

Mide Kanserinin Cerrahi Tedavisi: 11 Yıllık Tecrübemiz

SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER: 11-YEAR EXPERIENCE

Dr. Nuri Aydın KAMA,^a Dr. Mesut ATLI,^a Dr. Gül DAĞLAR,^a
Dr. Yunus Nadi YÜKSEK,^a Dr. Tanju TÜTÜNCÜ,^a Dr. Erhan REİS^a

^a4. Cerrahi Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Mide kanserinin cerrahi tedavisinde kliniğimizin 11 yıllık deneyimini sunmak.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1992 ve Ocak 2003 tarihleri arasında 249 hasta mide kanseri tanısıyla kliniğimize başvurdu. Bu hastalardan 117'sine küratif, 73'üne palyatif gastrik rezeksiyon, 44'üne cerrahi palyasyon yapılırken, 15 hastaya cerrahi uygulanmadı. Tedavi şekli ve hastalık evresine göre sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemiyle belirlendi. Tek ve çok değişkenli analizler kullanılarak küratif veya palyatif rezeksiyon yapılan toplam 190 ve küratif rezeksiyon uygulanan 117 olguda genel sağ kalımı etkileyen faktörler araştırıldı.

Bulgular: Ortalama genel sağ kalım süreleri küratif cerrahi uygulanan 117 hastada 60 ay [%95 güven aralığı (GA) 48-72 ay], R1 rezeksiyon uygulanan 24 hastada 29 ay (%95 GA, 15-42 ay), R2 rezeksiyon yapılan 49 hastada 9 ay (%95 GA, 7-12 ay) ve rezeksiyon yapılmayan 59 hastada 5 ay (%95 GA, 3-6 ay) olarak bulundu ($p < 0.001$). Genel sağ kalımı etkileyen faktörler araştırıldığında, rezeksiyon yapılan tüm olgularda, tümör invazyon derinliği ($p = 0.001$), lenf nodu metastaz oranı ($p = 0.025$), Borrmann tipi ($p = 0.024$), vasküler invazyon ($p = 0.028$) ve rezektabilite ($p = 0.035$); R0 rezeksiyon yapılanlarda, tümör invazyon derinliği ($p = 0.023$), lenf nodu metastaz oranı ($p = 0.002$), tümör yerleşimi ($p = 0.008$), lenfatik disseksiyon genişliği ($p = 0.016$) ve tümör çapı ($p = 0.047$) bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

Sonuç: Mide kanserinde en etkin tedavi halen küratif cerrahidir. Genişletilmiş lenfatik disseksiyon yapılarak standart gastrektomiye göre daha iyi sonuçlar almak mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, cerrahi, lenfadenektomi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:538-545

Abstract

Objective: To present our 11-year experience in the surgical treatment of gastric cancer.

Material and Methods: Between January 1992 and January 2003, 249 patients with the diagnosis of gastric cancer were admitted to our clinic. Of these patients, 117 underwent curative, and 73, palliative gastric resection, while 44 underwent other palliative surgical intervention. 15 received no surgical treatment. Overall survival with respect to treatment and stage was determined by the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were used to correlate factors affecting overall survival in a total of 190 patients who had palliative or curative gastric resection, and in 117 who had undergone curative resection.

Results: The mean overall survival periods was found to be 60 months [95% confidence interval (CI): 48-72 months] in the 117 R0 resection patients, 29 months (95% CI: 15-42 months) in 24 R1 resection patients, 9 months (95% CI: 7-12 months) in 49 R2 resection patients, and 5 months (95% CI: 3-6 months) in 59 non-resected patients ($p < 0.001$). When factors affecting overall survival were examined, in 190 gastric resection patients, the depth of tumor invasion ($p = 0.001$), metastatic lymph node ratio ($p = 0.025$), the Borrmann type ($p = 0.024$), vascular invasion ($p = 0.028$), and resectability ($p = 0.035$) were determined to be independent prognostic factors. In the 117 R0 resection patients, the depth of tumor invasion ($p = 0.023$), metastatic lymph node ratio ($p = 0.002$), tumor localisation ($p = 0.008$), the extent of lymphatic dissection ($p = 0.016$), and tumor diameter ($p = 0.047$) were significant factors.

Conclusion: The most effective treatment for gastric cancer remains curative surgery. Compared to standard gastrectomy, better results appear to be attainable through extended lymphadenectomy

Key Words: Stomach neoplasms, surgery, lymph node excision

Dünyada kansere bağlı ölümlerden ikinci sıklıkta sorumlu olan mide kanseri, ülkemizde en sık görülen gastrointestinal sis-

tem kanseridir.^{1,2} Kemoterapi ve radyoterapi alanlarındaki gelişmelere rağmen mide kanseri tedavisinin esasını cerrahi oluşturmaktadır.³ Tümörün yeterli güvenlik sınırı ile küratif rezeksiyonu, mide kanseri hastalarında en önemli prognostik faktördür.⁴ Ancak, uygulanacak cerrahinin boyutu konusunda tartışmalar sürmektedir. Gastrik rezeksiyon yapılan mide kanseri hastalarında 5 yıllık genel sağ kalım Japonya'da %60 oranlarındayken, batı ülke-

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 03.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nuri Aydın KAMA
Uzmanlar Tıp Grubu, 3. Cad., 41. Sok., No: 3/1
06500, Bahçelievler, ANKARA
nak4ceranur@superonline.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

lerinde bu oran %20'lerin altındadır.⁵ Sağ kalım oranları arasındaki bu ciddi fark, erken tanı konulması veya tümör biyolojisindeki farklılıklar gibi faktörlere bağlanabilirse de bu farkın oluşmasında Japonya'da rutin uygulanmakta olan radikal cerrahinin de rolü olabilir. Batı ülkelerinde birçok merkez mide kanseri hastalarında lenfadenektominin morbidite ve mortaliteyi arttırdığı, daha doğru evrelemeyi sağlamanın ötesinde yararı olmadığı görüşündedir. Genişletilmiş lenfadenektominin sağ kalım üzerine etkisi konusunda yapılan 4 prospektif randomize çalışmada D2 disseksiyonun sağ kalımı uzatmadığı sonucuna varılmasına rağmen, halen bu konudaki tartışmalara son nokta konulamamıştır.⁶⁻⁹ Bu çalışmalardan ikisi yetersiz hasta sayıları, diğer ikisi de çok merkezli olmaları ve yetersiz kalite kontrolü nedenleriyle eleştirilmektedir.¹⁰ Diğer yandan, batı kaynaklı birçok çalışma sonucunda genişletilmiş lenfadenektominin sağ kalım sürelerini uzattığı vurgulanmaktadır.¹¹⁻¹³

Bu çalışmayı planlarken, mide kanserinin halen tartışmalı olan cerrahi tedavisindeki 11 yıllık deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği'nde Ocak 1992 tarihinden itibaren oluşturulan mide kanseri veri tabanı retrospektif olarak incelendi. Ocak 1992 ve Ocak 2003 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve histopatolojik olarak mide adenokarsinomu tanısı konulmuş 249 mide kanserli hasta çalışmaya alındı. Bu 249 hastanın 117'sine küratif rezeksiyon, 73'üne palyatif gastrik rezeksiyon uygulandı; 44 hastaya jejunostomi, gastroenterostomi gibi palyatif cerrahi girişimler yapılırken, unrezektabl kabul edilen 15 hasta ameliyat edilmedi. Küratif cerrahi, geride tümör dokusu bırakılmayan cerrahi girişim (R0), palyatif rezeksiyon geride mikroskopik (R1) veya makroskopik (R2) tümör dokusu bırakıldığı halde yapılan gastrektomi olarak tanımlandı.¹⁴ Distal yerleşimli tümörlere subtotal, diğerlerine total gastrektomi yapıldı. Çalışmanın ilk yıllarında mide kanseri olgularına ameliyata giren cerrahin tercihinine bağlı olarak D1 veya D2 mide rezeksiyonu uygulandı. D2 disseksiyon yapılan hastalarda sağ kalım avantajının belirginleşmesi ve kliniğimiz-

nin belirginleşmesi ve kliniğimizde bu konudaki tecrübenin artması üzerine yaygın peritoneal tutulumu ve uzak metastazı olmayan hastalarda D2 disseksiyon son yıllarda standart olarak uygulanmaya başlandı. Sitolojik örnekleme, olguların büyük bir kısmında yapıldığı halde, intraoperatif patolojik inceleme yapılamadığından, ameliyat seçimini etkilemedi; postoperatif patolojik değerlendirmede tümör görülmesi durumunda yapılan operasyon palyatif olarak sınıflandırıldı. D1 mide rezeksiyonunda mide ve omentumla birlikte Japon Mide Kanseri Araştırma Topluluğu (JRSGC) sınıflamasına göre N1 diye nitelenen perigastrik lenf bezleri piyese dahil edildi; total gastrektomi olgularında 1-6. istasyon lenf bezleri, subtotal gastrektomi olgularında 3-6. istasyon lenf bezleri çıkartıldı.¹⁵ D2 rezeksiyon uygulanan olgularda ise aynı sınıflamaya göre tümör yerleşimine bağlı olarak tanımlanan N2 grubu lenf bezleri (7-12. istasyonlar) disseke edildi. Postoperatif adjuvan kemoterapinin, küratif rezeksiyon yapılmış tüm hastalara verilmesi planlandı, ancak hastaların bir kısmı bu tedaviyi kabul etmedi ve bir kısmı da sadece ilk dozlarını alıp ilaç tedavisini bıraktı. Bir grup hastaya da hastanemiz dışında başka merkezlerde kemoterapi uygulandı. Ayrıca küratif rezeksiyon yapıldığı kabul edilen 70 yaş ve üzerindeki hastalara kemoterapi verilmedi. Önerilen protokolü (5-fluorourasil + folinik asit) tam olarak alan ve aldığı belirlenen 97 hasta kemoterapi almış olarak kabul edildi.

Hastalar TNM sistemine göre evrelendirildi. Makroskopik sınıflamada Borrmann, mikroskopik sınıflamada Lauren klasifikasyonları kullanıldı. Hastalar ilk yıl 3 ayda 1, daha sonra 6 ayda 1 fizik muayene, rutin kan tetkikleri, tümör belirleyicileri (karsinoembriyonik antijen ve karbonhidrat antijen 19-9), PA akciğer grafisi, ultrasonografi, ilk yıl 6 ayda 1 ve daha sonra yılda bir bilgisayarlı tomografi ve endoskopi yapılarak takip edildi. Bazı hastalar şikayetleri olması üzerine kontrol zamanından önce yatırılarak tetkik edildi. Takiplerine zamanında gelmeyen hastalar telefonla çağrıldı ve kliniğe yatırılarak değerlendirildi.

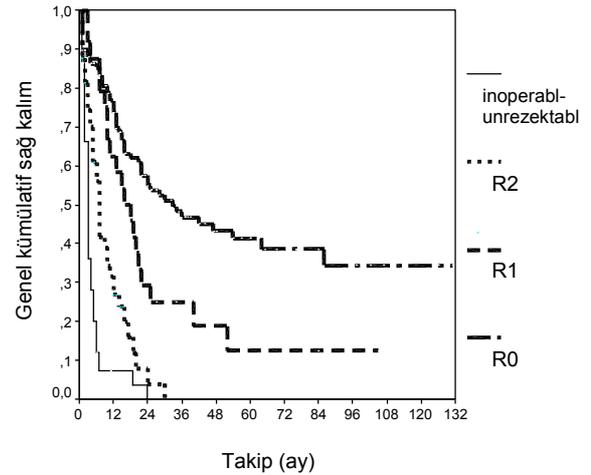
Tüm veriler özel mide kanseri takip formlarına ve 'Statistical Package for the Social Sciences for Windows 9.0' istatistiksel programına kaydedildi. D1 ve D2 rezeksiyon yapılan hastaların klinikopa-

tolojik özellikleri χ^2 , Fisher kesin χ^2 ve student t testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Beş yıllık genel sağ kalım sürelerinin hesaplanması ve sağ kalım eğrilerinin elde edilmesinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı; mide kanseri dışındaki nedenlere bağlı olarak kaybedilen olgular sağ kalım analizlerinde sansürlü olarak değerlendirildi. Rezeksiyon yapılan tüm hastalarda ve R0 rezeksiyon yapılan hastalarda, genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin araştırılmasında tek ve çok değişkenli analizler kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi ile genel sağ kalıma anlamlı etkisi olduğu saptanan parametreler, çok değişkenli analizde Cox regresyon analizi (backward) ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde genel sağ kalıma etkisi araştırılan parametreler şunlardı: Yaş, cinsiyet, gastrektomi tipi (total/subtotal), splenektomi, lenf nodu disseksiyon genişliği (D1/D2), postoperatif adjuvan kemoterapi, postoperatif komplikasyonlar, perioperatif kan transfüzyonu, tümörün çapı, tümörün invazyon derinliği (pT), 1992 TNM evrelemesine göre lenf nodu tutulum durumu (pN 1992), 1997 TNM evrelemesine göre lenf nodu tutulum durumu (pN 1997), tutulan lenf nodu sayısının total olarak çıkarılan lenf nodu sayısına oranı, histopatolojik olarak tümörün vasküler invazyon yapmış olması, histopatolojik olarak tümörün nöral invazyon yapmış olması, tümör lokalizasyonu (proksimal, orta, distal, linitis plastica), Borrmann sınıflaması, Lauren sınıflaması ve rezektabilite (R).

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 249 hastanın yaş ortalaması 60.3 (25-85), 182 (%73)'si erkek, 67

(%27)'si kadındı. Bu hastalardan 15 (%6)'i inoperabl kabul edilip ameliyat edilmezken, 44 (%18) hastaya jejunostomi, gastroenterostomi gibi palyatif cerrahi girişimler, 49 (%20) hastaya R2, 24 (%9) hastaya R1 ve 117 (%47) hastaya da küratif (R0) gastrik rezeksiyon uygulandı. Toplam 249 hastanın ortalama takip süresi 20 aydı (1-131 ay). Ortalama genel sağ kalım süreleri küratif cerrahi (R0) uygulanan 117 hastada 60 ay (%95 güven aralığı 48-72 ay), R1 rezeksiyon uygulanan 24 hastada 29 ay (%95 güven aralığı 15-42 ay), R2 rezeksiyon yapılan 49 hastada 9 ay (%95 güven aralığı 7-12 ay) ve rezeksiyon yapılmayan 59 hastada 5 ay (%95 güven aralığı 3-6 ay) olarak bulundu ($p < 0.001$, Şekil 1). Çalışmaya alınan 249 hastanın evrelere göre dağılımı ve evrelere göre hesaplanan 5 yıllık ve ortalama genel sağ kalım süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bazı hastalarda tü-



Şekil 1. R0, R1, R2 rezeksiyon yapılan ve rezeksiyon uygulanmayan (unrezektabl-inoperabl) hastaların Kaplan-Meier genel sağ kalım eğrileri (gruplar arası ikili karşılaştırmalarda, $p < 0.001$).

Tablo 1. Çalışmaya alınan 249 hastanın evrelere göre 5 yıllık ve ortalama genel sağ kalım oranları ($p < 0.001$).

Evre (1997 TNM)	n (%)	5 yıllık genel sağ kalım (% ± standart hata)	Ortalama genel sağ kalım ay (%95 güven aralığı)
I	15 (6)	62.3 ± 15	74 (52-96)
II	40 (16)	57.2 ± 9.2	75 (55-94)
III	77 (31)	19.4 ± 5.8	33 (23-43)
IV	117 (47)	3.5 ± 2.2	10 (7-14)
Genel	249 (100)	24 ± 3.5	40 (32-48)

mör invazyonu şüphesiyle veya iyatrojenik yaranma nedeniyle komşu organ rezeksiyonu da yapıldı: Yetmiş üç hastaya splenektomi, 6 hastaya distal pankreatektomi ve 5 hastaya kolon rezeksiyonu uygulandı. Gastrik rezeksiyon uygulanan 190 hastada operatif mortalite oranı %9.5 (18/190), morbidite oranı %22 (42/190) olarak hesaplandı. En sık görülen komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonu 13 hastada (%6.9), akciğer komplikasyonları 11 hastada (%5.8), anastomoz kaçağı 8 hastada (%4.2) ve intraabdominal abse 6 hastada (%3.2) gözlemlendi. Küratif cerrahi uygulanan 117 hastanın 61'ine D2 disseksiyon, 56'sına D1 disseksiyon uygulandı. D1 disseksiyon hastalarında ortalama 12.7 lenf nodu çıkartılırken, D2 disseksiyon hastalarında 27.3 lenf nodu çıkartıldı ($p < 0.001$). D1 ve D2 disseksiyon yapılan hastaların klinikopatolojik özellikleri karşılaştırıldığında tümör invazyon derinliği dışında diğer özellikler benzerdi; pT4 oranı D1 grubunda %21'ken, D2 grubunda %3 ($p = 0.027$)'tü. İki grup arasında, operasyon ve hastanede kalış süreleri, gastrektomi tipi (total/subtotal), kan transfüzyonu, operatif morbidite ve mortalite oranları bakımından fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Küratif cerrahi yapılan 117 hastanın ortalama takip süresi 31.7 aydı (1-131 ay). Bu hastalardan 48'inde ortalama 19. ayda nüks gelişti ve 45'i hastalığa bağlı kaybedildi. Nüks gelişmeyen 57 olgunun 7'si başka nedenlerle kaybedilmiş, 50'si halen hayattadır. Hastalığa bağlı öldüğü halde nüks yerleri tam olarak tespit edilemeyen 15 hasta dışındaki 33 hastanın 12'sinde peritoneal, 8'inde sistemik, 8'inde lokorejyonel ve sistemik, 1'inde peritoneal ve sistemik ve 4'ünde sadece lokorejyonel nüks gelişti. Nüks gelişen hastalardan yalnızca 3 tanesi yaşamaktadır; lokal nüks gelişen 2 hasta 105. ve 131. aylarda, sistemik + lokal nüks gelişen bir hasta 27. ayda hayattadır. Yüz beş aylık takip süresini tamamlamış olan olguda, 70. ayda, anastomoz hattında nüks belirlendi ve küratif rezeksiyon yapıldı. Yüz otuzuncu ayda lokal nüks saptanan diğer olguda, tümörün yaygınlığı nedeniyle cerrahi girişim düşünülmedi. Bahsedilen hastalar dışında, izole lokorejyonel nüks gelişen diğer 2 hastanın 1'ine cerrahi eksplorasyon yapıldı, ancak nüks kitle çıkartılamadı. Sistemik veya peritoneal nüks gelişen olgulara cerrahi girişim uygulanmadı.

Gastrik rezeksiyon yapılan 190 olguda ve R0 gastrik rezeksiyon yapılan 117 olguda tek değişkenli analizler sonucu genel sağ kalımı etkileyen faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir. Çok değişkenli analizler sonucunda, rezeksiyon yapılan 190 olguda, tümör invazyon derinliği (pT1/pT2-3/pT4, $p = 0.001$), lenf nodu metastaz oranı ($< \%20/\geq \%20$, $p = 0.025$), tümörün Borrmann tipi ($p = 0.024$), vasküler invazyon ($p = 0.028$) ve rezektabilite (R0/R1/R2, $p = 0.035$); R0 rezeksiyon yapılan 117 olguda, tümör invazyon derinliği (pT1/pT2-3/pT4, $p = 0.023$), lenf nodu metastaz oranı ($< \%20/\geq \%20$, $p = 0.002$), tümör yerleşimi (üst 1/3-yaygın/orta-alt 1/3, $p = 0.008$), lenfatik disseksiyon genişliği (D1/D2, $p = 0.016$) ve tümör çapı ($< 4.5 \text{ cm}/4.5\text{-}8.5 \text{ cm}/> 8.5 \text{ cm}$, $p = 0.047$) bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu (Tablo 3).

R0 rezeksiyon yapılan olguların disseksiyon tipine göre sağ kalım eğrileri Şekil 2'de verilmiştir. D1 ve D2 disseksiyon uygulanan hastaların sağ kalım süreleri evrelere göre karşılaştırıldığında, D2 disseksiyonun özellikle evre III (1997 TNM) hastalarda, genel sağ kalımı anlamlı derecede uzattığı görüldü: Ortalama sağ kalım D1 hastalarında 20 ay (%95 güven aralığı, 9-32 ay), D2 hastalarında 50 ay (%95 güven aralığı, 31-69 ay) ($p = 0.001$, Şekil 3) olarak bulundu.

Tartışma

Mide kanseri hastalarında prognozun kötü olmasının nedenlerinden biri hastalığın genellikle geç evrede tanı almasıdır. Nitekim serimizde, mide kanseri tanısıyla kliniğimize başvuran olguların %47'si evre IV, %31'i evre III hastalığa sahiptir. Görülme sıklığı fazla olması nedeniyle özel tarama programı uygulanan Japonya'da ise hastalık %40'dan fazla oranda erken evrede yakalanabilmektedir.³ Maruyama ve ark.nın 3176 olguluk serisinde, olguların sadece %21'i evre IV hastalığa sahiptir ve evre I hasta oranı %46'dır.¹⁶ Japonya'dan bildirilen genel sağ kalım sonuçlarının diğer ülkelere göre daha iyi olmasının altında yatan etkenlerden birisi budur. Diğer yandan, evrelere göre karşılaştırma yapıldığında da Japonya'dan bildirilen 5 yıllık sağ kalım oranlarının

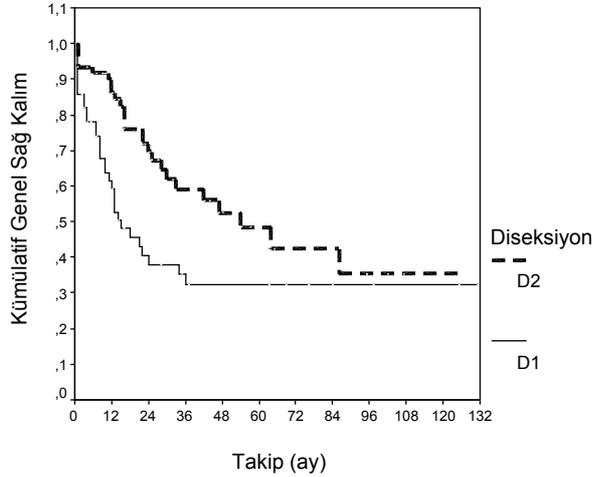
Tablo 2. Gastrik rezeksiyon yapılan 190 ve R0 rezeksiyon yapılan 117 hastada, klinikopatolojik değişkenlerin genel sağ kalıma etkileri; tek değişkenli analiz sonuçları.

Değişken	Gastrik Rezeksiyon Yapılan Hastalar (n= 190)			R0 Rezeksiyon Yapılan Hastalar (n= 117)		
		5 yıllık genel sağ kalım			5 yıllık genel sağ kalım	
	n	(% ± SH)	p	n	(% ± SH)	p
Yaş	< 61	88	25.4 ± 5.5	52	42.2 ± 8.1	0.713
	≥ 61	102	29.4 ± 5.6	65	40.9 ± 7.6	
Cinsiyet	Erkek	137	25 ± 4.6	85	37.9 ± 6.4	0.296
	Kadın	53	34.1 ± 7.9	32	51.5 ± 11.2	
İnvazyon derinliği	pT1	8	100	7	100	< 0.001
	pT2	11	34.6 ± 18.4	10	45 ± 18.9	
	pT3	120	30.5 ± 5.2	86	39.9 ± 6.5	
	pT4	51	0	14	0	
Lenf nodu metastazı (1992 TNM)	pN0	57	54 ± 7.8	47	65.9 ± 8.1	< 0.001
	pN1	62	28.1 ± 7.2	47	33.1 ± 8.8	
	pN2	71	0	23	0	
Lenf nodu metastazı (1997 TNM)	pN0	57	54 ± 7.9	47	65.9 ± 8.1	0.003
	pN1	60	18.3 ± 6.2	44	22.9 ± 8.2	
	pN2	41	18.8 ± 8	17	36.6 ± 14.3	
	pN3	32	8.2 ± 5.5	9	12.7 ± 11.8	
Uzak metastaz	M0	149	34.2 ± 4.8			< 0.001
	M1	41	0			
Lenf nodu metastaz oranı	< %20	88	45.9 ± 6.5	73	55.1 ± 7.1	< 0.001
	≥ %20	102	11.5 ± 4.2	44	19.6 ± 8.1	
1997 TNM evresi	I	15	62.3 ± 15	13	70 ± 14.5	< 0.001
	II	40	57.2 ± 9.2	33	67.2 ± 9.5	
	III	76	19.7 ± 4.9	61	23.8 ± 7.2	
	IV	59	6.4 ± 3.9	10	16.9 ± 14.3	
Tümör çapı (cm.)	< 4.5	34	51.9 ± 9.9	26	71 ± 10.3	0.011
	4.5-8.5	89	26.4 ± 6.1	58	33.5 ± 8.3	
	> 8.5	67	16.7 ± 5.2	33	30.3 ± 8.7	
Tümör yerleşimi	Linitis p.	18	8.6 ± 7.9	2	0	0.02
	Üst 1/3	54	19.2 ± 6.6	30	35.7 ± 10.8	
	Alt 2/3	118	33.5 ± 5.7	85	42.6 ± 6.6	
Borrmann tipi	I	14	90 ± 9.5	13	88.9 ± 10.5	0.004
	II	36	43.6 ± 9.9	26	56.2 ± 11.4	
	III	110	21.2 ± 4.9	68	31.3 ± 7.2	
	IV	30	4.7 ± 4.6	10	12.5 ± 11.5	
Lauren tipi	İntestinal	94	33.4 ± 5.8	61	45.5 ± 7.6	0.368
	Diffüz	96	20.8 ± 5.4	56	36.2 ± 8.3	
Nöral invazyon	Var	44	5.6 ± 5.2	22	12.7 ± 11.1	0.049
	Yok	146	32.6 ± 4.6	95	46.3 ± 6.1	
Vasküler invazyon	Var	39	18.9 ± 7.3	18	35.9 ± 12.9	0.335
	Yok	151	29.8 ± 4.5	99	12.6 ± 6.1	
Gastrektomi	Subtotal	94	29 ± 5.8	66	36.8 ± 7.3	0.586
	Total	96	25.9 ± 5.3	51	48.6 ± 7.8	
Splenektomi	Var	73	24.2 ± 5.8	41	37.5 ± 7.1	0.529
	Yok	117	28.7 ± 5.3	76	47.4 ± 8.6	
Kan transfüzyonu (ünite)	0-2	109	26.3 ± 5.2	68	41.1 ± 7.3	0.997
	> 2	81	27.8 ± 6.1	49	41.7 ± 8.6	
Rezektabilite	R0	117	41.3 ± 5.5			< 0.001
	R1-R2	73	5.3 ± 3.4			
Komplikasyon	Var	42	21.9 ± 7.8	29	29.4 ± 9.8	0.003
	Yok	148	29 ± 4.5	88	45.6 ± 6.5	
Ameliyat tarihi	1992-97	95	24.1 ± 4.8	55	36.5 ± 7.1	0.098
	1998-	95	31.7 ± 6.6	62	45.5 ± 8.8	
Kemoterapi	Var	88	28.3 ± 5.9	52	46.5 ± 8.7	0.242
	Yok	102	26.7 ± 5.3	65	37.6 ± 7.1	
Lenfatik disseksiyon	D1			56	32.4 ± 7.2	0.009
	D2			61	48.5 ± 8.2	

SH: Standart Hata, GA: Güven aralığı.

Tablo 3. Cox regresyon analizi sonucu, genel sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler.

Faktör	Hazard Oranı	Hazard Oranı için %95 Güven Aralığı	p
Rezeksiyon yapılan 190 olgu:			
Tümör invazyon derinliği (pT1/pT2-3/pT4)	2.2	1.4-3.4	0.001
Lenf nodu metastaz oranı (< %20/≥ %20)	1.6	1.1-2.5	0.025
Borrmann tipi (I/II/III/IV)	1.4	1.05-1.9	0.024
Rezektabilite (R0/R1-2)	1.6	1.03-2.4	0.035
Vasküler invazyon	1.6	1.06-2.5	0.028
Küratif rezeksiyon yapılan 117 olgu:			
Tümör invazyon derinliği (pT1/pT2-3/pT4)	2.3	1.1-4.8	0.023
Lenf nodu metastaz oranı (< %20/≥ %20)	2.4	1.4-4.2	0.002
Tümör yerleşimi (orta-alt 1/3 / üst 1/3-linitis)	2.2	1.2-4.1	0.008
Lenf nodu disseksiyonu (D1/D2)	2.1	1.1-3.6	0.016
Tümör çapı (cm) (<4.5/4.5-8.5/>8.5)	1.5	1.01-2.3	0.047

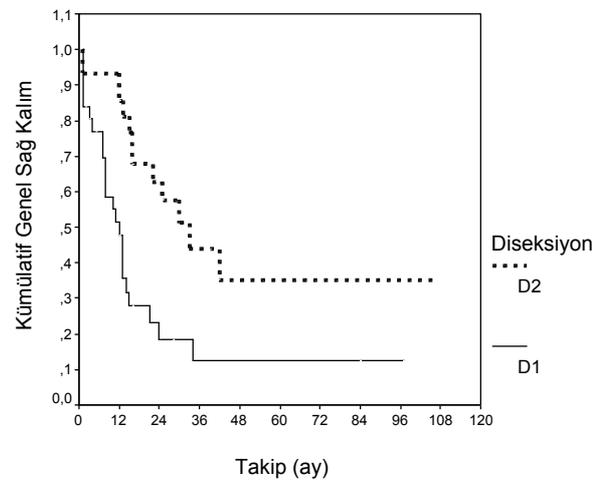
**Şekil 2.** R0 rezeksiyon yapılan olgularda, lenfadenektomi genişliğine göre Kaplan-Meier genel sağ kalım eğrileri (p= 0.009).

daha yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin, Maruyama ve ark.nın çalışmasında, evre II ve III olguların 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %72 ve %44 iken, Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu serisinde %44 ve %23, ABD Memorial Sloan-Katering Kanseri Merkezi verilerine göre %61 ve %29'dur.^{5,12,16} Bu çalışmada bulduğumuz

%57.2 ve %19.4 oranları da Japonya dışından bildirilen oranlarla paralellik göstermektedir.

Mide kanserinde tedavinin esasını cerrahi oluşturmaktadır; tümörün yeterli güvenlik sınıрыyla tamamen çıkartılması en önemli prognostik faktördür.⁴ Bu seride de, gastrik rezeksiyon yapılan olgularda, rezektabilite prognozu etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Küratif rezeksiyon sonrası, küratif cerrahi uygulanamayan hastalara oranla çok daha iyi sağ kalım sonuçları almak mümkündür. Nitekim bizim serimizde de geride makroskopik tümör bırakılan hastalarda 3 yıllık sağ kalım yokken, küratif rezeksiyon yapılan hastalarda 11 yıllık sağ kalım oranı %35'tir. Serimizde palyatif gastrektomi yapılan hastaların sağ kalım süreleri, hiç rezeksiyon yapılmayanlara oranla anlamlı oranda uzun bulunmuştur. Her ne kadar bu iki hasta grubunun klinikopatolojik özellikleri benzer olsa da, hastalar arasında bir seçim söz konusu olduğundan, palyatif gastrektominin sağ kalımı uzattığını kesin olarak söyleyemeyiz. Literatürde de tartışmalı olan bu konuda kesin yargılara varabilmek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Küratif cerrahiye rağmen mide kanseri hastalarının çoğunluğu gelişen sistemik, peritoneal veya lokorejyonel nükslere bağlı olarak kaybedilmektedir. Günümüz tedavi imkanlarıyla sistemik ve peritoneal nüks olgularının tedavi edilebilmeleri mümkün olamamaktadır. Lokal nüksler için de çoğu

**Şekil 3.** R0 rezeksiyon yapılan evre III mide kanseri olgularında, disseksiyon tipine göre Kaplan-Meier genel sağ kalım eğrileri (p= 0.001).

zaman aynı durum söz konusudur. Lokal nüks belirlenen 15 olgunun ameliyat edildiği bir seride olguların hiçbirine radikal cerrahi uygulanamamıştır.¹⁷ Bizim serimizde de nüks nedeniyle yapılan cerrahiden sadece lokal nüksü olan 1 olgu fayda görmüştür. Daha önce kliniğimizde yaptığımız ve mide kanserinde küratif cerrahi sonrası nüks gelişimini incelediğimiz çalışmamızda D2 disseksiyon özellikle lokorejyonel nüks gelişme ihtimalini azalttığı, D2 lenfadenektomiye rağmen gelişen nükslerin de geç dönemde ortaya çıktığı bulunmuştur.¹⁸ Bu sonucu destekleyen çalışmalarında Gunderson ve Sosin, "second-look" amacıyla ameliyat edilen 77 hastadan 69'unda lenfatik nüks belirlemiş ve daha önce D2 disseksiyon yapılsaydı bu nükslerin önüne geçilebileceğini vurgulamışlardır.¹⁹

D2 disseksiyonun sağ kalım üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Japonya'da yıllardır rutin olarak uygulanmakta olan genişletilmiş lenfadenektominin, bu ülkeden bildirilen başarılı sağ kalım sonuçlarında etkisi olabilir. Ancak bugüne kadar yürütülen 4 prospektif randomize çalışmada, D2 disseksiyonun sağ kalım avantajı gösterilememiştir.⁶⁻⁹ Bunlardan Hong Kong ve Güney Afrika'da yapılan iki çalışma, hasta sayıları az olduğundan kesin yargılara varmak için yetersiz çalışmalardır.^{6,7} Son yıllarda Avrupa'dan yayımlanan diğer iki çalışma sonucunda, D2 disseksiyonun morbidite ve mortalite oranlarını arttırdığı ve sağ kalım sürelerini uzatmadığı sonucuna varılmıştır.^{8,9} D1 ve D2 gruplarında 5 yıllık genel sağ kalım oranları İngiliz "Medical Research Council (MRC)" tarafından yapılan 400 olguluk çalışmada sırasıyla %35 ve %33, Hollanda çalışmasında sırasıyla %47 ve %45 olarak bulunmuştur.^{8,9} Diğer yandan Hollanda çalışmasında splenektomi ve pankreatektomi yapılmayan hastalar alındığında, kümülatif 5 yıllık nüks oranı D2 grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%29'a karşı %41). Ayrıca bu iki çalışma, hasta sayıları çok olduğu halde, çok merkezli olmaları ve çalışma protokollerinden belirgin sapmalar olması dolayısıyla eleştirilmektedir.^{20,21} Örneğin, Hollanda çalışmasına 80 ayrı hastane katılmıştır ve bu çalışmadaki D2 olgularının %51'ine yetersiz disseksiyon yapıldığı bildirilmektedir.^{5,9} Bahsedilen 4 prospektif çalışmanın aksine, birçok Batı kaynaklı çalışmada D2 disseksiyonun sağ ka-

lım sonuçları üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.¹¹⁻¹³ Ülkemizden yayımlanan çalışmalarda da, D2 lenfadenektominin diğer faktörlerden bağımsız olarak sağ kalımı uzattığı bulunmuştur.^{22,23} Genişletilmiş lenfatik disseksiyon, evrelere göre ayrı analizler yapıldığında, Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu serisinde evre II, Yıldırım ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre II ve IIIA, İtalya'da yapılan bir çalışmada evre IIIA ve IIIB hastalarda sağ kalımı olumlu etkilemektedir.^{13,22,24} Bu seride de lenfatik disseksiyon genişliği bağımsız prognostik faktörlerden biri olarak bulunmuştur; D2 disseksiyonun sağ kalım avantajı özellikle evre IIIA ve IIIB hastalarda belirginleşmektedir. Serimizde D1 ve D2 gruplarını karşılaştırdığımızda D1 grubunda pT4 tümör oranı D2 grubuna göre daha fazlaydı. Ancak, Cox regresyon analizi sonucu, D2 disseksiyonun, tümör invazyon derinliğinden bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği ortaya çıkmıştır.

Batı ülkelerinde D2 disseksiyona sıcak bakılmamasının sebeplerinden birisi disseksiyon sınırları genişledikçe morbidite ve mortalite oranlarının artacağı düşüncesidir. D1 ve D2 grubunda operatif mortalite oranları, İngiltere çalışmasında sırasıyla %6.5 ve %13, Hollanda çalışmasında %4 ve %10 olarak bulunmuştur.^{8,9} Her ne kadar bu çalışmalarda, D2 disseksiyonun morbidite ve mortalite oranlarını arttırdığı sonucuna varıldıysa da, iki çalışma da tecrübesiz cerrahlar tarafından yürütülmüş ve artmış mortalite ve morbidite oranları, büyük oranda pankreatikosplenektomiye bağlanmıştır. Diğer yandan, Japonya ve Batı'daki tecrübeli merkezlerin sonuçlarına bakıldığında, D2 disseksiyonun oldukça düşük mortalite oranlarıyla yapılabildiği görülmektedir; mortalite oranları Maruyama ve ark.nın çalışmalarında %1, Alman çalışmasında %5.2, Yıldırım ve ark.nın çalışmalarında %4.3 olarak bulunmuştur.¹⁶⁻²⁴ Bizim çalışmamızda da D2 disseksiyon operatif morbidite ve mortalite oranlarını arttırmamıştır; D2 disseksiyon yapılan 61 olguda mortalite oranımız %6.6'dır.

Serimizde, R0 rezeksiyon yapılan olgularında, D2 disseksiyon yanında, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastaz oranı, tümör yerleşimi ve tümör çapı genel sağ kalımı etkileyen diğer bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir.

Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu ve Yıldırım ve ark. da, tümör invazyon derinliğinin mide kanserinde bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu sonucuna varmışlardır.^{22,24} Siewert ve ark., 1654 mide kanserli hastayı inceledikleri çalışmalarında lenf nodu tutulum oranının %20'nin üzerinde olmasının en önemli kötü prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir; genişletilmiş lenfadenektomi yapılan hastalarda lenf nodu tutulum oranının düşürülebileceği ve bu sayede sağ kalımın uzatılabileceği vurgulanmıştır.²⁴ Aynı çalışmada, R0 rezeksiyon yapılan olgularda, tümör çapı, prognozu etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Tümörün patolojik özellikleri yanında serimizde olduğu gibi başka çalışmalarda da proksimal yerleşimli tümörlerde sağ kalım sonuçlarının daha kötü olduğu belirtilmektedir.^{25,26}

Sonuç olarak, mide kanseri hastalarında sağ kalım süresini uzatmanın tek ve en etkili yolu küratif cerrahidir. Serimizde, küratif amaçlı gastrektomi yapılan hastalarda, D2 disseksiyon operatif morbidite ve mortalite oranlarını arttırmadan genel sağ kalım sürelerini uzatmıştır. Prognoz üzerine muhtemel olumlu etkisi yanında, lokal nüks şansını azaltması ve doğru evreleme olanağı sağlaması gibi avantajlarından dolayı, düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla yapılabildiği sürece, D2 lenfadenektomi, yaygın hastalığı olmayan uygun mide kanseri olgularının cerrahi tedavisinde tercih edilecek yöntem olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:235-56.
- T. C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı. Kanser bildirimleri değerlendirmesi 1994;552:61-71.
- Noguchi Y, Morinaga S, Yamamoto Y, Yoshikawa T. Is there a role for nontraditional resection of early gastric cancer? *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:387-403.
- Roder JD, Botcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993;72:2089-97.
- Spanknebel KA, Brennan MF. Is D2 lymphadenectomy for gastric cancer a staging tool or a therapeutic intervention. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:415-30.
- Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-82.
- Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:110-2.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-14.
- Kodera Y, Schwarz RE, Nakao A. Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: Where do we stand after the Dutch and British randomized trials? *J Am Coll Surg* 2002;195:855-64.
- Shiu MH, Moore E, Sanders M, et al. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg* 1987;122:1347-51.
- Siewert JR, Botcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:1015-8.
- Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: A comparative study of 320 patients. *Br J Surg* 1993;80:1153-6.
- Siewert JR, Fink U, Sendler A, et al. Gastric Cancer. *Curr Probl Surg* 1997;34:835-939.
- Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981;11:127-39.
- Mariyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-25.
- Huguier M, Houry S, Lacaine F. Is the follow-up of patients operated on for gastric carcinoma of benefit to the patient? *Hepatogastroenterology* 1992;39:14-6.
- Atlı M, Koloğlu M, Yastı Ç, Saryal M, Gözalan U, Kama NA. Mide kanserinde küratif cerrahi sonrası nüks gelişimini etkileyen faktörler. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2004;20:30-9.
- Douglas HO. R2 dissection in the treatment of gastric malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 1993;2:413-31.
- Bunt TM, Bonenkamp HJ, Hermans J, et al. Factors influencing noncompliance and contamination in a randomized trial of "Western" (r1) versus "Japanese" (r2) type surgery in gastric cancer. *Cancer* 1994;73:1544-51.
- Hundahl SA. Surgical quality control in gastric cancer trials. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:445-58.
- Yıldırım E, Celen O, Berberoglu U. The Turkish experience with curative gastrectomies for gastric carcinoma: Is D2 dissection worthwhile? *J Am Coll Surg* 2001;192:25-37.
- Reis E, Kama NA, Doganay M, Atlı M, Dolapci M. Long-term survival is improved by an extended lymph node dissection in potentially curable gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1167-71.
- Siewert JR, Botcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-61.
- Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: The importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003;134:720-7.
- Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal compared with distal gastric cancer: Multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001;67:697-703.