japonya'daki bu sıklık sebebi ile gelişmiş tarama programları uygulanmakta ve buna bağlı olarak erken evre mide kanseri yakalanma ve tedavi oranları artmaktadır, Türkiye'de ise mide tümörleri genellikle ileri evrede saptanmaktadır.

Dünya çapında nonkardiya mide tümörlerinin %90'ında H. Pylori pozitifliği bulunmaktadır (33). 20. yy'ın ortalarından beri gerek hijyen ve sanitasyon koşullarının düzelmesi, gerek ulaşım ve üretimin artmasına bağlı olarak tuzlanmış gıda tüketiminin azalması, gerekse antibiyotik kullanımın yaygınlaşması ve H. Pylori eradikasyonlarının artması ile birlikte mide kanseri insidansı ve mortalite oranları düşmektedir (34). Bunun yanında kardiya tümörlerinde US ve Avrupa ülkelerinde artış görülmektedir (35). Bu durum obezite oranlarındaki artışa bağlansa da tarama programlarının yaygınlaşmasına bağlı mide kanserlerinin saptanma oranlarındaki artış göz ardı edilemez (36,37,38).

Erken mide kanseri iyi prognozlu bir kanser türüdür ve 5 yıllık sağkalımı %90'ın üzerindedir (39,40). Genelde ileri yaş hastalığı olarak görülmekle birlikte, gençlerde görüldüğünde daha kötü prognozlu ve daha agresif seyretmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülürken genç erişkin kadınlarda genç erişkin erkeklere göre 3 kat fazladır.

Mide kanserlerinin yaklaşık %90'ı adenokarsinomdur. Bunu lenfoma ve gastrointestinal stromal tümörler (GIST) izler. Midenin nadir tümörleri arasında ise karsinoid, angiosarkom, yassı hücreli karsinom ve diğer organ tümörlerinin metastazları sayılabilir (meme, malign melanom). Tedavide cerrahi altın standarttır.

Mide adenokarsinomlarının standart tedavisi total/ subtotal gastrektomi + D1 (+/-) D2 lenf nodu diseksiyonu ve omentektomidir.

Mide kanseri genelde ileri evreye ulaşana kadar asemptomatiktir. Semptomları ise sıklıkla kilo kaybı, iştahsızlık, erken doyma, karın ağrısı, mide bulantısı, şişkinlik ve kusmadır. Bunun yanında demir eksikliği anemisi ve kardiyayı tutan tümörlerde disfaji ile de kendisini gösterebilir.

Mide kanserinden şüphelenildiğinde endoskopik biyopsi ile tanı koyulmalı ve tedavisi cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, patolog ve radyologdan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından düzenlenmelidir (41).

2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mide kanseri genel olarak pernisyöz anemisi olan hastalarda, A kan grubuna sahip kişilerde ve ailesinde, mide kanseri öyküsü olanlarda daha sık görülmektedir. Çevresel

faktörler etiyolojik olarak mide kanserinin diffüz agresif formundan daha çok intestinal formu ile ilişkilidir. Tuzlanmış ve tütsülenmiş gıdalardan, nitratlı gıdalardan zengin, sebze ve meyveden fakir beslenme distal mide tümörleri için risk faktörü olarak görülmektedir (42). Bunun yanında diyetle yüksek oranda alınan C ve E vitaminlerinden zengin gıdaların mide kanseri riskini azalttığı söylenmiş ancak yapılan çalışmalarda belirgin bir koruyucu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (43,44); düzenli aspirin kullanımının mide kanserine karşı koruyucu olabileceği söylenmektedir.

Tütsülenmiş ve tuzlanmış gıda tüketiminin fazlalığı ile ilişkilendirilen antrum tümörleri Doğu Asya'da daha sık görülürken; obezite, reflü, Barret metaplazi ile ilişkili olan kardiya ve kardiyoözofageal bileşke tümörleri diğer ülkelerde daha sık görülmektedir (42).

Kronik H. Pylori (Helikobacter pylori) enfeksiyonu mide kanseri riskini 3 kat arttırır. H. Pylori patojenitesinde etkili virulans faktörleri Cag patojenite adacığında yer alan CagA ve vakuole edici sitotoksin Vac A'dır. CagA proteinini üreten H. Pylori türlerinin distal mide kanseri gelişiminde daha fazla rol oynadığı gösterilmiştir (45,46,47,48). H. Pylori enfeksiyonundan mide karsinomu gelişmesi; kronik aktif pangastrit ya da korpus predominant gastrite bağlı gastrik glandların atrofisi, normal mukozanın intestinal metaplazi ile yer değiştirmesi ve malign değişimi içeren aşamalı bir süreçtir (49). Bu yüzden geniş atrofi veya intestinal metaplazi saptanan bireyler 3 yılda bir endoskopik olarak taranmalıdır (50).

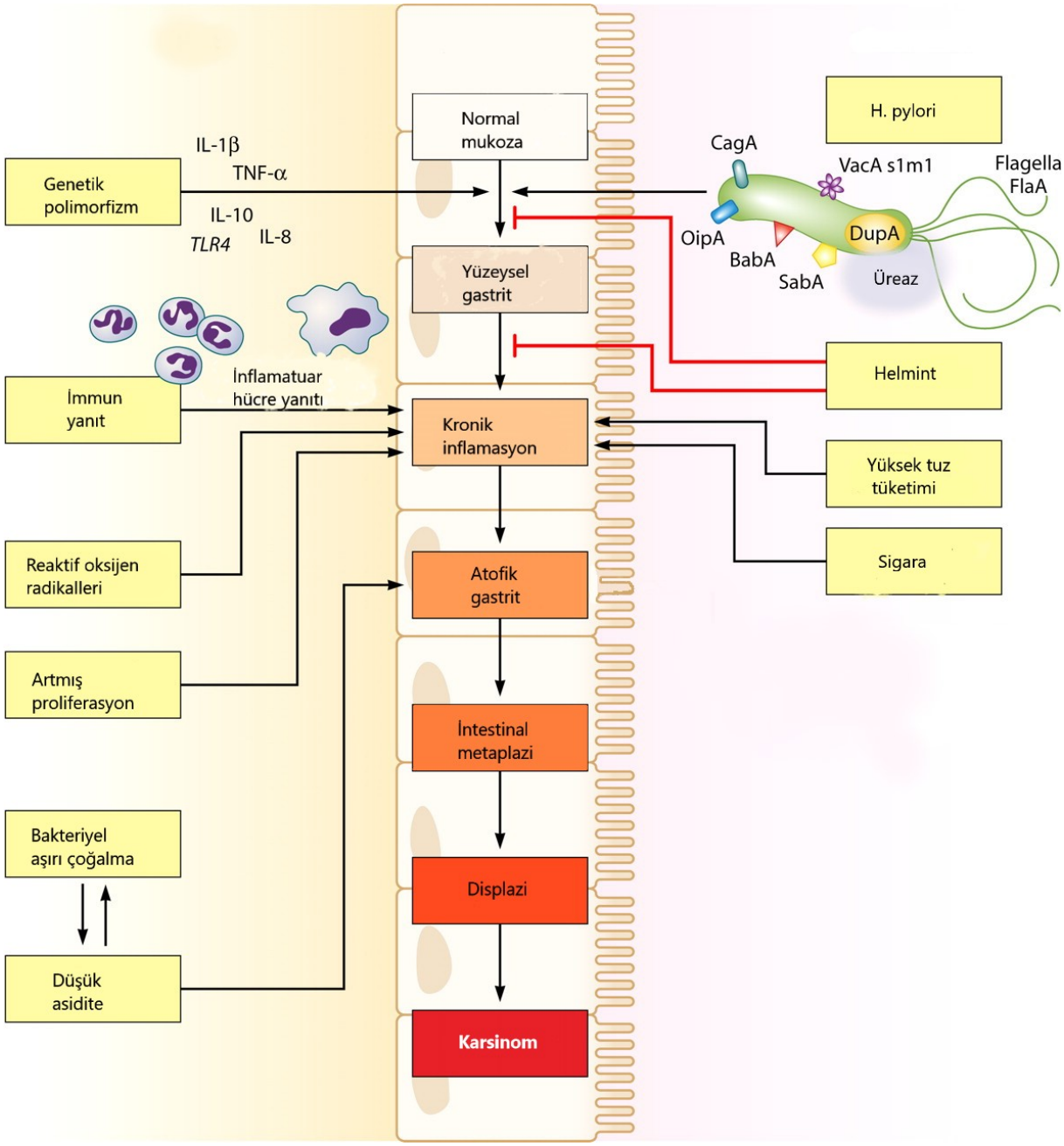
Gastrik ülser anamnezi olan H. Pylori pozitif hastalarda mide kanseri riski artarken duodenal ülser hikayesi olanlarda risk azalır. Antrum kökenli gastrik hastalık duodenal ülser için predispozan iken mide kanserine karşı koruyucudur. H. Pylori ile enfekte hastalarda muhtemelen asit sekresyonunun azalmasına bağlı Barret metaplazi riskindeki düşüşle orantılı olarak kardiya ve distal uçta görülen mide kanseri riski azalır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) 25'ten düşük olan bireylerle karşılaştırıldığında VKİ 30-35 olan bireylerde mide kanseri riskinin 2 kat, 40'tan yüksek olanlarda ise özofagogastrik bileşke ve kardiya tümörlerinde 3 kat risk artışı görülmüştür (51,52).

Ebstein Barr virüsünün (EBV) mide kanserlerinin yaklaşık %10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu düşük orana rağmen EBV'nin sebep olduğu kanserler arasında mide kanseri en büyük grubu oluşturmaktadır (53).

Genetik Risk Faktörleri	Çevresel Risk Faktörleri	Predispozan Lezyonlar
Cinsiyet HNPCC HDGC FAP Lynch II Genetik Polimorfizm Peutz-Jeghers sendromu	Diyet (Düşük lif alımı, tütsülenmiş gıda vs) H. Pylori Sigara EBV Nitritler Aşırı alkol tüketimi VKİ Radyasyon	Gastrik ülser Gastrik adenomlar Kronik atrofik gastrit Pernisyöz anemi Gastrik metaplazi Barret's özofagus High grade displazi Hiperplastik polipler Fundik gland polipleri Hamartomlar Geçirilmiş mide rezeksiyonu öyküsü

Tablo 2:Mide kanseri gelişiminde risk faktörleri



Şekil 7:Mide kanserine yol açan multifaktöryel pathway

Sigara kullanımı miktar ve süreyle ilişkili olarak mide kanseri için risk faktörüdür (54). Yapılan bir metaanalizde sigaranın mide kanseri riskini hiç içmemiş kadınlarda %20, erkeklerde ise %60 oranında arttırdığı gösterilmiştir (55).

Östrojenin mide kanseri gelişimine karşı koruyucu bir etki oluşturduğu saptanmış, geç menopozun kadınlarda riski düşürmesinin yanında menopozdan sonra kadınlardaki mide

kanseri gelişim riskinin erkeklerle eşitlendiği gösterilmiştir. Tamoksifen gibi antiöstrojen etkili ilaçlar ise mide kanseri riskini arttırmaktadır (56,57).

Hiroshima ve Nagasaki felaketlerinde hayatta kalan bireylerin uzun dönem takiplerinde radyasyonun mide kanseri için risk faktörü olduğu saptanmıştır (58). Benzer şekilde Hodgkin lenfoma nedeni ile mideye radyoterapi (RT) alan hastalarda da radyasyon mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiş, eş zamanlı prokarbazine tedavisi alanlarda ise 77 kat risk artışı belirlenmiştir (59).

Fiziksel aktivitenin mide kanseri riskini %20'ye varan oranlarda düşürdüğü saptanmış (60), 2 metaanalizle de statin kullanımının mide kanseri riskini %30 oranında azalttığı ispatlanmıştır (61,62).

3. Öncü Lezyonlar

İntestinal tip mide kanserlerinin öncüsünün gastrik displazi, başka bir deyişle intraepitelyal neoplazi (IEN) olduğu düşünülmektedir. Gastrik displazi düz, deprese ve polipoid büyüme paternine sahip olabilir. Prevalansı %4 ile %20 arasında değişmektedir (63). Lokalizasyon olarak en sık küçük kurvatur ve antrumda görülürken sıklığı erkeklerde ve 70 yaş üstü hastalarda daha fazladır.

Gastrik intraepitelyal neoplazi hücresel atipi ve disorganize glandüler yapı olarak tarif edilmektedir ve malign dönüşüm riskinin belirlenmesi açısından önemlidir. Standart bir terminoloji kullanmak ve adenokarsinomlardan ayırt etmek amacı ile gastik displazi tanımlamasında 1971 yılında yapılan Japon sınıflamasına ek olarak Padova ve Vienna sınıflamaları yapılmıştır (64,65). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan en son sınıflamada ise displaziler yüksek ve düşük grade olarak ayrılmıştır (66).

Düşük grade displazi, minimal yapısal bozukluk ve hücresel atipi göstermektedir. Nükleus uzamış ve bazal yerleşimlidir ve hücrenin mitotik aktivitesi hafif ya da orta derecededir. Yüksek grade displazi/IEN belirgin yapısal düzensizlik ve atipik olabilen çok sayıda mitoz ve belirgin hücresel atipi içermektedir. Yüksek grade displazideki hücre nükleusu bazal yerleşimli değildir ve belirgin bir nukleolus içerebilir.

Düşük grade displazili vakaların %23'ü 10 ay- 4 yıl gibi bir sürede adenokarsinoma ilerlerken, yüksek grade displazili vakaların %60-80'inde malign dönüşüm bildirilmiştir.

Western Sınıflaması	Japon Sınıflaması	Padova Sınıflaması	Vienna Sınıflaması
Benign Reaktif	Benign, atipi yok (intestinal metaplazi, epitel	1. Negatif	1.Negatif
		1.0 Normal	
		1.1 Reaktif	
		1.2 İntestinal metaplazi (IM)	
		1.2.1 IM, komplet tip	
		1.2.2 IM, inkomplet tip	
Belirsiz	Benign, atipi ile (aktif inflamasyon ilişkili, hiperplastik polip)	2. Displazi açısından belirsiz	2. Neoplazi veya didsplazi açısından belirsiz
		2.1 Foveoler hiperproliferasyon	
		2.2 Hiperproliferatif intestinal metaplazi	
Low grade displazi	Borderline (yapısal veya sitolojik atipili displazik lezyonlar	3. Noninvaziv neoplazi	3. Low grade noninvaziv neoplazi (low grade adenom veya displazi
		3.1 Low grade displazi	
		3.2 High grade displazi	
		3.2.1 Karsinom açısından şüpheli- invazyon yok	
		3.2.2 Karsinom-invazyon yok	
High grade displazi	Karsinom açısından yüksek şüpheli (kompleks yapı)	4. İnvaziv karsinom şüphesi	4. Noninvaziv high grade neoplazi
			4.1 High grade adenom veya displazi
			4.2 Noninvaziv karsinom (karsinoma in situ)
			4.3 İnvaziv karsinom şüphesi

Tablo 3: Western-Japon-Padova-Vienna sınıflamalarının karşılaştırılması

Hiperplastik ve adenomatöz mide polipleri de premalign lezyon sayılır ve çıkarılmaları gerekir. Familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromlu hastalarda mide adenomatöz polipleri de yüksek prevalans gösterir (%50) ve mide kanseri gelişme riskini yaklaşık 10 kat arttırır.

Kronik atrofik gastritin özellikle intestinal alt tipi mide kanserlerinin en yaygın öncüsü olarak kabul edilmektedir. Atrofik gastrit antrum tümörleriyle daha çok ilişkilendirilmiş, korpusta risk daha düşük belirlenmiştir. Mide kanserlerinin çoğu intestinal metaplazi zemininde ortaya çıkmaktadır.

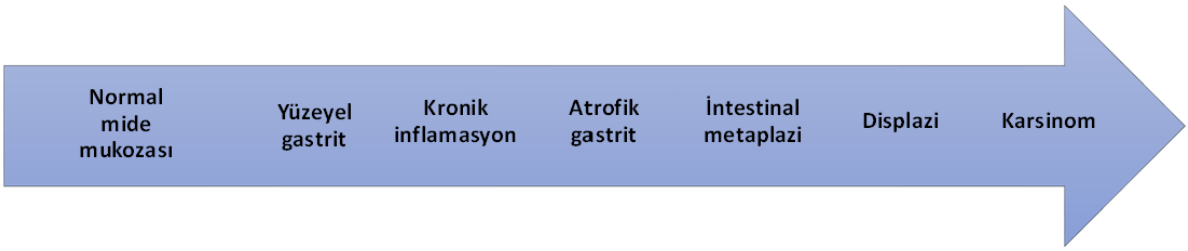
Peptik ülser gibi benign nedenlerle distal mide rezeksiyonu yapılan hastalarda takip eden 10 yılda tümör gelişebilmektedir. Roux & Y gastrojejunostomi yapılan hastalarda Billroth 2 gastrojejunostomi yapılanlara göre daha az sıklıkta kanser gelişimi görülmektedir.

Mukus hücre hiperplazisi ile seyreden Menetrier hastalığında %5-10 arasında mide adenokarsinom riski belirlenmiştir. Glandüler hiperplaziye sekonder gelişen gastrinoma ise malignite öncülü olarak kabul edilmemektedir.

4. Patoloji

Mide mukozası antrum ve kardiyada foveoler glandlar, pilorik glandlar ve gastrin salgılayan G hücreleri, serotonin salgılayan enterokromafin hücreler, somatostatin salgılayan D hücrelerini içeren endokrin hücrelerden oluşur. Fundus ve korpusta ise foveoler glandlar, pariyetal hücre ve esas hücreleri içeren fundik glandlar ve histamin salgılayan endokrin hücrelerden oluşur. Mide kanseri kronik gastrit ile başlayıp kanserde sonlanan çok adımlı bir gelişim gösterir.

Kronik gastrit zemininde gelişen atrofinin intestinal metaplazi ve displazi adımlarından geçmesi kanser gelişimi ile sonlanır.



Şekil 8: Mide kanseri gelişim adımları

İntestinal metaplazi normal gastrik epitelin fenotipinin intestinal tipe dönüşmesi ile gelişir. Her ne kadar komplet ve inkomplet olarak alt gruplandırılmaya çalışılsa da bu sınıflandırmanın klinik bir anlamı yoktur. Subtipten ziyade intestinal metaplazinin genişliği ve ciddiyeti kanser için prediktif risk faktörüdür.

Displazi / intraepitelyal neoplazi, direk neoplastik prekürsör lezyon olarak tanımlanır. İnsidansı adenokarsinom insidansına çok yakındır (67). Midede displazi görülmesi midenin herhangi bir yerinde de kanser gelişimi riski için marker kabul edilir. Low grade displazide nükleuslarda en ve boy artışı, sıklaşma, ve psödostratifikasyon görülürken high grade displazide bunlara ek olarak nükleer polaritede kayıp, nükleer polimorfizm, kompleks gland yapıları görülür.

Erken mide kanserlerinin çoğu iyi diferansiyedir. %52 kadarını tubuler karsinom oluşturur. Diğer türleri ise papiller karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve kötü diferansiye karsinom olarak sayılabilir. Tümör boyutu ve invazyon derinliği en önemli prognostik faktördür (67).

Lauren sınıflaması 1965'te yayımlandığı günden beri hala en sık kullanılan sınıflamadır. İntestinal, diffüz ve indeterminate olarak gruplama yapılır.

Ming	Lauren	WHO
Ekspansif	İntestinal tip	Papiller adenokarsinom
		Tubuler adenokarsinom
İnfiltratif	Diffüz tip	Zayıf kohesiv karsinom
		Müsinöz adenokarsinom
	İndeterminate tip	Mikst adenokarsinom
		Adenoskuamöz karsinom
		Skuamöz karsinom
		Küçük hücreli karsinom
		Diğerleri

Tablo 4:Mide kanserinin Ming , Lauren ve WHO sınıflamaları

WHO sınıflamasına göre mide tümörleri epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve sekonder tümörler olarak sınıflandırılır. En sık görülen epitelyal tümörler de premalign lezyonlar (adenom, low grade intraepitelyal neoplazi ve high grade intraepitelyal neoplazi), karsinomlar nöroendokrin neoplazmlar ve mikst adenonöroendokrin karsinomlar olarak gruplandırılır. Karsinomların en sık görülen alt tipi adenokarsinomdur (papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli karsinom ve varyantlarını da içeren 'poorly cohesive' karsinomlar, mikst karsinomlar). Diğer alt tipler ise adenoskuamöz karsinom, medüller karsinom, hepatoid adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, indiferansiye karsinomdur. Nöroendokrin neoplazmlar; nöroendokrin tümörler (NET G1 (karsinoid)- NET G2) ve nöroendokrin karsinomlar (büyük hücreli NEK, küçük hücreli NEK) olarak ayrılır. Gastrinoma ve serotonin salgılayan NET ise mikst adenonöroendokrin tümörlerin alt tipleridir.

2010 WHO sınıflamasına göre mide kanserinde görülen majör histolojik tipler tubuler, papiller, müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve 'uncommon' histolojik tip olarak belirtilir (68).

Erken mide kanserlerinde görülen en sık sitolojik alt tip tubuler adenokarsinomdur. Makroskopik olarak polipoid veya fungiform kitleler şeklinde görülür, histolojik olarak ise düzensiz sınırlı, değişken boyutlarda füze veya dallanmış tubuller ve sıklıkla intraluminal mukus, nüklear ve inflamatuar debrisler şeklinde görülür. Papiller adenokarsinom diğer sık rastlanan erken mide kanseri tipidir. Yaşlı hastalarda ve proksimal midede daha sık görülür. Sıklıkla karaciğer metastazı ve yüksek lenf nodu metastazı oranları ile ilişkilidir. Müsinöz adenokarsinom mide kanserlerinin %10'unda görülür. Histolojik olarak tümör volümünün yaklaşık %50'sini kaplayan ekstraselüler müsinöz göllenmeler şeklinde görülür. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer 'poorly cohesive' karsinomlar sıklıkla taşlı yüzük hücre ve non taşlı yüzük hücre karışımından oluşur.

Ming sınıflaması büyüme paternine göre ekspansif ve infitratif olarak ayrılan basit bir sınıflamadır ve klinik önemi yoktur.

Goseki sınıflaması tubuler diferansiyasyon ve sitoplazmadaki mukus oranlarına göre yapılır.

Grup 1: tubuler diferansiyasyon iyi, sitoplazmadaki mukus az

Grup 2: tubuler diferansiyasyon iyi, sitoplazma mukustan zengin

Grup 3: tubuler diferansiyasyon kötü, sitoplazmadaki mukus az

Grup 4: tubuler diferansiyasyon kötü, sitoplazmadaki mukus zengin

5. Genetik Yatkınlık ve Ailesel Sendromlar

Mide kanserlerinin 2/3'ünden fazlasında p53 tümör supresyon geninde delesyon ve supresyon görülmektedir. Buna COX-2 overekspresyonu eşlik edebilir. COX -2 ekspresyonunda artış görülen mide tümörleri daha agresif seyretmektedir. Bunlara ek olarak bireysel mide kanserinin genetik duyarlılığında mide mukozasını zarar verici ajanlardan koruyan ve inflamatuar cevapta rol oynayan interlökin-1B polimorfizmi gibi çok sayıda genin rol oynadığı düşünülmektedir (69,70).

Mide kanseri vakalarının yaklaşık %1-3'ünde genetik yatkınlık bulunmaktadır. Mide kanseri hastalarının 1. derece akrabalarında malignite gelişme riski 2-3 kat artmaktadır.

Mide kanseri ile ilişkili genetik sendromlar arasında Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), familyal adenomatöz polipozis koli (FAP), herediter diffüz gastrik kanser (HDGC), midenin proksimal polipozisi (GAPS) ve Peutz Jeghers sendromu sayılabilir (71,72).

Herediter diffüz gastrik kanser nadir, otozomal dominant (OD) geçişli bir kanser türüdür. Geç prezantasyon, invaziv diffüz tip tümör ve kötü prognoz ile ilişkilidir (73). Tanı kriteri olarak birinci veya ikinci derece akrabalarında en azından bir tanesi 50 yaşından küçük olmak koşulu ile iki veya daha fazla tanı koyulmuş diffüz mide kanseri olması veya birinci veya ikinci derece akrabalarında, tanı anındaki yaştan bağımsız olarak 3 veya daha fazla diffüz mide kanseri tanısı koyulmuş olması kullanılır. E-cadherin (CDH1) tümör supressör gen mutasyonuna bağlıdır. Memenin invaziv lobuler karsinomu, prostat, kolon kanseri gelişimi riski artar. E-cadherin gen mutasyonu olan bireylerin yaşam boyu mide kanseri geliştirme riski %80'dir (74).

Herediter nonpolipozis kolorektal kanser erken yaşta ortaya çıkan kanserlerle ilişkilidir ve en sık olarak kolorektal kanserler görülür (%70 splenik fleksuranın proksimali). Multipl senkron ve metakron kanserlerin yanında ekstrakolonik kanserler de görülür. Ekstrakolonik kanserlerin en sık görülenleri ise endometriyal karsinom, over kanseri, mide ve ince bağırsak kanseri, üreter ve renal hücreli karsinomdur (74). HNPCC sendromu olan hastaların %10'unda mide kanseri (özellikle intestinal alt tipin) gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.

FAP, APC genindeki otozomal dominant germline mutasyon sonucu gelişir. Yaşam boyunca mide kanseri gelişme riski %67-83 oranındadır (75). Klasik FAP sendromu farklı boyutlarda yüzlerce bazen binlerce kolorektal adenom ile ilişkilidir. Hastaların çoğunda polipler çocukluk çağında ve özellikle distal (rektosigmoid) kolonda intramukozal nodüller şeklinde başlar, adölesan döneminde ise görülebilir hale gelir ve yaşla birlikte sayıları artar. Hastaların %90'ında midede fundik gland poliperi (FGP) gelişir. FGP'nin ise %40'ı adenomatöz özellikler gösterir, ancak kansere dönüşüm nadirdir (76).

E- GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

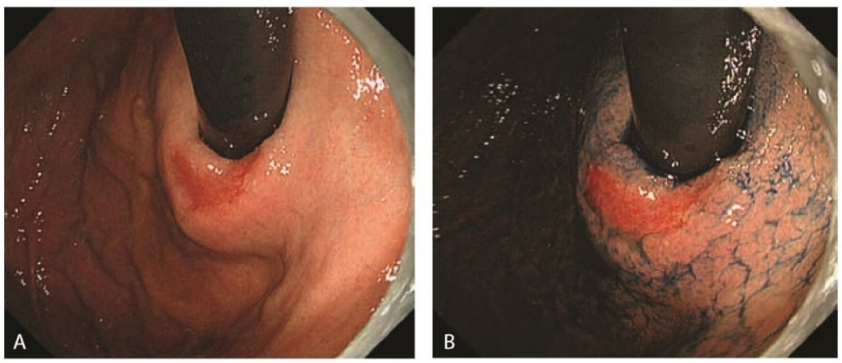
1. Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi gastrointestinal traktın özofagustan başlayarak duodenum 2. kıtaya kadar direk görülmesini sağlayan standart bir tekniktir. Her ne kadar

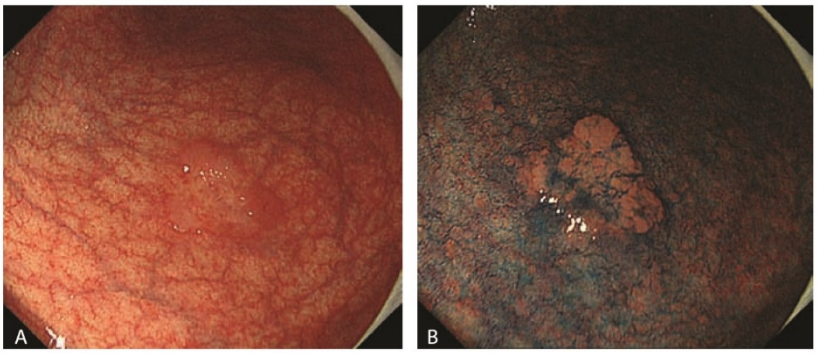
transnasal kullanıma izin veren 5 mm'lik endoskoplar dizayn edilmiş olsa da standart olarak kullanılan peroral tekniktir. Sınırlamaları bulunsa da endoskopi mide kanseri tanısında ve takibinde günümüzde en kabul gören görüntüleme yöntemidir.

İyi bir endoskopi öncelikle iyi bir hazırlık gerektirir. Hastalara işlemden yarım saat önce içirilen mukolitik karışımlar ve işlem esnasında yapılan antiperistaltik ajanlar endoskopinin tekniğini oldukça kolaylaştırır. Bunun yanında erken lezyonları ayırt edebilmek için midenin bütün mukozasını dikkatlice gözden geçirmek gereklidir.

Kör noktaların engellenmesi için standart bir prosedür geliştirilmelidir. Mide hava ile iyice şişirilmeli, mukus ve köpük su veya mukolitik ajanlar ile temizlenmeli ve mide mukozası haritalanmalıdır. Endoskopiye başlandığında tümörün yanısıra Helicobacter pylori ilişkili gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin de tanınması önemlidir. Polipoid veya ülseratif tip erken mide kanserleri standardize edilmiş bir endoskopi ile rahatlıkla tanınabilirken gastriti taklit eden süperfisyal lezyonlar optimum hazırlık ve en iyi teknikle bile gözden kaçırılabilir. Yeni geliştirilen kromoendoskopiler (CE) indigo karmen boyasının da kullanarak superfisyal veya deprese tip erken mide kanserlerinde dahi yüzey paternini taramaya izin vererek erken tanıya olanak sağlamaktadır (77). Buna rağmen 5 mm'den küçük lezyonlar superfisyal lezyonların ayırımı zor olabilir. Magnifiye narrow band imaging endoskopi (M-NBI) sistemleri ile çok küçük ve flat erken mide kanserlerini ayırt etmede oldukça faydalıdır (78).



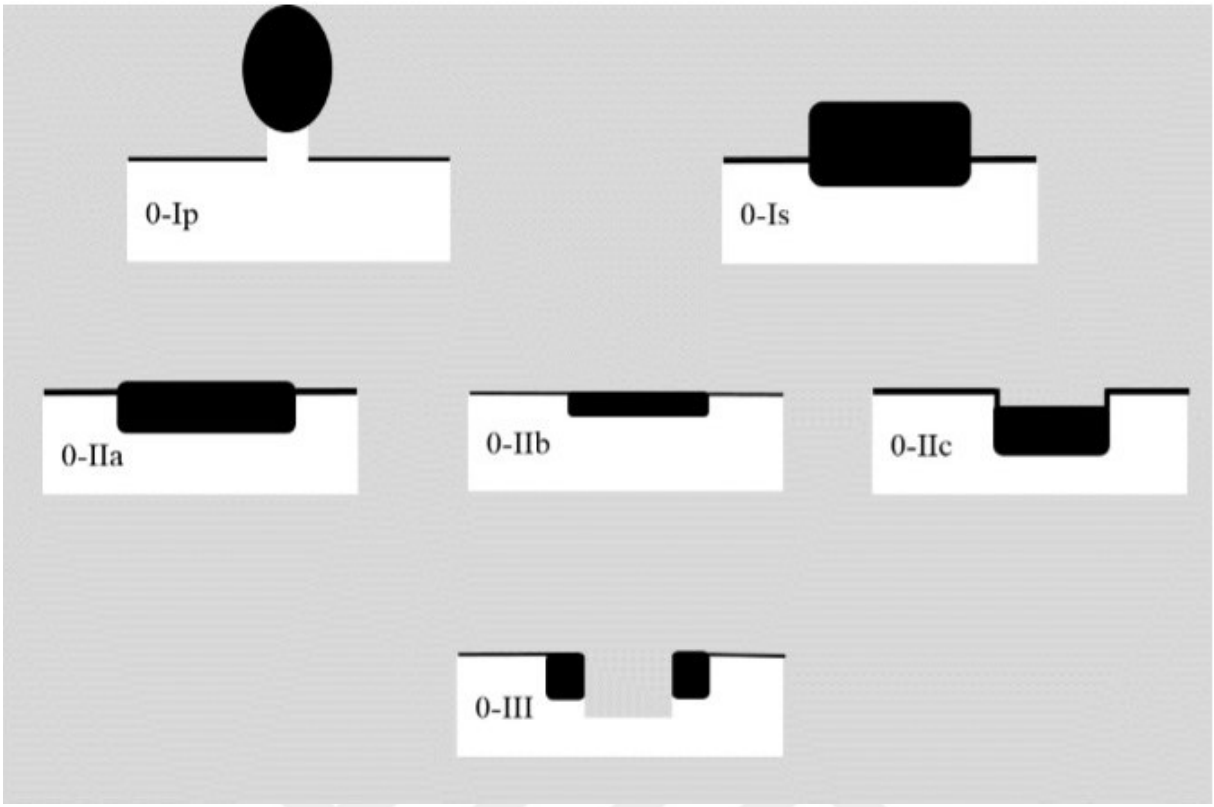
Resim 3: Süperfisyal deprese tip (0 IIc) EGC endoskopik görüntüsü (kardiya) (A) standart konvansiyonel beyaz ışık endoskopi - spontan kanamalı, deprese, hiperemik lezyon (B) İndigo karmen kromoendoskopi- iyi demarke irregüler sınırlı lezyon



Resim 4: Süperfisyal eleve tip (0 IIa) EGC endoskopi görüntüsü (antrum) (A) Standart konvansiyonel beyaz ışık endoskopi- hafif eleve lezyon, mukozada hafif düzensizlik (B) İndigo karmen kromoendoskopi - iyi demarke süperfisyal eleve lezyon, irregüler yüzey

Erken mide kanserinde endoskopik olarak görülen lezyonlar Paris sınıflamasına göre 6 grupta incelenir.

- Tip 0 -Superfisyal polipoid, düz/deprese veya ekskave tümörler
- Tip 1-Polipoid karsinomlar, genelde geniş bir tabana oturmuş
- Tip 2- Ülsere karsinomlar, keskin ve yüksek sınırlı
- Tip 3- Kesin sınırları olmayan ülsere infiltratif karsinomlar
- Tip 4- Nonülsere, diffüz infitratif karsinomlar
- Tip 5- Sınıflandırılamayan ileri karsinomlar (79)

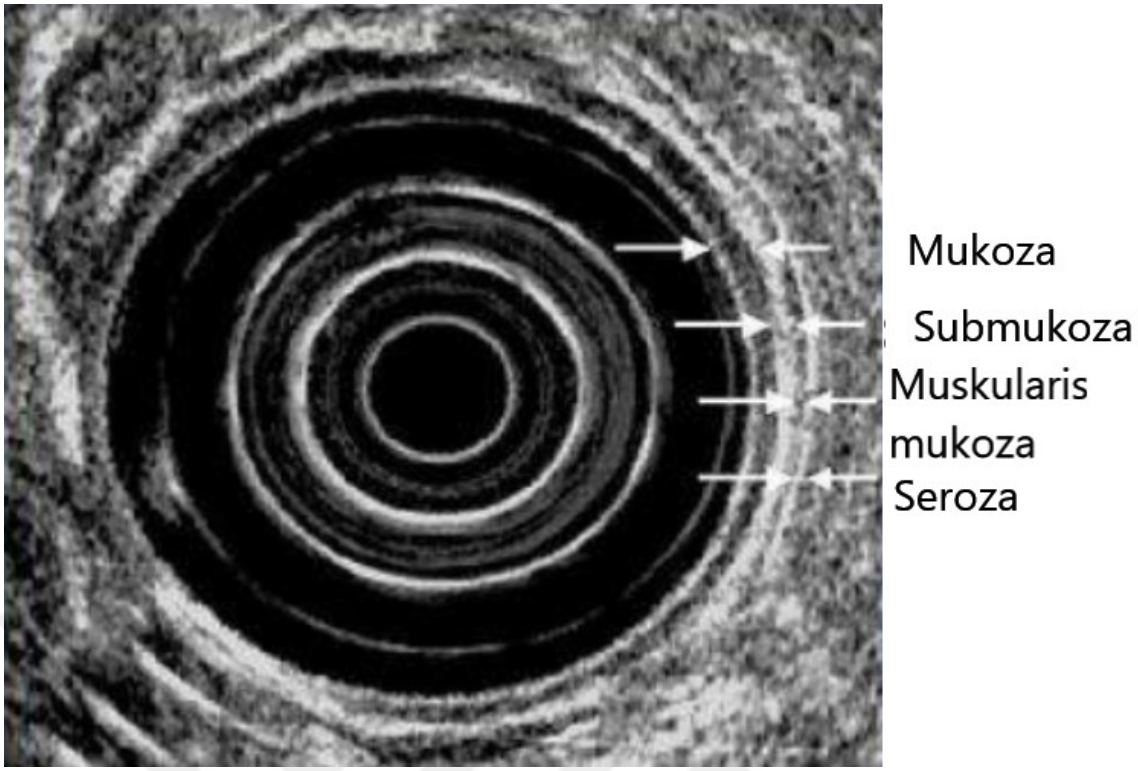


Şekil 9: Paris sınıflaması

Endoskopinin komplikasyonları oldukça nadir görülmekle birlikte çoğunlukla sedasyon ile ilişkilidir. En ciddi komplikasyonu perforasyondur ve genellikle endoskopistin net görüş sağlamadan endoskopu fazla itmesiyle, en sık olarak piriform fossada görülür.

2. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Endoskopik ultrason endoskopun ucuna yerleştirilen küçük bir transduserdan ses dalgaları gönderilmesi prensibine dayanan bir tetkiktir. Transduserın endoskopla birlikte midenin direk duvarına temas etmesi sonucu midenin tüm katmanları görülebilirken çevre lenf nodları ve komşu organlarda görülebilir. Görüntü kalitesi direkt temas nedeni ile standart ultrasonlardan daha iyidir. EUS ile mide 5 katman halinde görülür.



Resim 5 : Midenin EUS görüntüsü

- -mukoza- ekoik
- -muskularis mukoza- hipoekoik
- -submukoza- ekoik
- -Muskularis propria- hipoekoik
- -seroza- ekoik

Mide tümörü farklı mural invazyon gösteren hipoekoik kitle şeklinde görülür. Tümör derinliği enflamatuar yanıt ile karışabileceğinden fazla ölçülebilir. EUS mide tümörlerinin proksimal ve distal yayılımını, lenf nodu pozitifliğini saptayarak T ve N evrelemesi açısından yararlı bilgiler sağlamaktadır. T evrelemesinde doğruluk oranları oldukça yüksektir. Ne var ki antral tümörlerde çok kullanışlı değildir. Malign lenf nodlarını değerlendirmede BT'den üstün olduğu kabul edilmektedir. Lenf nodlarının malignite kriterleri arasında hipoekojenite, yuvarlak şekil, düzensiz sınır, 1 cm'den büyük çap sayılabilir (80,81). Malign lenf nodlarını değerlendirmede spesifitesi %90 iken sensitivitesi düşüktür (%53-80)

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR’ın mide tümörü görüntülmesinde fazla yeri yoktur. Ancak nefesin iyi tutulduğu fast imaging teknik ile çekilmiş MR'ın seroza invazyonunu göstermede BT'ye üstünlüğü vardır (82).

Solunumsal ve peristaltik artefaktların varlığı, uygun oral kontrast bulunmaması, BT'den daha yüksek maliyetli olması MR'ın kullanımını kısıtlamaktadır.

4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İnce sekanslı helikal veya multidedektör BT'lerin kullanıma girmesi BT’nin mide karsinomu taramasındaki rolünü arttırdı.

BT preoperatif olarak evreleme ve ekstragastrik yayılımı saptamak için kullanılır. Görüntüleme sonuçlarına göre hastanın küratif tedaviden fayda sağlayıp sağlayamayacağı değerlendirilir. Ek olarak BT hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmede de kullanılır. Yardımcı olarak intravenöz kontrast kullanılır. Daha iyi sonuçlar için su içirilerek negatif kontrastlanma yaratılabilir. Arteryal fazda mide duvarı değerlendirilirken, geç portal fazda karaciğer parankimi metastaz açısından değerlendirilir. BT ile

- Ülsere olsun veya olmasın polipoid kitleler
- Mukozal düzensizlik veya ülserasyon ile fokal duvar kalınlaşması
- Normal mukozal kıvrımların kaybolduğu duvar kalınlaşması (infiltratif lezyonlar)
- Mide duvarının fokal infiltrasyonu görülebilir.

T evresi hakkında BT ile yeterli öngörüde bulunulamaz doğruluk oranları %66 civarındadır.

BT ile 5 mm’den daha büyük lenf nodları %75 oranında görülebilir. Reaktif ve metastatik lenf nodlarını ayırmada yeterli bilgi vermez.

BT de lenf nodlarının malignite kriterleri: -perigastrik lenf nodlarının kısa çapının 6-8 mm, yuvarlak şekilli, santral nekrozu olması, heterojenite ve yüksek dansitedir (83,84). N evrelemesi açısından sensitivite %62.5 ile %91.9 arasında değişmektedir. O yüzden spesifik diagnostik belirteç olarak kabul edilemez (85).

Metastazları belirlemede ise oldukça fayda sağlamaktadır. En sık metastaz karaciğerde görülürken daha az sıklıkta akciğerler, adrenal bezler ve böbreklerde metastaz görülebilir. Kemik ve beyin metastazı ise oldukça nadirdir. Bunun yanında intraperitoneal ve omental metastazlar ileri mide kanserlerinde sıklıkla görülür. BT'de karşılığı nodül, lokalize sıvı koleksiyonları, mezenter ve omentumda düzensiz kalınlaşmalar olarak kendini gösterir. Overe en sık metastaz yapan tümör de mide kanseridir ve spesifik olarak Krukenberg tümörü olarak adlandırılır.

BT' nin bazı handikapları vardır;

- Distandü midede yalancı olarak gastroözofageal bileşke kalınlaşmış olarak görülebilir, bu yüzden T2- T3 lezyonları ayırt etmek zor olabilir
- Tümör ile pankreas arasında yağlı plan kaybı enflamatuar hadiselerde veya kaşektik hastalarda normal olarak görülebilir, direkt organ invazyonu görünümü verebilir
- Küçük lenf nodlarında tümör metastazı olabilir, tersine büyük nodlar da reaktif olabilir. Yeterince distandü olmayan midede perigastrik lenf nodları görüntülenemeyebilir
- Küçük omental, peritoneal ve pelvik depozitleri göstermede yetersiz bulunabilir

5. Pozitron Emüsyon Tomografisi (PET)

Fluorodeoxyglucose (FDG) pozitron emüsyon tomografi (PET) evreleme ve postoperatif yönetimde kullanışlı olabilir. Primer tümör net olarak gösterilebilirken metastatik lenf nodları tümörden ayrı değerlendirilemez. PET-CT'nin kombine kullanımı evrelemedeki doğruluk oranlarını arttırmış, infiltre lenf nodlarını ve metastatik hastalığı saptamada fayda sağlamıştır (41). Rekürren hastalığı saptamada da faydalıdır ancak müsinöz ve diffüz tümörlerde yeterli bilgi sağlamaz.

F- MİDE KANSERİNE EVRELEME

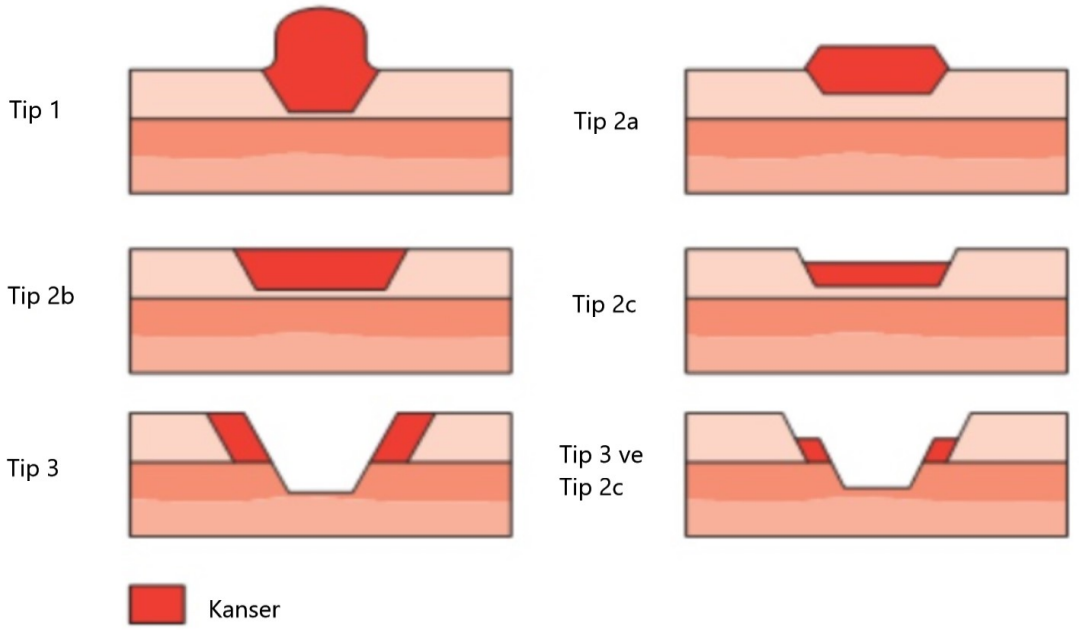
Mide kanserinde evreleme ve risk belirlemesi fizik muayene, kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, endoskopi ve toraks- batın-pelvis BT ile yapılır. Rezektabl kanserlerde laparoskopi önerilmektedir (41).

Tümörün 'epicenter'ı distal özofagus veya GEJ'da ise veya midenin proksimal 5 cm'lik kısmından özofagusa uzanıyorsa özofageal karsinom olarak sınıflandırılır. Epicenter

GEJ'ın 5 cm distalinde veya 5 cm'lik kısımda ancak GEJ veya özofagusa uzamıyorsa mide karsinomu olarak gruplandırılır (86).

Erken mide kanseri lenf nodu metastazı olsun olmasın, tümör boyutundan bağımsız mukoza veya submukozaya sınırlı tümördür (87). Çoğu erken mide kanseri 2-5 cm arasında ve genelde küçük kurvaturda incisura angularis çevresinde yerleşmektedir. Japon endoskopi topluluğuna göre makroskopik olarak erken mide kanserleri 4 ana grupta incelenmektedir.

- Tip 1 protrüde büyüme paterni
- Tip 2 süperfisyal büyüme paterni
- Tip 3 ekskavatif büyüme paterni
- Tip 4 infiltratif büyüme paterni

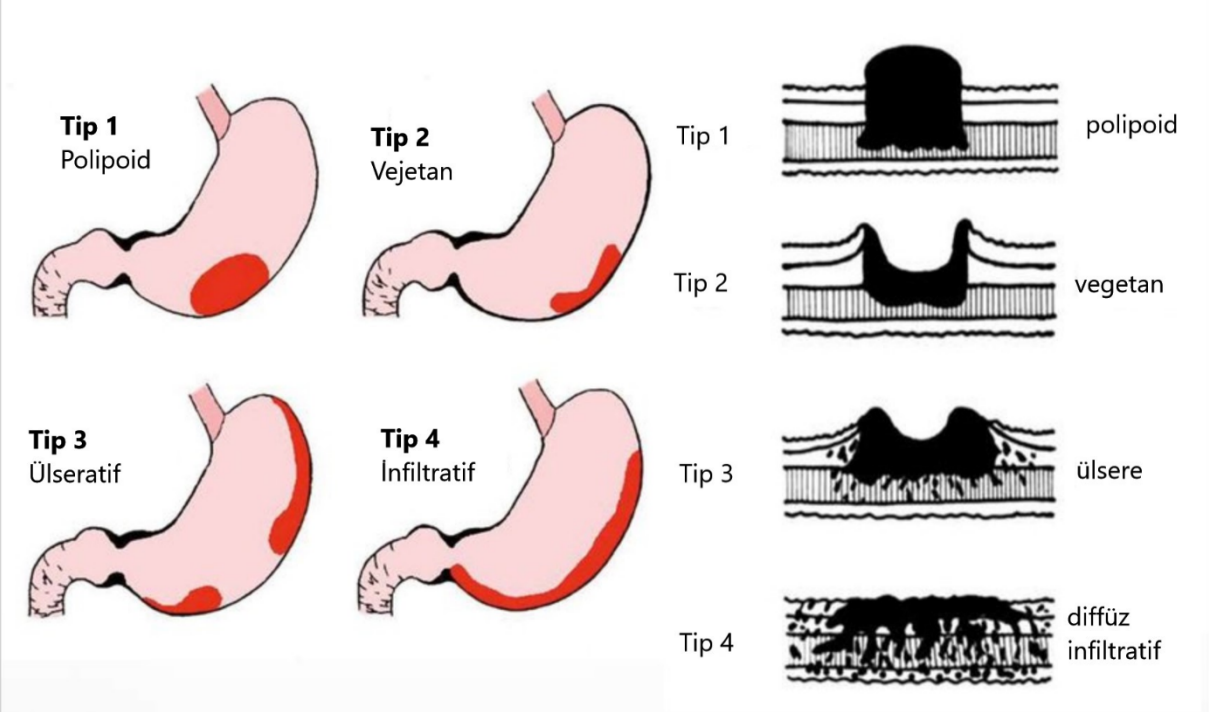


Şekil 10 : Japon endoskopi topuluğuna göre EGC sınıflaması

Tip 2 büyüme paternine sahip tümörlerde eleve (2a), düz (2b), deprese (2c) olarak alt gruplara ayrılır (88). Paris sınıflamasında gastrointestinal traktın superfisyal neoplastik lezyonları benzer şekilde 3 majör paternde incelenir. Endoskopik görüntüsüne göre Tip 0-1 polipoid büyüme (0-1p saplı , 0-1s sesil) tip 0-2 nonpolipoid büyüme, tip 0-3 ekskave büyüme paterni (89).

Erken mide kanserlerinde 5 yıllık survi %90 oranlarındadır (90). Tersine muskularis propriayı invaze eden ileri gastrik kanserlerde 5 yıllık survinin %60 veya daha az olduğu görülmüştür (91).

İleri mide kanserleri ekzofitik, ülsere veya infiltratif olabilir. Borrman sınıflamasına göre ileri mide kanserleri tip 1 polipoid büyüme, tip 2 fungiform büyüme, tip 3 ülsere büyüme, tip 4 diffüz infiltratif büyüme paternine sahip olmak üzere sınırflandırılır. Tip 4 tümörler mide duvarının çoğunun taşlı yüzük hücreli tümör hücreleri ile infiltre olduğu durumlar da linitis plastika olarak adlandırılır.



Şekil 11 : Borrman sınıflaması

İleri mide kanserinde mevcut sınıflamalar içerisinde prognozu gösteren en iyi evreleme sistemi AJCC tarafından geliştirilmiş TNM sistemidir. Duvar invazyon derinliği (T), lenf nodu metastaz sayısı (N), ve uzak metastaz (M) varlığına göre değerlendirilir. Bunun yanında lenfatik invazyon ve venöz invazyon da kötü prognoz göstergesidir (92,93). Perinöral invazyonun da T evresi ve tümör boyutu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve ileri evre hastalık göstergesi olarak kabul edilebilir (94).

	AJCC TNM Sınıflaması
T: Primer tümör	
Tx	**Primer tümör değerlendirilemiyor**
Tis	**Karsinoma in situ, lamina propriya invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör**
T1	**Lamina propriya, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu**
T1a	**Lamina propriya veya muskularis mukoza invazyonu**
T1b	**Submukoza invazyonu**
T2	**Muskularis propriya invazyonu**
T3	**Subseroza invazyonu (T3 tümör ayrıca gastrokolik veya gastrohepatik ligamanlara ve omentuma viseral peritonu perfore tmeden invaze olan tümörleri de içerir)**
T4	**Viseral periton veya çevre doku invazyonu)**
T4a	**Seroza invazyonu**
T4b	**Komşu organ invazyonu (karaciğer, dalak, pankreas, karın duvarı, retroperiton vs.)**
N:Bölgesel lenf nodu	
Nx	**Lenf nodu metastazı değerlendirilemedi**
N0	**Lenf nodu metastazı yok**
N1	**1 veya 2 bölgesel lenf nodu metastazı**
N2	**3 - 6 bölgesel lenf nodu metastazı**
N3	**7 veya daha fazla bölgesel lef nodu metastazı**
M: Uzak metastaz	
M0	**Uzak metastaz yok**
M1	**Uzak organ metastazı**

Tablo 5 : TNM sınıflaması

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre 3A	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre 3B	T4b	N0-N1	M0
	T4a	N2	M0
Evre 3C	T4b	N2-N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 6: Mide kanserine evreleme

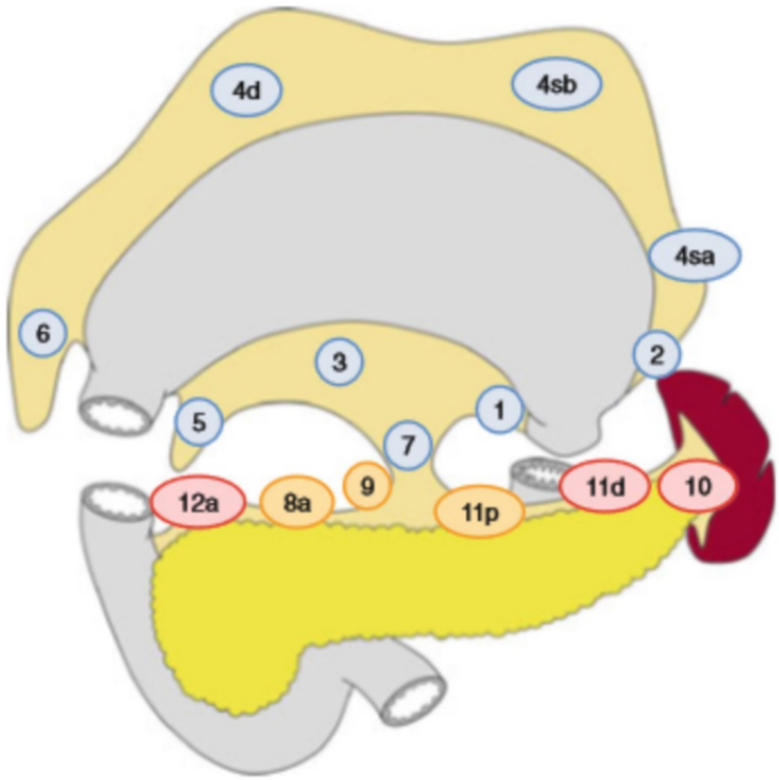
G- MİDE KANSERİNDE CERRAHİ

Mide kanseri tanısı koyulan hastalarda kabul edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Ekspansif büyüyen tümörlerde T2 veya daha derin tümörler için en az 3 cm, infiltratif büyüme paternine sahip (Tip3-4) tümörler için ise 5 cm proksimal margin önerilmektedir. Cerrahi sınırdan emin olunamadığı durumlarda frozen inceleme uygulanabilir. Özofagusa uzanan tümörlerde ise 5 cm cerrahi sınır aranmayıp, frozen değerlendirmesi yapılır. T1 tümörler için 2 cm'lik cerrahi sınır kabul edilebilmektedir.

Pankreas invazyonu olan hastalarda ise tümör lokalizasyonuna bakılmaksızın total gastrektomi ve pankreatikosplenektomi uygulanır.

Mide tümörlerinde uygulanan cerrahi küratif, palyatif ya da redüksiyon cerrahisi şeklinde sınıflandırılabilir. Küratif cerrahi yöntemler standart ve nonstandart olarak ikiye ayrılır. Standart cerrahi midenin en az 2/3'ünün rezeksiyonu ve D2 diseksiyondur. Nonstandart gastrektomide ise rezeksiyon ve diseksiyon miktarına tümörün evresine göre karar verilir. Modifiye cerrahide mide rezeksiyon ve/veya lenf nodu diseksiyon miktarı azaltılırken (D1-D1+ gibi) genişletilmiş cerrahide invaze çevre organların rezeksiyonu gastrektomiye dahil edilir (95). 2014 Japon guideline'larında EMR ve ESD'ye uygun olmayan T1a tümörler ve 1,5 cm'den küçük diferansiye cT1bN0 tümörlerde D1 lenfadenektomi, D1 diseksiyonunun endike olmadığı cT1N0 tümörlerde D1+ lenfadenektomi, kürable T2-4, cT1N+ tümörlerde ise D2 lenfadenktomi önerilmektedir (95).

Omentum rezeksiyonu mikroskopik tümör ekilmelerini engellemek için özellikle ileri evre mide kanserlerinde standart cerrahiye dahil edilmektedir (96).



Şekil 12: Total gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu (mavi: D1, turuncu: D1+, kırmızı: D2)

Omentum rezeksiyonu mikroskopik tümör ekilmelerini engellemek için özellikle ileri evre mide kanserlerinde standart cerrahiye dahil edilmektedir (96).

Uzun yıllar boyunca mide kanserlerinde açık cerrahi uygulanmıştır. Laparoskopinin yaygınlaşması ile birlikte 1990'lardan sonra düşük lenf nodu metastazı olan erken evre mide kanserlerinde laparoskopik yardımlı distal gastrektomiler uygulanmaya başlamıştır (97). 1994 yılında Kitano ve ark. tarafından EGC'de LND ile birlikte ilk başarılı laparoskopi yardımlı distal gastrektomi sunulmuştur (98). Yapılan bir metaanalizde laparoskopi yardımlı distal gastrektomilerin açık cerrahiye göre komplikasyon oranlarını yaklaşık %75 düşürdüğü gösterilmiştir (99).

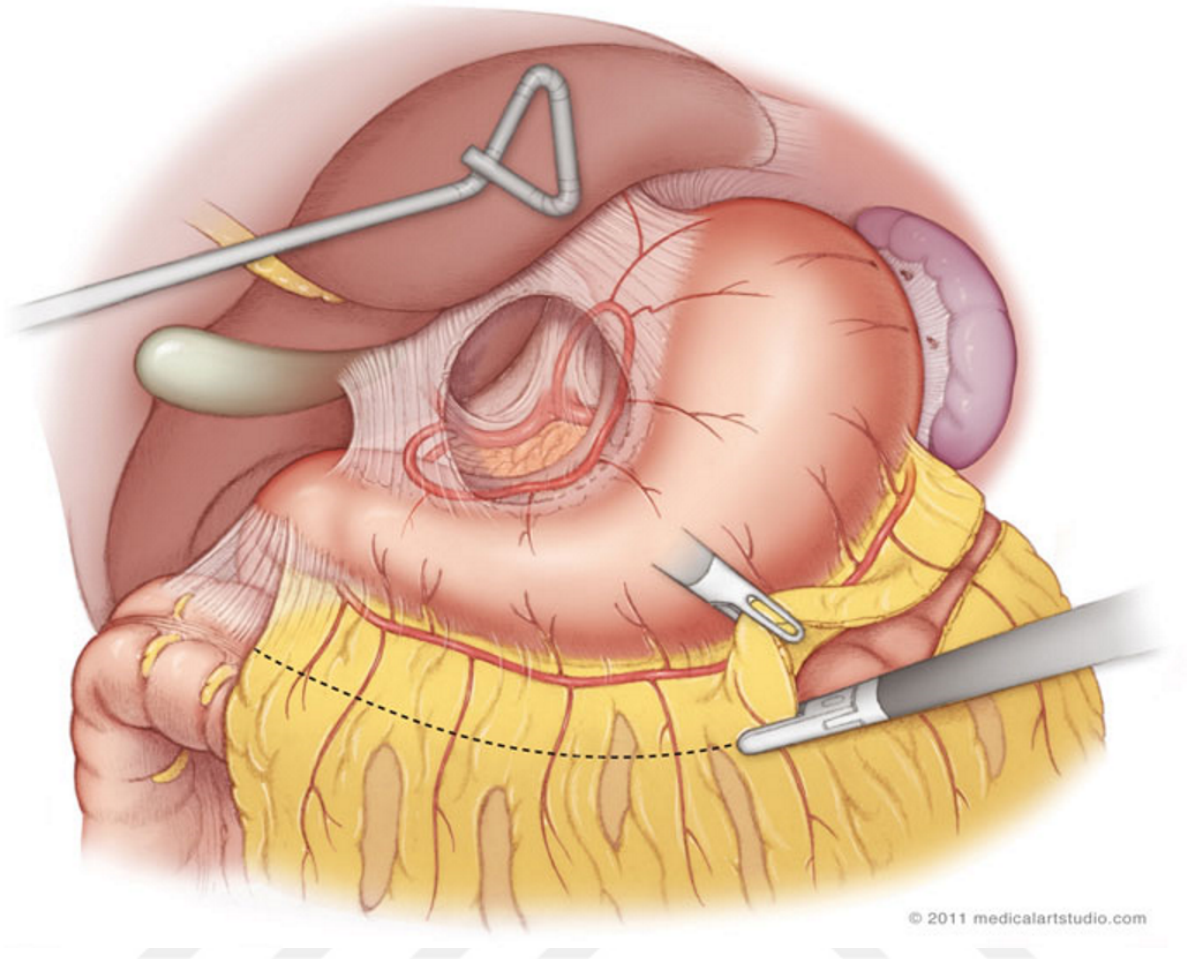
Total gastrektomiler için özellikle dalak hilusundaki lenf nodu diseksiyonu ve özofagojejunostomi anastomozunun teknik zorluğu nedeni ile laparoskopi kabul görmemiştir (100). Laparoskopik distal gastrektominin açık cerrahi ile benzer sonuçları olduğu gösterilirken laparoskopik cerrahinin daha az intraoperatif kan kaybı, erken mobilizasyon imkanı, daha az hastanede kalış süresi, daha az post op komplikasyon ve daha erken oral tam gıdaya geçiş gibi faydaları da ispatlanmıştır (101,102,103). Beş yıllık sağkalım açısından bakıldığında da iki yöntem arasında fark görülmemiştir (104). Daha sonra erken mide kanserlerinde laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre birçok üstünlüğü ve onkolojik olarak güvenilirliği gösterilmiştir (105,106). Onkolojik olarak güvenilirliğinin yanısıra kısa dönem post op cerrahi avantajlarını gösteren prospektif randomize çalışmaların yayınlanması ile erken mide kanserinde laparoskopik cerrahi yaygınlaşmaya başlamıştır (32,107).

İlk laparoskopik total gastrektomi Shinohara ve ark. tarafından sunulmuştur (108). Son retrospektif çalışmalarda total laparoskopik gastrektominin laparoskopik yardımlı distal gastrektomiye göre teknik olarak daha uygun, daha az invaziv ve güvenli olduğu gösterilmiştir (109,110). Aynı zamanda laparoskopik cerrahinin daha az intraoperatif kan kaybı, daha erken gaz deşarjı ve daha düşük morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (111).

İleri mide kanserlerinde (AGC) laparoskopik cerrahiyi uygulamakta bazı teknik problemler mevcuttur. Bunlar arasında D2 diseksiyonun, total omentektominin, dalak hilus diseksiyonunun teknik zorluğu, büyük tümör boyutu, özofagus invazyonu sayılabilir (112,113). Teknik zorlukları yok sayarsak ileri mide kanserlerinde sağkalım ve 'overall survival' açısından açık ve laparoskopik cerrahi arasında anlamlı fark görülmemiştir (114).

Seçilmiş erken evre tümörlerde endoskopik rezeksiyonlar uygulanabilir (41). T1a tümörlerde, mukozada sınırlı, iyi diferansiye, 2 cm ve altı tümörler için endoskopik rezeksiyon küratif olabilir (41).

Gerek laparoskopik cerrahi esnasında total omentektominin teknik zorluk çıkarması gerekse omentumun faydalarının farkına varılması sebebi ile özellikle erken evre tümörlerde parsiyel omentektomi uygulanmaya başlamıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parsiyel omentektomi prosedürü uygulanırken rezeksiyona gastroepiploik arkın 4-5 cm distalinden başlanıp sol gastroepiploik arterin proksimaline kadar devam edilmiş, iskemiyi önlemek için omental dal diseke edilerek korunmuş, sağ tarafın diseksiyonunda fark gözetilmemiştir (115). Hasegawa ve arkadaşları ise omentumu gastroepiploik arkın 3 cm distalinden rezeke ederek transvers kolon tarafını korumuşlar (116). 2014 Japon guidelinelarında T1/T2 tümörlerde parsiyel omentektomi önerilirken ileri mide kanserleri için parsiyel omentektomiyi öneren bir açıklama yapılmamıştır (95).



Şekil 13: Parsiyel omentektomi

II- AMAÇ

Mide kanseri tüm dünyada 5. sıklıkta görülen kanser türüdür ve kanserden ölümler içerisinde 3. sırada yer alır. Özellikle Japonya gibi mide kanseri insidansının çok yüksek olduğu ülkelerde gelişmiş tarama programları sayesinde erken mide kanseri yakalanma şansı artmıştır. Bu durum yeni tedavi modaliteleri ortaya çıkarmakla birlikte laparoskopik cerrahinin uygulanabilirliğini de gündeme getirmiştir. Laparoskopik total gastrektominin onkolojik olarak bir dezavantajı bulunmasa da bazı teknik zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu teknik zorluklar arasında sayılan total omentektominin gerekliliği sorgulanmaya başlamıştır.

Omentumun intraabdominal enfeksiyon ve yabancı cisimlerin temizlenmesindeki yeri rejeneratif özelliklerinin keşfedilmesi ile cerrahların omentum üzerine olan ilgisi artmaya başlamış ve omentumun kullanım alanları genişlemiştir.

Biz bu çalışmada mide tümörü tanısıyla ameliyat olan hastaların patolojik incelemeleri, radyolojik görüntülemeleri ve klinik takiplerini 2015 yılına kadar retrospektif, 2015 yılından sonra prospektif olarak değerlendirerek total omentektomi yapılan hastaların ne kadarında omentumda mikrometastaz saptandığını, total omentum rezeksiyonunun mide tümörlerinin hepsinde yapılmasının gerekli olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

III- HASTALAR VE YÖNTEMLER

2010-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda mide tümörü tanısı ile ameliyat edilmiş 507 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif değerlendirmede bilgisayarlı tomografi, endoskopi, biyopsi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram, INR, elektrolitler ve tümör markerı ölçümü kullanıldı. Metastatik hastalıktan şüphelenildiği durumlarda PET- CT' den faydanıldı. Veriler hastane kayıtları, radyolojik görüntülemeler, patoloji raporları, ameliyat notları ve nüfus bilgileri göz önüne alınarak toplandı. Olgular yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, ameliyat türü, diseke edilen lenf nodu sayısı, tümör evresi, neoadjuvan tedavi alınıp alınmaması, patolojik evreleri ve patolojik tanıları açısından karşılaştırmalı olarak incelendi. Hastalara tümör yerleşimine ve hasta uygunluğuna göre total gastrektomi, subtotal gastrektomi, laparoskopik total gastrektomi ve laparoskopik subtotal gastrektomi yapıldığı görüldü. Bütün hastalara standart olarak total omentektomi yapıldı. Patoloji piyesleri İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji ABD' na gönderildi.

Patoloji Bölümüne gönderilen mide rezeksiyon piyesi fikse edilmek üzere, büyük kurvatur boyunca, antrumdan proksimale doğru künt uçlu makasla kesilerek açıldı. İlk inceleme inspeksiyonla fiksasyon öncesi yapıldı. Tümör bölgesi belirlendi. Olası moleküler incelemeler için, uygun olan tümörlerden (boyutu küçük olanlar hariç) örnek alınarak bloklandı. Midenin tümör, tümör dışı bölümlerinin, serozal yüzeyinin ve omentumun makroskopik ilk incelemesinden sonra piyes, hacminin yaklaşık 10 katı kadar %10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Fiksasyonu takip eden birkaç gün sonra örnekleme yapıldı. Tümörün çapına göre santimetre başına yaklaşık bir örnek olacak şekilde, varsa farklı alanlarından da (örnek sayısı arttırılarak) örnekleme yapıldı. Proksimal ve distal cerrahi sınırlar ile çevre mukoza örneklemeleri ve lenf gangliyonu diseksiyonu yapıldı. Omental yağlı dokunun her tarafının görülebilmesi için açılarak makroskopi tahtasına serildi. Olası kitlesel-nodüler lezyon, omental lenf gangliyonları palpe edilmeye çalışıldı. Omentum büyük boy bıçak ile birer cm'lik seviyelerle ince ince kesilerek incelendi. Görülen kitlesel lezyon

varlığında lezyondan ve çevre omentumdan örnekler alındı. Omentumda makroskopik özellik görülmediği durumlarda rastlantısal olarak iki alandan örnek alınarak iki kasette bloklandı. Şüpheli görünen alan varlığında örnekleme sayısı arttırıldı. Bloklanan dokular bir gece takip cihazında doku takibinden sonra parafine gömülerek kesit almaya hazır hale geldi. Mikrotom cihazında parafine gömülü dokular 2 mikrometre kesit kalınlığında kesildi. Hematoksilen-eosin ile boyanan kesitler ışık mikroskobik olarak incelendi.

Postoperatif takipler de yine bilgisayarlı tomografi, tümör markerları, endoskopi ve gerekli görüldüğü durumlarda PET- CT kullanılarak yapıldı. 18 yaş üstü hastalar, operabl mide tümörü tanısı koyulanlar, total omentektomi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilirken, metastatik hastalığı olanlar, kanama veya obstrüksiyon gibi nedenlerle palyatif ameliyat edilen hastalar, Sievert 1-2 kardiya tümörleri, çevre organ invazyonu olan hastalar ve omentum dışı karsinomatöz peritoneii bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sağkalımların değerlendirilmesinde son tarih 1.02. 2018 olarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

IV- BULGULAR

İncelemeye toplamda 507 hasta alındı. Bu hastalardan 15'ten az lenf nodu diseksiyonu yapılmış olanlar, komşu organ invazyonu olduğu için T4b tümörü olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Özofagus tümörü gibi değerlendirilmesi yapıldığı için Siewert 1-2 kardiya tümörü olan 73 hasta da çalışma dışında bırakıldı. Kalan 434 hastanın verileri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Bu hastaların 135'i 2015 yılının başından itibaren ameliyat edilmiş olup verileri prospektif olarak toplandı. Ancak prospektif çalışma yapılabilecek yeterli sayıda hasta olmadığı, toplanan veriler açısından retrospektif grupla fark göstermediği ve omentum örneklemesi önceki yıllarda da aynı yöntemle yapıldığı için bu hastalarda retrospektif hasta grubuna dahil edildi. Median takip süresi 671 gündü. 298 hastanın erkek (%68,7), 136 hastanın ise kadın (%31,3) olduğu görüldü. Hastaların yaş aralıkları 27 ile 88 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 59,8 (+/- 11,9) saptandı. 208 hasta takip süresince ex olurken (%47.9), 4 hastanın verilerine ulaşılamadığı için sağkalımları değerlendirilemedi.

Tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde 53 tümörün kardiya (%12,2), 113 tümörün korpus (%26), 171 tümörün antrum (%39,4), 38 tümörün kardiya ve korpus (%8,8), 50 tümörün korpus ve antrum (%11,5), 6 tümörün ise tüm midede (linitis plastika) (%1,4) yerleşik olduğu görüldü. Ölçülebilen en küçük tümör boyutu 0.3cm iken en büyük tümör 18 cm boyutundaydı. Ortalama tm boyutu 6(+/- 3,1) cm saptandı.

TNM sistemine göre 58 hasta T1 (%13,4) , 40 hasta T2 (%9,2) , 119 hasta T3, (%27,4) 213 hasta T4 (%49,1) tümöre sahipti 4 hasta ise Tis (%1) saptandı. N evreleri değerlendirildiğinde 123 hastanın N0 (%28,3), 61 hastanın N1 (%14,1), 80(%18,4) hastanın N2, ve 170 hastanın N3 (%39,2) olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde uzak organ metastazı yoktu.

Elli sekiz hastaya neoadjuvan tedavi verildiği görüldü (%13,4). Bunların 30'unda kardiya yerleşimli tümör mevcutken diğerlerinde lokal ileri tümör varlığı tespit edildi. 5 hastanın neoadjuvan tedavi sonrası tam regresyon (%8,6) gösterdiği görüldü. 16 hastada regresyon skoru 1 (%27,6), 20 hastada 2 (%35), 4 hastada ise regresyon skoru 3 (%6,9) idi. 12 hastada neoadjuvan tedavi sonrası regresyon görülmedi. 342 hastaya total (78,6), 92 hastaya subtotal gastrektomi (%21,2), 1 hastaya ise daha önce mide ülseri nedeni ile subtotal gastrektomi yapıldığı için tamamlayıcı gastrektomi yapılmıştı. 327 hastada angiolenfatik invazyon (%75,3), 168 hastada venöz invazyon (%38,7), 286 hastada ise perinöral invazyon (%65,9) mevcuttu.

On iki hastada intramukozal adenokarsinom (%2,8), 5 hastada iyi diferansiye adenokarsinom (%1,15), 134 hastada orta derecede diferansiye adenokarsinom (%30,9), 69 hastada az diferansiye adenokarsinom (%15,9), 112 hastada taşlı yüzük hücreli karsinom (%25,8), 71 hastada histolojik alt tipi farklı olsa dahi taşlı yüzük hücreli alanlar içeren karsinom (%16,35), 29 hastada daha nadir farklı histolojik alt tiplerde tümör (%6,7) mevcuttu . Omentumun patolojik incelemesine göre 32(%7,4) hastada karsinom metastazı tespit edildi. **Omentumda karsinom metastazı olan hastaların tümünün evresi T4 iken T4 tümörü olan hastaların 181' inde omentumda karsinom metastazı yoktu (%84,9).**

Bu 32 hastanın 20'si erkek (%62,5), 12'si kadındı (%37,5). Omentumununda karsinom metastazı saptanan hastaların 10'unda makroskopik olarak omentumda pozitif nodüller veya invazyon mevcuttu (%31,2). Makroskopik görülen nodüller zaten omentektomi endikasyonu oluşturacağından ve bu hastalarda omentektomi yapılması zorunlu olduğundan istatistiksel değerlendirmelere sadece mikrometastaz saptanan 22 hasta dahil edildi.

Hastaların 8'i kadın (%36,4), 14'ü erkekti (%65,6). Yaş ortalamasının 59,1 olduğu görüldü. Tümör yerleşimleri incelendiğinde 2 hastanın kardiya (%9), 2 hastanın kardiya ve korpus (%9), 5 hastanın korpus (%22,7), 13 hastanın ise korpus ve antrumunda (%59) tümör olduğu görüldü. Kardiya tümörü olan 2 hastada neoadjuvan tedavi almış olduğu ve her ikisinde de Dwark regresyon skorunun 2 olduğu görüldü.

DWORAK REGRESYON SİSTEMİ
0: Regresyon yok 1: Fibrozis ve/veya vaskülopati ile birlikte baskın tümör 2: Dominant fibrotik değişiklikler ile birlikte az sayıda tümör hücresi veya grubu (Kolayca bulunabilen) 3: Fibrotik bir doku içerisinde mikroskobik olarak bulması oldukça zor çok az sayıda tümör hücresi ve/veya müköz madde 4: Tümör hücresi yok, sadece fibrotik kitle mevcut (Tam regresyon)

Tablo 7 : Dworak regresyon sistemi

Korpus ve antrum tümörü olan 4 hastaya distal subtotal gastrektomi (%18) yapılırken diğer hastalara total gastrektomi yapıldı. 22 hastanın 15'inde makroskopik olarak tümörde seroza invazyonu (%68) mevcuttu.

Bütün hastaların TNM skorlamasında T evresinin 4 olduğu görüldü. N evreleri incelendiğinde 1(%4,5) hastanın N0, 3(%13,6) hastanın N1, 4(%18,1) hastanın N2, 14(%63,6) hastanın N3 olduğu görüldü. 21(%95,4) hastada angiolenfatik invazyon pozitifliği, 18(%81,8) hastada venöz invazyon, 20(%90,9) hastada ise perinöral invazyon mevcuttu.

Patolojik sınıflandırmada 2 hastanın orta derecede diferansiye adenokarsinom (%9), 1 hastanın az diferansiye adenokarsinom (%4,5), 1 hastanın tubulopapiller ve berrak hücreli alanlar içeren miks tip karsinom (%4,5), 9 hastanın taşlı yüzük hücreli karsinom (%40,9), 9 hastanın ise az veya orta diferansiye adenokarsinom (%40,9) olmasına rağmen taşlı yüzük hücreli alanlar içerdiği görüldü. 17 hasta takip süresince eks oldu (%77,2). Hayatta kalan hastaların en uzun takip süresi 1862 gün iken en kısa takip süresi 35 gündü.

Periton bitişikliği (p=0.005), venöz invazyon pozitifliği (p=0.002) ve eks(p=0.004) oranları omentumda mikrometastaz saptanan hastalarda tüm grupla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunurken angiolenfatik invazyon pozitifliği ve perinöral invazyon açısından omentumda mikrometastaz saptanan hastalar da anlamlı fark bulunmadı.

	Tüm hastalar (n=434)	Omentum mikrometastazı (n=22)
E\K	298\136	14\8
Yaş ortalaması	59,87	59,1
Tümör lokalizasyonu		
Kardiya	53 (%12,2)	2 (%9)
Korpus	113 (%26)	5 (%22,7)
Antrum	171 (%39,4)	0
Kardiya-Korpus	38 (% 8,8)	2 (%9)
Korpus-Antrum	50 (11,5)	13 (%59)
Tüm mide	6 (%1,4)	0
Tm çapı (ort)	6 (+/- 3,1) cm	7,2 (+/-3) cm
Neoadjuvan tedavi		
Almış	58 (%13,4)	2 (%9)
Almamış	376 (%86,6)	20 (%91)
Regresyon skoru		
1	16 (%27,6)	0
2	20 (%35)	2 (%100)
3	4 (%6,9)	0
4	5 (%8,6)	0
Ameliyat		
Total	341 (%78,6)	18 (%82)
Subtotal	92 (%21,2)	4 (%18)
Periton bitişikliği	176 (%40,5)	15 (%68)
T (tümör)		
1	58 (%13,4)	0
2	40 (%9,2)	0
3	119 (%27,4)	0
4	213 (%49,1)	22 (%100)
N (lenf nodu)		
0	123 (%28,3)	1 (%4,5)
1	61 (%14,1)	3 (%13,6)
2	80 (%18,4)	4 (%18,1)
3	170 (%39,2)	14 (%63,6)
Angiolenfatik invazyon	327 (%75,3)	21 (%95,4)
Venöz invazyon	168 (%38,7)	18 (%81,8)
Perinöral invazyon	286 (%65,9)	20 (%90,9)
Patoloji		
İntramukozal adenokarsinom	12 (%2,8)	0
İyi diferansiye adenoca	5 (%1,15)	0
Orta diferansiye adenoca	134 (%30,9)	2 (%9)
Az diferansiye adeno ca	69 (%15,9)	1 (%4,5)
Taşlı yüzük alanlar içeren karsinom	71 (%16,35)	9 (%40,9)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	112 (%25,8)	9 (%40,9)
Diğer	29 (%6,7)	1 (%4,5)
Ex	208 (%47,9)	17 (%77,2)

Tablo 8: Omentumda mikrometastaz saptanan hastaların tüm hastalar ile karşılaştırılması

V- TARTIŞMA

Endoskopik yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygınlaşması gibi sebeplerle mide kanseri daha erken evrede tanı almaya başlamış olsa da hala dünyada kanserden ölümlerde önemli pay sahibidir. Standart tedavi yöntemi hala cerrahidir ancak çok erken evre, küçük boyutlu ve iyi prognozlu seyretmesi öngörülen tümörlerde endoskopik tedavi yöntemleri de uygulanmaya başlamıştır.

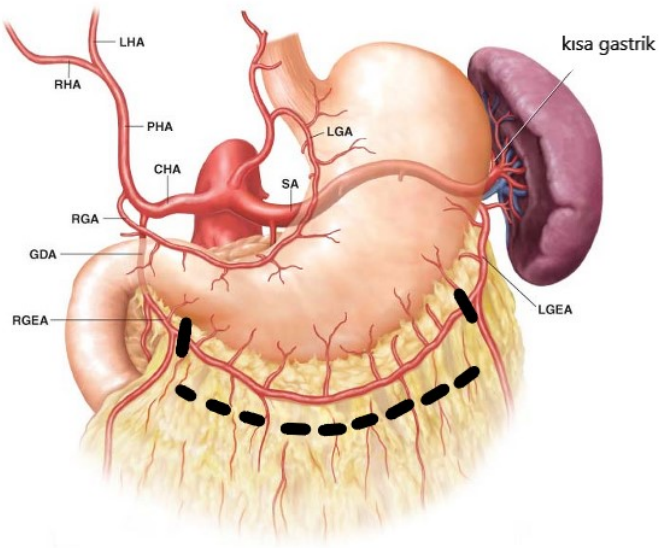
Laparoskopik cerrahinin tüm dünyada yaygınlaşmaya başlamış olmasıyla laparoskopik total gastrektomi ameliyatları da sık uygulanmaya başlamıştır. Laparoskopik total gastrektomilerin sıklaşmaya başlaması D2 diseksiyon ve total omentektominin laparoskopideki teknik zorluklarını beraberinde getirmiştir. Mide tümörlerinde gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonuna ek olarak uygulanan total omentektomi açık cerrahide kolay uygulanabilir bir yöntem olmasına karşılık laparoskopik cerrahi esnasında ameliyat süresinin uzaması; dalak, kolon gibi komşu organların yaralanması için risk oluşturduğu görülmüştür (29,117). Ranvier'in başlattığı çalışmaların devamlılık kazanması, omentumun hücre içeriği ve yara iyileşmesinde, vaskülarizasyonda etkili sitokinleri salgıladığının anlaşılması üzerine omentuma olan ilgi artmıştır. Yakın zamanda plastik cerrahinin, kalp damar ve göğüs cerrahisinin, hatta transplantasyon cerrahlarının ilgisini çekmiştir. Tüm bu gelişmeler cerrahları omentumu korumaya yöneltmiş ve total omentektomi prosedürünün gerekliliği sorgulanmaya başlanmıştır.

Omentumun özellikle batın içindeki kanama, enflamasyon, perforasyon gibi durumlarda sınırlayıcı rol oynadığı, angiogenezde ve immün yanıtta etkili olduğu, 'seeding' metastazlarda hedef organ gibi görünse de aslında peritona dökülen tümör hücrelerinin yayılımını sınırladığı da anlaşılmıştır. Bilindiği üzre karsinomatozis peritoneii hasta prognozunda negatif etkiye sahiptir ve mide kanseri hastalarının yaklaşık %60'ı KP yüzünden ölmektedir (118). Bunun yanında omentum sadece mekanik bariyer oluşturarak değil aynı zamanda mezenkimal hücrelerden salgılanan fibrinolitik faktörler sayesinde adhezyonları önleyerek de iyileşmeye katkı sağlamaktadır (119,120,121).

Total omentektomi prosedürünün ameliyat süresini özellikle laparoskopik vakalarda uzattığı görülmüş, daha fazla kan kaybı ve artmış komplikasyon riski (batın içi abse, assit, anastomoz kaçağı, ileus, yara yeri enfeksiyonu, kolon ve mezokolon yaralanması) ile ilişkilendirilmiştir (15,119,122).

2011 yılında yapılan bir çalışmada erken mide kanseri hastalarında total ve parsiyel omentektomi yapılan hastalar kısa ve uzun dönem sonuçları açısından karşılaştırılmış. Parsiyel omentektomi yapılan hastaların daha kısa sürede ameliyatlarının sonlandığı, post op 1. gün serum albümin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüş. Bu yüzden omentum anatomisine hakim cerrahlar için erken mide tümörlerinde parsiyel omentektomi yapılması önerilmiştir (15).

Lee ve Kim yaptıkları çalışmada ileri evre mide tümörlerinde yine de D2 diseksiyona ek olarak total omentektominin yapılmasını savunmuştur (123). Bu çalışmalara yakın zamanlarda yapılan başka çalışmalarla da EGC'de TO ve PO karşılaştırılmış benzer şekilde ameliyat süresi, perioperatif komplikasyonlar ve postoperatif albümin seviyeleri açısından parsiyel omentektominin avantajları gösterilmiştir (15,122).



Şekil 14: Omental dalların korunarak parsiyel omentektomi sınırlarının gösterilmesi

Başka bir çalışmada da orta ve distal mide tümörlerinde, 5 cm'den küçük tümörlerde cT3'ten düşük evre ve mideye sınırlı tümörlerde omentektominin ihmal edilebildiği gösterilmiştir (124).

Küratif gastrektomi sonrasında en sık rekürrens şekli peritonal yayılımdır (116). Ne var ki peritonun komplet rezeksiyonu yapılmadıktan sonra sadece omentum rezeksiyonunun da faydası sınırlı kabul edilebilir (95). Sistemik kemoterapilerle de mikrometastatik hastalığın elimine edilebileceği bu yüzden omentektominin gerekli olmadığı söylenmiştir (116,125).

Hasegawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileri evre mide kanserlerinde omentum koruyucu cerrahinin peritoneal nüksü arttırıcı veya hasta sürvisini etkileyici etkisi olmadığı gösterilmiştir. Hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında fark görülmezken total omentektomi yapılan grupta ameliyat süresi ve perop kanama miktarının daha fazla olduğu görülmüştür (16,17,116).

Omentum koruyucu cerrahinin ileri evre mide kanserlerinde hasta sürvisini etkilemediğini gösteren benzer çalışmalarda da PO yapılan hastalarda erken ve geç abdominal komplikasyonların daha az olduğu gösterilmiştir (126,127).

Fugita ve arkadaşları laparoskopik total gastrektomi yapılan hastalarda total veya parsiyel omentektomi yapılan hastaları karşılaştırmış. İntraoperatif bulgulara göre seroza yayılımından şüphelenilen hastalara total omentektomi, diğer hastalara ise parsiyel omentektomi yapılmış. Parsiyel omentektomi yapılan hastalarda omentum majusa gastroepiploik arkın yaklaşık 4-5 cm altından gastroepiploik arterin omental dalı korunarak rezeksiyon yapılmış. İki grup arasında tümör invazyon derinliği dışında istatiksel olarak anlamlı fark görülmemiş. Parsiyel omentektomi yapılan hastalarda operasyon süresi anlamlı derecede kısalmış bulunmuş. TO grubunda 2 hastada omentektomi ilişkili organ rezeksiyonu gerektiren dalak ve mezokolon yaralanması gerçekleşmiş. Hastalıksız sağkalım, rekürrens paterni ve karsinomatosis gelişiminde anlamlı fark saptanmamıştır (126).

Kim ve arkadaşları da benzer şekilde TO ve PO grupları arasında rekürrens paterni açısından fark görülmediğini açıklamış (115).

Son yayınlanan Japon gastrik kanser tedavi guidelinelarında T1-T2 tümörlerde parsiyel omentektomi yapılabileceği ancak T3 ve ileri tümörlerde total omentektominin standart olduğu belirtilmiştir (95).

Omentumun arteryal dolaşımı sağ ve sol gastroepiploik arterlerden ayrılan omental dallar ve bu dalların yaptığı anastomozlar ile olmaktadır. Total gastrektomi yapılırken omentumun korunması planlanıyor ise gastroepiploik arterlerin köklerinde iyi bir diseksiyon yapılmalı, 4. ve 6. grup lenf nodları piyese dahil edilirken gastroepiploik arterlerin gastrik ve omental dalları iyi ortaya konulmalı, gastrik dallar bağlanırken epiploik dallar korunmalıdır. Aksi takdirde omental iskemi gelişebilir.

VI- SONUÇ

Yaptığımız çalışma göstermiştir ki mide tümörü nedeni ile ameliyat edilen hastaların çok küçük bir kısmında omentumda gözle görülemeyen mikroskobik odaklar halinde metastaz tespit edilmiştir. Mikrometastaz tespit edilen hastaların da hepsi ileri evre (T4) ve hemen hemen hepsinde taşlı yüzük hücreli morfoloji hakimdir.

Her ne kadar ülkemizde erken evrede mide kanseri saptanma olasılığı düşük olsa da daha iyi prognozlu seyretmesi öngörülen hastalarda omentumun korunmasının getireceği potansiyel faydalar göz önünde bulundurularak total omentektomi yapılmaması uygun bir yöntem gibi görülmektedir. Omentuma metastazların ekilme yolu ile olması, omentuma yayılan tümör hücrelerinin potansiyel olarak bütün peritonda bulunabileceği ihtimali ve bütün peritonun rezeke edilmeyecek olması, gelişmiş kemoterapi yöntemlerinin mikrometastatik hastalığı kontrol altına alabileceği öngörüsü teorimizi destekler niteliktedir.

Ne yazık ki mide tümörlerinde uygulanan standart lenfadenektomi tekniği omentumun korunmasını zorlaştırmaktadır. Sağ ve sol gastroepiploik arterlerin hemen bitişiğinde bulunan 4. ve 6. bölge lenf nodları mutlak surette rezeksiyona dahil edilmeli iken parsiyel omentektomi uygulanacak hastalarda omental iskemiye engel olmak için gastroepiploik arterlerin dalı olan omental dallar korunmalı ve rezeksiyon gastrik dallardan yapılmalıdır. Bu durum omental anatomiye hakim olmayan cerrahlar için zorlayıcı olabilse de tecrübeli cerrahlar tarafından uygulabilir bir prosedürdür.

Özellikle Uzak Doğu'da parsiyel olmentektominin uygulama alanları genişlemektedir. Ancak Avrupa'da ve ülkemizde hala geniş kabul görmemektedir. Çalışmamızda omentumda mikrometastaz saptanan hasta oranının %5 olması ve omental mikrometastazların tamamının T4 tümörlü hastalarda görülmesi ayrıca T4 tümörlü 181 hastada da omentumda mikrometastaz saptanmamış olması, T1-T2-T3 tümörlü hastalarda omentumun korunabileceğini desteklemektedir.

Randomize prospektif çalışmaların azlığı ve hala total omentektominin geniş kabul görmesi nedeni ile çalışmamız prospektif randomize bir çalışma olarak planlanamamıştır. Ancak bu çalışmamızın sonuçları prospektif randomize bir çalışmanın yapılabileceğini göstermiştir. Yapılacak prospektif randomize bir çalışmanın sonuçları bu konuda daha güvenilir sonuçlar ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

VII- KAYNAKLAR

1. Liebermann-Meffert, D. (2000). The greater omentum: anatomy, embryology, and surgical applications. Surgical Clinics, 80(1), 275-293.
2. v. Recklinghausen, F. (1863). Ueber eiter-und bindegewebskörperchen. Virchows Archiv, 28(1), 157-197.
3. Liu, J., Geng, X., & Li, Y. (2016). Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. Tumor Biology, 37(5), 5715-5726.
4. Koenen, H. J., Smit, M. J., Simmelink, M. M., Schuurman, B., Beelen, R. H., & Meijer, S. (1996). Effect of intraperitoneal administration of granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in rats on omental milky-spot composition and tumoricidal activity in vivo and in vitro. Cancer Immunology, Immunotherapy, 42(5), 310-316.
5. Cao, L., Hu, X., Zhang, J., Huang, G., & Zhang, Y. (2014). The role of the CCL22-CCR4 axis in the metastasis of gastric cancer cells into omental milky spots. Journal of translational medicine, 12(1), 267.
6. Shimotsuma, M., Shields, J. W., Simpson-Morgan, M. W., Sakuyama, A., Shirasu, M., Hagiwara, A., & Takahashi, T. (1993). Morpho-physiological function and role of omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. Lymphology, 26(2), 90-101.
7. Krist, L. F., Koenen, H., Calame, W., van der Harten, J. J., van der Linden, J. C., Eestermans, I. L., ... & Beelen, R. H. (1997). Ontogeny of milky spots in the human greater omentum: an immunochemical study. The Anatomical Record, 249(3), 399-404.
8. Shimotsuma, M., Takahashi, T., Kawata, M., & Dux, K. (1991). Cellular subsets of the milky spots in the human greater omentum. Cell and tissue research, 264(3), 599-601.
9. Saqib, N. U., McGuire, P. G., & Howdieshell, T. R. (2010). The omentum is a site of stromal cell–derived factor 1α production and reservoir for CXC chemokine receptor 4–positive cell recruitment. The American Journal of Surgery, 200(2), 276-282.
10. Zhang, Q. X., Magovern, C. J., Mack, C. A., Budenbender, K. T., Ko, W., & Rosengart, T. K. (1997). Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis. Journal of Surgical Research, 67(2), 147-154.
11. Bikfalvi, A., Alterio, J., Inyang, A. L., Dupuy, E., Laurent, M., Hartmann, M. P., ... & Tobelem, G. (1990). Basic fibroblast growth factor expression in human omental

microvascular endothelial cells and the effect of phorbol ester. Journal of cellular physiology, 144(1), 151-158.

12. Ikehara, Y., Shiuchi, N., Kabata-Ikehara, S., Nakanishi, H., Yokoyama, N., Takagi, H., ... & Tsujimura, K. (2008). Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposome targeting to intraperitoneal phagocytic cells. Cancer letters, 260(1), 137-145.

13. Abe, H., Ina, K., Kitamura, H., Sumiyoshi, H., Tatsukawa, S., Yoshioka, H., & Fujikura, Y. (2009). Role of the CXCL12/CXCR4 axis in milky spots of rats bearing ascitic-type hepatoma. Anatomical science international, 84(3), 226-236.

14. Oosterling, S. J., van der Bij, G. J., Bögels, M., van der Sijp, J. R. M., Beelen, R. H. J., Meijer, S., & van Egmond, M. (2006). Insufficient ability of omental milky spots to prevent peritoneal tumor outgrowth supports omentectomy in minimal residual disease. Cancer Immunology, Immunotherapy, 55(9), 1043-1051.

15. Kim, M. C., Kim, K. H., Jung, G. J., & Rattner, D. W. (2011). Comparative study of complete and partial omentectomy in radical subtotal gastrectomy for early gastric cancer. Yonsei medical journal, 52(6), 961-966.

16. Liebermann-Meffert, D. (2000). The greater omentum: anatomy, embryology, and surgical applications. Surgical Clinics, 80(1), 275-293.

17. Platell, C., Cooper, D., Papadimitriou, J. M., & Hall, J. C. (2000). The omentum. World Journal of Gastroenterology, 6(2), 169.

18. Carmignani, C. P., Sugarbaker, T. A., Bromley, C. M., & Sugarbaker, P. H. (2003). Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. Cancer and Metastasis Reviews, 22(4), 465-472.

19. Kodera, Y., Nakanishi, H., Ito, S., Yamamura, Y., Kanemitsu, Y., Shimizu, Y., ... & Tatematsu, M. (2002). Quantitative detection of disseminated cancer cells in the greater omentum of gastric carcinoma patients with real-time RT-PCR: a comparison with peritoneal lavage cytology. Gastric Cancer, 5(2), 69-76.

20. Goldsmith, H. S., Chen, W. F., & Duckett, S. W. (1973). Brain vascularization by intact omentum. Archives of Surgery, 106(5), 695-698.

21. Goldsmith, H. S., Duckett, S., & Chen, W. F. (1975). Spinal cord vascularization by intact omentum. The American Journal of Surgery, 129(3), 262-265.

22. Klepetko, W., Marta, G. M., Wisser, W., Melis, E., Kocher, A., Seebacher, G., ... & Mazhar, S. (2004). Heterotopic tracheal transplantation with omentum wrapping in the

abdominal position preserves functional and structural integrity of a human tracheal allograft. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 127(3), 862-867.
23. López-Monjardin, H., de-la-Peña-Salcedo, A., Mendoza-Muñoz, M., López-Yáñez-de-la-Peña, A., Palacio-López, E., & López-García, A. (1998). Omentum flap versus pectoralis major flap in the treatment of mediastinitis. Plastic and reconstructive surgery, 101(6), 1481-1485.
24. Masuda, T., Furue, M., & Matsuda, T. (2004). Novel strategy for soft tissue augmentation based on transplantation of fragmented omentum and preadipocytes. Tissue engineering, 10(11-12), 1672-1683.
25. Wallace, J. G., Schneider, W. J., Brown, R. G., & Nahai, F. M. (1979). Reconstruction of hemifacial atrophy with a free flap of omentum. British journal of plastic surgery, 32(1), 15-18.
26. Das, S. K. (1976). The size of the human omentum and methods of lengthening it for transplantation. British journal of plastic surgery, 29(2), 170-174.
27. Berthoud, H. R., & Neuhuber, W. L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 85(1), 1-17.
28. Qin, C., Chandler, M. J., Miller, K. E., & Foreman, R. D. (2003). Responses and afferent pathways of C1–C2 spinal neurons to gastric distension in rats. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 104(2), 128-136.
29. Lee, J. S., & Douglass Jr, H. O. (1997). D2 dissection for gastric cancer. Surgical oncology, 6(4), 215-225.
30. Gastric, J. (2011). CancerA ssociation. Histopathology. Gastric Cancer, 14, 101-112.
31. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, 136(5).
32. Hayashi, H., Ochiai, T., Shimada, H., & Gunji, Y. (2005). Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques, 19(9), 1172-1176.
33. Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D., & de Martel, C. (2015). Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. International journal of cancer, 136(2), 487-490.
34. Parkin, D. M. (2006). The global health burden of infection□associated cancers in the year 2002. International journal of cancer, 118(12), 3030-3044.

35. Steevens, J., Botterweck, A. A., Dirx, M. J., van den Brandt, P. A., & Schouten, L. J. (2010). Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. European journal of gastroenterology & hepatology, 22(6), 669-678.
36. Camargo, M. C., Anderson, W. F., King, J. B., Correa, P., Thomas, C. C., Rosenberg, P. S., ... & Rabkin, C. S. (2011). Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. Gut, gut-2010.
37. Corley, D. A., & Kubo, A. (2004). Influence of site classification on cancer incidence rates: an analysis of gastric cardia carcinomas. Journal of the National Cancer Institute, 96(18), 1383-1387.
38. Devesa, S. S., Blot, W. J., & Fraumeni, J. F. (1998). Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer, 83(10), 2049-2053.
39. Maruyama, K., Sasako, M., Kinoshita, T., Sano, T., & Katai, H. (1996, June). Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. In Seminars in oncology (Vol. 23, No. 3, pp. 360-368).
40. Park, C. H., Song, K. Y., & Kim, S. N. (2008). Treatment results for gastric cancer surgery: 12 years' experience at a single institute in Korea. European Journal of Surgical Oncology, 34(1), 36-41.
41. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 27(suppl_5), v38-v49.
42. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer. 2016. Available at: wcrf.org/stomach-cancer-2016
43. Kamangar, F., & Emadi, A. (2012). Vitamin and mineral supplements: do we really need them?. International journal of preventive medicine, 3(3), 221.
44. Taylor, P. R., & Greenwald, P. (2005). Nutritional interventions in cancer prevention. Journal of clinical oncology, 23(2), 333-345.
45. Basso, D., Zambon, C. F., Letley, D. P., Stranges, A., Marchet, A., Rhead, J. L., ... & Rugge, M. (2008). Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology, 135(1), 91-99.
46. Figueiredo, C., Machado, J. C., Pharoah, P., Seruca, R., Sousa, S., Carvalho, R., ... & Carneiro, F. (2002). Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to

identify high-risk individuals for gastric carcinoma. Journal of the National Cancer Institute, 94(22), 1680-1687.

47. Huang, J. Q., Zheng, G. F., Sumanac, K., Irvine, E. J., & Hunt, R. H. (2003). Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology, 125(6), 1636-1644.

48. Shiota, S., Suzuki, R., & Yamaoka, Y. (2013). The significance of virulence factors in Helicobacter pylori. Journal of digestive diseases, 14(7), 341-349.

49. Correa, P. (1995). Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. The American journal of surgical pathology, 19, S37-43.

50. Dinis-Ribeiro, M., Areia, M., De Vries, A. C., Marcos-Pinto, R., Monteiro-Soares, M., O'Connor, A., ... & Dumonceau, J. M. (2012). Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Virchows Archiv, 460(1), 19-46.

51. Hoyo, C., Cook, M. B., Kamangar, F., Freedman, N. D., Whiteman, D. C., Bernstein, L., ... & Wu, A. H. (2012). Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. International journal of epidemiology, 41(6), 1706-1718.

52. Chen, Y., Liu, L., Wang, X., Wang, J., Yan, Z., Cheng, J., ... & Li, G. (2013). Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, cebp-0042.

53. Fukayama, M., & Ushiku, T. (2011). Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Pathology-Research and Practice, 207(9), 529-537.

54. González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., ... & Nyrén, O. (2003). Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). International journal of cancer, 107(4), 629-634.

55. El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A., ... & Lanyon, G. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature, 404(6776), 398.

56. Sheh, A., Ge, Z., Parry, N. M., Muthupalani, S., Rager, J. E., Raczynski, A. R., ... & Fox, J. G. (2011). 17β-estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating

leukocyte recruitment and oncogenic pathways in helicobacter pylori–infected INS-GAS male mice. Cancer prevention research, 4(9), 1426-1435.
57. Derakhshan, M. H., Liptrot, S., Paul, J., Brown, I. L., Morrison, D., & McColl, K. E. (2009). Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. Gut, 58(1), 16-23.
58. Preston, D. L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., ... & Kodama, K. (2007). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. Radiation research, 168(1), 1-64.
59. Morton, L. M., Dores, G. M., Curtis, R. E., Lynch, C. F., Stovall, M., Hall, P., ... & Smith, S. A. (2013). Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 31(27), 3369.
60. Singh, S., Devanna, S., Varayil, J. E., Murad, M. H., & Iyer, P. G. (2014). Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC gastroenterology, 14(1), 101.
61. Singh, P. P., & Singh, S. (2013). Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of oncology, 24(7), 1721-1730.
62. Wu, X. D., Zeng, K., Xue, F. Q., Chen, J. H., & Chen, Y. Q. (2013). Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. European journal of clinical pharmacology, 69(10), 1855-1860.
63. Farinati, F., Rugge, M., Di Mario, F., Valiante, F., & Baffa, R. (1993). Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. Endoscopy, 25(04), 261-264.
64. Rugge, M., Correa, P., Dixon, M. F., Hattori, T., Leandro, G., Lewin, K., ... & Watanabe, H. (2000). Gastric dysplasia: the Padova international classification. The American journal of surgical pathology, 24(2), 167-176.
65. Dixon, M. F. (2002). Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut, 51(1), 130-131.
66. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Curado MP, Franceschi S, Montgomery E, Tatematsu M, Ftattori T. Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p. 48-58.
67. Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (2010). WHO classification of tumours of the digestive system(No. Ed. 4). World Health Organization.

68. Lauwers, G. Y. (2010). Gastric carcinoma. WHO classification of tumors of the digestive system, 48-58.
69. El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A., ... & Lanyon, G. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature, 404(6776), 398.
70. Machado, J. C., Figueiredo, C., Canedo, P., Pharoah, P., Carvalho, R., Nabais, S., ... & Carneiro, F. (2003). A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterology, 125(2), 364-371.
71. Zanghieri, G., Gregorio, C. D., Sacchetti, C., Fante, R., Sassatelli, R., Cannizzo, G., ... & De Leon, M. P. (1990). Familial occurrence of gastric cancer in the 2□year experience of a population□based registry. Cancer, 66(9), 2047-2051.
72. Palli, D., Galli, M., Caporaso, N. E., Cipriani, F., Decarli, A., Saieva, C., ... & Buiatti, E. (1994). Family history and risk of stomach cancer in Italy. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 3(1), 15-18.
73. Kaurah, P., MacMillan, A., Boyd, N., Senz, J., De Luca, A., Chun, N., ... & Nikkel, S. (2007). Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. Jama, 297(21), 2360-2372.
74. Lynch, H. T., & Smyrk, T. (1996). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. Cancer, 78(6), 1149-1167.
75. Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (2010). WHO classification of tumours of the digestive system(No. Ed. 4). World Health Organization.
76. Half, E., Bercovich, D., & Rozen, P. (2009). Familial adenomatous polyposis. Orphanet journal of rare diseases, 4(1), 22.
77. Raju, G. S. (2007). American Gastroenterological Association: american gastroenterological association (AGA) institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology, 133(5), 1694-1696.
78. Yao, K. (2013). The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 26(1), 11.
79. Inoue, H., Kashida, H., Kudo, S., Sasako, M., Shimoda, T., Watanabe, H., ... & Riddell, R. H. (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc, 58(6 Suppl), S3-43.

80. Catalano, M. F., Sivak, M. V., Rice, T., Gragg, L. A., & Van Dam, J. (1994). Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. Gastrointestinal endoscopy, 40(4), 442-446.
81. Bhutani, M. S., Hawes, R. H., & Hoffman, B. J. (1997). A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. Gastrointestinal endoscopy, 45(6), 474-479.
82. Yamada, I., Hikishima, K., Miyasaka, N., Kato, K., Ito, E., Kojima, K., ... & Okano, H. (2016). q□space MR imaging of gastric carcinoma ex vivo: Correlation with histopathologic findings. Magnetic resonance in medicine, 76(2), 602-612.
83. Ba-Ssalamah, A., Prokop, M., Uffmann, M., Pokieser, P., Teleky, B., & Lechner, G. (2003). Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. Radiographics, 23(3), 625-644.
84. Kim, Y. N., Choi, D., Kim, S. H., Kim, M. J., Lee, S. J., Lee, W. J., ... & Kim, J. J. (2009). Gastric cancer staging at isotropic MDCT including coronal and sagittal MPR images: endoscopically diagnosed early vs. advanced gastric cancer. Abdominal imaging, 34(1), 26-34.
85. Kwee, R. M., & Kwee, T. C. (2009). Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. Gastric Cancer, 12(1), 6-22.
86. Edge, S. B. (2010). AJCC cancer staging manual. Springer, 7, 97-100.
87. Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (Eds.). (2000). Pathology and genetics of tumours of the digestive system (Vol. 48). Lyon:: IARC press.
88. Murakami, T. (1971). Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann Monogr Cancer Rese, 11, 53-55.
89. Inoue, H., Kashida, H., Kudo, S., Sasako, M., Shimoda, T., Watanabe, H., ... & Riddell, R. H. (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc, 58(6 Suppl), S3-43.
90. Everett, S. M., & Axon, A. T. R. (1997). Early gastric cancer in Europe. Gut, 41(2), 142-150.
91. YOSHIKAWA, K., & MARUYAMA, K. (1985). Characteristics of Gastric Cancer Invading to the Proper Muscle Layer—with Special Reference to Mortality and Cause of Death—. Japanese journal of clinical oncology, 15(3), 499-503.
92. Sobin, L. H., & Gospodarowicz, M. K. (2009). Wittekind Ch. Eds. TNM Classification of Malignant Tumors.

93. Edge, S. B. B. D., & Byrd, D. (2009). Compton C. AJCC Cancer Staging Manual.
94. Van Westreenen, H. L., Westerterp, M., Bossuyt, P. M. M., Pruim, J., Sloof, G. W., Van Lanschot, J. J. B., ... & Plukker, J. T. M. (2004). Systematic Review of the Staging Performance of^ 1^ 8F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Esophageal Cancer. Journal of clinical oncology, 22(18), 3805-3812.
95. Japanese Gastric Cancer Association. (2011). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric cancer, 14(2), 113-123.
96. Hagiwara, A., Sawai, K., Sakakura, C., Shirasu, M., Ohgaki, M., Yamasaki, J., ... & Takahashi, T. (1998). Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastases in the adjacent peritoneum. Hepato-gastroenterology, 45(23), 1922-1929.
97. Huh, Y. J., & Lee, J. H. (2017). The Advances of Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. Gastroenterology research and practice, 2017.
98. Kitano, S., Iso, Y., Moriyama, M., & Sugimachi, K. (1994). Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surgical laparoscopy & endoscopy, 4(2), 146-148.
99. Ohtani, H., Tamamori, Y., Noguchi, K., Azuma, T., Fujimoto, S., Oba, H., ... & Hirakawa, K. (2010). A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. Journal of Gastrointestinal Surgery, 14(6), 958-964.
100. Smolarek, S., Salih, A., Kazanowski, M., & Walsh, T. N. (2015). Laparoscopic assisted total gastrectomy for gastric cancer–operative technique. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 10(1), 133.
101. Huscher, C. G., Mingoli, A., Sgarzini, G., Sansonetti, A., Di Paola, M., Recher, A., & Ponzano, C. (2005). Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Annals of surgery, 241(2), 232.
102. Lee, S. W., Nomura, E., Bouras, G., Tokuhara, T., Tsunemi, S., & Tanigawa, N. (2010). Long-term oncologic outcomes from laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a single-center experience of 601 consecutive resections. Journal of the American College of Surgeons, 211(1), 33-40.
103. Li, H. T., Han, X. P., Su, L., Zhu, W. K., Xu, W., Li, K., ... & Liu, H. B. (2014). Short-term efficacy of laparoscopy-assisted vs open radical gastrectomy in gastric cancer. World journal of gastrointestinal surgery, 6(4), 59.
104. Ziqiang, W., Feng, Q., Zhimin, C., Miao, W., Lian, Q., Huaxing, L., & Peiwu, Y. (2006). Comparison of laparoscopically assisted and open radical distal gastrectomy with

extended lymphadenectomy for gastric cancer management. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques, 20(11), 1738-1743.
105. Lee, J. H., & Han, H. S. (2005). A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques, 19(2), 168-173.
106. Kitano, S., Shiraishi, N., Uyama, I., Sugihara, K., Tanigawa, N., & Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. (2007). A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. Annals of surgery, 245(1), 68.
107. Kim, Y. W., Baik, Y. H., Yun, Y. H., Nam, B. H., Kim, D. H., Choi, I. J., & Bae, J. M. (2008). Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. Annals of surgery, 248(5), 721-727.
108. Shinohara, T., Hanyu, N., Tanaka, Y., Murakami, K., Watanabe, A., & Yanaga, K. (2013). Totally laparoscopic complete resection of the remnant stomach for gastric cancer. Langenbeck's archives of surgery, 398(2), 341-345.
109. Ikeda, O., Sakaguchi, Y., Aoki, Y., Harimoto, N., Taomoto, J., Masuda, T., ... & Baba, H. (2009). Advantages of totally laparoscopic distal gastrectomy over laparoscopically assisted distal gastrectomy for gastric cancer. Surgical endoscopy, 23(10), 2374.
110. Sugimoto, M., Kinoshita, T., Shibasaki, H., Kato, Y., Gotohda, N., Takahashi, S., & Konishi, M. (2013). Short-term outcome of total laparoscopic distal gastrectomy for overweight and obese patients with gastric cancer. Surgical endoscopy, 27(11), 4291-4296.
111. Woo, J., Lee, J. H., Shim, K. N., Jung, H. K., Lee, H. M., & Lee, H. K. (2015). Does the difference of invasiveness between totally laparoscopic distal gastrectomy and laparoscopy-assisted distal gastrectomy lead to a difference in early surgical outcomes? A prospective randomized trial. Annals of surgical oncology, 22(6), 1836-1843.
112. Huh, Y. J., & Lee, J. H. (2017). The Advances of Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. Gastroenterology research and practice, 2017.
113. Kinoshita, T., & Kaito, A. (2017). Current status and future perspectives of laparoscopic radical surgery for advanced gastric cancer. Translational gastroenterology and hepatology, 2.
114. Choi, Y. Y., Bae, J. M., An, J. Y., Hyung, W. J., & Noh, S. H. (2013). Laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: Are the long□term results comparable with conventional open gastrectomy? A systematic review and meta□analysis. Journal of surgical oncology, 108(8), 550-556.

115. Kim, D. J., Lee, J. H., & Kim, W. (2014). A comparison of total versus partial omentectomy for advanced gastric cancer in laparoscopic gastrectomy. World journal of surgical oncology, 12(1), 64.
116. Hasegawa, S., Kunisaki, C., Ono, H., Oshima, T., Fujii, S., Taguri, M., ... & Rino, Y. (2013). Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study. Gastric Cancer, 16(3), 383-388.
117. Park, D. J., Han, S. U., Hyung, W. J., Kim, M. C., Kim, W., Ryu, S. Y., ... & Kim, H. H. (2012). Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective study. Surgical endoscopy, 26(6), 1548-1553.
118. Yonemura, Y., Endou, Y., Shinbo, M., Sasaki, T., Hirano, M., Mizumoto, A., ... & Miura, M. (2009). Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery. Journal of surgical oncology, 100(4), 311-316.
119. Cerci, C., Eroglu, E., Sutcu, R., Celikbas, B., & Kilbas, A. (2008). Effects of omentectomy on the peritoneal fibrinolytic system. Surgery today, 38(8), 711-715.
120. Uzunköy, A., Ozbilge, H., & Horoz, M. (2009). The influence of omentectomy on bacterial clearance: an experimental study. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, 15(6), 541-545.
121. Agca, B., Paksoy, M., Polat, E., Aksin, E., Dirican, A., Durgun, V., & Eren, D. (2003). Influence of omentectomy on peritoneal defense mechanisms in an experimental model of intra-abdominal infection. European surgical research, 35(1), 35-40.
122. Ha, T. K., An, J. Y., Youn, H. G., Noh, J. H., Sohn, T. S., & Kim, S. (2008). Omentum-preserving gastrectomy for early gastric cancer. World journal of surgery, 32(8), 1703-1708.
123. Hwang, S. H., Park, D. J., Jee, Y. S., Kim, M. C., Kim, H. H., Lee, H. J., ... & Lee, K. U. (2009). Actual 3-year survival after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. Archives of Surgery, 144(6), 559-564.
124. Jongerius, E. J., Boerma, D., Seldenrijk, K. A., Meijer, S. L., Scheepers, J. J. G., Smedts, F., ... & Gisbertz, S. S. (2016). Role of omentectomy as part of radical surgery for gastric cancer. British Journal of Surgery, 103(11), 1497-1503.
125. Fujita, J., Kurokawa, Y., Sugimoto, T., Miyashiro, I., Iijima, S., Kimura, Y., ... & Doki, Y. (2012). Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. Gastric Cancer, 15(1), 42-48.

126. Fujita, J., Tsukahara, Y., Ikeda, K., Akagi, K., Kan, K., Hata, S., ... & Shimano, T. (2003). Evaluation of omentum preserving gastrectomy for advanced gastric cancer. Evaluation, 36(8).
127. WATANABE, N., NASHIMOTO, A., YABUSAKI, H., TAKII, Y., TSUCHIYA, Y., & TANAKA, O. (2004). Evaluation of omento-bursectomy for T2 and T3 gastric cancers. Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association), 65(10), 2570-2574