

Erken Mide Kanserinin Tanı ve Tedavisinde Endoskopik Ultrasonografinin Yeri

ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY GASTRIC CANCER

Yıldıran SONGÜR*

* Atatürk Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İZMİR

Son yıllarda erken mide kanserinin (mukoza ve submukoza düzeyindeki mide kanseri) teşhisi konusunda Japonya'da oldukça önemli ilerlemeler gerçekleştirilmiş ve bu gelişmenin sonucu olarak cerrahiye alınan mide tümörleri içinde erken mide kanserinin oranı %30'ların üzerine yükselmiştir (1,2). Bugün Japonya'da mide kanserinde en büyük ilgi odağı erken ve ilerlemiş mide kanserinin ayırıldılmasıdır. Eğer tümör erken devrede ise cevap verilmesi gereken soru; lezyonun mukozada mı sınırlı kaldığı, yoksa submukozal invazyonun olup olmadığıdır. Bu ayırım önemlidir, çünkü mukozal düzeyindeki erken mide kanseri vakaları, endoskopik rezeksiyon için uygun adaylardır.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS), mide duvarı ve bitişiğindeki yapıları ayrıntılı olarak görüntüleyebilir ve bu özelliğiyle, mide kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. 15~4 yılından beri uygulanmakta olan EUS'nin 1991 yılı itibarıyla, Japonya'da 300 merkezde kullanılmakta olduğu tesbit edilmiştir (3).

Bu makalede, mide kanserinin teşhisi ve tedavinin yönlendirilmesinde EUS'nin yeri, özellikle erken mide kanseri vakalarında EUS uygulamaları ve karşılaşılan sorunlar hakkında bilgi verilecektir.

Mide Kanserinin Preoperatif Değerlendirilmesi

Bilindiği gibi, Japonya'da mide kanserinin preoperatif evrelendirilmesinde TNM sınıflandırması çok yaygın olarak kullanılmaktadır (4). T₁ tümör, invazyonun derinliğine göre mukozal (m) veya submukozal (sm) kanser

Geliş Tarihi: 24.3.1995

Yazışma Adresi: Yıldıran SONGÜR
Atatürk Devlet Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
Basın Sitesi, İZMİR

* *Bu makale, Kanazawa Üniversitesinde (Japonya) Endoskopik Ultrasonografi ve Erken Mide Kanseri konularında çalışmalar yapmış olan Dr. Songür'ün deneyimlerine dayalı olarak hazırlanmıştır.*

olarak adlandırılmaktadır. Submukozaya invazyon gösteren kanser de histolojik invazyonun derinliğine göre sm₁, sm₂, sm₃ şeklinde üçe ayrılmaktadır. Japon sınıflandırmasının farklılıklarından biri de, subserozal invazyonun ssa, ssp, ssy şeklinde üçe bölünmesidir. Kanser tunika serozaya ulaştığı durumda serozal tümör" (se) adını almaktadır. Dolayısı ile ssy (ssy dahil) ya kadar olan invazyon T₂, se ise T₃ karşılık gelmektedir.

Yapılan çalışmalar tümöral infiltrasyon derinliğinin, özellikle seroza tutulumunun, hastanın prognozunu belirleyen ana faktör olduğunu göstermektedir (5). Diğer taraftan, mide kanseri olan bir hastaya cerrahi tedavinin faydalı olabilmesi için rezeksiyonun radikal olması (R₀ rezeksiyon) gerekmektedir. Cerrahi sınırları dışında kalan hastalar kemoterapi veya radyoterapi gibi yöntemlerle tedavi edilmektedirler. Son yıllarda yaygınlaşan bir yöntem olan "erken mide kanserinin endoskopik yolla rezeksiyonu" da mevcut tedavi spektrumunu büyük ölçüde genişletmiştir (6). Bu nedenle mide kanserli vakalarda, tedavi şeklinin seçimi için preoperatif evrelendirmenin doğru yapılması gerekmektedir.

Tümöral infiltrasyonun derinliğinin saptanmasında en önemli kriterlerden biri tümörün gastroskopi sırasındaki makroskopik görünümüdür. Her ne kadar erken mide kanseri tanısı, mukozal görünümüne dayanarak konulabilirse de (7), bazı ileri devredeki tümörler gastroskopiye erken mide kanseri görüntüsü verebilirler (8). Mevcut görüntüleme yöntemlerinden konvansiyonel ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans mide duvarının tabakalarını ayrı ayrı gösteremediklerinden tümörün evrelendirilmesindeki rolleri sınırlıdır (9,10). EUS, gastrointestinal duvarı ekojenik özelliklerine göre beş tabaka halinde görüntüleyebilmektedir. Bu muayene yöntemiyle tümör invazyonunun derinliği vakaların %80-90'ında doğru olarak tahmin edilebilmektedir (11-13).

Mide Duvarının Endosonografik Değerlendirilmesi

EUS incelemesinde normal mide duvarı ekojenite bakımından beş farklı ultrasonik tabaka halinde görünür (14). İlk hiperekoik tabaka mide mukozası ile sıvı ara-

sındaki "interface eko™ ve mukozanın bir bölümünden oluşmaktadır. İkinci hipoekoik tabakanın muskularis mukozaya karşılık geldiği öne sürülmüşse de bu görüş çok taraftar bulmamıştır (15). Halen yaygın olarak kullanılan 7.5 ve 12 MHz frekanslı konvansiyonel EUS cihazlarıyla muskularis mukozayı ayrı bir tabaka olarak ayırdetmek mümkün değildir. Muskularis mukoza ikinci hipoekoik tabakanın bir bölümünü oluşturmaktadır (16). Son yıllarda hakim olan genel görüş; ilk iki ultrasonik tabakanın birlikte mukozaya karşılık geldiğidir. Bu görüşe göre birinci (hiperekoik) tabaka "interface eko" ve yüzeyel mukoza, ikinci (hipoekoik) tabaka ise derin mukozayı temsil etmektedir. Üçüncü ultrasonik tabaka hiperekoiktir ve submukozaya karşılık gelmektedir. Dördüncü hioekoik tabaka muskularis propria, beşinci hiperekoik tabaka ise subseroza ve seroza ile komşu doku arasındaki "interface eko" ya karşılık gelmektedir. Asitli vakalar dışında, endosonografik olarak seroza ile subserozal tutulumu ayırdetmek mümkün değildir. Her ne kadar beşinci tabakanın bütünlüğü dikkatle incelenerek, serozal veya subserozal tutulum kararı verilebilirse de, %30-40 vakada hata yapma ihtimali vardır.

Endosonografik Muayenede Erken Mide Kanseri Tanısı ve Karşılaşılan Sorunlar

Endosonografik muayenede erken mide kanseri teşhisi, mukozanın ve/veya submukozanın tümöral infiltrasyon nedeniyle kalınlaşması ya da bütünlüğün bozulması ile konur (17).

Bilindiği gibi, patolojik incelemede mukozal ve submukozal kanserin ayırdedilmesinde en güvenilir kriter, muskularis mukozanın bütünlüğünün korunup korunmadığıdır (6). Çünkü bu tabaka, mukoza ile submukoza arasında tümöral invazyon için bariyer gibidir. Mevcut konvansiyonel endosonogramlarla muskularis mukoza tabakasını ayırdetmek mümkün değildir. Endosonografik muayenede ilk iki ultrasonik tabakada hipoekoik değişiklik veya kalınlaşma tesbit edildiğinde mukozal kanser tanısı konmaktadır. Mukozadan kabarık olmayan veya hafif çökük lezyonlar EUS'de görülemeyebilir. Bu vakalarda endoskopi ve biopsi ile kanser tesbit edilen alanda, sonografik olarak mukozal bütünlüğün bozulmadığı görünse bile mukozal tümör bulgusu olarak düşünülmektedir (18). Mukozanın bütünlüğü bozulduğu ve tümöral değişikliğin üçüncü hiperekoik tabakaya (submukoza) kadar ilerlediği durumlarda submukozal kanser kararı verilmektedir.

Ancak mukozal ve submukozal kanserlerin teşhisinde bazı problemler söz konusudur.

1. Submukozaya minimal ya da mikroskopik invazyon olduğunda bunu mevcut 7.5 veya 12 MHz frekanslı EUS ile tesbit etmek mümkün değildir. Nitekim, erken mide kanserleri üzerinde yaptığımız prospektif çalışmada, EUS muayenesinde alt evreleme yapılan (tümöral invazyonun gerçekte olduğundan daha yüzeyel

tahmin edildiği) submukozal kanserlerin üçte ikisinde alt evrelemenin nedeni; endosonografi ile tesbit edilemeyen, submukozaya mikroinvazyon idi (2). 12 MHz frekanslı endosonogramlar 7.5 MHz ilere kıyasla lezyonu daha ayrıntılı gösterebilseler de son tanıda anlamlı bir üstünlükleri yoktur (18). Son yıllarda 20 MHz frekanslı EUS problemleri kullanılmaya başlanmıştır (19). Bu problemlerin konvansiyonel EUS'lere üstünlüğü tümör ve muskularis mukoza tabakasının gösterilebilmesidir. Yapılan ilk çalışmalarda, muskularis mukozanın ince bir tabaka halinde tanınabildiği vakalarda, mukozal-submukozal tümör ayırımı %85 vakada doğru olarak yapılabilmektedir (19,20). Ancak bu oran 7.5 ve 12 MHz'lik konvansiyonel EUS ile yapılan çalışmalarda da %80-90 arasındadır. Nitekim 7.5 MHz'lik probla yaptığımız bir çalışmada ülserli olmayan, mukozal kanserlerin %90'ı doğru olarak teşhis edilebilmiştir (2). 20 MHz'li EUS problemlerinin kullanımındaki başlıca problem, yüksek frekanslı ultrasound dalgalarının penetrasyonunun az olması ve rezolüsyonun iyi olmamasıdır. Avantajları ise, bu problemlerin gastroskopun biopsi kanalından geçirilerek kullanılabilmesi ve inceliği nedeniyle konvansiyonel EUS'lerin geçmesine engel olan lezyonların varlığında da muayenenin mümkün olabilmesidir.

2. Erken mide kanserlerinin endosonografik değerlendirilmesinde ikinci önemli problem, tümör odağında ülserasyon bulunmasıdır. Özellikle Me ve III tipindeki erken mide kanserleri, ülser skar dokusu veya açık ülser ile birlikte olabilirler. EUS, inflamatuvar değişiklikler ile kanserli dokuyu ayırdedemez. İltihabi değişiklikler ve fibrozis, tümöral infiltrasyonla karışır ve endosonografik olarak tümörün olduğundan daha derin görünmesine (üst evreleme) sebep olabilir. Bu nednele fibrozisin de eko özellikleri hesaba katılarak bazı eko patternleri önerilmiştir (21). Amaç; fibrotik ve iltihabi değişiklikler ile tümöral infiltrasyonu ayırdetmek ve yanlış tanı ihtimalini azaltmaktır. Ancak, tecrübeli ellerde bile, ülserle birlikte olan erken mide kanserlerinde doğruluk oranı %70-75 civarındadır. Ülserli submukozal kanserlerde bu oran daha da düşebilmektedir. Özellikle İle tipindeki erken mide kanserlerinde submukozal kalınlaşmaya çok dikkat etmek gereklidir. Bu kanserlerde en çok kalınlaşan tabaka submukozadır. Submukozal tabakada tesbit edilen bir hipoekoik değişiklik veya kalınlaşma, fibrozisle birlikte olan bir mukozal kanser de olabilir, submukozal tabakayı invaze etmiş bir submukozal kanser de olabilir. Çünkü submukozal tabakanın fibrozis nedeniyle mi yoksa tümöral infiltrasyon nedeniyle mi kalınlaştığını belirlemek çok güçtür (13).

Endosonografide Lenfatik Metastaz Tanısı

EUS ile metastatik lenf bezleri de tanınabilir. Her ne kadar EUS muayenesinde metastatik lenf düğümü için spesifik bulgular yoksa da, genellikle yuvarlak, 5-15 mm veya daha büyük çaplı, hipoekoik görünümü lenf düğümleri metastaz lehine alınır (22). Ancak endosonografi ile lenf metastazı tanısı ihtiyatla karşılanmalıdır.

dır, çünkü patolojik sonuçlarla endosonografik bulgular karşılaştırıldığında doğru tanı oranı %70-75 civarındadır. Yağ emülsiyonu kullanılarak yapılan bazı muayene yöntemleri önerilmişse de, bu yöntemin spesifitesi düşüktür ve yaygın olarak uygulanmamaktadır (23). Sonuç olarak, EUS'ın lenfatik metastaz açısından duyarlılığı çok yüksek olmasa da perigastrik lenf düğümleri dikatle ve sistematik olarak tetkik edilmelidir.

EUS'ın lenfatik metastaz tanısında spesifitesinin düşük olması, araştırmacıları erken mide kanserinde lenfatik tutulum oranlarını araştırmaya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarda 2 cm'den küçük, çökük veya kabarıktıpte mukozal kanserlerde lenf metastazına rastlanmamıştır. Submukozal kanserlerde ise, lezyon 2 cm'den küçük olsa bile lenf metastazı mevcut olabilir (24). Ayrıca erken mide kanserinde ülser veya skar bulunması lenfatik metastaz için bir risk faktörüdür (25). Bu nedenle son yıllarda strip biopsi endikasyonları daraltılmıştır. Halen endoskopik rezeksiyon; iyi diferansiyel, 2.5 cm. den küçük, kabarıktıpte, mukozal kanserler ile, 2 cm. den küçük, ülseriz, çöküktıpte, iyi diferansiyel mukozal kanserlerde tavsiye edilmektedir (24,26).

EUS'ın Erken Mide Kanserinin Teşhisindeki Rolü Nedir?

EUS tek başına bir teşhis aracı değildir. Klinik uygulamada erken mide kanseri teşhisi, endoskopik bulgular ile şüpheli alandan alınan biopsi örneklerini histopatolojik incelemesi sonucu konur. EUS, lezyonun mukoza veya submukozaya sınırlı olduğunu ve boyutlarını belirler. EUS muayenesi öncesi patolojik muayene yapılmamışsa ve mide kanserinden kuşulanılıyorsa, endosonografi bulguları histolojik inceleme ile mutlaka teyid edilmelidir (17). EUS ile tümöral invazyon derinliğinin tahmininin zor olduğu vakalarda, bütün muayene yöntemlerinin sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle EUS, gastroskopi, patoloji ve bilgisayarlı tomografi gibi çalışmalara ek olarak bir tamamlayıcı ve yardımcı bir muayene yöntemi olarak düşünülmalıdır (27).

Erken Mide Kanserli Bir Vakada Endosonografi Bulgularına Dayanılarak Tedavi Yönlendirilebilir mi?

Mide kanserinin tedavisinde, EUS'nin iki noktada çok önemli katkısı olmaktadır:

1. Erken ve ilerlemiş devredeki tümörleri ayırdederek endoskopik rezeksiyona aday olabilecek vakaları belirlemek,
2. Tümöral invazyonun düzeyini tesbit ederek ameliyat öncesinde adjuvan tedavinin uygulanması ve operasyon planı açısından klinisyene yol göstermek (27).

Yukarıda da belirtildiği gibi, endoskopi ve patolojik

çalışmalar sonucu mide kanseri teşhisi konduktan sonra tümöral infiltrasyonun derinliğini belirlemede EUS'den daha duyarlı bir muayene yöntemi mevcut değildir. Her ne kadar ülserli vakalarda üst evreleme, mikroinvazyonlu vakalarda alt evreleme ihtimali gibi problemler varsa da, bu faktörler gözönünde tutularak, seçilmiş vakalarda (ülseriz, İla tip gibi) endosonografi bulgularının önderliğinde vaka endoskopik tedaviye alınmaktadır. Nitekim endosonografi bulgularını esas alarak endoskopik rezeksiyon uyguladığımız erken mide kanseri vakalarının %88'inde, lezyonun boyutu ve kanser invazyonunun derinliği doğru tahmin edilmiştir. Erken mide kanserinden başka, EUS, mukoza tabakasında yerleşmiş submukozal tümörlerin endoskopik rezeksiyonlarında da yol göstericidir (28). Bu sonuçlar, endoskopik rezeksiyon öncesi EUS'in oldukça güvenilir bilgiler verdiğini göstermektedir.

Endoskopik Rezeksiyondan Sonra Lezyon EUS ile İzlenebilir mi?

Laser, strip biopsi gibi yöntemler uygulandıktan sonra, EUS bu sahada oluşan nekroz, ödem ve diğer inflamatuvar olayları, düzensiz hipoekoik değişiklikler şeklinde göstermektedir (29). Lezyon iyileştikçe hipoekoik alanın giderek daralması ve aylar sonra bir skar halini alması EUS ile izlenebilir. Ancak endoskopik rezeksiyondan sonra residual kanser odağı kalıp kalmadığı EUS ile anlaşılamaz.

Sonuç olarak, ülserizasyon ve mikroskopik invazyonla ilgili problemler gözönünde bulundurularak yapılan bir EUS muayenesinin, erken mide kanserinin teşhis ve endoskopik tedavisinde klinisyene önemli bilgiler vererek yol gösterici olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Ohta H, Nogucrti Y, Takagi K, et al.: Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. Cancer 1987; 60:1099-106.
2. Songür Y, Okai T, Fujii T, et al.: Prospective evaluation of endosonographic accuracy in gastric carcinoma: Factors influencing yield. Abstract Book of Japan Digestive Diseases Week, Kobe 1994.
3. Nakazawa S. Manual of endoscopic ultrasonography. Tokyo: Nankodo, 1991:73-87 (Japonca).
4. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Japanese Journal of Surgery 11: 2; 127-139,1981.
5. Baba H, Korenaga D, Haraguchi M. et al. Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion Cancer 1989; 64:2482-6.
6. Takemoto T, Tada M, Dinler HJ, Rösch Ty, Siewert JR. Impact of staging on treatment of gastric carcinoma. Endoscopy 1993; 25:46-50.

7. Kobayashi S, Proila JC, Yagi M, Kasugai T. Gastroscopic diagnosis of early gastric carcinoma based on Japanese classification. *Gastrointesi* 1969; 16:92-7.
8. Mori M, Adachi Y, Nakamura K, et al. Advanced gastric carcinoma simulating early gastric carcinoma. *Cancer* 1960; 65:1033-40.
9. Botet J, Lightdale CJ, Zauber A, et al.: Preoperative staging of gastric cancer: Comparison of endoscopic US and dynamic CAT. *Radiology* 1991; 181: 426-32.
10. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and Intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34:604-10.
11. Akahoshi K, Misawa T, Fujishima T, et al.: Preoperative evaluation of gastric cancer by endoscopic ultrasound. *Gut* 1991;32:479-82.
12. Rösch T, Lorenz R, Zenker K et al.: Local staging and assessment of resectability in carcinoma of esophagus, stomach and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest. Endosc.* 1992; 38:460-7.
13. Okai T, Yamakawa O, Matsuda N, et al.: Analysis of gastric carcinoma growth by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1991; 23:121-5.
14. Aibe T, Fuji T, Okita K, Takemoto T. A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl. 123): 6-15.
15. Tio TL, Tytgat GNJ. Endoscopic ultrasonography in the assessment of intra-, and transmural infiltration of tumors in the esophagus, stomach and papilla of Vater and in the detection of extraesophageal lesions. *Endoscopy* 1984; 16;203-10.
16. Caletti G, Ferrari A, Barbara L: Normal endosonographic anatomy of the esophagus and stomach. In: Lightdale C (ed.) *Endoscopic Ultrasonography*. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.* 1992; 60-14.
17. Songür Y, Okai T, Watanabe H, et al.: Endosonographic evaluation of the giant gastric fold. *Gastrointest. Endosc.* 1995(baskıda)
18. Gastric carcinoma. In: Rösch T, Classen M (eds.) *Gastroenterologic endosonography*. Georg Thieme Verlag, New York 1992; 71-81.
19. Yanai H, Tada M, Fujimura H et al.: Evaluation of the degree of early gastric cancer invasivity using a 20 MHz endoscopic ultrasound probe. *Stomach and Intestine* 19; 7:1185-90 (Japonca, İngilizce özet).
20. Takemoto T, Yanai H, Tada M, et al.: Application of ultrasonic probe prior to endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1992; 24 (Suppl 1): 329-33.
21. Ohashi S, Nakazawa S, Yoshino J. Endoscopic ultrasonography in the assessment of invasive gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:1039-48.
22. Fujimura H, Aibe T, Ito T. A study of the lymph node metastasis surrounding the gastric wall with gastric cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterological Endosc.* 1987; 9:1123-1129 (Japonca, İngilizce özet).
23. Fujimura H, Aibe T, Noguchi T. A study of the lymph node metastasis surrounding the gastric wall with gastric cancer by endoscopic ultrasonography, second report- development of the new emulsion. *Gastroenterological Endosc.* 1988; 30:530-37 (Japonca, İngilizce özet).
24. Hiki Y, Shimao H, Mieno H, Sakakibara Y. Minimally invasive surgery: Endoscopic treatment of gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 1993; 3:483-91.
25. Sano T, Kobori O, Muto T.: Lymph node metastasis from early gastric cancer: Endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79:241-4.
26. Tada M, Murakami A, Karita M et al.: Endoscopic resection of early gastric cancer *Endoscopy* 1993; 25:445-50.
27. Zuccaro G, Sivak MV, Rice TW. Endoscopic ultrasound and the staging of esophageal and gastric cancer. In: Lightdale C (ed.) *Endoscopic Ultrasonography*. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.* 1992; 625-36.
28. Songür Y, Okai T, Fujli T, et al.: Endoscopic ultrasonography as a guide to strip biopsy removal of esophageal submucosal tumors. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (1): 77-9.
29. Yasuda K, Mizuma Y, Nakajima M, et al.: Endoscopic laser treatment for early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; 25:451-4.