

Mide Tümörlerinde Cerrahi Manipülasyonun Peritoneal Disseminasyon Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF SURGICAL MANIPULATION ON THE PERITONEAL DISSEMINATION OF THE STOMACH CANCER

Dr.Tayfun AKSU, Dr.Süleyman BOZKURT, Dr.Fehmi İNEL, Dr.Faik ÇELİK

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Cerrahi manipülasyonun mide tümörlerinde peritoneal tümör ekimine etkisini araştırmak.

Durum Değerlendirmesi: Mide kanserlerinde, operasyon esnasında makroskopik olarak peritoneal metastaz saptanmasa dahi, rezeksiyonu takiben iki yıl içinde %35-40'lara ulaşan oranlarda peritoneal metastaz oluşmaktadır.

Yöntem: Eylül 1995 – Ocak 1998 arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği'nde, mide kanseri tanısı ile opere edilen 36 hasta çalışmaya alındı. Douglas kavitesinden Culti-Plast ekuvyonlu çubuk kullanılarak sürüntü materyali alındı. Patolojik olarak intraoperatif PAP (İnPAP) negatif ve postoperatif PAP (PoPAP) pozitif değerlendirilen tümörler; Bormann klasifikasyonu, tümör histolojik tipi, mide serozasında invazyon dereceleri, lenf nodu tutulumları ve TNM evrelemesine göre istatistiki olarak Fisher Exact Test'i kullanılarak değerlendirildi.

Çıkarımlar: Otuzaltı olgunun 34'ünde İnPAP negatif, 1'inde şüpheli ve 1'inde de pozitif olarak değerlendirildi. PoPAP sonuçları ise, 27 hastada negatif, 4 hastada şüpheli ve 5 hastada da pozitif bulundu.

Sonuç: Serozayı perforo edip çevre doku invazyonu gösteren mide tümörlerinde, cerrahi manipülasyon peritoneal ekime yol açabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, periton yayılımı, cerrahi manipülasyon

SUMMARY

In gastric cancer the overall incidence of peritoneal metastases up to two years after gastric resection is 35-40 %, even metastases were not detected macroscopically during operation. To study the influence of surgical manipulation on the peritoneal seeding we investigated prospectively 36 patients operated for gastric cancer between September 1995 – January 1998 in SSK Göztepe Educational Hospital. Free cancer cells in the peritoneal cavity were obtained by Douglas pouch swabbing by Culti-Plast Swab. Intraoperatively negative and postoperatively positive swabs were accepted peritoneally disseminated positive seedings. The results were evaluated by Bormann classification, histological type of tumor, width of serosal invasion, lymph nodes metastases and TNM staging. Intraoperative swabs were negative in 34 patients, suspicious in 1 patient and positive in 1 patient. Postoperative swabs were negative in 27 patients, suspicious in 4 patients and positive in 5 patients. It appears that in cancers invading gastric serosas the surgical manipulation may lead to peritoneal dissemination and seeding

Key Words: Gastric cancer, peritoneal seeding, surgical manipulation

Mide kanserinde, operasyon esnasında makroskopik olarak peritoneal metastaz saptanmasa da, rezeksiyonu takiben iki yıl içinde %35-40'lara ulaşan oranlarda peritoneal metastaz oluşmaktadır (1). Bu durum cerrahi kürabiliteyi olumsuz etkilemekte ve yapılan radikal girişimi palyatife indirmektedir.

Meme ve kolon kanserlerinde cerrahi manipülasyonun tümör hücresi ekimine etkisi kanıtlanmış olup, no-touch teknikler geliştirilmiştir. Ancak mide kanserlerinde cerrahi manipülasyonun tümör implantasyonu üzerindeki etkisine dair çalışmalar, tek merkezli ve farklı sonuçlar bildiren birkaç çalışma dışında yetersizdir (2,3,4).

1993 yılında TNM sisteminde yapılan değişikliklerle, intraoperatif peritoneal sitolojinin pozitif saptanması, uzak metastaz olarak değerlendirilmiş ve prognostik önemi vurgulanmıştır. Bu prospektif çalışmada, operabl ve makroskopik peritoneal metastazı olmayan mide kanserli hastalarda cerrahi manipülasyonun peritoneal disseminasyon üzerindeki etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 1995 – Ocak 1998 arasında, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği'nde mide kanseri tanısı ile opere edilen 36 hasta üzerinde prospektif olarak yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 61 yıl (44-78) olarak saptandı. Hastaların 14'ü (%39) kadın, 22'si (%61) erkekti. Ortalama yatış süreleri 16 gün (7-24) olarak bulundu. Postoperatif mortalite %8.3 olarak saptandı. Hastaların tümüne endoskopik biyopsi yapılarak malign mide tümörü olduğu histolojik olarak gösterildi.

Çalışmaya makroskopik peritoneal yayılımı ve asiti olan vakalar dahil edilmedi. Non küratif veya küratif rezeksiyon yapılan tüm vakalardan, periton açılır açılmaz manipülasyon yapılmadan önce, Douglas kavitesinden Culti-Plast Ekuvyonlu Çubuk kullanılarak sürüntü materyali alındı. Hemen lama yayılarak 20 dk %95 alkol içinde tespit edildi. Aynı işlem operasyon sonunda periton kapatılmadan ve yıkanmadan önce tekrarlandı. Tek bir patolog tarafından yapılan çalışmada tespitli materyaller Papanicolaou EA-65 boyası ile boyanarak değerlendirildi. Sitolojik değerlendirmede Papanicolaou eksfoliyatif kanser hücreleri gruplaması kullanıldı; Class I ve II negatif, Class III şüpheli, Class IV ve V malign olarak kabul edildi. İntraoperatif PAP (InPAP) negatif ve postoperatif PAP (PoPAP) pozitif sonuç çıkan tümörler; Bormann klasifikasyonu, tümör histolojik tipi, mide serozasında invazyon dereceleri, lenf nodu tutulumları ve TNM evrelemesine göre Fisher Exact Test'i kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Mide tümörlerinin 17'si (%47.3) antrum, 9'u (%25) korpus, 7'si (%19.4) kardiya lokalizasyonundaydı ve 3'ü (%8.3) linitis plastika tarzında gelişim göstermekteydi. Hastaların 25'ine (%69.4) total gastrektomi, 11'ine (%30.6) subtotal gastrektomi uygulandı. Polipoid ve ülseropolipoid 27 hasta, ülseröz ve linitis plastikalı 9 hasta ile karşılaştırıldığında, smear sonucunun operasyon sonunda pozitifleşmesi açısından istatistiksel anlamlılık bulunamadı ($p=0.298$). Olguların Bormann klasifikasyonuna göre PAP

TABLO 1: BORMANN KLASİFİKASYONU VE PAP SMEAR SONUÇLARI ($p=0.298$)

Tümör Tipi	n(%)	InPAP smear		PoPAP smear		Fark
		Negatif	Şüpheli Pozitif	Negatif	Şüpheli Pozitif	
Polipoid	12(37.4)	12	-	8	2	2
Ülseropolipoid	15(41.7)	1	11	1	3	2
Ülseröz	6(16.6)	6	-	5	1	0
L.Plastika	3(8.3)	3	-	3	-	0
Toplam	36	34	1	27	4	4

TABLO 2: PRİMER TÜMÖRÜN SEROZAL İNVAZYON DERECEİ İLE PAP SMEAR SONUÇLARI
($p=0.245$) * $p=0.017$

Serozal İnvazyon	n(%)	İnPAP smear			PoPAP smear			Fark
		Negatif	Şüpheli	Pozitif	Negatif	Şüpheli	Pozitif	
S ₀	5(13.9)	5	-	-	5	-	-	0
S ₁	5(13.9)	5	-	-	5	-	-	0
S ₂	12(33.4)	12	-	-	10	2	-	0
S ₃	14(38.8)	12	1	1	7	2	5	4
Toplam	36	34	1	1	27	4	5	4

smear sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Otuzaltı mide tümürlü hastanın 26'sında (%72.2) serozal invazyon saptandı. İnPAP negatif PoPAP pozitif smear'li 4 hastada (%11.1), İnPAP negatif PoPAP şüpheli üç hastada (%8.3), İnPAP şüpheli PoPAP şüpheli bir olguda ve İnPAP pozitif PoPAP pozitif bir olguda serozal invazyon vardı. İnPAP negatif PoPAP pozitif smear'li 4 olgunun serozal invazyon dereceleri S3 olarak saptandı. S0 ve S1 grubundaki 10 hasta ile S2 ve S3 grubundaki invazyonlu 26 olgu PoPAP smear'in pozitifleşmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.245$). Ancak S3 grubundaki 14 vaka, S0-S1-S2 grubundaki 22 vaka ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.017$). Mide tümörlerinin serozal invazyon dereceleri ile PAP smear sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

İyi ve orta derece diferansiye grupta yer alan 22 vaka, az diferansiye ve indiferansiye 14 vaka ile operasyonun sonunda sitolojinin pozitifleşmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.409$). Mide tümörlerinin diferansiyasyon dereceleri Tablo 3'de verilmiştir.

İnPAP negatif ve PoPAP pozitif smear sonucu alınan 4 vakadan 2'si N1 (%5.5), 1'i N2 (%2.7) ve 1'i de N3 (%2.7) olarak saptandı. N0'da yer alan beş vaka N1-N2-N3 grubunda yer alan 31 vaka ile sitolojinin pozitifleşmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.524$). Mide tümörlerinin lenf nodu tutulumlarına göre PAP smear sonuçları Tablo 4'de sunulmuştur.

Otuz mide tümörünün %83.4'ünün ileri evre olduğu saptandı. İnPAP negatif ve PoPAP pozitif 4 olgunun (%11.1) tamamı ileri evre olup 2'si (%5.5) Evre IIIA, 1'i (%2.7) Evre IIIB, 1'i (%2.7) Evre IV olarak bulundu. Ayrıca, İnPAP negatif ve PoPAP şüpheli 3 olgu (%8.3) ileri evre tümörlerdi. İleri evre 30 mide tümörünün 4'ünde (%13.3) cerrahi manipülasyonda tümör ekimi olurken, 3'ünde (%10) manipülasyonla şüpheli ekime rastlandı. İleri evrede yer alan 30 vaka erken evredeki 6 vaka ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tümör ekimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.465$). Mide tümörlerinde TNM evrelemesine göre PAP smear sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

TABLO 3: PRİMER LEZYONLARIN DİFERANSİYASYON DERECELERİ
VE PAP SMEAR SONUÇLARI ($p=0.409$)

Histolojik Tip	n(%)	İnPAP smear			PoPAP smear			Fark
		Negatif	Şüpheli	Pozitif	Negatif	Şüpheli	Pozitif	
İyi diferansiye	5(13.9)	5	-	-	5	-	-	0
Orta diferansiye	17(47.2)	16	-	1	12	1	4	3
Az diferansiye	9(25)	8	1	-	5	3	1	1
İndiferansiye tm	5(13.9)	5	-	-	5	-	-	0
Toplam	36	34	1	1	27	4	5	4

TABLO 4: MİDE TÜMÖRLERİNİN LENF NOD TUTULUMLARINA GÖRE PAP SMEAR SONUÇLARI (p=0.525)

Linf nod seviye	n(%)	İnPAP smear			PoPAP smear			Fark
		Negatif	Şüpheli	Pozitif	Negatif	Şüpheli	Pozitif	
N ₀	5(13.9)	5	-	-	5	-	-	0
N ₁	19(52.8)	13	1	-	15	2	2	2
N ₂	3(19.4)	6	-	1	3	2	2	1
N ₃	7(13.9)	5	-	-	4	-	1	1
Toplam	36	34	1	1	27	4	5	4

TARTIŞMA

Mide kanser hücrelerinin implantasyonundan ve peritonda proliferasyonundan sorumlu gerçek mekanizma açık değildir. Boku ve ark.'nın 238 hastalık çalışmalarında, intraperitoneal serbest kanser hücrelerinin nedeni, tümörün serozal invazyonu olarak gösterilmiştir (4). Baba ve ark.'na göre serozaya tümör infiltrasyonunun boyutu arttıkça intraperitoneal serbest kanser hücrelerinin sayısı artmaktadır (5). Kaibara ve ark.'nın 309 hastalık çalışmalarında, tümörün serozal invazyon genişliği 10 cm²'nin altında olan hastaların %22'sinde pozitif serbest kanser hücreleri mevcutken, 20 cm²'den büyük serozal invazyon olan vakaların %72'sinde bu tip hücrelere rastlanmaktadır⁶.

Boku ve ark.'nın çalışmalarında Ming Klasifikasyonuna göre infiltratif tip tümörlerde serozal tutulum 2 cm iken peritoneal disseminasyon gelişmekte, ekspansif tümörlerde ise 4 cm sınır oluşturmaktadır (4). Nakajima ve ark., 458 mide kanserli hastada intraoperatif Douglas

kavitesinden peritoneal sitolojik tetkik yapmışlar ve serozal invazyonda %30 oranında peritoneal sitolojide pozitiflik saptamışlardır. Kaibara ve ark. makroskopik peritoneal yayılımı olan hastaların %30 kadarında yanlış negatiflik oranı olabileceğini belirtmişlerdir (7).

Kaibara ve ark., elektron mikroskopik çalışmalarında makroskopik olarak normal kabul edilen peritonda serozal invazyon varken, tümör hücrelerinin submezotelyal konnektif dokuda olabileceğini belirtmişlerdir (7).

Serozal invazyonda oluşan peritoneal metastaz, peritoneal kaviteye dökülen tümör hücrelerinden olmaktadır. Cerrahi manipülasyonun etkisi %7-15 arasındadır (4,7,8). Bizim çalışmamızda 36 hastanın 26'sında (%72.2) serozal invazyon saptanmış olup İnPAP pozitif ve PoPAP pozitif smear 1 hastada (%3.8) ve İnPAP negatif ve PoPAP pozitif smear 4 hastada (%15.3) saptanmıştır. Manipülasyon etkisine bağlı olmaksızın İnPAP'ta pozitif saptanan mikroskopik yayılımın %3.8'lik oranı literatürde belirtilen %30'luk oranın oldukça altındadır.

TABLO 5: TNM EVRELEMESİNE GÖRE PAP SMEAR SONUÇLARI (p=0.465)

Evre	n(%)	İnPAP smear			PoPAP smear			Fark
		Negatif	Şüpheli	Pozitif	Negatif	Şüpheli	Pozitif	
IA	-	-	-	-	-	-	-	0
IB	2(5.5)	2	-	-	2	-	-	0
II	4(11.1)	4	-	-	4	-	-	0
IIIA	7(19.5)	6	1	-	2	3	2	2
IIIB	9(25)	9	-	-	7	1	1	1
IV	14(39)	13	-	1	12	-	2	1
Toplam	36	34	1	1	27	4	5	4

Manipülasyonun tümör yayılımına etkisi ile oluşan %15.3'lük oran literatürle uyumludur (7). InPAP pozitif ve PoPAP pozitif %3.8'lik oran, literatürde bildirilen %30'luk yanlış negatiflik ile açıklanabilir, yani submezotelyal yerleşen depozitler smear'e alınmamış olabilir veya teknik nedenlere bağlı olabilir.

Çalışmamızda, sadece serozal invazyonun tek başına manipülasyon etkisi ile tümör ekiminde etkili olmadığı tespit edildi ($p=0.245$). Ancak S3 grubundaki 14 vaka, S0-S1-S2 grubundaki 22 vaka ile karşılaştırıldığında serozal tabakayı perforasyon etmiş tümörlerde cerrahi manipülasyonla peritoneal boşluğa ekimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p=0.017$).

Intraabdominal lenf metastazının, perikapsüler invazyonla peritoneal disseminasyon odakları oluşturduğu gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumunun yaygınlığı ve tutulmuş lenf nodu sayısı, mide kanserlerinin prognozunu belirlemede değerlidir. Adachi ve ark. çalışmalarında 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumunda mide kanserlerinde prognozun kötüleştiğini belirtmişlerdir (9). Rukos ve ark. (10), lenf nodlarındaki metastazın periton ve karaciğere metastaz yapabileceğini göstermişler, ancak Kaibara ve ark., lenf nodu tutulumunun peritoneal metastaz yapmayacağını ancak peritoneal metastazın bir işareti olabileceğini belirtmişlerdir (8). Bu çalışmada lenf nodu tutulumu olan mide tümörlerinde, cerrahi manipülasyonun peritoneal disseminasyon üzerinde etkili olmadığı anlaşılmıştır ($p=0.524$).

Diffüz, infiltratif, az diferansiye ve undiferansiye tümörlerin peritoneal disseminasyonla karakterize olduğu gösterilmiştir (9,10,11). Adachi ve ark., papiller, folliküler ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomalarda, medüller adenokarsinoma göre, peritoneal disseminasyon oranının daha fazla olduğunu bulmuşlardır (8). Nakajima ve ark. serozal tutulumla beraber kötü diferansiye tümörlerde peritoneal yayılımın daha kolay olduğunu iddia etmektedirler (2). Baba ve ark.'na göre, az diferansiye ve infiltratif tip tümörler zayıf intersellüler bağlantılarla birleşme eğiliminde olduklarından mide serozasından ayrılıp peritoneal kaviteye kolayca yayılma eğilimi taşırlar (5). Çalışmamızda mide tümörlerinde histolojik tipe göre cerrahi manipülasyonunu peritoneal disseminasyona etkisi gösterilemedi.

Bormann klasifikasyonu içinde yer alan ülseröz ve diffüz infiltran tiplerin peritoneal

metastazla yayıldıkları bilinmektedir (11,12,13,14,15,16). Bizim çalışmamızda, literatürde belirtilenin aksine, cerrahi manipülasyonla peritoneal yayılım polipoid ve ülsero-polipoid tiplerde gelişti, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ve tesadüfi olduğu kanaatine varıldı.

TNM klasifikasyonuna göre evre IIIA, IIIB ve IV mide tümörlerinde intraperitoneal serbest kanser hücrelerine rastlanma oranı %30 kadardır (2). Bu konuda literatürde başka çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda 30 mide tümörü (%83.4) ileri evreydi ve ileri evre tümörlerde peritoneal yayılımın manipülasyonla arttığı tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.465$).

Sonuç olarak, serozayı perforasyon edip çevre doku invazyonu gösteren mide tümörlerinde, cerrahi manipülasyonun peritoneal ekime yol açabileceği görüşüne varıldı.

KAYNAKLAR

1. Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton RJ 3rd. Changes in the site and histology specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterol* 1995; 109: 1750-6,
2. Nakajima T, Harashima S, Hirata M, Kajitani T. Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer. *Acta Cytologica* 1978; 22: 225-9,
3. Iitsuka Y, Kaneshima S, Tanida O, Takeuchi T, Koga S. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer* 1979; 44: 1476-80,
4. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 436-9,
5. Baba H, Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Saito A, Watanabe A, Sugimachi K. 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. Kaibara N, Iitsuka Y, Kimura A, Kobayashi Y, Hirooka Y, Nishidoi H, Koga S. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 136-9,
7. Kaibara N, Sumi K, Yonekawa M, Ohta M, Makino M, Kimura O, Nishidoi H, Koga S. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? *Am J Surg* 1990; 159: 218-21,

8. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 414-6.
9. Meyers WC, Damiano RJ Jr, Rotolo FS, Postlethwait RW. Adenocarcinoma of the stomach. *Ann Surg* 1987; 205: 1-8.
10. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992; 70: 1462-6.
11. Sayek İ: Mide Tumorleri. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1047-55
12. Hanks JB, Jones RS, Minasi JS: Tumors of the stomach and duodenum. In: Zuidema GD, ed. *Schakelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 88-97.
13. Finnk AS: Carcinoma of the stomach. In: Sabiston DC, ed. *Textbook of the Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 814-27.
14. Remine WH: Gastric Tumors. In: Schwartz SI, Ellis H, eds. *Maingot Abdominal Operations 10th ed*. Norwalk, Connecticut 1997: 773-96.
15. Alican F: Mide Tumorleri. In: Alican F, ed. *Cerrahi Dersleri*. İstanbul: ATA, 1995: 198-236.

YAZIŐMA ADRESİ:

Süleyman BOZKURT
Gömeç Sok.Çangar Apt.
No:27/6 A Blok, 81010
Acıbadem, İSTANBUL