

Mide Kanserinin Tedavisinde Gelişmeler

Advances in Treatment of Gastric Cancer

Dr.Uğur BERBEROĞLU

ÖZET: Mide kanserinin etiolojisinde *Helicobacter Pylori*'nin etkisini belirlemek amacıyla gelecekte daha çok epidemiyolojik çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir. Tanıda, endoskopik ultrasonografinin ağırlığı giderek artarken onkogen ve protoonkogenlerin tümör belirleyici olarak kullanımıyla ilgili araştırmalar sürmektedir. Japonya ve batı ülkeleri arasında özellikle genişletilmiş lenfadenektominin sağkalıma etkisiyle ilgili tartışma devam ederken, son yıllarda erken mide kanserine yönelik daha sınırlı cerrahi ve laparoskopik girişimler ile endoskopik mukozal rezeksiyon ön plana çıkmaktadır. İleri evre mide tümörlerinde ise sol üst abdominal evisserasyon gibi genişletilmiş gastrektomi tipleri savunulmaktadır. Radioimmun yöntemlerin eşliğinde cerrahi, intraoperatif tümör odaklarının belirlenmesinde etkili, yeni bir tedavi modalitesi olarak görülmektedir. Öte yandan neoadjuvan kemoterapiyle ilgili çalışmalar hızla sürerken, rejyonel kemoterapinin primer ve rekürren tümörlerdeki etkisi tartışılmaktadır. Normotermik infüzyon veya hipertermik peritoneal perfüzyon kemoterapi uygulamasının intraperitoneal rekürrensleri azaltması, bu yöntemlerin gelecekte daha yaygın kullanılacağı izlenimini uyandırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri tedavi

SUMMARY: More epidemiologic studies are needed in order to assess the role of *Helicobacter Pylori* in the carcinogenesis of gastric cancer. Investigations on oncogenes and protooncogenes as tumor markers are in progress. The use of endoscopic ultrasonography as a diagnostic tool is increasing. The discussion about the role of extended lymphadenectomy on survival between Japanese and western surgeons has not reached a solution. Limited surgery, laparoscopic operations and endoscopic mucosal resection are commonly used techniques for early gastric cancer in recent years. Extended resections like upper abdominal evisceration are also done for advanced gastric tumors. Radioimmunoguided surgery to detect the tumor

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Uğur BERBEROĞLU
Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,
ANKARA

Ankara Onkoloji Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
ANKARA

deposits intraoperatively seems to be a very effective new therapeutic modality. While the studies on neoadjuvant chemotherapy are in progress, the value of regional chemotherapy for primary and recurrent tumors is investigated. Since it has been shown that normothermic infusion or hyperthermic peritoneal perfusion reduces the intraperitoneal recurrences, it is believed that such modalities will be used more commonly in the future.

Key Words: Gastric cancer treatment

Mide kanserinin batı ülkelerinde insidansının azalmasına rağmen bugün dünya'nın birçok bölgesinde ciddi bir sağlık problemi olduğu bilinmektedir. Tanı ve tedavideki bir dizi yenilik tartışılırken değişik disiplinlerin işbirliği ile prospektif çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır.

Mide tümörlerinin karsinogenezisine ilişkin en güncel model Correa tarafından önerilmiş ve *Helicobacter Pylori*'nin mide kanserinin gelişmesindeki önemi vurgulanmıştır.^{1,2} Özellikle intestinal tipte, söz konusu gram negatif bakterinin sıklıkla gözlenmesi bu konuda çeşitli epidemiyolojik araştırmalara yol açmıştır. Diyet, genetik ve asit süpresyon cerrahisi gibi nedenler de karsinogeneziste etken olmakla birlikte, *Helicobacter Pylori*'nin eradikasyonunun kanser insidansının azalmasıdaki etkisi ileriye dönük epidemiyolojik çalışmalarla gösterilebilecektir.

Tümör markerleri hızla gelişen teknolojiyle malign hücrelerin diferansiyasyonu ve onkogenezi- ne ilişkin bilgiler vermektedir. Marker olarak onkogen ve protoonkogenler ile ilgili çalışmalar mide kanserinde henüz yeterli değildir. Lenf nodu metastazı olmayan olgularda c-erbB-2 %12 oranında pozitif iken metastazlı olgularda bu oran üç katına çıkmaktadır. c-MYC ise %24 oranında pozitif olup her iki protoonkogen pozitifliğiyle 5-yıllık sağkalımın ters orantılı olduğu gösterilmiştir.³ Yeni diğer onkogenler c-RAF, RAF1, c-MOS, c-YES1'in yeri bugün için net olarak ortaya konmamıştır.² Mide kanserinde aneuploidite %40-70 arasında bildirilmekte, proksimal tümörlerde bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Öte yandan S-Fazı fraksiyonu %10'un üzerinde olan olgularda lenf nodu ve hepatik metastaz şansının daha fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle son iki tip tümör belirleyici ile tedavi öncesi, yüksek risk gruplarının belirlenmesi ve neoadjuvan tedavi yöntemlerinin eklenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.³

Endoskopik ultrasonografi (EUS) son yıllarda mide kanserinin tanısında ön plana çıkan tanı yöntemlerinden biridir. Mide duvarının beş katı, çevre lenf nodları ve organlar hakkında bilgi edilebilir. 7.5 ve 12 Mhz'lik probaların kullanımıyla tümörün duvardaki penetrasyonunu %70-90 oranında bir doğrulukla belirlemek mümkündür, lenf nodu tutulumu için bu oran %70'i bulmaktadır.^{3,4} Bu anlamda bilgisayarlı tomografiden daha duyarlı olduğu ileri sürülmektedir.² EUS ile pre-operatif tümörün submukozal yayılımını belirleyerek klipslerin endoskopik olarak yerleştirilmesiyle ameliyat sırasında cerrahi sınırın sağlıklı olarak belirlenebileceği gösterilmiştir.⁵ EUS, erken mide kanserinde endoskopik mukozal rezeksiyon uygulanacak hastaların seçiminde de etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır.² Lokal olarak ilerlemiş, neoadjuvan kemoterapiye aday olguların belirlenmesinde ve kemoterapiye cevabın monitörizasyonunda da kullanılabileceği ileri sürülmüştür.³

Mide kanserinin cerrahi tedavisinde genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu Japonya'da standart tedavinin bir parçası olmasına karşılık, batı'da yaygın kabul gördüğü söylenemez. Öte yandan sözkonusu yöntemin uygulanması halinde de so-

nuçların batı'da daha az yüzgüldürücü olması bu farklılık için birtakım nedenlerin öne sürülmesine yol açmıştır. Bunlar arasında Japonya'da erken tanı ve taramanın yaygın olması, gençlerde daha sık gözlenmesi, kanserin biyolojik tavrının farklı olabileceği, cerrahi tekniğin uygulanması açısından Japon insanının daha elverişli olduğu, Japon cerrahların daha deneyimli olması ve farklı evreleme sistemlerinin kullanılması gibi nedenler ileri sürülmektedir.^{6,7,8,9} Çok geniş seriler gözden geçirildiğinde mide kanserinin tedavisinde elde edilen sonuçlardaki farklılıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.¹⁰

TABLO 1: Japonya'da ve A.B.D.'de mide kanserinin tedavisinde elde edilen sonuçlar

	5 YILLIK SAĞKALIM (%)	
	JAPONYA	A.B.D
Olgu Sayısı	15589	18365
Evre I	95.6	50
Evre II	70.1	29
Evre III	36.3	13
Evre IV	23.1	3
Genel	56	19

* Wanebo H.J.: *Annals of Surgery* 1993; 583

Evreleme sistemi olarak batı'da TNM, kullanılırken; Japonya'da tümörün anatomik konumu antrum (A), kardia (C), orta üçte bire (M) göre toplam 16 adet lenf nodu sahası farklı dağılımlar göstermekte ve N_{1,2,3,4} şeklinde sınıflanmaktadır. Buna göre yapılan lenf nodu disseksiyonlarında R_{1,2,3} şeklinde gruplandırılmaktadır. Bu ölçüler içerisinde Japonya'da operabl mide kanseri için bugün standart yaklaşımın R₂ tipi rezeksiyon olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı belirtilirken, batı'da ancak sayılı merkezlerde standart tedavi yöntemi olduğu ifade edilebilir.⁶ Erken mide kanserinde 5-yıllık sağkalım oranları %60-100 arasında değişmektedir. Bu grup olgulara A.B.D.'de R₁, Avrupa'da R₂ uygulanırken Japonya'da R₂, mukozal lezyonlarda ise R₁ rezeksiyon uygulayan araştırmacılar vardır. Son yıllarda özellikle Japonya'da erken mide kanserinde R₂ rezeksiyonun morbiditesini azaltmak için yeni cerrahi metodlar öne sürülmüştür.¹¹ R₁+

No'lu lenf nodu disseksiyonu (sol gastrik arter etrafı) popüler bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Orta üçte birdeki 2 cm.den küçük lezyonlarda pilor koruyucu gastrektomi ve R₂ tipi lenf disseksiyonu önerilirken, bazı araştırmacılar erken mide kanserinde nervus vagus'un çöliak ve hepatic dallarını koruyan vagus koruyucu gastrektomi + R₁+7 No'lu lenf nodu disseksiyonunu kapsayan modifiye bir yöntemi de ileri sürmektedirler. Öte yandan erken mide kanserinde laparoskopik wedge-rezeksiyonunda alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği savunulmaktadır. Değişik evrelerde uygulanan lenfadenektomi tipleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bugün Japonya'da da tam görüş birliği olmayan ve prospektif çalışmalara gereksinim duyulan konu, hangi olgulara R₃ veya daha geniş lenfadenektomi yapılacağıdır.¹¹ Bu sorunun çözümü için Takahashi¹² intra-operatif aktif karbon partiküllerinin enjeksiyonu ve böylece daha etkin genişletilmiş lenfadenektomi yapılmasını önermiştir. Genellikle seroza invazyonu olan veya N₂ lenf nodu metastazı saptanan olgulara R₂ + 12 No'lu lenf nodu disseksiyonu (hepatoduodenal ligament etrafı) veya R₃ önerilmektedir.¹¹ Bu konuyla bağlantılı bir genelleme olarak R > N şeklindeki disseksiyonlar mutlak küratif nitelik taşıırken, R = N olacak biçimde gerçekleştirilen ameliyatların relatif bir kürabilite taşıdığı söylenebilir. Bazı araştırmacılar, geniş retrospektif serilerden yararlanılarak bir veri tabanı oluşturup her hastanın klinikopatolojik özelliklerini bu bilgisayar değerlendirmesi aracılığı ile yapıp hangi olgulara hangi tip R-rezeksiyonunun uygulanacağını pre-operatif belirlemeyi önermektedirler.¹³ Batı'da genişletilmiş lenfadenektomiyle ilgili yapılan prospektif çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir.¹⁴ Mide kanserinde genişletilmiş lenfadenektomi tartışmasının sonuçlanması, halen devam eden çalışmaların¹³ veya planlanacak prospektif randomize kontrollü klinik araştırmaların neticesinde gerçekleşebilecektir.

Lokal olarak ilerlemiş mide kanserlerinde son yıllarda Japonya'da genişletilmiş radikal rezeksiyonların yapılabileceği ileri sürülmektedir. Sol üst abdominal evisserasyon bu yöntemlerden biri olup, total gastrektomi, pankreatosplenektomi, transvers kolektomi ve gerekirse ek olarak sol hepatektomi, sol nefrektomi, sol sürrenal ek-

tomi, ve sol hemidiafragma rezeksiyonunu içerir. Özellikle posterior duvar tutulumu olan, orta üçte bir, uzak metastazı olmayan ve 8 cm.'i geçmeyen tümörlere bu yaklaşım önerilmektedir. Bu yöntemle Japonya'da son 8 yılda 160 olgunun ameliyat edildiği, komplikasyon oranının %50, mortalitenin %5 olduğu ifade edilmektedir.^{11,15} Bazı Japon araştırmacılar bu işleme Appleby işlemi olarak bilinen çöliak trunkusunda rezeksiyonunu eklemektedirler.¹¹ Yeni tanımlanan bir diğer yöntem ise modifiye Appleby ameliyatı olarak isimlendirilen, çöliak trunkus rezeksiyonundan sonra Arteria hepatica Propria ile çöliak aks arasına vasküler graft konulmasıyla gerçekleştirilen cerrahi girişimdir.¹⁶

TABLO 2: Evre ve uygulanan cerrahi yönteme göre 5 yıllık sağ kalım oranları*

Cerrahi Yöntem (Rezeksiyon Tipi)	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
R ₁	%88	%66	%38	% 5
R ₂	%92	%76	%46	%16
R ₃	%92	%76	%47	%18

* 61254 mide kanserli olgunun değerlendirilmesi

Sawai, K.: *Journal of Surgical Oncology* 1994, 224.

Endoskopik cerrahi yöntemler son yıllarda erken mide kanserinin tedavisinde giderek ön plana çıkmaktadır. Mukozal lezyonlarda lenf nodu metastazı oranının %3-5 oranında olması, 2cm.'den küçük lezyonlarda ise lenf nodu metastazına hemen hiç rastlanmaması endoskopik cerrahinin daha cesaretle ve yaygın kullanımına yol açmıştır. Protuberan tipte 2cm.'den küçük mukozal lezyonlar (Tip I ve Tip IIa) ile ülsersiz deprese 1 cm.'den küçük (Tip IIc) lezyonlar laserle tedavi edilebilir. Endoskopik işaretleme takiben Nd-Yag veya argon laserle uygulama gerçekleştirilebilir. Bu yöntemin sakıncası histopatolojik inceleme yapılamamasıdır. Öte yandan son yıllarda yeniden popülerize olan fotodinamik tedavi ise iyi demarke olmayan mukozal lezyonlarda hematoporfirin derivativesinin enjeksiyonundan 48 saat sonra uygun dalga boyunda lazer uygulaması ile lezyonun tahrip edilmesi esasına dayanır.^{11,17} Daha yeni geliştirilen endoskopik mukozal rezeksiyon tekniği ile 1cm.'den küçük lezyonlar total olarak çıkarılabilir, histopato-

lojik inceleme de mümkün olabilir. Bu yöntemde, endoskopik işaretlemeyi takiben submukozal serum fizyolojik enjeksiyonuyla mukozal kaldırılır ve yüksek frekanslı elektrik akımı geçen bir tel halka ile lezyon eksize edilir. Histopatolojik haritalama yapılabilir ve submukozal yayılım varsa R₂ rezeksiyon planlanabilir. Bu uygulamada, < 1cm., Tip I ve Tip IIa ile ülsersiz < 1cm., deprese Tip IIc lezyonlar için kullanılabilir. Yaşlı, yandaş hastalığı olan ve cerrahiye kabul etmeyen olgular da relatif endikasyon grubunda sayılabilir.¹⁷ EUS de hasta seçiminde kullanılacak yararlı bir yöntemdir. Erken mide kanserinde endoskopik mukozal rezeksiyon Japonya'da radikal tedavi niteliği taşıırken, batı'da konservatif bir yaklaşım amacıyla uygulanmaktadır. Bu yöntemle 5-yıllık yaşam oranının mukozal lezyonlarda %97.5 olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Endoskopik mukozal rezeksiyonda, rezidüel odak kalması durumunda lazer ablasyonu ile kombine edilebilir.^{18,19} Son sekiz yılda Japonya'da 6000 olgunun bu yöntemle tedavi edildiği bildirilmektedir.¹⁷

Cerrahinin bir çok disiplininde uygulamaya giren laparoskopik işlemler mide cerrahisi için de tartışılmaya başlanmıştır. Gastrik çıkış obstrüksiyonu olan bir dizi üst gastrointestinal malignitede laparoskopik sütür veya stapler uygulamasıyla gastroenterostomi yapılabilir.²⁰ Erken mide kanserinin wedge-rezeksiyonu veya non-epitelial tümörlerin mide duvarından eksizyonu da laparoskopik olarak gerçekleştirilebilir.²¹ Laparoskopik Billroth II tipi gastrektomi ise ilk defa 1992'de peptik ülser için gerçekleştirilmiştir. Daha az travmatik, ağrı problemleri azalıp, yara sorunları daha az ve erken taburcu olabilen bu olgularda anastomoz kaçağı da bildirilmemektedir. Yöntem kuşkusuz pahalıdır. Mide kanserinde henüz yayınlanmış bilgi olmamakla beraber palyatif amaçlı rezeksiyonların veya erken mide kanserinde R₁ tipi girişimlerin yapılabileceğini ileri sürenler vardır.²²

Radioimmun yöntemlerin eşliğinde cerrahi ise yeni geliştirilen diğer bir tedavi modalitesidir. İnspeksiyon veya palpasyonla belirlenemeyen tümör odaklarının intraoperatif tespiti için hastaya önce intravenöz olarak radioaktif maddeyle işaretli monoklonal antikolar enjekte edilir. An-

tikorların tümör antijenlerine yapışmasıyla oluşan radioaktivite birikimleri gama sayacının probunun dolaştırılmasıyla karın içinde tespit edilir. Gerekirse frozen-section ile de kanıtlanan odaklara küratif amaçlı eksizyonlar uygulanabilir. Mide kanserinde B 72.3 monoklonal antikoru kullanılarak primer ve rekürrent odakların %80 oranında belirlenebilmesi mümkün olabilmektedir. Rekürrensler için yapılan ikincil girişimlerde olguların üçte birinde ek tümör odaklarının intraoperatif tespit edildiği bildirilmektedir.²³ Bazı araştırmacılar ise ¹³¹I işaretli monoklonal antikoru submukozal enjekte edip, tümörün mide duvarındaki infiltrasyonunu ve lenf nodu tutulumunu %98'e varan doğrulukta belirleyip, cerrahi girişimin bu şekilde yapılmasını önermektedirler.²⁴ Yeni monoklonal antikor ve izotopların kullanma girmesiyle radioimmun yöntemlerin eşliğinde cerrahinin çok daha etkin olarak uygulanabileceğine inanılmaktadır.

İntraoperatif radioterapi çok yeni bir yöntem olmakla birlikte mide kanserindeki etkinliği özellikle eksternal radioterapinin kombine edildiği değişik protokollarla yeniden tartışılmaya başlanmıştır.²⁵ Evre II-IV olgularda 15-35 Gy uygulamalarla lokal rekürrensin azaldığı ancak sağkalımda önemli bir etkisi olmadığı ileri sürülmektedir.^{26,27,28} Özellikle Avrupa'da son yıllarda değişik evrelerdeki mide karsinomlarında cerrahi, radioterapi ve kemoterapinin kombinasyonlarını içeren prospektif randomize çalışmalar planlanmaktadır.²⁵

Mide kanserinde adjuvan tedavinin çok başarılı olmaması, lokal rekürrenslere azaltmak ve sağkalımı uzatmak amacıyla yeni multidisipliner arayışları gündeme getirmiştir. Neoadjuvan (pre-operatif) kemoterapinin de amacı, erken tümör regresyonu sağlayıp lokal kontrolü kolaylaştırmak, kemoterapiye postoperatif cevap verecek olguları belirlemek ve uzak mikrometastazların kontrolünü sağlamak biçiminde özetlenebilir.² Kemoterapi öncesi ve sonrası hastalar, bilgisayarlı tomografi, tümör markerleri, laparoskopi ve endoskopik ultrasonografi gibi yöntemlerle değerlendirilebilir. Bu konuda son yıllarda yapılan çeşitli prospektif çalışmalarda 5-Fluorourasil, etoposide, cisplatin, mitomycin gibi sitostatiklerin değişik kombinasyonları kullanı-

miş ve %25-70 arasında değişen cevap oranları elde edilmiştir.^{29,30,31,32,33,34} Lokal olarak ilerlemiş olan bu olguların çoğunluğunda kemoterapi sonrası rezektabilite %80'lere ulaşmaktadır. Kemoterapi ile tümörün histopatolojik olarak tamamen kaybolduğunu %15'e kadar bildiren araştırmacılar mevcuttur.²⁹ Çalışmaların çoğunda median yaşam süresi 15-20 ay oranında bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar postoperatif intraperitoneal kemoterapiyle devam edilmesini önermektedirler.³¹ Neoadjuvan kemoterapiyi erken evre için önerenlerin yanısıra³⁵, immunoterapi ile kombine edilmesini önerenler mevcuttur.³⁶ Sonuç olarak neoadjuvan kemoterapi lokal olarak ilerlemiş mide kanserinde ümit verici bir gelişme olarak görülmektedir. Konunun aydınlatılması için prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Rejyonel kemoterapi bugün değişik sistem tümörlerinde kullanılan etkin bir yöntemdir. Mide kanserinde de değişik endikasyonlar için uygulanan bir tedavi modalitesidir. Bunlar arasında, neoadjuvan amaçla kullanım³⁷ lokorejyonel rekürrenslerin kontrolü³⁸, devamlı palyasyonu sağlamak amacıyla ve hepatik metastazlara yönelik uygulamalar^{39,40} sayılabilir. Kateter perkütan anjiyografik yöntemle veya cerrahi olarak çöliak trunkusa yerleştirilebilir. Kateterden verilen boya maddesinin endoskopik olarak tümörü boyadığının gösterilmesi ile kateter yeri daha sağlıklı olarak belirlenebilir. 5-Fluourasil, doxorubicin, mitomycin-C, cisplatin, etoposide kullanılan ilaçlar arasında sayılabilir. Özellikle neoadjuvan kullanımında cevap oranının %80'lere ulaştığı ve sağkalım süresinin median 35 aya ulaştığı lokal olarak ilerlemiş olgular için bildirilmektedir.⁴¹ Rejyonel lenf nodlarında daha yüksek oranda tutulum gösteren cisplatinin lokal rekürrenslerin azalmasında daha etkin olduğu bildirilmektedir.⁴² Bölgesel kemoterapinin de yararı ancak prospektif randomize çalışmalarla belirlenebilecektir.

Peritoneal metastaz ve rekürrenslerin mide kanserinde sık görülmesi intraperitoneal kemoterapi kullanımını gündeme getirmiştir. Bu yöntem kÜRatif veya non-kÜRatif rezeksiyonlardan sonra bir dizi prospektif çalışmayla değerlendirilmiştir. Özellikle cisplatin ve etoposide gibi ajanların

karın kapatılmadan tek dozda veya bir kateter aracıyla mükerrer uygulanmasını öneren araştırmacılar mevcuttur.^{43,44} Lokal rekürrenslerin azaldığı, sağkalımın uzayabileceği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar sistemik kemoterapiyle birlikte immunoterapötik olarak intraperitoneal OK-432 gibi ajanların kÜRatif rezeksiyon sonrası sağkalımı uzatabileceği⁴⁵, ancak non-kÜRatif rezeksiyonlarda bunun çok yararlı olmayacağını savunmaktadırlar.⁴⁶ Öte yandan malign hücrelerin periton yüzeyindeki lenfatik aralıklar, omentum spotlar ve stomata tarafından öncelikle tutulduğu gözleminde yola çıkarak mitomycin-C yükü aktif karbon partiküllerinin intraperitoneal kullanımını gündeme gelmiştir. Bu odaklarca tutulan aktif karbonun sistemik dolaşıma diğer solüsyonlara oranla daha uzun sürede geçtiği, dolayısıyla kÜRatif ve non-kÜRatif rezeksiyonlardan sonra rekürrensleri azalttığı gösterilmiştir.⁴⁷ Hipertermik peritoneal perfüzyon ise kemoterapötikleri gastrektomi sonrası 44-45°C ısıtılmış olarak bir perfüzyon pompası aracılığı ile 50-60 dakika süreyle ve 200ml/dk olacak şekilde periton boşluğundan geçirilmesidir. Bu yöntemle peritoneal rekürrenslerin azaldığı ancak sağkalım etkisinin kuşkululu olduğu ifade edilmektedir.^{48,49,50} Perfüzyonla birlikte bir hipoksik hücre sensitizörü olan misonidazole kullanımının tümör büyümesini geciktirmede daha etkin bir uygulama olacağı bildirilmektedir.⁵¹

İntraperitoneal fotodinamik tedavi ise, non-kÜRatif bir rezeksiyondan sonra gastrointestinal karsinomatoziste peritoneal implantlara yönelik olarak kullanılır. Hematoporfirin derivativesinin intravenöz enjeksiyonundan sonra, rezeksiyonu takiben argon lazerle bu odaklar tahrip edilebilir.⁵²

Sonuç olarak, mide kanserine karşı yürütülen savaşta tanı ve multidisipliner tedavi alanındaki yenilikler hastalığın kontrolünde önemli gelişmeler sağlamış ve geleceğe daha iyimser bakılmasına yol açmıştır.

KAYNAKLAR

1. Inabdar NV, Levin B: The epidemiology and causes of gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 333-345.
2. Alexander HR, Kelsen DP, Tepper JE: Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: J.B.

- Lippincott, 1993; 818-848.
3. Nava H, Arredondo MA: Diagnosis of gastric cancer. Endoscopy, imaging, and tumor markers. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 371-391.
 4. Smith JV, Brennan MF, Botet JF, Gerdes H, Lighdale CJ: Preoperative endoscopic ultrasound can predict the risk of recurrence after operation for gastric carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1993; 2380-2385.
 5. Maruta S, Tsukamoto Y, Niwa Y, Goto H, Hase S, Yoshikame H: Endoscopic ultrasonography for assessing the horizontal extent of invasive gastric carcinoma. *American Journal of Gastroenterology*, 1993; 555-559.
 6. Shriver CD, Karpeh M, Brennan MF: Extended lymph node dissection in gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 1993; 393-411.
 7. Douglass HD: R₂ Dissection in the treatment of gastric malignancy. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993p 413-431.
 8. Smith JV, Brennan MI: Surgical treatment of gastric cancer. Proximal, Mid and Distal Stomach. *Surgical Clinics of North America*, 1992; 381-399.
 9. Behms KE, Dalton RR, van Heerden JA, Sarr MG: Extended lymph node dissection for Gastric Cancer. Is it of value? *Surgical Clinics of North America*, 1992; 433-443.
 10. Wavebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R: Cancer of the Stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of Surgery*, 1993; 583-592.
 11. Sawai K, Takahashi T, Suzuki H: New trends in surgery for gastric cancer in Japan. *Journal of Surgical Oncology*, 1994; 221-226.
 12. Takahashi T, Sawai K, Hagiwara A: Type oriented therapy for gastric cancer effective for lymph node metastasis: Management of lymph node metastasis using activated carbon particles adsorbing an anticancer agent. *Seminars in Surgical Oncology*, 1991; 378-383.
 13. Bonnenkamp JJ, Bunt MA, vadeVelde CJH, Sasako M, Boon C: Radical lymphadenectomy for gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 443-457.
 14. Dent DM, Madden MV, Price S: Controlled trials and R₁/R₂ controversy in the management of gastric carcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 433-441.
 15. Nakajima T, Ota K, Ishiara S, Yamada H, Nishi M: Extended radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 467-481.
 16. Qi D: A new technique for the resection of gastric cancer: Modified Appleby procedure with reconstruction of hepatic artery. *World Journal of Surgery*, 1992; 947-951.
 17. Hiki Y, Shimao H, Mieno H, Sakakibara Y: Minimally invasive surgery; Endoscopic treatment of gastric cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 484-492.
 18. Yasuda K, Mizoma Y, Nakajima M, Kawai K: Endoscopic laser treatment for early gastric cancer. *Endoscopy*, 1993; 451-454.
 19. Quinton A, Lamouliatte H: Laser applications in Gastrointestinal cancer In: Ahlgren J, Macdonald I, eds. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia. JB Lippincott, 1992; 593-605.
 20. Nathanson LK: Laparoscopic cholecystojejunostomy and gastroenterostomy for malignant disease. *Surgical Oncology*, 1993; Suppl 1, 19-24.
 21. Llorente J: Laparoscopic gastric resection for gastric leiomyoma. *Surgical Oncology*, 1993, 2:Suppl, 13-18.
 22. Goh P, Kum C: Laparoscopic Billroth II gastrectomy. A review. *Surgical Oncology*, 1993, 2:Suppl, 13-18.
 23. Martin EW, Mojzisek CM, Hinkle GH, Sampsel J, Siddigi MA, Tuttle S, Bell JG, Schlom J: Radioimmunoguided surgery using monoclonal antibody. *The American Journal of Surgery*, 1988; 386-391.
 24. Xu G, Zhang M, Liu B, Li Z, Lin B, Xu X, Jin M, Li J, Wu J, Dong Z: Radioimmunoguided surgery in gastric cancer using 131-1 labeled monoclonal antibody 3H11. *Seminars in Surgical Oncology*, 1994; 88-94.
 25. Dubois JB: Intraoperative radiation therapy in the treatment of gastrointestinal cancer In: Ahlgren J, Macdonald I, eds. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia. JB Lippincott, 1992; 614.
 26. Sindelar WF, Kinsella DJ, Tepper JE, Delaney TF, Maher MM, Smith R, Rosenberg SA, Glatstein E: Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *The American Journal of Surgery*, 1993; 178-187.
 27. Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I, Abuchaibe O, Escude I, Martinez R, Tangco E, Hernandez J, Pardo F: Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: Updated report of phase II trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1992; 729-736.
 28. Gilly FN, Gerard PJ, Braillon G, Romestaing P, Sentenac I, Rocher F, Brachet A, Vignal J: Intraoperative radiotherapy in gastric adenocarcinomas. A propos of 45 cases. *Ann. Chir.* 1993; 234-239.
 29. Wilkie H, Preusser P, Fink U, Grunzer U, Meyer HJ, Siewart JR, Lenaz L, Knipp H, Schmoll HJ: Pre-operative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: A phase II study with etoposide, doxorubicine and cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, 1989; 1318-1326.
 30. Yonemura Y, Sawra T, Kinoshita K, Matsuki N, Fushida S, Tanaka S, Ohoyama S, Takashima T, Kimura H, Kamata T: Neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced gastric cancer. *World J. Surg.*, 1993; 256-262.
 31. Leichman L, Silberman H, Szears CB, Muggia FM, Kiyabu M, Robin R, Laine L, Stain S, Donovan A: Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California Pilot Program. *Journal of Clinical Oncology*, 1992; 1933-1942.
 32. Ajani J, Ota D, Jessup M, Arnes F, McBride A, Levin B, Roh M, Hohn D: Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer*, 1991; 1501-1506.
 33. Ajani J, Mayer R, Ota D, Steele D, Stablein M: Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 1993; 1839-1844.
 34. Rougier Ph, Mahjoubi M, Lasser Ph, Oliviera J, Elias D, Bogner C, Droz JP: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. A phase II trial with combined continuous intravenous 5-Flourouracil and Bolus cisplatin. *Eur. J. Cancer*, 1994; 1269-1274.
 35. Kumagai K, Yasui A, Nishida Y, Masuo K: The significance of preoperative chemotherapy for early gastric carcinoma. *Surg. Today*, 1993; 875-879.
 36. Ota D, Ajani J, Mansfield P: Preoperative chemotherapy for gastric carcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1993; 493-497.
 37. Stephens FD: The role of regional chemotherapy in gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1994; 187-188.
 38. Kosaka T, Takano Y, Nakano Y, Akiyama T, Tomita I, Saito H, Nakagawa T: Intraarterial infusion chemotherapy for recurrent and unresectable gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1993; 1665-1668.
 39. Maeta M, Kaibara N, Nakashima K, Okamoto A, Sugiyama A: A case matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional

- hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumors. *Int. J. Hyperthermia*, 1994; 51-58.
40. Yonemura Y, Matuki N, Sakuma H, Katayama K, Sawwa T, Fujimura T, Tanaka M: Effect of intrahepatoarterial infusion of MMC and CDDP for gastric cancer patients with liver metastasis. *Surgery Today*, 1992; 253-259.
41. Benthin F, Muller H, Aigner KR: Celiac axis infusion. Induction chemotherapy prior to surgery for gastric cancer. *Regional Cancer Treatment*, 1993; Suppl:6.
42. Takeuchi K, Tanigushi H, Miyata K, Oguru A, Sawai K, Takahashi T: Recurrence and survival rate of advanced gastric cancer after preoperative cisplatin. Intraarterial injection therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1992; 1686-1689.
43. Tsujitani S, Watanabe A, Abe Y, Sugimachi K, Kaubara N: Intraperitoneal administration of cisplatin and etoposide during surgery for patients with gastric cancer. *Anticancer Res.*, 1993; 2497-2499.
44. Tsujitani S, Okuyama T, Watanabe A, Abe Y, Sugimachi K: Intraperitoneal cisplatin during surgery for cancer and peritoneal seeding. *Anticancer Res.*, 1993; 1831-1834.
45. Maehara Y, Okuyama T, Kakeji Y, Baba H, Sugimachi K: Postoperative immunotherapy including streptococcal lysate OK-432 is effective for patients with gastric cancer and serosal invasion. *Am. J. Surg.*, 1994; 36-46.
46. Sugimachi K, Maehara Y, Akazawa K, Kondo Y, Kunii Y, Takahashi Y, Kito T: Postoperative chemotherapy including intraperitoneal and intradermal administration of streptococcal preparation OK-432 for patients with gastric cancer and peritoneal dissemination: A prospective randomized study. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 1994; 366-370.
47. Takahashi T, Akeo H, Shimotsuma M: Intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C bound to activated carbon particles for patients with advanced gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1994; 183-184.
48. Hamazoe R, Maeta K, Kaibara N: Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 1994; 2048-2052.
49. Fujimoto S, Takahashi K, Kobayashi K, Ohkubo H: Antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery on advanced gastric cancer. *Regional Cancer Treatment*, 1993; Suppl:23.
50. Loggie BW, Sterchi JM, Lentz RS, Charles D, Sundberg D: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated intraperitoneal cancers. *Regional Cancer Treatment*, 1993; Suppl:37.
51. Kobayashi K, Fujimoto S, Takahashi M, Kobubu M, Konno C, Nakajima N: The experimental and clinical study of hyperthermia with thermosensitizer for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Gann To Kagaku Ryoho*, 1992; 1651-1654.
52. Delaney TF, Sindelar WF, Tochner Z, Smith PD, Firiuf WF, Thomas G, Cole JW, Steiner GSM, Glatstein Z: Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Int. J. radiation Oncology Biol. Phys.*, 1993; 445-457.