

Genel Cerrahide Güncel Konular

Editör
Serdar Karakaş



LIVRE DE LYON

2023

Genel Cerrahide Güncel Konular

**Editör
Serdar Karakaş**



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Genel Cerrahide Güncel Konular

Editör
Serdar Karakaş



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Genel Cerrahide Güncel Konular

Editors • Asst. Prof. Dr. Serdar Karakaş • Orcid: 0000-0001-8314-7806

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • March 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-541-0

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Değerli okurlar;

Genel cerrahi pratiği, tıp bilimleri içerisinde en zorlu ve en yoğun uygulamaları içeren dal olup, sayısız araştırma ve derlemeler içermektedir. Gerek uygulama gerekse teorik olarak güncel bilgilerin sunulduğu bu kitap 6 bölümden oluşmaktadır. Her bölümde, yazarlar kendi konularındaki teorik bilgilerini ayrıntılı bir literatür bilgisi ve kendi tecrübelerini harmanlayarak sunmuşlardır. Özellikle tıp öğrencilerinin ve Genel Cerrahi asistanlarının faydalanabileceği bir dille hazırlanan bu kitap, Genel Cerrahi’de ilgi çeken ve sık görülen hastalıklar grubundan bilgiler sunmaktadır. Bu kitapta emeği geçen yazarlar, koordinatörler ve yayınevine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Öğr. Üyesi Serdar KARAKAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ		I
BÖLÜM I.	PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ	1
	<i>Serdar KARAKAŞ</i>	
BÖLÜM II.	LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ	13
	<i>Gizem FIRTINA & Özkan SUBAŞI</i>	
BÖLÜM III.	PANKREAS MALİGNİTELERİNDE ENDOSKOPİK TANI YÖNTEMLERİ	35
	<i>Arslan Hasan KOCAMAZ</i>	
BÖLÜM IV.	HEPATOSELÜLER KANSER'DE CERRAHİ TEDAVİ	41
	<i>Serdar KARAKAŞ</i>	
BÖLÜM V.	MEMENİN PAGET HASTALIĞI	53
	<i>Murat KAYA</i>	
BÖLÜM VI.	MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE İNTAPERİTONEAL SICAK KEMOTERAPİ	65
	<i>Murat GÜNER</i>	

BÖLÜM I

PEDİATRİK KARACİĞER NAKLI

Pediatric Liver Transplantation

Serdar KARAKAŞ

(Dr. Öğr. Üyesi), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D

E-mail: drserdarkarakas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8314-7806

Giriş

Pediatric yaş grupları (0-18) için yapılan karaciğer nakli, tüm karaciğer nakilleri içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ortalama 500-600 civarında pediatrik karaciğer nakli yapılmaktadır. (1) ABD'de daha çok kadavradan karaciğer nakilleri yapılırken, ülkemizde daha çok hastanın ebeveynlerinden canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) yapılmaktadır. Cerrahi teknik ve immüsupresyon alanındaki ilerlemeler ile pediatrik karaciğer nakilleri sonrası sağ kalım oranları artmıştır. Ancak etyolojik açıdan pediatrik karaciğer nakilleri yetişkinlere oranla farklılık göstermektedir.

1. Çocuklarda Karaciğer Yetmezliği Nedenleri

Çocuklarda karaciğer yetmezliklerinin en sık sebepleri kronik kolestatik hastalıklar, akut fulminan karaciğer yetmezlikleri, genetik metabolik hastalıklar, kriptojenik karaciğer yetmezlikleri, idiyopatik portal hipertansiyon ve karaciğer tümörleridir. Bunun dışında Budd-Chiari gibi Hematolojik kökeni olan karaciğer yetmezlikleri ayrıca ele alınabilir.

1.1 Kronik Kolestatik Hastalıklar

1.1.1 Bilier Atrezi

Bilier atrezi, hem pediatrik kronik kolestatik karaciğer yetmezliğinin hem de pediatrik karaciğer nakillerinin en sık sebebinin oluşturmaktadır. (2) Hastalık

safranın yollarının ilerleyici konjenital fibrosizi ile yenidoğan döneminden itibaren başlar. Genellikle doğumdan itibaren ilk iki ay içerisinde geçmeyen ve ilerleyen sarılık neticesinde tanı konulur. (3) Ön tanı genellikle Ultrason görüntülemelerinde safranın yokluğu, kesin tanı ise ameliyatta çekilen kolanjiografi ve biyopsi ile konur. Hastalara ilk iki ayda Kasai portoenterostomisi ameliyatı yapılır. Hastalığın bilinen kesin tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Karaciğer naklinde başarı, erken tanı ve erken portoenterostomi yapılması, çocuğun kilosunun mümkün olan en yüksek düzeyde olması (> 5 kg), preoperatif yoğun bakım gerektiren bir durumun olmaması ile alakalıdır. Ayrıca ameliyat esnasında düşük kan transfüzyonuna gereksinim duyulması ve ameliyat sonrasında hepatik arter trombusünün gelişmemesi de karaciğer nakli sonuçlarına olumlu etki eder.

1.1.2 Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIC)

PFIC, safranın asitlerinin hepatositlerden salınımının defektif olmasıyla karakterize otozomal resesif geçişli hastalıklar grubudur. Bu hastalık grubu genellikle yenidoğan veya erken çocukluk çağına sarılık, kaşıntı ve büyüme geriliği ile kendini gösterir. Dört tipi olmakla birlikte, klinikte daha çok PFIC-1 ve PFIC-2 tipleri ağırlıklı olarak görülmektedir.

1.1.2.1 PFIC-1

PFIC Tip1, P tipi ATP ase genindeki (FIC) defektinden kaynaklanır. (4) Hastalık otozomal resesif geçişlidir. Yenidoğan ve erken çocukluk çağı döneminde şiddetli hiperbilirubinemi, kaşıntı ve büyüme gelişme geriliği mevcuttur. Diğer tiplerden farklı olarak, karaciğer nakli sonrası karaciğerde yağlanma ve diare gibi semptomlar devam edebilmektedir. Bunun nedeni, FIC gen defektinin, karaciğerin yanı sıra barsaklar gibi vücudun diğer organlarında da bulunabilmesidir. Klinik olarak şiddetli sarılık ve safranın atılım bozukluğu olduğu halde, kan gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) düzeyleri normal seviyelerdedir. Tedavi yöntemi olarak öncelikle Ursodeoksikolik asit ve Rifampisin gibi medikal tedaviler, yanıt alınamaması durumunda bilier diversiyon ameliyatı ve karaciğer nakli önerilmektedir.

1.1.2.2 PFIC-2

PFIC Tip 2, safranın tuzu atım pompası (BSEP) nı kodlayan SPGP genindeki defektten kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. (5) Bu hastalar da erken çocukluk çağı döneminde şiddetli kolestaz ve karaciğer yetmezliği tablosu ile başvururlar. Bu hastalarda da laboratuvar olarak yüksek bilirubin düzeylerine

rağmen kan GGT düzeyleri normal saptanmaktadır. PFIC-2 de diğer tiplerden farklı olarak karaciğer nakli sonrası hastalık nüks edebilir.

1.1.2.3 PFIC-3

PFIC Tip 3, ABCB4 genindeki mutasyonlar sonucu MDR3 (Multidrug Resistance Protein 3) proteini sentezinin bozulmasıyla meydana gelmektedir. Bu hastalarda hücre zarındaki fosfatidilinositol translokasyonu bozuk olduğundan, safra asiti transportu bozulmuştur. (6) PFIC Tip 3, PFIC Tip 1 ve 2 ye nazaran daha iyi seyirli olmakla beraber önemli oranda kronik karaciğer yetmezliği ile gidebilmektedir. Bu hastalarda diğer iki tipten farklı olarak yüksek GGT düzeyleri mevcuttur.

1.1.2.4 PFIC-4

PFIC Tip 4 te TJP2 geninde mutasyon mevcuttur. Bu tipte de tıpkı PFIC 1 ve 3 te olduğu gibi hiperbilirubinemi ile birlikte GGT seviyeleri normaldir.

1.1.3 Alagille Sendromu

Alagille sendromu, interlobuler safra duktuslarının kaybı ile giden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. (7) Hastalık kronik kolestaz, daha çok pulmoner vasküler stenoz un eşlik ettiği kardiyak anomaliler, kelebek vertebra, gözde posterior embriyotokson ve dismorfik fasial defektlerle karakterizedir. Alagille sendromlu hastalarda genellikle büyüme ve gelişme geriliği de mevcuttur. Medikal tedavilerden fayda görmeyen hastalarda öncelikle bilier diversiyon, daha sonra karaciğer nakli düşünülmelidir.

1.1.4 Primer Sklerozan Kolanjit

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK), safra yollarının ilerleyici inflamasyonu, fibrozisi ve striktürü ile giden otoimmün kökenli bir hastalık grubudur. Tanı kolanjiografi yardımı ile konulur. Bu hastaların tedavisinde öncelikli olarak steroid tedavisi, ardından küratif tedavi olarak karaciğer nakli önerilmektedir. (8)

1.2 Akut Fulminan Karaciğer Yetmezliği

Pediyatrik akut karaciğer yetmezliği, kompleks, hızlı ilerleyen ve bilinen bir karaciğer yetmezliği olmayan çocuklarda, tetikleyici bir mekanizma ile ortaya çıkan karaciğer yetmezliği tablosudur. Akut karaciğer yetmezliği tanısı için;

- Karaciğer hastalığı tanısı konulduktan 8 hafta içerisinde karaciğer yetmezliği bulgularının gelişmesi,

- Plazma AST ve ALT değerlerinin > 100 IU/L olması, Total Bilirubin düzeyinin > 5 mg/dl olması ve/veya GGT düzeyinin > 100 IU/L olması,
- Ensefalopati ile birlikte, protrombin zamanının (PT) > 15 sn veya international normalized ratio (INR) düzeyinin > 1.5 olması veya
- Ensefalopati olsun veya olmasın, PT > 20 sn veya INR > 2.0 sn olması gerekmektedir (9).

Fulminan karaciğer yetmezliğinin etyolojisinde genellikle spesifik bir faktör bulunmamakla birlikte bilinen en sık etkenler, parasetamol ve mantar toksisitesidir. Hastaların bir kısmı karaciğer nakline gerek kalmadan destekleyici tedavilerle yetmezlik tablosunu aşabilmektedir. Parasetamol toksisitelerinde karaciğer nakline daha seyrek gerek duyulurken, idiyomatik yetmezliklerde daha sık karaciğer nakli gerekmektedir. Etiyolojisi aydınlatılmış hastaların prognozu daha iyi seyretmektedir. Günümüzde idiyomatik vakaların oranı % 30 seviyelerine gerilemiştir (10). Fulminan karaciğer yetmezliğinin prognozu King's College kriterleri ile belirlenmektedir ve bu kriterler karaciğer nakli endikasyonu koydurur (Tablo -1). Yaşın küçük olması ve ensefalopati bulgularının başlaması kötü prognostik göstergelerdir ve acil nakil endikasyonu vardır. (11)

Tablo -1: King's College Kriterleri
Asetaminofen İlişkili Fulminan Yetmezlik
Arter pH sı < 7.3
Veya
PT > 100 sn, INR > 6.5
Serum kreatinin > 3.4 mg/dl
Grade III-IV ensefalopati
Asetaminofen Dışı Fulminan Yetmezlik
PT > 100 sn, INR > 6.5 (Ensefalopati olsun veya olmasın)
Veya Ensefalopati olsun veya olmasın, aşağıdakilerden 3 tanesinin olması
Yaş < 10 veya > 40
Ensefalopati gelişene dek geçen sarıllıklı sürenin > 7 gün olması
Serum bilirubin > 17.5 mg/dl
INR > 3.5
Etiyolojinin non-A, non-B hepatiti veya ilaç reaksiyonu olması

1.3 Genetik ve Metabolik Hastalıklar

Genetik metabolik karaciğer hastalıkları, akraba evliliğinin daha çok olduğu ülkelerde sık rastlanmaktadır. Çoğu otozomal resesif geçişlidir. Çocuklarda kronik karaciğer yetmezlikleri açısından karaciğer nakli endikasyonları içerisinde bilier atrezi den sonra yer almaktadırlar. En sık üre siklus defektleri, α -1 anti-tripsin eksikliği, Kistik fibrozis, Wilson hastalığı, Glikojen depo hastalıkları, Tirozinemi gibi hastalıklar görülmektedir. Ülkemizde yoğun karaciğer nakli yapılan merkezlerin verilerine göre metabolik hastalıklar sırasıyla; i) Wilson Hastalığı, ii) Tirozinemi ve iii) Glikojen Depo Hastalığı'dır.

1.3.1 Wilson Hastalığı

Karaciğerde bakır metabolizması bozukluğu ile giden ve vücutta başta beyin ve kornea olmak üzere, karaciğerde bakır atılımının bozulması sonucu bakır birikimi ile giden otozomal resesif genetik metabolik bir hastalıktır. Hastaların küçük bir kısmında akut karaciğer yetmezliği gelişir (% 5). Hastalık hepatik, nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla ilerler. (12) Hastaların çoğu 5 - 35 yaş arasında tanı almakla birlikte, aile öyküsü olanlarda tarama yöntemleriyle semptomlar ortaya çıkmadan da tanı konulabilmektedir. (13) Tanıda kan seruloplazmin seviyelerinin düşük olması, gözde Keiser-Fleischer halkasının belirmesi ve idrarda bakır atılımının yüksek olması önemlidir. Hastalığın kesin tedavi yöntemi karaciğer naklidir.

1.3.2 α -1 Anti-Tripsin Eksikliği

α -1 Anti-Tripsin Eksikliği, akciğer ve karaciğeri etkileyen, proteolitik bir enzim olan elastazın proteaz inhibitörü olarak görev yapamaması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. (14) Akciğerde ortaya çıkan patoloji, nötrofil elastaz ın akciğer dokusundaki elastaz ı sindirmesi sonucu ortaya çıkan amfizem şeklindedir. Karaciğerdeki patoloji daha farklı gelişmektedir ve hepatositlerden sekrete edilemeyen varyant Alfa-1 antitripsin in yol açtığı toksisite sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın tek etkin tedavi yöntemi karaciğer naklidir.

1.3.3 Glikojen Depo Hastalıkları (Tip 1a, 1b, 3 ve 4)

Glikojen depo hastalıklarında temel sorun, hepatositlerde glikojen yıkımında bozukluk olması sonucu medikal tedavi ile kontrol edilemeyen hipoglisemi ve siroz gelişmesidir. Böyle bir durumda karaciğer nakli gerekmektedir. Tip 1b de karaciğer yetmezliğine böbrek yetmezliği de eşlik edebilir. Böyle bir durumda kombine karaciğer ve böbrek nakli yapılması gereklidir.

1.4 Tümörler

Çocuklarda karaciğer nakli veya rezeksiyon gerektiren en sık karaciğer tümörü hepatoblastomdur. Genellikle erken çocukluk çağında tanı konulur ve geç dönemde yakalanırsa akciğer ve kemik metastazları gelişmiş olabilir. Hastalara erken tanı konması karaciğer nakli şansını artırır. Hastaların hemen hepsine neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi gerekmektedir. Bu tümörler, yetişkindeki hepatosellüler kanserlere göre daha hızlı bir seyir gösterirler.

2. Karaciğer Yetmezliği ile Gelen Hastanın Karaciğer Nakline Hazırlanması

Hastanın karaciğer nakline hazırlığında akut veya kronik karaciğer yetmezliğinde olup olmaması önemlidir. Hasta akut karaciğer yetmezliğinde ise, ensefalopatisinin olup olmaması, idrar çıkımı, enfeksiyon parametreleri ve kan amonyak ve bilirubin düzeyleri kritik önem arz etmektedir. Hastada amonyak yüksekliği varsa plazmaferezle kan amonyak ve bilirubin seviyeleri düşürülür. Yine bu tip hastalarda laktulozlu lavman tedavisi barsaktan kaynaklanan amonyak ve laktat yüksekliğini azaltmak için kullanılır.(15) Karaciğer destekleyici tedavi olarak N-asetil sistein infüzyonu verilebilir. Azot metabolizması bozulduğu için proteinden kısıtlı diyet verilmesi, hipogliseminin önüne geçebilmek için sıkı kan şekeri takibi gerekmektedir. Barsaklardaki amonyak metabolizmasının bozulmasına bağlı flora değişikliği oluşması nedeniyle Neomisin, Metronidazol ve Vankomisin gibi anaerobik etkinliği olan tedaviler verilebilir. (16) Yine safra asiti atılım bozukluklarında, barsaklardan safra asiti emilimini artıran Ursodeoksikolik asit içeren tedaviler verilebilmektedir.

Hastaların preoperatif kardiyak, enfeksiyöz, solunum ve renal kapasiteleri belirlenmelidir. Tüm hastalara preoperatif EKO ve hepatopulmoner sendrom öyküsü olan hastalara SFT yapılmalıdır. Tüm hastaların preoperatif kan kültürü ve viral parametreleri (CMV, EBV, HSV, Hepatit b vs.) değerlendirilmiş olmalıdır. Enfeksiyon parametreleri yüksek olan veya kültürlerinde üreme olan hastada karaciğer nakli kontrendikedir. Preoperatif bakılması gereken en önemli parametrelerden birisi de alıcının Portal Veni dir. Portal Ven trombüsü gelişmiş olan bir hastada karaciğer nakli kontrendikedir. Hastanın ameliyata hazırlık aşamasındaki en önemli faktörlerden birisi de donörünün anatomik vasküler yapısıdır. Vasküler yapısı yetersiz olan donör olması durumunda hastanın karaciğer nakli şansı ortadan kalkar.

3. Karaciğer Nakli Prosedürü

Ülkemizde kadavra bağıışı yetersiz olduğundan, çocuk hastalara daha çok anne-baba dan olmak üzere CVKN yapılmaktadır. Anne ve babadan alınan karaciğerin bir kısmı, çocuğa nakledilmektedir. Bu kısım, çocuğun boy ve kilosuna uyumlu olmalıdır. Küçük çocuklara, küçük ebatlı segment 2-3 veya küçültülmüş segment 2-3 gibi karaciğer parçaları takılırken, büyük çocuklara sağ veya sol lob gibi karaciğerin yaklaşık yarısını içeren büyük bir parça takılabilmektedir. Alıcının (Recipient) karaciğer nakli rezeksiyon ve implantasyon aşamalarından oluşmaktadır.

3.1 Rezeksiyon

Rezeksiyon aşaması insizyon ile başlar. Genellikle J şeklinde veya uzatılmış J şeklinde karın insizyonu yapılarak karaciğer ortaya konulur (Resim-1). Karaciğer bağları serbestlenir. Kronik karaciğer hastalarında genellikle sirotik bir karaciğer görünümü mevcuttur (Resim - 2). Falciform ligaman serbestlenir ve karaciğerin diafragma ile olan bağlantıları ayrılır. Daha sonra Vena Kava ortaya konulur ve karaciğerden Vena Kava'ya dökülen Hepatik Venler tek tek bağlanarak ayrılır. Daha sonra sağ hepatic ven dönülerek kesilmeden önce Hepatoduodenal Liagaman ın serbestlenmesi için hiler bölgeye geçilir.



Resim-1: İnsizyon Hattı (İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü, Fotoğraf Arşivi)



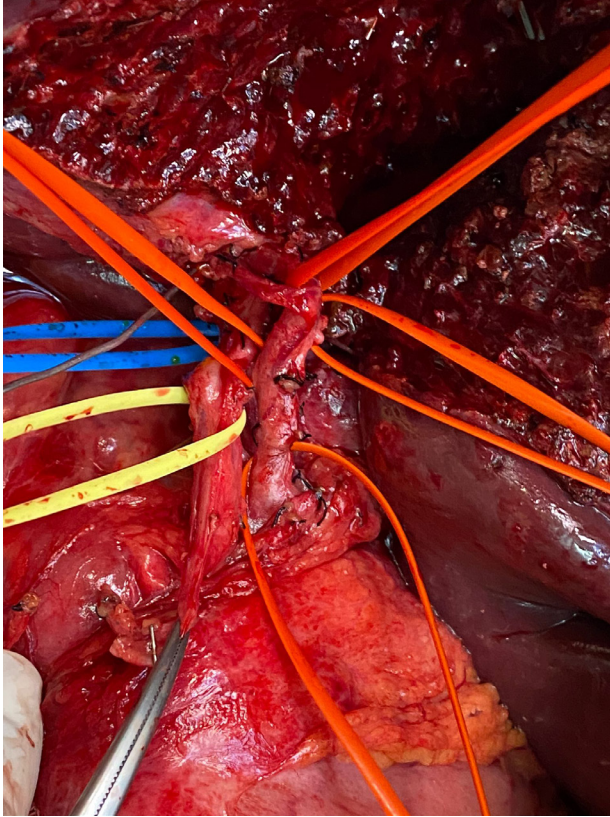
Resim-2: Sirotik karaciğer görüntüsü (İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü, Fotoğraf Arşivi)

Hiler bölgedeki ana yapılar Vena Porta, Hepatik Arterler (Sağ, Sol) ve Koledok tan oluşmaktadır. Hilus diseksiyonu safra kesesi etrafından başlar ve Sistik kanal ortaya konulur. Daha sonra mevcut üç ana yapı tek tek ortaya konulur. Karaciğer rezeksiyona hazır hale geldiğinde donör karaciğeri de hazırlanıp ortama getirilmişse, her üç yapı da klemplenip kesilir ve daha sonra major karaciğer venleri de klemplenip kesilerek sirotik karaciğer çıkarılır hepatektomi tamamlanır.

3.2 İmplantasyon

Greft karaciğeri dışarıda uzun süre bekletilmez ancak donörden çıktıktan sonra, back-table aşamasında vasküler yapılar modifiye edilirken buzlu sapnçlar içerisinde, öncesinde sıvılar ile perfüze edilerek bekletilir. Greft karaciğeri genellikle sol lob veya segment 2-3 karaciğeridir ve ortotopik olarak karın içerisine yerleştirilir. Öncelikle greft hepatik veni ile recipient hepatik veni arasına anastomoz yapılır. Bu esnada Vena Cava ve Portal Ven klemplidir. Daha sonra Portal Ven anastomozuna geçilir. Eğer recipient Portal Veni hipoplazik ise anastomoz hattına ven grefti konulabilir. Portal venler uç uca gelecek şekilde devamlı suturlerle anastomoz yapılır. Portanın dar olduğu

durumlarda suturizasyon tek tek de yapılabilir. Portal Ven anastomozu bittikten sonra hem Vena Kava'daki hem de Portal Ven deki klempler açılır ve karaciğer kanlandırılır. Daha sonra arter anastomozuna geçilir. Greft arteri kadavra arterine göre genellikle daha kısa ve dar kalır. Bu yüzden CVKN deki arter anastomozu daha zor ve komplikedir. Arter anastomozu 8 loop büyütme altında 8-0 suturlerle tek tek olacak şekilde yapılır. Anastomoz için recipient in sağ, sol veya common hepatic arteri kullanılabilir. Common hepatic artere yapılan anastomozların başarı şansı yüksek basınçlı akım nedeniyle daha fazladır. Arter anastomozundan sonra safra anastomozuna geçilir. Eğer recipientin Bilier Atrezi ve Caroli gibi safra yolu yokluğu ile giden bir hastalığı varsa veya hasta 1 yaş altında ise hepatikojejunostomi yapılır. Diğer hastalara uç uca safra anastomozu yapılır. (Resim -3). Görüntüleme yapılabilmesi için sistik kanaldan karaciğer içerisine katater konulabilir.



Resim-3: Arter ve Safra Anastomozlarının Görünümü (İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü, Fotoğraf Arşivi)

3.3 Karaciğer Nakli Sonrası Takip

Karaciğer nakli sonrası hasta takiplerinde en önemli unsurlar;

- i) Vasküler yapıların görüntüleme yöntemleri ile takibi,
- ii) Rejeksiyonun önlenmesi açısından immünsupresyon tedavisi ve immünsupresif ilaç düzeyinin takip edilmesi,
- iii) Enfeksiyonun önlenmesi
- iv) Safra komplikasyonlarının takibi

3.3.1 Vasküler Yapıların Takibi

Karaciğer nakli sonrasında en sık karşılaşılan vasküler problemler hepatik arter trombüsleridir. (17) Bunu portal ven ve hepatik ven trombüsleri takip eder. Ameliyattan sonraki ilk 10 gün içerisinde her gün düzenli olarak doppler ultrasonografi yapılarak vasküler yapılar kontrol edilir ve herhangi bir tıkanıklık durumunda acil cerrahi müdahale yapılır.

3.3.2 Immünsupresyon ve Rejeksiyon

Karaciğer nakli sonrası en sık karşılaşılan sorunlardan birisi de rejeksiyondur. Alıcı, farklı bir dokuya karşı önceden sensitize olmuş antijenleriyle immünkompleksler oluşturarak, greft endoteline zarar verir ve bu da rejeksiyon yani doku reddi ile sonuçlanır. Rejeksiyonu önlemek için ameliyat anından itibaren immünsupresan ajanlar verilir. Bu ajanlar; Kortikosteroidler, Takrolimus, Siklosporin, Everolimus, Mikofenolat Mofetil, ATG, Basiliximab ve Rituximab gibi ajanlardır. Bu ajanlar perop dönemde yüksek doz başlanarak densensitizasyona katkı sağlarlar. (18) İlk altı ay içerisinde gelişen rejeksiyonlar akut, daha sonraki dönemde gerçekleşen rejeksiyonlar ise kronik rejeksiyon olarak değerlendirilir. Akut rejeksiyonda kortikosteroidler ön planda iken, kronik rejeksiyonda plazmaferez ve Rituximab gibi seçenekler ön plandadır. Her iki durumda da Takrolimus ve Siklosporin ana tedaviyi oluşturmakla birlikte, nefrotoksisite ve hipertansiyon durumunda her iki ajana, nörotoksisite durumunda Takrolimus a ara verilerek diğer tedavi seçenekleri ile devam edilmelidir.

3.3.3 Enfeksiyonun Önlenmesi

Karaciğer nakli sonrası çocuk hastalarda enfeksiyon gelişme ihtimali yüksektir. Bunun nedeni geçirilmiş major cerrahi ve immünsupresif ajanların vücudun savunma mekanizmasını baskılamasıdır. Enfeksiyonlar en sık

ameliyattan sonraki 10 ila 30. Günler arasında görülmektedir. Viral ve fungal enfeksiyonlar ön plana çıkmaktadır. Bu ajanlara yönelik postoperatif Gansiklovir ve Flukonazol gibi intravenöz antibiyotikler başlanır.

3.3.4 Safra Komplikasyonları ve Takibi

Karaciğer nakli sonrası en sık görülen komplikasyonlardan birisi de anastomoz darlıkları veya kaçaklardır. Bu komplikasyonları görüntülemek için hastalara mümkün olduğunca ameliyat esnasında safra yollarına eksternal katater konulur. Ameliyat sonrası safra yolları rutin olarak 10. Gün civarında görüntülenir. Safra yollarında kontrollü kaçak varsa mümkün olduğunca drenlerle dışarı alınır ve girişim planlanır. Girişim olarak da Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) veya PTK (Perkutan Transluminal Kolanjiografi) yapılabilir. Bu girişimler sonucunda kaçak veya darlık olan bölgeye stentleme veya kataterleme işlemleri uygulanarak kaçak veya darlık azaltılır.

KAYNAKÇA

1. https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2019/Liver.aspx.
2. Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan. *Lancet*. 1994 ;343(8902):925.
3. Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):891.
4. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, DeYoung JA, Juijn JA, Liao M et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet*. 1998;18(3):219.
5. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely AS, Bull L, Freimer N et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet*. 1997;61(3):630.
6. Nies AT, Gatmaitan Z, Arias IM. ATP-dependent phosphatidylcholine translocation in rat liver canalicular plasma membrane vesicles. *J Lipid Res*. 1996;37(5):1125.
7. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB et al. Diagnosis of Alagille syndrome - 25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(1):84.
8. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995;332(14):924.

9. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(1):138.

10. Narkewicz MR, Horslen S, Hardison RM, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, Alonso EM et al. A Learning Collaborative Approach Increases Specificity of Diagnosis of Acute Liver Failure in Pediatric Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(11):1801.

11. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol.* 2010;53(3):492-9.

12. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(6):512).

13. Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1868-77.

14. <http://www.omim.org/entry/613490>. September 04, 2014.

15. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003044.

16. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy *Gut.* 1990;31(6):702-6.

17. Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, Michieletto E, Carollo C, Ori C. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol.* 2011. 27;3(3):61-71.

18. Jain V, Dhawan A. Acute antibody mediated rejection in the liver allograft: A masquerade or new disease. *Pediatr. Transplant.* 2017;21:1-2.

BÖLÜM II

LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ

Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Gizem FIRTINA¹ & Özkan SUBAŞI²

¹(Op.Dr), Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Cerrahisi, e-mail: gizemfirtina@gmail.com
ORCID: 0000-0002-93742569/

²(Yandal Uzm), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi, e-mail: osubasi25@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-6727-3463)

1. Giriş

Obezite tüm yaş grupları için kronik bir hastalıktır. Dünya çapında obez insan sayısı epidemik oranlara ulaşmıştır (1). Morbid obezitenin cerrahi tedavisi için endikasyonlar ilk olarak 1991'de Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Uzlaşma Geliştirme Paneli tarafından ana hatlarıyla belirtilmiştir (2). Genel olarak yönetimi ve özel olarak metabolik ve bariatrik cerrahi anlayışındaki önemli ilerlemelerin ışığında, Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) ve Uluslararası Metabolik Bozukluklar ve Obezite Cerrahisi Federasyonu (IFSO), metabolik ve bariatrik cerrahi ve endikasyonları hakkında mevcut bilimsel bilgiler hakkında ortak bildiri oluşturmak için bir araya geldi. 2022'de Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) ve Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu (IFSO), bariatrik cerrahi için güncellenmiş endikasyonları yayınladı (3) (4). Genel hatlarıyla Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >40 kg/m² veya VKİ >35 kg/m² ve yandaş hastalıklar, evrensel olarak uygulanan cerrahi için kriter olarak belirlendi.

Obeziteye bağlı olan ve kilo kaybıyla iyileştirilebilen komorbid durumlar şunlardır: Tip 2 diyabet, Obstrüktif uyku apnesi, Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Obezite-hipoventilasyon sendromu, Pickwickian sendromu, Non-Alkolik

Hepatosteatoz, Gastroözofageal reflü hastalığı, Venöz staz hastalığı, şiddetli üriner inkontinans, bozulmuş yaşam kalitesi.

Bariatrik cerrahi prosedürler, kilo kaybına üç temel mekanizma ile destek sağlar: malabsorpsiyon, hacmen kısıtlama ve açlık-enerji dengesini düzenleyen nörohormonal modülasyon. Bazı prosedürlerin hem kısıtlayıcı hem de malabsorbif bileşeni vardır. Vertikal bant gastroplasti (VBG), ayarlanabilir gastrik bant (AGB) tamamen kısıtlayıcı prosedürlerdir ve benzer anatomik mekanizmaları paylaşırlar. Her ikisi de tek etki mekanizması olarak mide hacminin kısıtlanmasıyla katı gıda alımını sınırlar ve ince bağırsağın absorpsiyon işlevini değiştirmezler. Bu prosedürler günümüzde artık terk edilmiştir. Sleeve gastrektomi ise günümüzde temel hacmen kısıtlayıcı prosedürdür. Ayrıca hacmen kısıtlamanın yanında açlığa hormonal etkisi de söz konusu olduğundan diğer kısıtlayıcı prosedürlere kıyasla üstündür. Malabsorbif prosedürler, fonksiyonel ince bağırsağın emilim uzunluğunu kısaltarak, ya ince bağırsak emilim yüzey alanının baypas edilmesi ya da emilimi kolaylaştıran biliopankreatik sekresyonların sapıtılması yoluyla besin emiliminin etkinliğini azaltılması temeline dayanır. Jejunioleal bypass ve biliopankreatik diversiyon, malabsorbif prosedürlere örnektir. Fonksiyonel ince barsak segmentinin etkili uzunluğuna bağlı olarak malabsorbif bir operasyonla ciddi kilo kaybı sağlanabilir. Bununla birlikte, üstün kilo kaybının yanında protein kalori malnütrisyonu ve çeşitli mikro besin eksiklikleri gibi önemli metabolik komplikasyonlar da bu prosedürlerde söz konusudur. Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), duodenal switch, Biliopankreatik diversiyon/duodenal switch ve tek anastomozlu duodenoileal bypass-sleeve gastrektomi kombinasyonu (SADI-S) gibi yerleşik prosedürler hem kısıtlayıcı hem de malabsorbif prosedürlere aittir.

Sleeve Gastrektomi (SG), morbid obezite tedavisi için kısıtlayıcı prosedürlerden olsa da sadece kısıtlayıcı bir seçenek olarak görülmemelidir. Yüksek riskli hastalarda teknik olarak daha zorlu gastrik bypass, biliopankreatik diversiyon veya SADI-S'ye giden bir köprü prosedürü olabileceği gibi tek aşamalı bir birincil operasyon olarak da kabul edilmektedir. Ayrıca neden olduğu hormonal değişiklikler, başarısının sadece gıda alımının kısıtlanmasından kaynaklanmadığını göstermektedir. Dünya çapında gerçekleştirilen tüm bariatrik operasyonların yaklaşık %90 'ını SG ve RYGB oluşturur. Her birinin iyi çalışılmış orta ve uzun vadeli sonuçları vardır. Bu bölümde sadece metabolik bariatrik cerrahi prosedürlerden sleeve gastrektomiye değinilecektir.

Sleeve gastrektomi, midenin büyük kurvatura tarafından vertikal yönde korpusun bir kısmının ve fundusun rezeke edildiği bir parsiyel gastrektomidir.

İlk olarak 1990’larda “Magenstrasse ve Mill prosedürü” olarak tanımlanmıştır. SG başlangıçta tamamen kısıtlayıcı bir prosedür olarak görülse de mide fundusunda bulunan ghrelin üreten hücrelerin çoğunun çıkarılması yoluyla anoreksiyaya neden olarak kilo kaybını ayrıca desteklediğini biliyoruz. Genel olarak SG, mükemmel kilo kaybı ve obezite ile ilişkili çoğu komorbiditenin remisyonu ile sonuçlanır. Ayrıca teknik kolaylığı ve normal anatomide sınırlı değişim nedeniyle diğer bazı bariatrik cerrahi prosedürlerden daha az morbididir. Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS), Laparoskopik SG’yi ya birincil bariatrik prosedür ya da yüksek riskli hastalarda aşamalı cerrahi yaklaşımın ilk basamağı olarak kabul etmektedir.

2. Etki Mekanizması

Sleeve gastrektomi, mekanik ve endokrin olmak üzere temelde iki etki mekanizmasıyla kilo kaybını destekler:

2.1.Mekanik Etki: Midenin hacmi ve gerilebilirliğini azaltarak restriktif kilo verme mekanizmasına katkıda bulunur. Mide hacminde % 70-80 oranında azalma sağlar.

2.2.Endokrin Etki: Santral olarak düzenlenen ağırlık homeostazının; diyet,bağırsak ve beyinden salınan hormonların etkisiyle regüle edildiği iyi bilinmektedir (5). Bu hormonlar esas olarak gastrointestinal sistem ve yağ dokusu tarafından salgılanır. SG, bu tür hormonların seviyelerini değiştirir. Spesifik olarak, açlık ghrelin seviyeleri düşerken, ameliyattan sonra postprandiyal glukagon benzeri peptit-1 ve peptit YY artar. Açlık gastrik inhibitör peptit seviyeleri ise değişmeden kalır (6). Ghrelin, esas olarak midenin fundusundaki oksintik bezler tarafından salgılanan 28 amino asitli bir peptittir. Ghrelin’in ana işlevi iştahı uyarmaktır. SG’de, gastrik fundusun uzaklaştırması nedeniyle tokluk ghrelin düzeyleri önemli ölçüde azalır ve tokluğu indükleyerek kilo kaybını destekler (7). Glukagon benzeri peptit-1(GLP-1), gıda ile temas ettikten sonra esas olarak ince bağırsak L hücreleri tarafından salgılanan 30 amino asitlik bir peptittir. Bu hormon bir yandan insülin sekresyonunu artırırken (incretin etkisi), diğer yandan mide boşalmasını ve bağırsak motilitesini yavaşlatır (ileal fren mekanizması). GLP-1, SG’den sonra yükselir ve artan GLP-1 düzeylerinin, glikoz metabolizmasını iyileştirerek, açlığı azaltıp tokluğu artırarak kilo kaybına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (5). GLP-1’in mide boşalmasını

yavaşlattığı gösterilmiş olsa da, bir çalışmada mide boşalma süresi SG'den sonra hızlanmıştır (47.6±23.2'ye karşı 94.3±15.4 dakika) (8). Bu nedenle SG sonrası gastrik geçiş süresi belirlenirken birden fazla mekanizmanın devrede olması muhtemeldir. SG'nin ayrıca klinik önemi halen araştırılmakta olsa da glikoza bağımlı insülinotropik peptit, safra asitleri ve leptin düzeylerini değiştirdiği de gösterilmiştir (9; 10)

3. Cerrahi Endikasyonları:

Tüm bariatrik prosedürlerde de geçerli olduğu gibi; Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 40 kg/m² (eşlik eden herhangi bir hastalık olsun ya da olmasın), Diyabet, obstrüktif uyku apnesi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere kiloyla ilişkili en az bir ciddi komorbidite ile 35-40 kg/m² arasında VKİ (VKİ 30 ile 35 kg/m² arasında, kontrol edilemeyen tip 2 diyabet veya metabolik sendrom) genel endikasyonlardır.

Sleeve gastrektomi, birincil bariatrik cerrahi seçeneği olabileceği gibi, VKİ ≥ 50 kg/m² olan hastalarda köprüleme prosedürü olarak da kullanılmıştır. Ek olarak, SG, laparoskopik ayarlanabilir mide bandının başarısız olduğu hastalar için de iyi bir revizyon prosedürüdür (11). Child's A veya B karaciğer sirozu ve böbrek, karaciğer veya kalp transplantı bekleyen yüksek riskli hastalara da, ağırlık üzerinden nakil için uygunluğu artırma hedefiyle önerilebilir. Ek olarak, bariatrik cerrahi, eklem artroplastisi, karın duvarı fıtığı onarımı veya organ nakli gibi diğer özel cerrahilere ihtiyaç duyan hastalarda klinik olarak şiddetli obezite için etkili bir tedavidir (12; 13; 14; 15).

3.1. Kontrendikasyonlar

Bariatrik cerrahi prosedürü engelleyen diğer tıbbi veya psikiyatrik durumlar şunları içerir: Tedavi edilmemiş majör depresyon veya psikoz, kontrolsüz ve tedavi edilmemiş yeme bozuklukları, mevcut uyuşturucu ve alkol kötüye kullanımı, yüksek riskli kalp hastalığı, şiddetli koagülopati, yaşam boyu vitamin replasmanı da dahil olmak üzere beslenme gereksinimlerine uyum sağlayamama sayılabilir. Ayrıca Barrett özofagusu ve kontrol edilemeyen şiddetli gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), SG'nin göreceli kontrendikasyonlarından. GÖRH'si olduğu bilinen hastalarda SG yapılması tartışmalıdır. Roux-en-Y gastrik baypas, şiddetli GÖRH'si olan hastalarda kilo kaybı için SG'den daha iyi bir cerrahi seçenektir. SG'den sonra GÖRH semptomları gelişen hastalarda da RYGB'ye geçiş gerekebilir (16).

4. Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Bariatrik cerrahi, kapsamlı bir ameliyat öncesi değerlendirme sonrası tıbbi, beslenme ve davranış programlarından oluşan bir takip planıyla birlikte yapılmalıdır. Böylece hastaya sağlanan kilo kaybının, uzun vadeli olarak sürdürülmesine elverişli yaşam tarzı değişiklikleri kolaylaştırılmış olur.

4.1. Psikososyal Değerlendirme

Tüm hastalar, psikososyal işlevsellik, madde kötüye kullanımı veya uygunsuz yeme davranışları açısından değerlendirilmelidir. Bariatrik cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek yeni psikososyal problemler konusunda da tüm hastalar eğitilmelidir. Cerrahi öncesi psikiyatrik değerlendirmenin amacı, önceden teşhis edilmemiş psikiyatrik bozuklukları belirlemek ve ameliyat adayının sürdürülebilir kilo kaybı için gerekli yaşam tarzı değişikliklerini yapmaya istekli olup olmadığını belirlemektir. Herhangi bir önemli psikiyatrik bozukluk (örneğin, bipolar bozukluk, majör depresyon, antisosyal kişilik bozukluğu), kilo verme girişimlerindeki zorlukları en aza indirmek ve postoperatif psikiyatrik komplikasyon riskini azaltmak için ameliyat öncesi tedavi edilmelidir. Tedavi edilmemiş majör depresyon veya psikoz, kontrolsüz ve tedavi edilmemiş yeme bozuklukları ve aktif ilaç veya alkol kötüye kullanımı, bariatrik cerrahi için kontrendikasyonlardır. Ayrıca akılda tutulmalıdır ki bariatrik cerrahiden sonra, kişilerarası ilişkiler, beden imajı veya günlük işlevsellik ile ilgili sorunlardan ciddi, hatta yaşamı tehdit eden psikopatolojilere (örneğin, kendine zarar verme, intihar) kadar değişen yeni psikososyal sorunlar ortaya çıkabilir.

4.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Bariatrik cerrahi isteyen tüm hastalar, aşağıdaki parametreler açısından bir diyetisyen tarafından değerlendirilmelidir.

4.2.1 Kilo Geçmişi ve Yeme Davranışları

Önceki kilo verme ve yeniden kilo alma kalıpları, yeme alışkanlıkları ve yaşam tarzı hakkında kısa ve uzun vadeli postoperatif dönemin yönetimiyle ilgili olabilecek bilgiler sağlar. Ayrıca tüm hastaların diyetisyen yardımı ile bariatrik cerrahi öncesi, sırası ve sonrası beslenme planları yapılmalıdır.

4.2.2 Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi

Potansiyel olarak kilo alımı veya iştah artışı ile ilişkili olabilecek ilaçlar arasında antihipertansifler, diyabet ilaçları, hormon terapileri, epileptik ilaçlar,

antidepresanlar, antipsikotikler, migren ilaçları ve antiinflamatuvar ajanlar bulunur.

4.2.3 Vücut Bileşimi ve Enerji Gereksinim Analizi

Cerrahi öncesi hastanın vücut bileşimi ve enerji gereksinimine ilişkin temel bir ölçüm yapılmalıdır. Ameliyattan sonra tekrarlanan ölçümler, kalori gereksinimlerinin belirlenmesine ve uzun süreli kilo kaybının sağlanmasına yardımcı olacaktır.

4.2.4 Mikro Besin Eksikliği Analizi

Beslenme odaklı bir fizik muayene ve spesifik bariatrik mikro besin (tiamin, B12, A, E, D ve K vitaminleri; folat, demir, ferritin ve kalsiyum) değerlendirmesi yapılmalıdır. Bariatrik cerrahi planlanan çoğu kişide en az bir mikro besin eksikliği vardır. Erken teşhis, replasman tedavisine ve ameliyat sonrası izlemeye olanak sağlar.

4.2.5 Tıbbi Değerlendirme

Bariatrik cerrahi planlanan kişiler, önerilen cerrahiye tolere edebileceklerinden emin olmak için değerlendirilmelidir. Hipertansiyon, diyabet, obstrüktif uyku apnesi, malnütrisyon, restriktif akciğer hastalığı gibi komorbid hastalıkları sorgulanmalı ve kişinin cerrahi aday olarak uygunluğunu değerlendirmek için fizik muayene yapılmalıdır. Çünkü birçok hastada, obeziteyle ilgili teşhis edilmemiş hastalıklar mevcuttur.

Uzun süredir devam eden hipertansiyon veya diyabet nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için kan üre nitrojeni ve kreatinin içeren serum biyokimyası görülmelidir. Fizik muayenede hepatomegali ile non-alkolik hepatosteatoz şüphesi olan hastalara karaciğer fonksiyon testleri yapılır. Karaciğer biyopsisi ihtiyacı preoperatif klinik skorlar ve herhangi bir portal hipertansiyon/kronik karaciğer hastalığı belirtisi olması durumunda istenebilir. Bariatrik cerrahi için başvuran tüm hastalarda başlangıçtaki hemoglobin A1C ve açlık glukoz seviyelerine bakılmalıdır. Bilinen veya yeni tanı konmuş tip 2 diyabet veya prediyabetli hastalar ameliyattan önce tedavi edilmeli ve ameliyat sonrası erken dönemde hiperglisemiden kaçınılmalıdır. Bariatrik cerrahi isteyen tüm hastalarda açlık lipid paneli alınmalıdır. Dislipidemi teşhisi konan kişiler tedavi edilmelidir. Semptomları olan hastalarda hipotiroidiye yönelik tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

Obez bireylerde obstrüktif uyku apnesi (OSA) prevalansı yüzde 35 ila 94 arasında değişmektedir ve çoğu çalışma bu oranın yüzde 60'ın üzerinde olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle, obezite cerrahisi planlanan tüm hastalar için anket tabanlı yöntemlerden biriyle OSA taraması önerilir. Polisomnografi veya evde poligrafı gibi doğrulayıcı testler, ilk taramaya dayalı olarak OSA'ya sahip olan riski yüksek olan kişilere önerilmelidir. Şiddetli OSA ve/veya obezite-hipoventilasyon sendromu tanısı konan hastalar bir göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir. Orta ila şiddetli OSA'sı olanlar da pozitif sürekli hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinden yararlanabilir.

Ameliyat öncesi kardiyak değerlendirme için bariatrik cerrahiye özel bir protokol yoktur. Bu nedenle standart yaklaşım kullanılabilir. Kardiyak fonksiyonel kapasiteleri belirlenip elektrokardiyogram görülmelidir. Gerekli görülen hastalar mutlaka bir kardiyolog tarafından preoperatif dönemde ileri kardiyak testler açısından değerlendirilmelidir.

Planlanan bariatrik prosedüre ve hastanın semptomlarına bağlı olarak hastalar üst gastrointestinal sistem endoskopisi, özofageal pH çalışması veya manometri dahil olmak üzere üst sindirim sistemi için ek değerlendirmeden fayda görebilir.

Safra kesesi ultrasonografisi genellikle SG'den önce yapılırsa da, SG'den sonra gelişen semptomatik safra taşı hastalığı insidansı RYGB'den daha düşüktür. Ek olarak, koledokolitiazis gibi biliyer hastalıkların tedavisi RYGB'ye göre, SG'den sonra daha kolaydır. Çünkü SG normal duodenal anatomiyi korur, bu da oral endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiye izin verir.

Obezite, başlı başına bazı malignitelerin prevalansını artırır. Bu nedenle, bariatrik cerrahi planlanan hastalar yaşları göz önüne alınarak kolonoskopi ve mamografi gibi yaşa uygun kanser tarama protokollerine tabi tutulmalıdır.

4.2.6 Tütün Ürün ve Alkol Kullanımı

Obezite cerrahisinden önceki bir yıl içinde tütün ürünü içmenin 30 günlük mortaliteyi ve majör postoperatif komplikasyonları artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, bariatrik cerrahi planlanan hastalar, bariatrik cerrahiden en az altı hafta önce sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. Hastalar özel bir sigara bırakma programına yönlendirilmelidir. Nikotin replasman tedavisi, ameliyat öncesi sigara bırakma programlarında kullanım için güvenli ve etkilidir, diğer ajanlar ise bu konuda daha az çalışılmıştır.

Bariatrik cerrahiden önce alkol kullanımının durdurulması önerilir ancak bunun tam zamanı bilinmemektedir. Bilinen alkol kötüye kullanımı tanısı olan

hastalarda, ameliyattan en az bir yıl önce alkol alımı kesilmelidir. Alkolle ilişkili olsun ya da olmasın, bilinen karaciğer hastalığı olan hastalarda postoperatif komplikasyon riski daha yüksektir. Bariatrik cerrahiden sonra önemli bir alkol kötüye kullanımı insidansı vardır ve bu nedenle her hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve bunun için izlenmelidir.

4.2.7 Östrojen İçeren Preperatların Kullanımı

Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi venöz tromboembolik (VTE) olay riskini artırır. Cerrahiden önce ve sonra östrojen içeren doğum kontrol yöntemlerinden kaçınılması önerilir. Kadınlar, obezite cerrahisinden bir ay önce östrojen içeren oral kontraseptif almayı bırakmalıdır. Yalnızca progestin içeren oral kontraseptifler veya rahim içi araç gibi güvenli alternatifler için jinekologlarına danışmalıdırlar. Ayrıca, ameliyattan sonraki ilk 18 ila 24 ay içinde hamileliğin önerilmeyeceği anlatılmalıdır. Devam eden VTE riski nedeniyle perioperatif dönemde en az bir ay östrojen içeren kontraseptiflerden kaçınılmalıdır.

5. Cerrahi Teknik

Günümüzde genel tercih mevcut prosedürlerin laparoskopik olarak gerçekleştirilmesi olduğundan bu bölümde laparoskopik sleeve gastrektomi hakkında genel cerrahi teknik bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Laparoskopik sleeve gastrektomi(LSG), midenin büyük kurvatura tarafından yaklaşık %70-80' iniyle birlikte fundusun çıkarıldığı yaklaşık 150-200 mL'lik bir hacme sahip dar bir gastrik tüp oluşumuyla sonuçlanan vertikal parsiyel gastrektomidir.

Cerrahi genel olarak French pozisyonunda gerçekleştirilir. Cerrahi esnasında ters Trendelenburg pozisyonu verileceğinden yeterli sabitleme sağlanması önemlidir. Derin ven tromboz profilaksisi için her iki alt ekstremiteye aralıklı kompresyon uygulayacak pnömotik kompresyon cihazı yerleştirilebileceği gibi preoperatif dönemde giyilen kompresyon çorapları da bir seçenektir.

Cerrah ve kamera tutucu hastanın sağ tarafında veya bacak arasında durur; birinci asistan hastanın sol tarafına yerleşir.

Laparoskopik cerrahide ilk basamak pnömoperitonium oluşturulmasıdır. Bunun için cerrahın tecrübesine bağlı olmakla birlikte birden fazla seçenek söz konusudur. Bu seçenekler veres iğnesi kullanımı, optik trokar ile giriş ya da Hasson tekniğidir. Veres iğnesi ile kapalı yöntem iki noktadan gerçekleştirilebilir.

Göbek üstü sol lateralden giriş veya daha önce geçirilmiş cerrahisi olan hasta grubu öncelikli olmak üzere Palmer noktasının kullanımı da bir seçenektir. Veres'in güvenli bir şekilde yerleştirilemediği veya başarısız olduğu hastalarda da cerrahın tecrübesi doğrultusunda ilk seçenek olarak ilk portun yerleştirilmesi için sıfır dereceli bir teleskop yardımıyla optik port kullanılır. Hasson tekniği, göbeğin üst kısmında morbid obezlerde de kullanılır ve en güvenli giriş yöntemidir. Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın karın içi basınç 15-20 mm olacak şekilde insuflasyon sağlanır. Pnömooperitoneum oluşturulduktan sonra, doğrudan görüş altında ek trokarlar yerleştirilir. Karaciğer ekartörü için subksifoid bölgeye 5 mm'lik trokar yerleştirilir. Asistans için 12. kotun hemen altında ön aksiller hat sol üst kadrana 5 mm'lik trokar yerleştirilir. Stapler kullanımı için sağ paramedian bölgeye ilave 12 mm'lik trokarlar yerleştirilir. Toplamda cerrahın tercihine göre 4 ya da 5 port üzerinden cerrahiye başlanır.

İlk adım, Mayo'nun prepiloric veni görülerek piloru tanımlamaktır. Piloru tanımlamak önemli bir başlangıç noktasıdır. Çünkü gastrik transeksiyona tipik olarak pilordan 2 ila 6 cm uzaktan başlanır. Bazı cerrahlar mideyi pilora yakın bir yerden (örn. 2 cm) keserken, diğerleri postoperatif uygun gastrik boşalmayı sağlamak için tüm mide antrumunu korumak için mide transeksiyonuna pilordan daha uzak noktadan (örn. 6 cm) başlar (17). Mide transeksiyonunun yeri belirlendikten sonra, gelişmiş bir damar kapama cihazı kullanılarak midede büyük kurvatura devaskularize edilir. Bu işlem, diyafragmatik hiatusun sol krusu net bir şekilde tanımlanana kadar devam ettirilir. Tüm kısa gastrik damarları mühürlenmelidir. Büyük kurvaturun tam mobilizasyonu mide transeksiyonu sırasında posterior fundusun etkin bir şekilde transeksiyonunu sağlar (11). Sol krus görünür hale getirildikten sonra hiatal herni açısından hiatal açıklık kontrol edilebilir ve eğer hiatal herni söz konusuysa laparoskopik teknikle krurorafi uygulanabilir ancak dikkat edilmesi gereken nokta, gastrik transeksiyondan sonra kalan mideye tek kan kaynağı olacağı için sol gastrik arterin korunmasıdır (18).

Mide transeksiyonundan önce anestezi uzmanı tarafından transoral olarak bir gastrik buji yerleştirilir, pilora doğrudan görüş altında ilerletilir ve küçük kurvatura doğru konumlandırılır. Mide transeksiyonu pilorun 2 ila 6 cm proksimalinden başlayarak laparoskopik 60 mm'lik lineer staplerin sıralı uygulamaları ile gerçekleştirilir. Son stapler atışını gerçekleştirirken, iskemiye ve postoperatif sızıntıya yol açabilecek gastroözofageal bileşkeye çok yakın zımbalamadan kaçınmak önemlidir. Uzmanların çoğu kanama ve sızıntı riskini azaltmak için zımba hattının güçlendirilmesini önermektedir. Bu, zımba

ateşlemesi sırasında bir destek malzemesi kullanılarak veya zımba hattının üzerinden sütürasyonla gerçekleştirilebilir (19). Mide kesildikten ve/veya zımba hattı dikildikten sonra intraoperatif kaçak testi yapılabilir (20).

Midenin rezeke edilen kısmı, periumblikal trokar bölgesinden çıkarılır. Genişleyen trokar bölgesi daha sonra kapatılarak prosedür tamamlanır.

6. Cerrahi Sonrası Bakım

Komplikasyonsuz bir preoperatif ve intraoperatif seyri olan hastalar tipik olarak ameliyathaneden anestezi sonrası birime ve ardından yatan hasta cerrahi katına transfer edilir. Kardiyak aritmiler veya koroner arter hastalığı ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi ve/veya astımı olan hastalarda 24 ila 48 saat boyunca sürekli kardiyak ve oksijen satürasyonu izlemesi önerilir.

Cerrahi yoğun bakım ünitesinde izlem, hastanın komplike veya dirençli komorbid hastalıkları olmadıkça veya operasyonda yüksek miktarda kan kaybı, kardiyak instabilite veya uzun süreli entübasyon ihtiyacı ile komplike olmadıkça nadiren gereklidir. Hastalara intravenöz sıvı replasmanı gereklidir. İdrar çıkışı postoperatif dönemde izlenmelidir. Ameliyat gecesinden itibaren erken mobilizasyon sağlanır. Postoperatif bulantı en sık görülen yakınmadır ve ondansetron gibi intravenöz antiemetiklerle tedavi edilmelidir. Lokal anestezi infiltrasyonu, transvers abdominis plan blokları ve intravenöz asetaminofen kullanımıyla narkotik kullanımının en aza indirilmesi de postoperatif bulantı ve erken mobilizasyona katkıda bulunur. Ameliyat sonrası 1. günde metabolik profili gösterecek kan biyokimyası ve tam kan sayımı yapılır.

Genellikle işlemden sonraki sabah sınırlı berrak sıvı diyeti başlanır. Hasta bunu tolere ederse 24 saat içinde tam sıvı diyetine geçilebilir. Stapler hattı sızıntısını dışlamak için hastada şüphe uyandırır klinik yok ise rutin radyolojik görüntüleme kullanımı önerilmemektedir. Bunun yerine hasta taburcu edildikten 10 ila 14 gün sonra klinik olarak şüphelenilmesi durumunda yapılması daha doğru olacaktır. Ancak bariatrik cerrahiden sonraki ilk birkaç saat ila gün içindeki solunum sıkıntısı, önemli doku hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidozun solunum kompensasyonunu yansıtabilir. Bu postoperatif cerrahi komplikasyonun erken bir işareti olabilir. Ayrıca LSG sonrası kardiyak bir olay olmadan dakikada 120 atımdan daha fazla sürekli taşikardi gelişen hastalarda postoperatif komplikasyonlar yönünden alarme olunmalıdır. Bu hastaların araştırılmasında gecikme olmamalıdır. Ateş, lökositoz, karın ağrısı veya karın hassasiyeti olmamasına rağmen taşikardi olması, stapler hattından kaçığın

linik yansıması olabileceği akılda tutulmalıdır (21). Taburculuk esnasında hastalar, 38.1°C'den daha yüksek bir sıcaklık, şiddetli karın ağrısı, kesi yerlerinin çevresinde kızarıklık, kesi yerinden akıntı, kusma, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi durumlar için bilgilendirmelidir.

Çoğu bariatrik cerrahi geçirmiş hastalar VTE açısından yüksek riskli kabul edilir. Bununla birlikte, bu popülasyon için optimal tromboprofilaksi stratejisi konusunda fikir birliği olmaması nedeniyle, tromboprofilaksi yaklaşımında bariatrik cerrahlar arasında önemli farklılıklar vardır. Amerikan Bariatrik ve Metabolik Cerrahlar Derneği kılavuzu tüm bariatrik hastaların mekanik profilaksi almasını ve ameliyat sonrası erken mobilizasyonu önermektedir. Ek olarak, cerrahın tercihine göre rutin olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin veya fraksiyone heparinden oluşan profilaksi de kullanılabilir. VTE profilaksisine taburculukta da devam edilmelidir (22; 23; 24). Hiperkoagülasyon bozukluğu olan, daha önce VTE öyküsü olan veya vücut kitle indeksi 60 kg/m²'den yüksek olan hastalar gibi VTE için daha yüksek risk düzeyine sahip olduğu düşünülen hastalarda uzun süreli VTE profilaksisi uygulaması düşünülmelidir (25).

7.Taburculuk Sonrası Bakım

7.1 Hidrasyon

Hastalar, ameliyat sonrası için ameliyat öncesi eğitilmelidir ve buna hidrasyon da dahildir. Taburcu olduktan sonra sıvı alımı, sıklıkla acil servis ziyaretleriyle sonuçlanan dehidratasyon ve mide bulantısı kısır döngüsü nedeniyle vurgulanmalıdır.

7.2 Beslenme

Bariatrik cerrahiden sonraki ilk 14 gün içinde vitamin ve mineral takviyesi, tüm hastalar için günlük bir multivitamin oluşturur. SG hastaları multivitamin, vitamin B12 ve demir takviyesi almalıdır (26). Ayrıca bu hastalar cerrahi sonrası D vitamini eksikliği riski altındadır ve günlük 2000 uluslararası birim D3 vitamini ile rutin takviyeye ihtiyaç duyarlar (27; 28).

Varfarin kullanımı gerektiren hastalarda, postoperatif varfarin yeniden başlatılırken protrombin zamanı ve INR'nin yakından izlenmesi gerekir, çünkü bu hastalar koagülopatik olma eğilimindedir. Bu durum, değişen farmakokinetik veya farmakodinamiğe, ilaç etkileşimlerine veya K vitamininin emilimi, alımı, depolanmasındaki bir değişikliğe bağlı olabilir. Protrombin zamanı ve INR, değerler sabitlenene kadar günlük ölçülmelidir (29).

Diyet rejimi, gerçekleştirilen bariatric prosedürün türüne bağlıdır. SG prosedürü uygulanan hastalara, taburcu olduktan sonraki ilk iki hafta boyunca berrak sıvı tüketimi önerilir. Dehidratasyon yaygın hastaneye tekrar başvuru nedeni olduğundan, günlük en az 1,5-2 litre berrak sıvı tüketmelidirler. Hastalara daha sonra iki hafta boyunca püre haline getirilmiş bir diyet veya tam sıvı tüketmeleri, ardından iki ay boyunca yumuşak bir diyet tüketmeleri önerilir. Ameliyat sonrası üçüncü ayda, hastalar düzenli bir diyetle geçebilirler.

Uzun vadeli başarı ve mikrobesein eksikliği tespiti için vücut ağırlığının ve cerrahi sonrası rejime uyumun sürekli olarak izlenmesi şarttır. Uzun vadede, tüm hastalar su içmeye ve mide şişkinliğini artıran gazlı içeceklerden uzak durmalıdır. Diüretik etkisi nedeniyle kafeinli içeceklerden kaçınılmalıdır. İşlenmiş atıştırılabilir yiyecekler ve şekerli içecekler, besin değeri az olduğu ve kalori alımını artırdığı için önerilmez. Yağsız protein kaynaklarının tüketimi teşvik edilir. Mikrobesein eksikliklerini önlemek için her ziyarette vitamin ve mineral takviyesi ihtiyacı gözden geçirilmelidir. Rutin egzersiz teşvik edilmelidir; yürüyüş, egzersize başlamak için uygun bir yoldur. Dejeneratif eklem hastalığı olan hastalar eklem ağrısını azaltmak için su egzersizinden yararlanabilir.

7.3 Takip Programı

Takip programları bariatric cerrahlar arasında değişkenlik gösterir. Postoperatif komplikasyonların yokluğunda, LSG'i geçiren hastalar tipik olarak taburcu olduktan sonraki iki ve dört haftada rutin poliklinik kontrolüne çağrılır. Sonraki takipleri 3,6,12. ayda ve sonrasında yıllık takip şeklinde planlanır. Bariatric cerrahi geçiren hastaların ömür boyu takibi gereklidir.

Hipertansiyon, diyabet, metabolik eksiklikler, hiperlipidemi ve uyku apnesi dahil olmak üzere, her ameliyat sonrası ziyarette ek hastalık durumu rutin olarak değerlendirilir. Hipertansiyon obezite ile yakından bağlantılıdır. Ameliyata yanıtı izlemek için ameliyat sonrası her ziyarette kan basıncı rutin olarak ölçülür ve antihipertansif ilaçlar gözden geçirilir. Diyabet, bariatric cerrahi ile etkili bir şekilde tedavi edilir. İnsülin ve/veya oral anti-hiperglisemik ilaç ihtiyacı, ameliyat sonrası erken dönemde her ziyarette değerlendirilmelidir. Diyabet şiddetinin izlenmesi için HgA1C takip edilir ve diyabetik ilaçlardaki değişiklikler gözden geçirilir. Hiperlipidemi, serum lipidleri ve kolesterol düzeyi değerlendirilerek izlenir. Uyku apnesi, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) gereksinimini değerlendirmek için ameliyattan 6 ila 12 ay sonra bir uyku çalışmasıyla yeniden değerlendirilebilir. Gastroözofageal reflü, SG hastaları arasında yaygındır (30).

Obezite cerrahisini takiben uzun dönemde (30 günden fazla) gelişebilecek ek komorbid hastalıklardan kolelithiazis ve depresyon epizodları hakkında da hastalar bilgilendirilmelidir.

Kolelithiazis, safra bileşimindeki değişiklik nedeniyle bariatrik cerrahi sonrası üst karın ağrısının yaygın bir nedenidir. Ek olarak, hızlı kilo kaybı safra taşı oluşumunu destekler. Halen safra keseleri olan hastalara safra taşı oluşumunu önlemek için altı ay boyunca günde iki kez 300 mg ursodeoksikolik asit (Ursodiol) başlanır (31; 32). Depresyon ise, ameliyat öncesi eşlik eden bir hastalık olabileceği gibi ameliyat sonrası bir tezahür olarak da ortaya çıkabilir.

Ayrıca taburculuk sonrası inatçı kusma ile başvuran hastalarda SG sonrası stenoza sekonder gastrik çıkış obstrüksiyonu gelişmiş olma ihtimali akla gelmelidir. Klinikte başvuru disfaji veya kusma şeklinde olabilir (33). Bu durum üst gastrointestinal endoskopi ile teşhis edilip endoskopik dilatasyon ile tedavi edilebilir. Endoskopik yönetim başarısız olursa cerrahi revizyon gerekebilir (34).

8. Postoperatif Komplikasyonlar, Yönetimi ve Mortalite

8.1 Kanama

LSG'de postoperatif kanama görülme oranı %15'tir. Kanama odağı intragastrik, intraabdominal veya trokar/kesi yerlerinde oluşabilir. İntraabdominal kanamanın kaynağı genellikle büyük kurvatur boyunca ve en yaygın olarak kısa gastrik damarlardan veya dalaktan kaynaklanır. Midenin fundusu dalağa çok yakın olduğundan, LSG sırasında dalak kapsülünün traksiyonu ile dalağın yaralanması muhtemeldir. Küçük kapsül laserasyonları uzun süreli kompresyon, tamponlama ve/veya topikal hemostatik ajanlarla tedavi edilebilirken, daha büyük laserasyonlar ve dalaktan kontrolsüz kanama splenektomi gerektirebilir. LSG sırasında sol üst kadranı iyi görselleştirmek bu komplikasyonu önlemek için çok önemlidir. İntraabdominal kanama kolayca görülüp klips, dikiş veya fibrin yapıştırıcı ile tedavi edilebilirken, intraluminal kanamayı teşhis etmek daha zordur. LSG'den sonra hematemez veya melena ile hematokritin düşmesi intraluminal kanamayı düşündürür. Stapler hattı takviyesinin stapler hattı kaynaklı intraabdominal kanama riskini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur. İntraluminal kanama epizotlarının çoğu kendi kendini sınırlarken, bazıları endoskopik veya cerrahi müdahale gerektirebilir. Meydana gelen kan kaybına ek olarak, kanayan stapler hattında zayıflık olabilir ve bu alan kaçak oluşumuna neden olabilir (35).

Laparoskopik trokar/kesi yerlerinde kanama nadirdir ancak hem sinsi hem de önemli olabilir. Trokar çıkarıldıktan sonra doğrudan trokar alanı gözlemlenerek ani kanama tespit edilebilir ve tedavi edilebilir. Gecikmiş kanama genellikle pnömoperitoneum boşaltıldıktan sonra başlar ve sistemik kan basıncı yükselir ve trokar yerinde hematoma oluşumuna neden olabilir.

8.2 Kaçak

LSG'den sonra kaçak oranı yüzde 0 ile 5,5 arasında değişir (36). LSG bir anastomoz içermemesine rağmen, uzun stapler hattı ve yüksek intralüminal basınç nedeniyle, RYGB'ye göre kaçağa karşı daha hassastır (yüzde 2,4'e karşı yüzde 0,7). Tüp midede hacimdeki azalma intralüminal basıncın artmasına neden olur. Yüksek intralüminal basınç, LSG ile ilişkili daha yüksek kaçak oranına katkıda bulunan önemli bir faktördür (37). Yukarıda açıklandığı gibi, yüksek lümen basıncı, bozulmamış bir pilor ile alt yemek borusu sfinkteri arasında kapatılmış dar mide tarafından üretilir. Bu nedenle oluşan kaçakların da yüksek lümen basıncı nedeniyle kendiliğinden kapanma olasılığı daha düşüktür. Kaçak oluşumuna katkıda bulunan diğer nedenler arasında iskemi, hematoma oluşumu ve zımbanın yanlış ateşlenmesi yer alır. Stapler ile ilgili olarak üretim sorunlarının yanı sıra, yanlış zımbalama, zımbalayıcının yanlış kullanımı veya zımba yüksekliğinin yanlış seçilmesinden kaynaklanabilir. Cerrahlar stapler kartuşlarını seçerken antrumdan fundusa kadar mide duvarının kalınlığındaki ilerleyici azalmanın farkında olmalı ve zımba yüksekliğini buna göre ayarlamalıdır.

Başlangıç zamanlamasına bağlı olarak kaçak, akut (yedi gün içinde), erken (bir ila altı hafta içinde), geç (altı hafta sonra) ve kronik (12 hafta sonra) olarak sınıflandırılabilir. Kaçak durumunda tercih edilen tedavi de kaçak zamanlamasına göre değişir. Aşağıdaki öneriler, 2011 konsensüs konferansı önerilip daha sonra Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği tarafından en iyi uygulamalar olarak onaylanmıştır (38; 39).

- Kontrollü veya kontrolsüz semptomatik kaçağı olan stabil olmayan bir hastada acil reoperasyon gerekir.
- Ateşi ve taşikardisi olan ancak görüntüleme çalışmaları normal olan bir hastada kaçağı dışlamak için cerrahi eksplorasyon gerekir.
- Stabil hastalarda, konservatif tedavinin başarısız olduğu akut proksimal kaçaklar için endoluminal stent geçerli bir tedavi seçeneğidir.

- Proksimal kaçığı olan stabil hastalarda, cerrah vücudun iyileşmesini sağlamak ve adezyonları önlemek için reoperasyondan önce en az 12 hafta beklemelidir. Ameliyat seçenekleri arasında kalan midenin revize edilmesi ve RYGB'ye dönüştürülmesi yer alır. Mide revize edilirken, darlığı önlemek için cerrah kaçık alanını yerinde bir gastrik buji üzerinden onarmalıdır.

- RYGB'ye geçiş, genellikle kronik proksimal kaçıkları olan hastalar için son çare olarak saklanan geçerli bir tedavi seçeneğidir. Yüksek basınçlı bir sistemi (distal obstrüksiyonlu LSG) daha düşük basınçlı bir sisteme (RYGB) çevirerek kaçık/fistülün iyileşmesi desteklenebilir.

8.3 Darlık

Sleeve darlığı %0,26-4 oranında bildirilmiş olsa da, <%1 endoskopik veya cerrahi girişim gerektiren semptomlarla sonuçlanır (40). Bir striktür, akut olarak, ameliyattan sonra erken veya daha kronik olarak geç dönemde ortaya çıkabilir. Striktürler uzun stapler hattı boyunca herhangi bir yerde meydana gelebilse de, anatomik nedenlerle çoğunlukla incisura angularis seviyesinde gözlenir (41).

LSG sonrası darlıkların etiyolojileri ya mekanik ya da fonksiyoneldir. Mekanik darlıklar genellikle küçük gastrik bujilerin kullanımından, gastrik bujiye çok yakın transeksiyondan (özellikle incisura angularis'te), stapler hattının "spiral" bir manşon oluşturarak bükülmesinden veya stapler hattının agresif şekilde birbirine geçmesinden kaynaklanır. Fonksiyonel darlıklar, stapler hattındaki ödem veya hematomlardan kaynaklanır. Sonuç olarak, fonksiyonel darlıklar geçicidir ve LSG'den hemen sonra ortaya çıkar ve beklenen tedavi ile kendiliğinden düzelir.

Postoperatif erken dönemde obstrüktif semptomlarla başvuran hastalar hidrasyon ve antiemetik ilaçlarla resüsite edilmeli ve bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile değerlendirilmelidir. Darlığı olan stabil hastalarda, ameliyat sonrası mukozal ödemin tipik olarak 24-48 saat içinde çözülmesi beklenir. Kendi sekresyonlarını idare edemeyen hastalar, tercihen floroskopik kılavuzluk altında nazogastrik tüp dekompresyonuna ihtiyaç duyar. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen akut darlığı olan hastalarda erken cerrahi müdahale gerekir. Laparoskopi mide tüpünün bükülmesini, sıkı bir dikişi veya baskı yapan bir hematomu gösterebilir. Zimba hattını dikmek için kullanılan dikişler çıkarılmalı ve ardından darlığın çözüldüğünü doğrulamak için intraoperatif bir endoskopi yapılmalıdır. Stapler hattını dikmek için dikiş kullanılmadıysa veya tüm dikişler alındıktan sonra darlık devam ediyorsa, darlığı gidermek için midenin büyük kurvatür tarafına bir seromyotomi yapılabilir. Seromyotomi antrumdan

proksimal sleeve'e ultrasonik veya monopolar enerji cihazı kullanılarak ve seromiyotomi alanındaki mukoza omentumla kaplı olacak şekilde yapılmalıdır (41). Aksine, kronik striktürleri olan hastalar sıklıkla asit reflüsünü taklit eden hafif semptomlarla başvururlar. Bu tür hastalar başlangıçta proton pompası inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Tıbbi tedavide başarısız olanlar veya ciddi semptomlar geliştirenler, daha ileri endoskopik veya cerrahi müdahaleler için adaydır. Endoskopi, balonla dilate edilebilen kısa segmentli darlıklar için iyi bir başlangıç tedavisidir. Darlığı tedavi etmek ve hasta semptomlarını iyileştirmek için bazen dört ila altı haftalık aralıklarla çoklu tedavilere ihtiyaç duyulur [86]. Stentler de denenmiştir ancak LSG sonrası darlıklar için etkili değildir [86-89]. Uzun segmentli darlıklar endoskopik dilatasyona uygun değildir. Uzun darlıklar ve endoskopik tedavinin başarısız olduğu darlıklar cerrahi müdahale gerektirir (42; 43; 44). Laparoskopik seromyotomi, uzun segment darlıkları için bir tedavi seçeneğidir. Küçük bir retrospektif çalışmada, laparoskopik seromiyotomi ile tedavi edilen hastalarda iyi bir semptomatik rahatlama görülmüştür. Bununla birlikte, bu prosedürü doğrulamak için daha uzun takipli daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Direçli darlığı olan ve diğer tüm tedavilerin başarısız olduğu hastalarda RYGB'ye geçiş son seçenektir (33; 45).

8.4 Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Yeni başlayan gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) veya önceden var olan GÖRH'nin kötüleşmesi, LSG'nin potansiyel bir komplikasyonudur. 46 çalışmalık bir meta-analizde, hastaların % 19'unda kötüleşen reflü olduğu ve % 23'ünde LSG'den sonra de novo reflü geliştirdiği ortaya konuldu. LSG sonrası özofajit ve Barrett özofagusunun uzun vadeli prevalansı sırasıyla % 28 ve % 8'di; Hastaların % 4'ünde ciddi reflü nedeniyle RYGB'ye geçiş gerekmiştir (46).

8.5 Portomezenterik Ven Trombozu

Portomezenterik ven trombozu, en yaygın olarak LSG'den sonra olmak üzere, laparoskopik bariatrik cerrahinin nadir bir komplikasyonudur. Laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan 5706 hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların 17'sinde portomezenterik ven trombozu görüldü ve bunların 16'sı LSG'den sonra gözlemlendi (47). Portomezenterik ven trombozu, LSG uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 1'inde bildirilmiştir ve ameliyattan ortalama 10 ila 20 gün sonra ortaya çıkar (48; 49).

Epigastrik ağrı en sık görülen semptomdur. Tanı genellikle abdomene yönelik bilgisayarlı tomografi ile konur. Tıkayıcı olmayan hastalığı olan stabil

hastalar, INR 2-3 arasında olacak şekilde üç ila altı ay süreyle antikoagülasyon ile tedavi edilebilir. Tıkaçıcı hastalığı olan hastalar tromboliz ve/veya operatif trombektomi ve ardından antikoagülasyon gerektirir (50).

9. Sonuçlar

Yaygın olarak uygulanan diğer bariatrik ameliyatlara karşılaştırıldığında LSG, laparoskopik ayarlanabilir gastrik banttan (LAGB) daha etkili ancak daha morbid ve RYGB'den daha az etkili ancak daha az morbidir [42-44].

LSG'den beş yıl sonra, hasta fazla vücut ağırlığının ortalama % 60,5'ini (standart sapma yüzde 10,6) kaybeder ve VKİ 30,2 kg/m²'ye ulaşır (11). LSG'de beklenen kilo kaybı ise iki yılda yaklaşık % 60'tır.

Kilo kaybının yanı sıra, LSG'nin ayrıca bir dizi komorbid tıbbi durumun iyileşmesine yol açtığı gösterilmiştir. Yirmi yedi çalışmanın sistematik bir incelemesinde, tip 2 diabetes mellitus, LSG'den sonra ortalama 13 aylık takipten sonra hastaların % 66,2'sinde düzeldi ve %13,1'inde stabil kaldı (51). Obezite ve tip 2 diyabetli hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, hastaların % 88'inden fazlası LSG'den 5 yıl sonra insülin kullanmadan sağlıklı kan şekeri seviyelerini koruyabildi. Tıbbi olarak tedavi edilen hastaların sadece % 5'i ile karşılaştırıldığında, % 23'ü normal kan glukoz seviyelerine ulaştı ve bunu sürdürdü (52; 53).

Non Alkolik steatohepatit (NASH), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) bir aşamasıdır. Obezite ve metabolik sendrom, NASH ve NAFLD için iki ana risk faktörüdür. Şiddetli obezitesi (VKİ ≥ 35 kg/m²) olan hastalarda NAFLD ve NASH prevalansı sırasıyla yaklaşık % 70 ve % 30'dur. Yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi tedavi ve bariatrik cerrahi yoluyla kilo verme şu anda NAYKH ve NASH için en etkili tedavi yöntemidir.

KAYNAKÇA

1. Ogden, Cynthia L., et al. "Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012." *Jama* 311.8 (2014): 806-814.
2. 1-20., National Institutes of Health. "Gastrointestinal surgery for severe obesity." NIH Consensus statement online 9 (1991):.
3. Clapp, Benjamin, et al. "American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2020 estimate of metabolic and bariatric procedures performed in the United States." *Surgery for Obesity and Related Diseases* (2022).

4. Eisenberg, Dan, et al. "2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery." (2023): 3-14.

5. Ionut, Viorica, et al. "Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss." *Obesity* 21.6 (2013): 1093-1103.

6. McCarty, Thomas R., Pichamol Jirapinyo, and Christopher C. Thompson. "Effect of sleeve gastrectomy on ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP gut hormones: a systematic review and meta-analysis." *Annals of surgery* 272.1 (2020): 72-80.

7. Abdemur, Abraham, et al. "Morphology, localization, and patterns of ghrelin-producing cells in stomachs of a morbidly obese population." *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 24.2 (2014): 122-126.

8. Melissas, John, et al. «Sleeve gastrectomy—a restrictive procedure?». *Obesity surgery* 17 (2007): 57-62.

9. Vincent, Royce P., et al. "Higher circulating bile acid concentrations in obese patients with type 2 diabetes." *Annals of clinical biochemistry* 50.4 (2013): 360-364.

10. Nakatani, Hiroshi, et al. "Serum bile acid along with plasma incretins and serum high-molecular weight adiponectin levels are increased after bariatric surgery." *Metabolism* 58.10 (2009): 1400-1407.

11. Gagner, Michel, Colleen Hutchinson, and Raul Rosenthal. "Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 12.4 (2016): 750-756.

12. Vuppalanchi, Raj, et al. "Safety and efficacy of bariatric surgery in cirrhosis patients with extreme obesity." *Annals of Surgery* 275.1 (2022): e174-e180.

13. Kim, Young, et al. "Kidney transplantation after sleeve gastrectomy in the morbidly obese candidate: results of a 2-year experience." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 16.1 (2020): 10-14.

14. Hawkins, Russell B., et al. "Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with heart failure and left ventricular assist devices as a bridge to transplant." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 14.9 (2018): 1269-1273.

15. Sheetz, Kyle H., et al. "Trends in bariatric surgery procedures among patients with ESKD in the United States." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 14.8 (2019): 1193-1199.

16. Rebecchi, Fabrizio, et al. "Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: a physiopathologic evaluation." *Annals of surgery* 260.5 (2014): 909-915.

17. Bernstine, Hanna, et al. "Gastric emptying is not affected by sleeve gastrectomy—scintigraphic evaluation of gastric emptying after sleeve gastrectomy without removal of the gastric antrum." *Obesity surgery* 19 (2009): 293-298.

18. Aridi, Hanaa N. Dakour, et al. "Concomitant hiatal hernia repair with laparoscopic sleeve gastrectomy is safe: analysis of the ACS-NSQIP database." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 13.3 (2017): 379-384.

19. Kichler, Kandace, et al. "Reoperative surgery for nonresponders and complicated sleeve gastrectomy operations in patients with severe obesity. An international expert panel consensus statement to define best practice guidelines." *Surgery for Obesity and R.*

20. Bingham, Jason, et al. "A multicenter study of routine versus selective intraoperative leak testing for sleeve gastrectomy." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 13.9 (2017): 1469-1475.

21. Bellorin, Omar, et al. "Understanding the significance, reasons and patterns of abnormal vital signs after gastric bypass for morbid obesity." *Obesity surgery* 21 (2011): 707-713.

22. Anderson, David R., et al. "American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients." *Blood advances* 3.23 (2019): 3898-3944.

23. 2013, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis* 9:493.

24. Birkmeyer, Nancy JO, et al. "Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery." *Archives of Surgery* 147.11 (2012): 994-998.

25. Aminian, Ali, et al. "Who should get extended thromboprophylaxis after bariatric surgery?." *Annals of surgery* 265.1 (2017): 143-150.

26. Jamil, Omar, et al. "Micronutrient deficiencies in laparoscopic sleeve gastrectomy." *Nutrients* 12.9 (2020): 2896.

27. Moore, Carolyn E., and Vadim Sherman. "Vitamin D supplementation efficacy: sleeve gastrectomy versus gastric bypass surgery." *Obesity surgery* 24 (2014): 2055-2060.

28. 1. Vix M, Liu KH, Diana M, et al. Impact of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy on vitamin D metabolism: short-term results from a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2014 ve 28:821.

29. Bechtel, Peter, et al. "Warfarin users prone to coagulopathy in first 30 days after hospital discharge from gastric bypass." *Obesity surgery* 23 (2013): 1515-1519.

30. Gu, Lihu, et al. "Relationship between bariatric surgery and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis." *Obesity Surgery* 29 (2019): 4105-4113.

31. Browning, Matthew G., et al. "Changes in bile acid metabolism, transport, and signaling as central drivers for metabolic improvements after bariatric surgery." *Current obesity reports* 8 (2019): 175-184.

32. Adams, Lindsay B., et al. "Randomized, prospective comparison of ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones after sleeve gastrectomy." *Obesity surgery* 26 (2016): 990-994.

33. Burgos, Ana María, Attila Csendes, and Italo Braghetto. "Gastric stenosis after laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients." *Obesity surgery* 23 (2013): 1481-1486.

34. Deslauriers, Valérie, et al. "Endoscopic management of post-laparoscopic sleeve gastrectomy stenosis." *Surgical Endoscopy* 32 (2018): 601-609.

35. Shah, Shashank S., Jayashree S. Todkar, and Poonam S. Shah. "Buttressing the staple line: a randomized comparison between staple-line reinforcement versus no reinforcement during sleeve gastrectomy." *Obesity Surgery* 24 (2014): 2014-2020.

36. Gagner, Michel, and Jane N. Buchwald. "Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 10.4 (2014): 713-723.

37. Aurora, Alexander R., Leena Khaitan, and Alan A. Saber. "Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients." *Surgical endoscopy* 26 (2012): 1509-1515.

38. Kichler, Kandace, et al. "Reoperative surgery for nonresponders and complicated sleeve gastrectomy operations in patients with severe obesity. An international expert panel consensus statement to define best practice guidelines." *Surgery for Obesity and R.*

39. Rosenthal, R., S. Szomstein, and FASMBS Emanuele Lo Menzo. "Laparoscopic sleeve gastrectomy." *Abstract book of 2nd Annual International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy (ICSSG) Miami (2009).*

40. Braghetto, Italo, et al. "Laparoscopic sleeve gastrectomy: surgical technique, indications and clinical results." *Obesity surgery* 17 (2007): 1442-1450.
41. Dapri, Giovanni, Guy Bernard Cadière, and Jacques Himpens. "Laparoscopic seromyotomy for long stenosis after sleeve gastrectomy with or without duodenal switch." *Obesity surgery* 19 (2009): 495-499.
42. Eubanks, Steve, et al. "Use of endoscopic stents to treat anastomotic complications after bariatric surgery." *Journal of the American College of Surgeons* 206.5 (2008): 935-938.
43. Jones, Mark, Andrew J. Healey, and Evangelos Efthimiou. "Early use of self-expanding metallic stents to relieve sleeve gastrectomy stenosis after intragastric balloon removal." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 7.5 (2011): e16-e17.
44. Scheffel, Oliver, and Rudolf A. Weiner. "Therapy of stenosis after sleeve gastrectomy: stent and surgery as alternatives—case reports." *Obesity Facts* 4.Suppl. 1 (2011): 47-49.
45. Lalor, Peter F., et al. "Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 4.1 (2008): 33-38.
46. Yeung, Kai Tai Derek, et al. "Does sleeve gastrectomy expose the distal esophagus to severe reflux?: a systematic review and meta-analysis." *Annals of surgery* 271.2 (2020): 257-265.
47. Goitein, David, et al. "Portomesenteric thrombosis following laparoscopic bariatric surgery: incidence, patterns of clinical presentation, and etiology in a bariatric patient population." *JAMA surgery* 148.4 (2013): 340-346.
48. Salinas, José, et al. "Portomesenteric vein thrombosis after laparoscopic sleeve gastrectomy." *Surgical endoscopy* 28 (2014): 1083-1089.
49. Shaheen, Osama, et al. "A systematic review of portomesenteric vein thrombosis after sleeve gastrectomy." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 13.8 (2017): 1422-1431.
50. Belnap, LeGrand, et al. "Portal vein thrombosis after laparoscopic sleeve gastrectomy: presentation and management." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 12.10 (2016): 1787-1794.
51. Gill, Richdeep S., et al. "Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 6.6 (2010): 707-713.

52. Schauer, Philip R., et al. “Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.” *New England Journal of Medicine* 366.17 (2012): 1567-1576.

53. Schauer, Philip R., et al. “Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes.” *N Engl J Med* 376 (2017): 641-651.

BÖLÜM III

PANKREAS MALİGNİTELERİNDE ENDOSKOPIK TANI YÖNTEMLERİ

Endoscopic Diagnostic Methods in Pancreas Malignities

Arslan Hasan KOCAMAZ

(Uzm. Dr.) Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi

drahk50@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5257-9611

Giriş

Pankreas kanseri en kötü prognozlu tümörlerden biri olmasına rağmen erken evrelerde tespit edilirse cerrahi rezeksiyonla tedavi edilebilir. Ne yazık ki erken tanı çok nadirdir. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmekte ve 45 yaşından sonra sıklığı artmaktadır.(1) Pankreas kanserlerinin büyük çoğunluğu pankreas başında görülür ve % 95'ini pankreasın ekzokrin bölümünden kaynaklanan tümörler oluşturur.(2) Pankreas kanserlerinde fizik muayene bulguları non-spesifik olmakta ve hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle pankreas kanserinin tanısında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tek başına yetersiz kalmakta, tümörün lokalizasyonu ve vasküler yapılarla komşuluğu hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Klinik ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle birlikte endoskopik yöntemlerin de kullanılması pankreas kanserlerinin tanı ve evrelemesinde kolaylık sağlamaktadır.

Pankreasın Anatomisi Lokalizasyonu ve Komşulukları

Pankreas midenin arkasında yatay olarak uzanan 12-15 cm uzunluğunda, 75-110 gr ağırlığında retroperitoneal bir organdır.(3) Baş, uncinat proces, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 bölümden oluşur. Kalın olan pankreas başı süperior mezenterik ven ile komşudur ve duodenumun ikinci kısmına yapışıktır.

Pankreatik kanal burada duodenuma açılır. Gövde kısmı süperior mezenter venin solundan başlayıp abdominal aortanın soluna kadar uzanır. İnce olan kuyruk kısmı ise dalak hilusunda sonlanır. Pankreas posteriorunda ise abdominal aorta, splenik ven ve sol böbrek bulunur.

Pankreas enzimleri küçük kanalların birleşmesi sonucu oluşan ana pankreas kanalına (Wirsung), oradan da ana safra kanalı ile birleşerek ampulla vateriye aktarılır. Santorini olarak adlandırılan minör kanal ise ampulla vaterinin proksimalinden duodenuma açılır.(4,5)

Pankreas Kanseri

Pankreas hormon (endokrin) ve sindirim enzimleri (ekzokrin) salgılayan bir salgı bezidir. Pankreas kanserlerinin %95'lik kısmı pankreas bezinin ekzokrin bölümünden kaynaklanmaktadır. Ekzokrin kaynaklı pankreas tümörleri arasında da en sık adenokarsinom görülür.(6)

Pankreas kanseri olan hastalarda halsizlik, kilo kaybı, mide bulantısı, iştahsızlık ve karın ağrısı gibi non-spesifik semptomlar mevcuttur. Sarılık, kaşıntı, koyu renkli idrar ve sırt ağrısı ise ileri evrelerde ortaya çıkan semptomlardır. Bu nedenle hastalarda tanı koymak güçtür ve genellikle geç tanı konur. Pankreas baş kısmında oluşan lezyonlar ise tıkanma sarılığına yol açarak gövde ve kuyruk kesiminde oluşan lezyonlara göre daha erken belirti verir ve bu hastalar daha erken tanı alırlar.(7,8)

Pankreas kanserlerinde fizik muayene bulguları genelde hastalık ilerlediğinde ortaya çıkar. En çok rastlanan fizik muayene bulgusu sarılıktır. Ağrısız palpable safra kesesi (Courvoisier Terrier bulgusu), metastazı olan hastalarda hepatomegali, zayıf hastalarda pankreastaki kitlenin ele gelmesi gibi fizik muayene bulguları hastalık ilerlediğinde görülebilmektedir.(7)

Pankreas kanserinin tanısında kullanılan spesifik bir laboratuvar testi yoktur fakat duyarlılığı ve seçiciliği en yüksek olan testin %75 hastada yüksek bulunan Ca 19-9 düzeyi olduğu söylenebilir. Bu nedenle Ca 19-9 düzeyinin tarama amaçlı kullanılması önerilmez. Pankreas kanserlerinde lezyon safra yollarına bası yapıp tıkanma ikterine sebep olabilir. Karaciğere metastaz yapabilir. Böyle durumlarda bilirubin ve karaciğer enzimleri yükselebilir.(4,9)

Pankreas Kanseri Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas hastalıklarında öncelikle anamnez, fizik muayene ve laboratuvar parametreleri ile ön tanı ve ayırıcı tanılar ortaya konur. Daha sonra pek çok

hastalıkta hekimlere tanı koymada kolaylık sağlayan görüntüleme yöntemleri ile ana tanıya konulmaya çalışılır. Pankreas kanserinin tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin pankreas kanseri tanısında kıyaslanması Tablo 1’de gösterilmiştir.(10) Bu bölümde pankreas kanserlerinin tanısında kullanılan endoskopik yöntemler irdelenecektir.

Tablo 1. Pankreas kanserinin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması

Test	Özgüllük	Duyarlılık	Evrelemede Kullanım
Ultrasonografi	%80	%90	Hayır
Bilgisayarlı Tomografi	%90	%95	Evet
Manyetik Rezonans	%90	%90	Hayır
Endoskopik Ultrasonografi	%90	%90	Evet
Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi	%90	%90	Hayır

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS 1980’lerden beridir tüm dünyada güvenle kullanılan, kullanım alanı ve bilinirliği giderek artan bir yöntemdir. Esnek bir endoskop ile ses dalgalarını yayan ve kaydeden mini bir ultrasonografi cihazıdır. Skopun uç kısmına yerleştirilmiş bir transdüser sindirim sistemini incelemeye yarar ve gastrointestinal kanalda ya da komşu organlarda yerleşmiş lezyonların ultrasonografik olarak daha yakın mesafeden değerlendirilmesine olanak sağlar.(11)

EUS’ta 360°’lik daha geniş bir görüntü sağlayan radyal skop ve 100°’lik daha sınırlı tarama alanı sağlayan lineer skop olmak üzere 2 tip ultrasonografi probu kullanılır.

EUS 5mm’den daha küçük lezyonların görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografiden daha üstündür. Pankreas kanserlerinin tanısında kullanılan en güvenli yöntemlerden biridir. Ayrıca pankreas kanalındaki genişleme, kitlenin kenar konturları, doppler değerlendirmesi, pankreasın komşuluklarında yer alan vasküler yapıların invazyon açısından değerlendirilmesini de sağlayarak evrelemede de kullanılır.

Pankreas lezyonlarında kitlenin eko özelliklerine bakılarak benign ve malign ayrımı yapılamaz. Histopatolojik örnekleme şarttır. Fakat pankreasın yerleşimi, vertebraya yakın olması, barsak gazlarının görüntüyü bozması sebebi ile karın üzerinden USG ile biyopsi almak diğer organlara göre daha zordur.(13) Bu nedenle USG ile biyopsi alınamayan hastalarda EUS kullanılarak alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi çok değerlidir. EUS ile alınan biyopsinin sensitivite ve spesivitesi neredeyse %100'dür. Klinik ve radyolojik olarak kanser şüphesi yüksek olan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi negatif gelse dahi cerrahi düşünülmelidir.(14)

EUS'un az da olsa kontrendikasyonları mevcuttur. Gastrointestinal sistemde anatomik olarak bozukluk olması, istenen bölgeye erişimi engelleyen gastrointestinal tıkanıklıklar bunlardan bazılarıdır. Koagülopati ise biyopsi alınmasına engel olacağı için rölatif kontrendikasyonlardır.

EUS Elastografi

Elastografi tanım olarak doku sertliğinin değerlendirilmesidir. Doku elastisitesinin ölçülmesi pankreas lezyonlarını daha doğru karakterize edebilmek için kullanılan yeni yöntemlerdendir. Normal dokudan daha sert olan tümör dokusunun tanınmasına imkan sağlar.(15-16)

Kontrastlı EUS

Bu tetkikte kontrast ajan periferik damar yolundan verilir ve ardından EUS yapılır. Pankreas adenokanseri EUS görüntüsü genellikle heterojendir ve kontrast tutulumu zayıftır. Pankreas ile ilgili inflamatuvar hastalıklarda ise lezyonun kontrast tutulumu artmıştır.

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)

X-ray ışınları, endoskop ve kontrast madde kullanılarak pankreas, safra kesesi ve karaciğerin drenajını sağlayan yapıların değerlendirilmesini sağlayan girişimsel bir işlemdir. Tanı ve tedavi amaçlı kullanılabilir.(18)

Kardiyopulmoner, kardiyovasküler ve nörolojik olarak anstabil olan hastalar, ERCP için mutlak kontrendikasyonlu hasta gruplarıdır. Gastrointestinal sistemde bir yapısal anomali, nedeni bilinmeyen ancak pankreatobiliyer sisteme de ait objektif bulguların olmadığı karın ağrısı ve safra kanalı taşına dair kanıtın olmadığı şüpheli taşlı kolesistit durumları rölatif kontrendikasyonlardır.(19)

Pankreas kanserinden şüphelenilen durumlarda ilk olarak BT ve MR kullanılarak toraks ve abdomen görüntülenir. Bu görüntülemelerde uzak metastazı olmayan ve operabl kabul edilen hastalardan EUS ile biyopsi alınır. İnoperabl kabul edilen hastalarda da histopatolojik tanı için EUS ile biyopsi yapılması gerekmektedir. EUS ile biyopsi işleminin başarısız olduğu veya yetersiz spesimen değerlendirmesi yapıldığında ise ERCP ile fırça biyopsi denenmelidir.(20)

Pankreas kanserinin tanısında ERCP'nin rolü oldukça sınırlıdır. Pankreasın kuyruk ve gövde kesimindeki lezyonlar için ise tanı amaçlı neredeyse hiç kullanılmamaktadır. Kolanjit olan ve safra drenajının bozulduğu hastalarda ise ameliyat öncesi drenaj için tedavi amaçlı kullanılabilir.(20)

Sonuç

Pankreas kanserleri çok kötü prognozlu tümörlerdir. Pankreasın yerleşimi ve anatomik komşulukları nedeni ile tanı konması zor vakalardır. Bu nedenle erken tanı konması hastalığın seyri ve cerrahi işlemin başarısı açısından önem arz etmektedir. Lezyonların tanısında USG, BT, MR gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin yanında EUS gibi endoskopik yöntemler de sıklıkla kullanılmaktadır. EUS eşliğinde alınan İİAB pankreastaki lezyona histopatolojik tanı konmasına yardımcı olmaktadır. ERCP'nin ise pankreas kanserlerinin tanısında kullanılması sınırlı olup daha çok tedavi edici amaçla kullanılmaktadır.

KAYNAKÇA

- 1.) Uğur VI. Pankreas Kanserli Hastalarımızın Genel Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları. *ActaOncologicaTurcica* 2010; 43: 1-7.
- 2.) Tözün N., Şimşek H., Özkan H., Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal&Nobel Kitapevi 1.Baskı. 2007.
- 3.) Warshaw A.L., Castillo, CF-d. Pancreatic carcinoma, *New England Journal of Medicine*, 326(7): pp. 455-465, 1992.
- 4.) Güneyi A., Periampuller Bölge Tümörlerinde Pilor Koruyucu Pankreatikoduodenektominin Yeri. Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, 2005.
- 5.) Morteale K.J., Rocha T.C., Streeter J.L., Multi modality Imaging of Pancreatic and Biliary Congenital Anomalies 1. *Radiographics*, 26(3): pp. 715-731, 2006.

6.) American Cancer Society. Pancreatic cancer. 06/11/2014, www.cancer.org

7.) Porta M, Fabregat X, Malats N, Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 189.

8.) Koç Z. Malign Pankreas Hastalıkları. 01/09/2015, www.baskent-adn.edu.tr

9.) www.kanser-merkezi.com/#!/pankreas-kanserinde-evreleme/cqrv, Erişim tarihi :25.05.2015.

10.) Şentürk Ö., Pankreas Tümörleri Ders Notları.

11.) Pala S., Aydın A. Endoskopik Ultrasonografi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 2005.

12.) Legmann P, Vignaux O, Dousset B. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(5): 1315- 22.

13.) Endoskopik Ultrasound, <http://www.tarkankarakan.com/node/9>, Erişim Tarihi: 05.02.2015.

14.) Bhutani M.S., Hawes R.H., Baron P.L., Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; 29(9): 854-8.

15.) Iglesias-Garcia J., Domínguez-Muñoz J.E. Endoscopic ultrasound image enhancement elastography. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2012; 22: 333-48.

16.) Krouskop T.A., Wheeler T.M., Kallel F. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998; 20: 260-74.

17.) Kitano M., Yamashita Y. New Imaging Techniques for Endoscopic Ultrasonography Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017; 27: 569-83.

18.) Mutlu N., Bolat R., Yorulmaz F. Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP). *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10-1, <http://guncel.tgv.org.tr/journal/9/pdf/116.pdf>.

19.) Bizer E. ERCP: Indications, Contraindications, Equipment, Cases, GI Clinical Conference, University of Louisville, 2009; 4-9. <http://louisville.edu/medicine>

20.) Isenberg G., Gouma D.J., Pisters P.W. The on-going debate about perioperative biliary drainage in jaundiced patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 310-5.

BÖLÜM IV

HEPATOSELÜLER KANSER'DE CERRAHİ TEDAVİ

Surgical Treatment in Hepatocellular Cancer

Serdar KARAKAŞ

(Dr. Öğr. Üyesi), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D

E-mail: drserdarkarakas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8314-7806

Giriş

Hepatoselüler Karsinoma (HCC) karaciğerin en sık rastlanan primer kanseri olup, dünya üzerinde rastlanan en sık beşinci kanser türüdür. Birçok diğer tümörün aksine, HCC insidansı dünya genelinde artış göstermektedir (1).

Hepatit B'ye yönelik aşılama programları, kronik Hepatit B'ye bağlı gelişen HCC'nin sıklığını azaltmıştır (2). Aynı şekilde Hepatit C'ye yönelik yeni antiviral ajanlar da Hepatit C ve Hepatit C'ye bağlı HCC nin eradikasyonuna katkı sağlamaktadır. Ancak Non-Alkolik Steatohepatit (NASH), obesite ve Diabet'e bağlı kronik karaciğer yetmezliğinin insidansı ise artış göstermektedir (3).

HCC nin dünya üzerindeki etyolojik çeşitliliği de farklı tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Kimi ülkelerde daha çok koruyucu ve medikal tedaviler ön plana çıkarken, kimi ülkelerde ise konvansiyonel rezeksiyon ve karaciğer nakli gibi seçenekler ön plana çıkmaktadır.

1. Çok Erken Evre HCC

İki santimetre den küçük HCC ve normal karaciğer fonksiyonları (Child-A) olması durumunda, rezeksiyon öncelikli tedavi yöntemidir. Ancak tartışmalar, bu tip lezyonların tedavisinin rezeksiyon mu yoksa ablatif tedaviler

mi olması gerektiği çerçevesinde şekillenmektedir. Bu konuda randomize kontrollü yapılmış geniş bir seri yoktur. Ancak propensity skor eşlemesi içeren bazı çalışmalarda, çok erken evre HCC’de rezeksiyon ve radyofrekans ablasyon (RFA) karşılaştırılmıştır. Buna göre, rezeksiyon yapılan grupta 5 yıllık genel ve hastalısız sağkalım % 80 ve % 48 iken, RFA yapılan hasta grubunda bu oranlar % 66 ve % 18 olarak bulunmuştur (4). Rezeksiyon planı hastadan hastaya göre değişmelidir. Rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği ihtimali göz önünde bulundurularak, bu hastalara salvage transplantasyon hazırlığı yapılmalıdır. Bu hastalarda rezeksiyonun prognozuna katkı sunan en önemli parametrelerden birisi ALBI skorudur. Bu skorlama sisteminde, aynı Child grubunda bulunan hastaların rezeksiyon öncesi Albumin ve Bilirubin düzeyleri baz alınarak skorlama yapılmaktadır (5).

2. Erken Evre HCC

2.1 Rezeksiyon

Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sistemi Guideline ına göre, erken evre HCC için, tek tümör ve Portal Hipertansiyon durumunda, karaciğer nakli kontrendike ise rezeksiyon ve RFA önerilmektedir. Milan kriterleri içerisindeki tek nodüllerde (2-5 cm) her ne kadar rezeksiyon öncelikli tedavi olarak uygulansa da RFA ve rezeksiyon seçimi arasında net bir ayırım yoktur (6). Bazı çalışmalarda ise rezeksiyon ve RFA ın benzer sağkalımlarla sonuçlandığı görülmüştür (7). Ancak hali hazır çalışmalarda, her iki yöntem Portal Hipertansiyon’lu hastalarda prospektif olarak karşılaştırılmamıştır. Bu yüzden, karaciğer fonksiyonları bozulmaya meyilli hastalarda rezeksiyonun daha iyi bir seçenek olabileceği net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda, MELD skoru arttıkça RFA nın rezeksiyona üstünlüğünün arttığı gözlemlenmiştir (8).

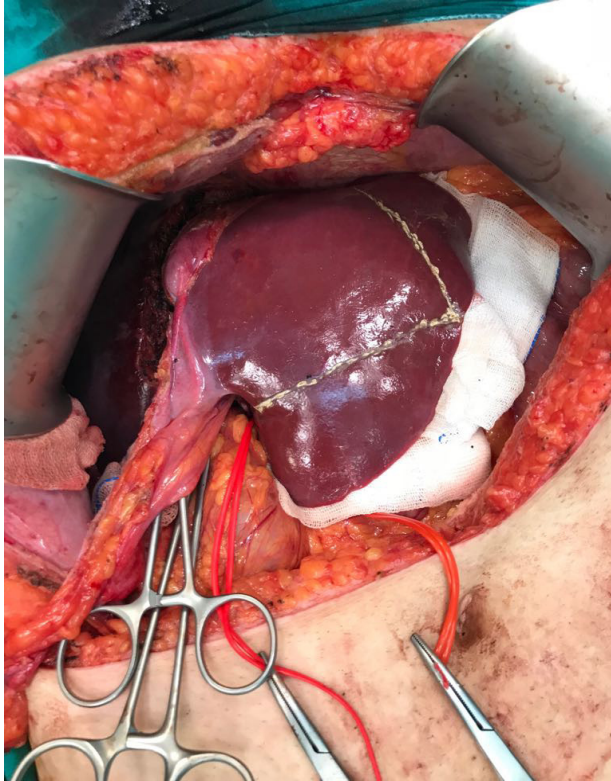
Karaciğer fonksiyonları normale genellikle tek ve büyük tümörler (> 5 cm) rezeksiyonla tedavi edilirler. Genellikle 10 cm ye kadar ve makrovasküler invazyonu olmayan tümörlerde karaciğer rezeksiyonlarıyla başarılı sonuç alan merkezler varken, diğer bazı merkezler ise bu tip hastalarda RFA veya karaciğer naklini savunmaktadırlar (9).

2.2 Karaciğer Nakli

Karaciğer Nakli’ne daha yakın olan batı ülkelerinde son zamanlarda organ kısıtlılığı nedeniyle rezeksiyona eğilim artmıştır. Aynı merkezlerde yapılan çalışmalarda, toplam sağ kalım açısından karaciğer nakli nin rezeksiyona üstünlüğü ortaya konulmuştur (10). Ancak bu çalışmalarda karaciğer

fonksiyonları daha iyi olan rezeksiyon hastaları seçilmiş olabilir. Bu yüzden yapılan meta-analizlerde, özellikle Child A grup hastalarda her iki cerrahi tedavi yöntem sonrasında toplam sağ kalım açısından bir fark olmadığı tekrar gösterilmiştir (11). Rezeksiyon sonrası nüks en önemli sorunlardan birisidir ve bu sorun da salvage (kurtarma) transplantasyonla giderilebilir.

Ancak salvage transplantasyon a yönelik ilk girişimlerden sonra, bu prosedürün de ciddi morbidite ve mortalitelerinin olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda, salvage transplantasyon normal transplantasyonlara göre belirgin sağ kalım dezavantajı göstermiştir (12). Ayrıca ilk andan itibaren tedavi etme amacı ile değerlendirildiğinde, toplam sağ kalımın primer karaciğer naklinde belirgin olarak arttığı gözlemlenmektedir. Bunun nedeni olarak ise, Milan dışında kalan kitlelerin karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer nakli şansını kaybetmiş olmasından ileri gelmektedir. Ancak salvage karaciğer naklinin sekonder kazançları da mevcuttur. Bunlar, rezeksiyon ile diğer hastalara kadavra karaciğer kullanımını artırması, ayrıca rezeksiyon sonrası nüksün derecesi ve tümör biyolojisi ile gereksiz salvage transplantasyonun önüne geçilmesidir.



Resim-1: Canlı Vericili Karaciğer Nakli'nde Donör Hepatektomi

3. Intermediate (Ara Evre) HCC

BCLC algoritmasına göre multinodüler tümörü ve bozuk karaciğer fonksiyonlarını kapsayan intermediate evre HCC için kemoembolizasyon uygun tedavi prosedürüdür. Ancak dünya genelinde multinodüler HCC ye yaklaşım, klasik BCLC algoritmasından farklılıklar göstermektedir.

2015 te yapılan bir meta-analizde, rezeksiyon ve trans-arterial kemoembolizasyon (TACE) un toplam sağ kalımları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, doğu perspektifinde rezeksiyonun ne kadar yaygın yapıldığı gözlemlenmiş ve toplam sağ kalımın rezeksiyonla çok daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (13). Bu bulgular diğer bazı çalışmalarda da saptanmıştır (14). Multinodüler HCC’de hepatik rezeksiyonla ortalama 3 yıllık ve 5 yıllık % 35 sağ kalım elde edilmiş olup, TACE nin ortalama 2 yıllık ortalama sağ kalımından daha fazla olduğu görülmüştür (15).

Ancak 4 ten fazla lezyonu olan hastalar için rezeksiyon un 5 yıllık sağ kalım oranları yaklaşık % 31 olup, maksimum 3 lezyonu olan hastaların 5 yıllık % 65 olan sağ kalımına göre belirgin olarak düşüktür (16). Bu sonuç, 2017 Asya-Pasifik klinik guideline lara entegre edilmiş olup, HCC için boyutu ne olursa olsun 4 ve 4 ten fazla lezyonu olan hastalar için geçerlidir.

4. İleri Evre HCC

Cerrahinin rolü sadece intermediate evre HCC ler için geçerli olmayıp, ileri evre yani makrovasküler invazyonu bulunan major kitleler için de geçerlidir. Yakın zamanda yapılan bir derlemede hem multinodüler hem de Portal Ven trombüsü olan ileri evre olgular değerlendirilmiştir (17). Birçok batılı ve Asya’dan çıkan yayınlarda portal ven trombozlu ileri evre HCC lerde rezeksiyon sonrası 5 yıllık toplam sağ kalımın % 20 lerde olduğu görülmüştür. Bu oran, BCLC algoritmasında ileri evre HCC için önerilen, TACE ve sorafenib tedavisi sonrası elde edilen sağ kalımlardan fazladır. Ancak bu oranlar portal ven trombozunun evresine göre de değişkenlik göstermektedir. Ana Portal ven dalındaki major trombüs ile intrahepatik portal ven dalındaki trombüs olan vakalar arasında belirgin sağ kalım farkı bulunmaktadır. Tip 1 ve 2 tromboz, portal venin en distal ve sekonder dallarını kapsamakla birlikte prognozu daha iyi olan tiplerdir. Tip 3 ve 4 tromboz ise sırasıyla ana Portal ven dallarını ve ana Portal ven trombüsünü tanımlamaktadır. Bu tip ileri trombüs durumlarında hepatektomi ile birlikte trombektomi de yapılması gerekmektedir. Bu tip ileri evre olgularda, düşük toplam ve hastalıksız sağkalım nedeniyle, TACE rezeksiyona tercih edilmektedir.

Avrupa ve ABD'den bu tip ileri evre olgularla ilgili hepatektomi ve trombektomi olguları gelmektedir ancak halen EASL guideline'ına göre bu tip ileri evre olgularda Sorafenib tedavisi önerilmektedir. Ancak rezeksiyonla elde edilebilen başarılı bazı sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, Asya-Pasifik guideline ları hepatektomiye de kendi içeriklerine eklemiştir. Bu guideline lara göre ana Portal ven dallarına ulaşmamış trombozlu hastalar rezeksiyonla tedavi edilebilmektedir (18).

4.1 Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli, birçok BCLC evresi için HCC'de temel tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Her ne kadar HCC için ilk karaciğer nakli deneyimleri başarısız olsa da, Mazafferro 'nun belirli kriterler (Milan Kriterleri) içerisindeki hastaların 4 yıllık sağ kalım oranlarını % 80 olarak açıklaması, HCC nin cerrahi tedavisi açısından yeni bir çığır açmıştır (19). HCC hastaların kadavra bağış alabilmesi için getirilen istisnai MELD puanı uygulaması ile de karaciğer nakli bu hastalar için hayati öneme kavuşmuştur.

Her ne kadar Milan kriterleri çığır açıcı olsa da, bu kriterler üzerinde bazı tartışmalar da devam etmektedir. Özellikle Milan kriterlerinin kapsamının dar olduğu ve kriterlerin kısmen dışında kalan hastaların sağ kalımını artırmak amacıyla kapsamının genişletilebileceği tartışması süregelmektedir.

Ayrıca Milan kriterleri içerisindeki bazı hastaların karaciğer rezeksiyonundan fayda görecektir olmaları ve bunun sonucu olarak diğer kronik karaciğer hastalarının kadavra bağışlarından daha çok yararlanacak olmaları da Milan kriterlerinin karaciğer nakli endikasyonu açısından soru işareti yaratmaktadır.

4.2 Kriterlerin Genişletilmesi

Başlıcaları batı ülkelerinden olmak üzere pek çok merkez, Milan kriterlerini genişletmek için çaba göstermişlerdir. San Francisco Üniversitesi'nin genişletilmiş kriterlerinin (20) ardından (UCSF Criteria) bir çok merkez kendi sonuçlarını analiz ettiklerinde, karaciğer nakli yapılmış bir çok olgunun Milan kriterleri nin önerdiğinin çok ötesinde tümör yüküne sahip olduklarını ve bu olguların sağ kalımlarının azımsanmayacak derecede olduğunu görmüşlerdir. Bunun üzerine pek çok merkez genişletilmiş kriterler için çalışmalara başlamıştır. Çoklu merkezler tarafından yapılan çalışmalar analiz edildiğinde, tümör sayısından çok toplam tümör çapı ve mikrovasküler invazyonun olup olmaması, karaciğer nakli sonrası nüksün en önemli belirteçleri olarak bulunmuştur. Toplam

tümör çapının 7 cm yi geçmediği olgular, Milan kriterlerine uyan hastalarla eş değer sağ kalıma ulaşmışlardır. Bu sonuçlara binaen, Metrobilet Formülasyonu (Metroticket Calculator) oluşturularak, karaciğer nakli endikasyonu açısından skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemine göre karaciğer nakli sonrası 3 ve 5 yıllık toplam sağ kalım tahmin edilebilmektedir. Ancak bu skorlama sistemi tamamen tümör patolojisi sonuçlarından yola çıkılarak yapılabilmektedir. Formülasyonun retrospektif özelliği en önemli dezavantajını oluşturmaktadır.

4.3 Köprüleme Tedavisi (Downstaging)

İlk başvuruda Milan kriterlerinin dışında kalan veya AFP ve tümör biyolojisi kötü olan hastalarda karaciğer nakli şansını artırmak amacıyla, lokorejyonel tedavilerle (TARE, TACE) evre küçültmesi yapılabilir. Batı kaynaklarından özellikle UCSF ten tümörün karaciğer nakli öncesi ara tedavilerle küçültülmesi prensibi ön plana çıkmıştır. Bir ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının 89 % ve 56 % olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur (21). Çoklu merkezlerin yaptığı köprüleme tedavilerinin araştırıldığı bir derlemede, her ne kadar çalışılan grupların heterojenitesi fazla olsa da % 90 5 yıllık sağ kalım elde edildiği gösterilmiştir (22).

Köprüleme tedavisinin faydası tartışma konusu olmaya devam etmektedir. European Association for Liver Diseases (EASL) yönergelerine göre sadece belli kıstasları sağlayan Milan dışı karaciğer tümörlerine köprüleme tedavisi uygulanabilir (23). Ayrıca köprüleme tedavisine tümörün verdiği yanıt, karaciğer nakli sonrası prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Selektif internal radyoembolizasyon (SIRT) da gelecek vadede köprüleme tedavilerinden biri olup tümörün selektif olarak radyoembolizasyonunu sağlamaktadır ve belirli merkezlerce uygulanabilmektedir.

Ancak yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar, lokorejyonel tedavilerin karaciğer nakli sonrası sağ kalım üzerine belirgin etkisi olmadığını göstermiştir (24). Ancak bu çalışmalarda kognitif bias olduğu düşündürülen meta-analizler mevcuttur ve anlamlı derecede olmasa da lökorejyonel tedaviler sonrası sağ kalımlarda artış olduğu belirtilmektedir. Toplam sağ kalımda artış gösteren hastalık grubu T3 evre kitlelerdir. Diğer evre tümörlerde köprüleme tedavisi sonrası sağ kalımda belirgin avantaj görülmemektedir.

Köprüleme tedavisi ile kadavra bekleyen hastaların, bekleme veya köprüleme tedavisi süresince Milan Kriterleri'nin dışına çıkıp listeden çıkma riski her zaman için söz konusudur. Ancak T2 evre hastalarda köprüleme tedavisi

ile bekleme listesinden çıkma ihtimali, hiç köprüleme tedavisi almayıp karaciğer nakli bekleyen hasta grubunda listeden çıkma ihtimaline göre istatistiki olarak farklı değildir. Köprüleme tedavisi sonrası karaciğer nakli ise sadece T3 evre hastalarda anlamlı 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarında artış sağlamıştır.

4.4 Sağlıkım Avantajı

Uluslararası bilimsel kurullar, HCC için nasıl bir organ bağış sistemi olması gerektiği konusunda halen tartışmalarını yürütmektedirler. Özellikle uygun ve yeterli kadavra organların azlığı göz önüne alındığında, tedavi modaliteleri de değişkenlik göstermektedir. İdeal olanı, kadavra organların en acil olan hastaya veya yaşama şansı en yüksek olan hastaya nakledilmesi değil, yaşam şansı en çok artırılabilir hastaya nakledilmesidir. Son yıllarda bu konu ile ilgili çok sayıda bilimsel makale yayınlanmasına rağmen, sağ kalım faydası üzerine olan belirsizlik, etkili organ dağıtımını engellemektedir (25). Bazı ülkelerde uygun kadavra ve hasta sayısı dengeli iken bazı ülkelerde ise kadavra bağış ve hasta sayısı son derece yetersizdir. Bu yüzden, organ dağıtımını ve paylaşımının lokal olarak ve ülkeden ülkeye farklılık göstermesi gerekmektedir. Daha da önemlisi, tümör biyolojisini ve tümörün lokorejyonel tedavilere cevabını da kapsayan yeni bir modalite ile organ paylaşımı daha sağlıklı görünmektedir.

4.5 Canlı Vericili Karaciğer Nakli (CVKN)

İlk CVKN 1988 yılında gerçekleştirildi ve dünya genelindeki sonuçları farklılıklar gösterdi. CVKN çift ameliyatlı ve zor bir prosedürdür. Hastanın yanı sıra, canlı donörde de morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır. Dünya genelinde donör hepatektomi için % 2 - 10 arasında komplikasyonlar olduğu bildirilmektedir. Bu oranlar kadavradan karaciğer nakli yapılan hastalara göre oldukça fazladır. Mortalite oranları ise yaklaşık % 0.1 - 0.2 civarındadır (26). Asya ve doğu ülkelerinde kadavra bağış oldukça az olduğundan, CVKN bu bölgelerde oldukça sık yapılmaktadır. Batı ülkelerinde ise her ne kadar çok tecrübeli hepatobilier cerrahi merkezleri olsa da doğu ülkelerinde yapılan CVKN lerinin sekizde birine bile ulaşamamaktadır.

CVKN nin en önemli avantajlarından birisi, bekleme süresinin olmaması nedeniyle acil karaciğer nakli şansının hemen olmasıdır. Bu avantaj hem akut karaciğer yetmezliği gelişen hastanın beklememesini, hem greft iskemi süresinin oldukça kısa tutulmasını sağlar. Diğer bir önemli avantajı da canlı donör şansı olmayan hastaların kadavra şansını artırmasıdır. HCC için olan avantajı ise bekleme listesinde olan hastaların listeden düşmesini engelleyerek prognozlarını

artırabilmesidir. HCC açısından CVKN nin en büyük dezavantajı ise, tümör biyolojisi ve ara tedavilere tümör yanıtını yeterli sürede değerlendirememesidir. Bu da kötü prognostik faktörlere sahip tümörlere CVKN ne yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, HCC nüksünün kadavra veya CVKN sonrası değişmediği gösterilmiştir. HCC nükslerinin daha çok preoperatif AFP yüksekliği ve makro ve mikrovasküler invazyonlara bağlı olduğu aşıkardır (27).

4.6 Anatomik ve Anatomik Olmayan (Non-Anatomik) Rezeksiyon

Geleneksel non-anatomik rezeksiyon, sadece tümöral dokuyu, cerrahi sınır negatif olacak şekilde çıkarma prensibine dayanır. Bu prosedürde, mümkün olan en az karaciğer dokusu rezeke edilir ve sirotik karaciğerler için kalan karaciğer dokusunun hacmi önemlidir. Ancak bu yöntemde, sağ veya sol karaciğerde kalan dokularda, tümörlü dokulardan kaynaklanan ven drenajı devam etmektedir. Oysa ki anatomik rezeksiyonda, karaciğerin sağ veya sol yarısının alınması ile hastalıklı dokunun yanısıra, mevcut hastalıklı segmentin komşu olduğu karaciğer dokusu da rezeke edilmektedir. Yapılan meta-analizler sonucunda da anatomik rezeksiyonun non-anatomik rezeksiyona hastaliksız sağ kalım açısından üstünlüğü gösterilmiştir (28). Ancak uygulanan cerrahi teknik ise tümör nüksünü engellememiştir.

KAYNAKÇA

1. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*. 2003; 97(suppl 12): 3133- 3275.
2. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448-458.
3. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1314-1321
4. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma < 2 cm in a propensity score model. *Ann Surg* 2016;263:538-45
5. Pinato DJ, Sharma R, Allara E. Et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:338-46

6. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2000;232:381–391
7. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma
8. Ueno S, Sakoda M, Kubo F et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas within the Milan criteria. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(3):359-66. doi: 10.1007/s00534-009-0069-7
9. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al.: Perioperative outcomes of major hepatic resection under low central venous pressure anesthesia: Blood loss, blood transfusion, and the risk of post-operative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998;187:620–625
10. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2013 Dec;19(12):1343-53. doi: 10.1002/lt.23753
11. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Ann Surg.* 2011;254:527–538
12. Salvage versus Primary Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Twenty-Year Experience Meta-Analysis. Guerrini GP, Esposito G, Olivieri T, Magistri P, Ballarin R, Di Sandro S, Di Benedetto F. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 16;14(14):3465. doi: 10.3390/cancers14143465
13. Farinati F, Vanin V, Giacomini A, Pozzan C, Cillo U, Vitale A, Di Nolfo AM, Del Poggio P, Benvegna L, Rapaccini G, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Trevisani F. BCLC stage B hepatocellular carcinoma and transcatheter arterial chemoembolization: a 20-year survey by the Italian Liver Cancer group. *Liver Int.* 2015;35:223–231
14. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients[J]. *J Gastrointest Surg*,2009,13(7):1313–1320
15. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38. doi: 10.1055/s-2007-1007122

16. Wada H, Eguchi H, Noda T, Ogawa H, Yamada D, Tomimaru Y, Tomokuni A, Asaoka T, Kawamoto K, Gotoh K, Marubashi S, Umeshita K, Nagano H, Doki Y, Mori M. Selection criteria for hepatic resection in intermediate-stage (BCLC stage B) multiple hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2016 Nov;160(5):1227-1235. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.023

17. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, Milionis H, Tzimas P, Roukos D, Pentheroudakis G, Felekouras E. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Feb;44(2):195-208. doi: 10.1016/j.ejso.2017.11.022

18. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, et al. SHARP Investigators Study Group Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90. (Chang WT, Kao WY, Chau GY, Su CW, Lei HJ, Wu JC, Hsia CY, Lui WY, King KL, Lee SD. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? *Surgery*. 2012;152:809–20

19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104

20. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394-403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563

21. Yao FY, Kerlan RK, Jr, Hirose R, Davern TJ, III, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48:819–827

22. Lai Q, Vitale A, Iesari S, et al. Intention-to-treat survival benefit of liver transplantation in patients with hepatocellular cancer. *Hepatology* 2017;66:1910-9. doi: 10.1002/hep.29342

23. EASL Clinical Practice Guidelines: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019

24. Mehta N, Sarkar M, Dodge JL, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY. Intention to treat outcome of T1 hepatocellular carcinoma with the “wait and

not ablate” approach until meeting T2 criteria for liver transplant listing. *Liver Transpl* 2016;22:178-187

25. Siparsky N, Axelrod D, Freeman RB. Organ allocation in liver transplantation: ethics, organ supply, and evidence-based practice. In: Clavien PA, Trotter JF, eds. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 4th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2012:75-87

26. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, Fisher RA, Emond JC, Koffron AJ, Pruett TL, Olthoff KM; A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):468-76. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.018

27. Azoulay D, Audureau E, Bhangui P, Belghiti J, Boillot O, Andreani P, Castaing D, Cherqui D, Irtan S, Calmus Y, Chazouillères O, Soubrane O, Luciani A, Feray C. Living or Brain-dead Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Western, Intent-to-treat Cohort Study. *Ann Surg*. 2017 Dec;266(6):1035-1044. doi: 10.1097/SLA.0000000000001986

28. Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, Takayama T. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2002;62 Suppl 1:74-81

BÖLÜM V

MEMENİN PAGET HASTALIĞI

Paget Disease of the Breast

Murat KAYA

(Uzm.Dr.), SBÜ Adana Şehir EAH

dr.mrtkaya@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7207-4859

1. Giriş

Memenin Paget Hastalığı klinik olarak meme başı ve areola kompleksini etkileyen kalıcı pullanma, egzamatöz lezyonlar veya ülsere lezyonlarla karakterizedir. Meme başı epidermisi içinde malign, intraepitelyal adenokarsinom hücrelerinin (Paget hücreleri) görülmesi ile tanı konulur. Olguların büyük bir kısmında altta yatan bir duktal karsinoma in situ ve/veya invaziv karsinom mevcuttur. Genellikle fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde kitlesel bir lezyon veya anormallik yoktur. İlk olarak 1874'te Sir James Paget, kronik meme başı ülserasyonu, meme başı ve areolada bol miktarda berrak sarımsı bir eksüda ile egzama benzeri bir döküntüleri olan 15 kadın hasta tanımladı ve tanımlanan bu hastaların hepsinde iki yıl içinde ilgili memede kanser gelişimi görüldü. Paget, meme ucu değişikliklerinin kendisinin iyi huylu olduğuna inanırken, daha sonra meme ucunun epidermisindeki karakteristik Paget hücrelerinin aslında malign karakterde olduğunu tespit etmiştir. Hastaların tanısı için hem memenin fizik muayenesinin hem de mamografinin dikkatli bir şekilde incelenmesi gereklidir. Fizik muayene ve mamografisi negatif olarak değerlendirilen bir hastada meme manyetik rezonans görüntüleme ek tetkik olarak düşünülebilir. Mamografide tespit edilemeyen ancak manyetik rezonans görüntülemeye tanımlanan tüm lezyonlar kanser olarak değerlendirilemez ve tanı için biyopsi gereklidir. Genellikle biyopsi punch veya tam kat wedge biyopsi şeklinde alınır. Memedeki kitlelerden alınan biyopsiler, memenin lokal tedavisi ve aksilla değerlendirilmesi konusunda karar verilmesine yardımcı

olur. Görüntülemelerde anormallik veya memede ele gelen kitlesi olan hastalarda, olmayanlara oranla malignensi ve aksiller lenf nodu tutulumu ihtimali daha yüksektir. Memenin paget hastalığında aksillanın değerlendirilmesi ve tedavisi meme kanserleri ile aynıdır ve altta yatan kanser ve planlanan cerrahi prosedüre göre değişkenlik gösterir. Prognoz, altta yatan meme kanserine bağlıdır. Tedavi, tümörün evresi, prognostik faktörler ve tedavilere alınan cevaplara göre belirlenmelidir. Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi, kabul edilebilir bir kozmetik sonuç ve negatif sınırlar sağlanabiliyorsa yapılmalıdır. İnvaziv bir meme kanseri tespit edilirse, adjuvan sistemik tedavi düşünülerek diğer herhangi bir invaziv meme kanseri gibi tedavi edilmelidir. Mastektomi ve meme koruyucu cerrahiyi takiben radyoterapi uygulanabilir. Endokrin tedavinin yanı sıra diğer adjuvan sistemik tedavi biçimlerinin kullanımına ilişkin öneriler, altta yatan karsinomun özelliklerine dayanmaktadır. İlişkili bir invaziv kanser veya DCIS olmayan hastalarda endokrin tedavinin kullanımını destekleyen veri yoktur.

2. Epidemiyoloji

Memenin paget hastalığı diğer meme kanserine oranla çok daha az oranda görülür. Erkeklerde de ortaya çıkabilir; ancak bu son derece nadir bir durumdur. Yaşları 26 ile 88 arasında değişen hastalarda vakalar tanımlanmış olmasına rağmen, en yüksek insidans 50 ile 60 arasındadır(1). Memenin Paget hastalığı, mastektomi yapılan 3000 olgulu bir seride klinik Paget hastalığı insidansı yüzde 0.7 olmasına rağmen mastektomilerin yüzde 4.9'unda hastalığın histolojik olarak tespiti yapılmıştır(2). Yapılan 1738 memenin paget hastalığı vakasına ilişkin bir raporda, insidans 1988 ile 2002 arasında yüzde 45 azalırken, aynı zaman diliminde genel meme kanseri insidansının arttığı görülmüştür. Meme kanserine oranla palpabl bir kitle veya mamografik anormallik daha nadir olsa da meme başının kronik, kalıcı bozuklukları ayırıcı tanıda önemli bir husustur.

3. Klinik

Memenin paget hastalığının ayırt edici özelliği, meme ucunda başlayan ve ardından areolaya yayılan pullanan, veziküler veya ülser lezyonlardır. Ara ara kanlı bir akıntı görülebilir. Bilateral vakalar da tanımlanmış olmasına rağmen Memenin Paget hastalığı genellikle tek taraflı olarak görülür(3). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde meme ucu retraksiyonu da nadir olarak görülebilen bir bulgudur. Klinik olarak belirgin bir hastalık gelişmeden önce de olabilen ağrı,

yanma ve kaşıntı memenin Paget hastalığı ile ilişkili olabilir. Bu sebeple, bu semptomlardan şikayet eden ancak belirgin bir lezyonu olmayan herhangi bir hasta, semptomları devam ederse yakından takip edilmelidir. Genellikle histolojik tanıdan 6 ile 8 ay önceki dönemde belirti ve semptomlar görülmektedir(4).

4. Tanı

Şüpheli memenin Paget hastalığının tanısı hastalığı belirlemenin yanında altta yatan bir meme kanserini de belirlemede faydalı olmaktadır. Hastaların %85 ile %88'inde altta yatan bir in situ veya invaziv meme kanseri mevcuttur. Bununla birlikte genellikle memede ilişkili bir kitle veya mamografik anormallik görülmez(5). Vakalarının yaklaşık %50'sinde elle kitle hissedilebilir ve kitle sıklıkla da areoladan yaklaşık 2 cm den daha uzakta bulunur(6). Olguların %20'sinde, elle tutulur bir kitle olmaksızın mamografik bir anormallik vardır (7). Yaklaşık %15 oranında ele gelen bir kitle, mamografik anormallik veya parankimal meme kanseri tespit edilemez (5). % 25 olguda altta yatan bir kitle veya mamografik anormallik yoktur ancak okült duktal karsinoma in situ mevcuttur. Palpabl kitlesi veya mamografik anormalliği olan hastalarda altta yatan invaziv bir kanser ihtimali daha yüksekken, kitle ve mamografik anormallik yokluğunda duktal karsinoma insitu daha sık olarak bulunur (8).

4.1. Anamnez ve fizik muayene

Ayrıntılı bir öykü, lezyonun mevcut olduğu süreyi, ağrı, meme başı akıntısı, kanama, yanma ve kaşıntı gibi ilişkili semptomları içermelidir. Ayrıca kalıtsal meme kanseri risk faktörleri de dahil olmak üzere, hastanın bireysel meme kanseri risk profili de sorgulanmalıdır. Mutlaka bilateral meme muayenesi yapılmalıdır. Egzema veya dermatitten şüpheleniliyorsa, genellikle 4-6 haftayı aşmayacak süre ile kısa bir topikal steroid kürü düşünülebilir. Bununla birlikte, kesin tanı gereksiz bir gecikmeyi önlemek için, 4-6 haftayı aşan herhangi bir inatçı meme başı anormalliği, biyopsi ve meme görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır. Topikal steroid tedavilerinin Memenin Paget hastalığı varlığında da egzamatöz değişikliklerde kısmi veya geçici bir iyileşme meydana getirebileceği akılda tutulmalıdır.

4.2. Deri biyopsisi

Meme başı kazıma sitolojisi, Memenin Paget hastalığını doğru bir şekilde teşhis edebilir (9), ancak biopsi genellikle punch veya tam kat wedge biyopsi

şeklinde alınır. Memedeki kitlelerden alınan biopsiler, memenin lokal tedavisi ve aksilla değerlendirilmesi konusunda karar verilmesine yardımcı olur. Hastalığın histolojik tanısı, meme başı epidermisinde tek başına veya küçük gruplar halinde meydana gelen malign, intraepitelyal adenokarsinom hücrelerinin (Paget hücreleri) görülmesi ile konur. Hücreler genellikle büyüktür ancak boyut olarak keratinositlere benzer de olabilir. Sitoplazma soluk veya berraktır ve çekirdekler genellikle belirgin nükleol içerir. Çoğu durumda, Paget hücreleri çevredeki keratinositlerden ayrışır ve bir vakuol içindeymiş gibi görünür.

4.3. İmmünohistokimya

Altta yatan invaziv kanser veya DCIS olmaksızın bir meme ucu biyopsisi için yararlı bir immünohistokimya teşhis paneli, CK7, karsinoembriyonik antijen (CEA), p63, ER, HER2 ve SOX10, MART-1(MelanA) ve HMB-45'i içerir(10). MART-1, SOX10 veya HMB-45, malign melanomun doğrulanmasında S-100'den daha faydalı olabilir. Memenin Paget hastalığında pozitif olan CK7 muhtemelen en yararlı belirteçtir, ancak diğer tipik histolojik özelliklerinin yokluğunda CK7 boyamalarını yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Bazı meme karsinomları, CK7'yi ekspres etmeyebilir (11).

4.4. Hormon reseptörleri

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği son derece faydalıdır. Vakalarının %84 ile %91'inde HER2 pozitifliği görülür. HER2 aşırı ekspresyonu muhtemelen Paget hastalığı olan invaziv meme kanseri için daha kötü prognozun göstergesidir (12).

4.5. Ultrasonografi ve Mamografi

Bilateral mamografi meme koruyucu tedaviye engel olabilecek eş zamanlı kanserleri veya yaygın kalsifikasyonları dışlamanın yanı sıra ilişkili bir kitleyi belirlemek içinde zorunludur. On yedi kadın hastanın mamografik bulgularının incelendiği bir çalışmada mamografik bulgular arasında şüpheli mikrokalsifikasyonlar, kitle, yapısal bozukluk, meme ucunda çekilme ve areolar kalınlaşma tespit edilmiştir (7). Özellikle elle tutulur bir kitlenin yokluğunda mamografide anormal bulgusu olmayan kadınların altta yatan invaziv meme kanseri olasılığı düşük gibi görünse de (8), ilişkili okkült bir intraduktal karsinom mevcut olabilir. Başka bir seride, mamografide elle hissedilebilen kitlesi olmayan kadınlarda altta yatan multifokal meme kanseri vakalarının yaklaşık %64'ü belirlenememiştir (13).

Herhangi bir palpabl kitle veya kitle benzeri mamografik anormalliği değerlendirmek için ultrason kullanılmalıdır. Mamografiye ek olarak meme ultrasonu Paget hastalığı için kullanılmıştır, ancak tek başına mamografiye göre duyarlılığı artırdığı gösterilememiştir(14).

4.6. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, invaziv meme kanseri için özellikle mamografik olarak okkült hastalıkta hassas bir görüntüleme aracıdır ve özellikle yüksek dereceli Duktal karsinoma insitu'yu saptama hassasiyeti de yüksektir. Manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlarda en yararlı yöntemlerden biridir. Mamografisi normal, memenin paget hastalığı olan kadınlarda, meme MRG'nin yararlılığına değinen çok az yayın vardır (15). Otuz dört kadını içeren bir meme kanseri serisinde memenin paget hastalığı olan bazı kadınlarda Manyetik Rezonans görüntüleme, okkült kanseri ortaya çıkarabilir ve bu da potansiyel olarak aynı tarafta memenin doğrudan tedavisine izin verir. Bununla birlikte, ameliyat öncesi negatif bir görüntüleme, altta yatan bir kanseri güvenilir bir şekilde dışlayamaz (15). Bununla birlikte MR Görüntüleme oldukça duyarlı olmasına rağmen yeterince özgül olmadığından, meme koruyucu tedaviden ziyade mastektominin daha fazla uygulanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, MR görüntüleme yapılacaksa, MR kılavuzluğunda biyopsi yapma kabiliyetine sahip bir merkezde yapılması ve hastanın meme MR görüntülemenin yüksek yanlış pozitiflik oranı ve olası ek biyopsi ihtiyacı konusunda uyarılmasında fayda vardır. Meme başı biyopsisine ek olarak, memenin lokal tedavisi ve aksillanın değerlendirilmesi ihtiyacı hakkında karar verilebilmesi için tüm kitleler veya mamografik anormalliklerin olduğu bölgelerden biyopsi yapılmalıdır.

5. Patogenez

Memenin Paget hastalığında patogenezini açıklamak için iki teori öne sürülmüştür.

Epidermotropik teori açık ara daha yaygın olarak kabul edilmektedir. Yaygın epidermotropik teoriye göre Paget hücresi, memenin duktal sisteminden meme ucunun epidermisine göç eden neoplastik duktal epitel hücreleri ile altta yatan bir meme adenokarsinomundan kaynaklanır. İmmünohistokimyasal boyanma Paget hücrelerinde ve duktal epitel hücrelerinde pozitifken Paget hücrelerinde ve çevreleyen meme dokusunun epidermal keratinositlerinde negatiftir(4).

Memenin paget hastalarının % 80 den fazlası HER2 geni aşırı ekspresyonuna veya amplifikasyonuna sahiptir (16). Paget hücrelerinin kanal sisteminden meme başı epidermisine yayılmasının, HER2 reseptörü aracılığıyla etkisini gösteren bir motilite faktörü aracılığıyla etki ettiği varsayılmaktadır (17).

Dönüşüm teorisi ise meme ucundaki epidermal keratinositlerin malign Paget hücrelerine dönüştüğünü ve memenin paget hastalığının aslında herhangi bir altta yatan duktal karsinomdan bağımsız in situ bir epidermal karsinomu temsil ettiğini savunmaktadır (18). Vakaların küçük bir yüzdesinde, ilişkili hiçbir parankimal kanser tanımlanamaz. Altta yatan bir parankimal karsinom mevcut olduğunda, genellikle meme başının periferinde yer alır, bu da iki bağımsız neoplastik süreci akla getirir (19). Paget hücreleri ve bitişik epidermal keratinositler arasında desmozomal bağlantılar tanımlanmıştır (20). Bu teori yeterli doku kesitleri çalışılırsa, meme ucunun hemen altındaki büyük süt kanallarının tutulduğu gösterilebileceği için kısmen önemini kaybetmiştir.

Memede Paget hastalığının varlığı, altta yatan meme kanserinin evresini değiştirmez. İlişkili bir invaziv meme kanseri veya in situ duktal karsinom tanımlanamazsa, Paget hastalığı olarak sınıflandırılır.

6. Tedavi

Tedavi kararını etkileyen en önemli faktör aynı tarafta palpabl meme kitlesinin veya mamografik anormalliğin varlığı veya yokluğudur. Prognoz altta yatan meme kanserine bağlıdır. Tedavi, tümörün evresi, diğer prognostik ve prediktif faktörler tarafından şekillendirilir.

Memenin Paget hastalığında basit mastektomi standart tedavi olmuştur. Bununla birlikte, invaziv ve in situ meme karsinomu için meme koruyucu tedavinin yaygınlaşması memenin paget hastalığı için de uygulanmasına neden olmuştur. İnvaziv meme kanserinin aksine, memenin paget hastalığında mastektomi ile meme koruyucu cerrahiye karşılaştıran prospektif randomize çalışmaların yetersiz olması nedeniyle tedavi önerileri sınırlıdır. Bildirilen çalışmaların çoğu küçük serilerden oluşmakta, hasta seçimi, tedavi teknikleri ve medyan takip çalışmadan çalışmaya geçmektedir. Palpabl bir kitle veya anormal görüntüleme ile birlikte memenin paget hastalığında ilişkili meme kanseri daha büyük boyutta, multifokal, daha invaziv hastalık varlığı ve daha fazla aksiller nod pozitifliği gibi daha ileri bir evrede olma eğilimindedir (19). Hem meme başı-areola kompleksi hem de altta yatan kanser eksize edilmelidir. Birçok hastada

mastektomi uygulanmakla birlikte, meme başı rezeksiyonu ve mamografik anormalliğin olduğu bölgenin ve palpabl kitlenin geniş lokal ekzizyonu, kabul edilebilir bir kozmetik sonuç ve negatif sınırlarla gerçekleştirilebiliyorsa, meme koruyucu cerrahi ve takiben radyoterapi eklenmesi uygun bir tedavi seçeneğidir. Lüzum halinde meme ucu rekonstrüksiyonu, elektif kontralateral meme küçültme ile areola rezeksiyonu uygulanabilir. Multifokal kanser odakları veya yaygın kalsifikasyonları olan kadınlar mastektomi ve sentinel lenf düğümü biyopsisi (SLNB) gibi aksiller değerlendirme ile tedavi edilmelidir. Memenin Paget hastalığı ve ele gelen kitlesi olan birçok kadın, primer tümör ile meme başı arasındaki mesafe nedeniyle meme koruyucu cerrahiye uygun değildir (19).

Hem meme başı areola kompleksinin hem de negatif cerrahi sınırla palpabl kitlenin rezeksiyonu kötü bir kozmetik sonuca yol açacaksa meme rekonstrüksiyonu ile veya meme rekonstrüksiyonu olmadan basit mastektomi tercih edilebilir. Palpe edilebilir kitle veya mamografik anormallik olmamasına rağmen, memenin paget hastalığı olan hastaların çoğunda altta yatan bir karsinom mevcuttur (13). Bu da çoğunlukta Duktal karsinoma insitu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak vakaların üçte biri ile dörtte birinde invaziv kanser görülmektedir (21).

Meme rekonstrüksiyonu yapılsın veya yapılsın basit mastektomi uygulaması etkili bir tedavi seçeneğidir (22). Yalnızca basit mastektomi ile tedavi edilen 37 hastadan oluşan bir seride, lokal nüks oranı %5 olarak tespit edilmiştir (23). Palpabl kitlesi veya mamografik anormalliği olmayan, meme başı areola kompleksinin tam veya kısmi rezeksiyonu ve ardından RT uygulanan 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama 112 aylık takipte %11'lik bir lokal nüks oranı tespit edilmiştir (1).

Tam meme başı areola rezeksiyonu ve ardından bir boost 61.5 Gy ile RT uygulanan 22 hastanın %14 ünde lokal nüks gelişti. İzole lokal nüksü olan 4 kadının tamamı kurtarma mastektomisi ile başarılı bir şekilde tedavi edildi ve son takip sırasında hastalısız olarak değerlendirildi.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, memenin paget hastalığı olan olan 61 kadından % 97'sinde ele gelen kitle yoktu ve % 84'ünün mamografisi normal olarak değerlendirildi (24). İlişkili Duktal karsinoma insitu %93'ünde mevcuttu ve geri kalanında altta yatan parankimal karsinom yoktu. Tedavi, tam meme başı areola rezeksiyonu ve ardından tüm meme RT'sinden (doz 50 Gy) oluşuyordu. Medyan takip süresi 6.4 yıl ve 4 bölgesel nüks (% 6.5) vardı. Üç nüks invazivdi ve biri Duktal karsinoma insitu idi. Meme koruyucu cerrahi ile mastektomiyi karşılaştıran

retrospektif birkaç çalışmada, ameliyat çeşidinin sağkalım ve nüks nüks gibi sonuçlarda bir fark göstermediği görülmüştür (25). Bununla birlikte bu veriler klinik olarak uygun olan hastalarda meme başı areola kompleksinin santral lumpektomi ile tam rezeksiyonu ile birlikte Radyoterapinin bu hastalarda mastektomiye uygun bir alternatif olduğunu göstermiştir. Ayrıca palpe edilebilir bir kitlenin ve mamografik anormalliğin olmamasının negatif cerrahi sınır ve iyi kozmetik sonuçlar elde edilebilmesini sağladığı gösterilmiştir. Çeşitli teknikler kullanılarak yapılan meme başı rekonstrüksiyonunun çok iyi kozmetik sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Kitle veya mamografik anormallik olmayan bazı hastalarda, meme başı areola kompleksinin patolojik incelenmesinde alttaki dermise sekonder invazyon saptanabilir. Sekonder cilt invazyonu olan 6 hastalık bir seride 3 hastada duktal karsinoma insitu, 1 hastada altta yatan meme karsinomu, 1 hastada mikroinvazyonu olan duktal karsinoma insitu ve 1 hastada invaziv karsinom olmadığı gösterilmiştir(26). Sekonder cilt invazyonu olan hastalar hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Ancak bu bulgunun kötü prognostik bir durumu göstermediği kabul edilmektedir. Bununla birlikte sekonder cilt invazyonu ve cilt tutulumu olan lokal ileri evre meme kanserinin ayırıcı tanı yönüyle akılda tutulması gerekmektedir.

6.1. Aksiller değerlendirme

Memenin paget hastalığında aksillanın değerlendirilmesi ve tedavisi herhangi bir meme kanseri ile aynıdır ve altta yatan kansere bağlıdır. Duktal karsinoma insitulu hastalarda hastalık mastektomiye gerektirecek kadar yaygın olmadığı sürece koltuk altı incelemesi gerekmez. Mastektomi planlanıyorsa, son patolojide invaziv bir bileşenin saptandığı vakalarda tam aksiller lenf nodu diseksiyonunu önlemek için sıklıkla erken dönemde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılır.

İnvaziv hastalık tanımlanmışsa, klinik olarak lenf nodu negatifliği olan hastalarda geniş eksizyon sırasında SLNB biyopsisi yapılmalıdır. SLNB hastaların yüzde 97'sinde başarıyla tanımlanabilir (27).

Klinik olarak pozitif veya şüpheli aksillası olan hastalara ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (İİA) veya palpabl aksiller düğümlerden tru-cut iğne biyopsisi yapılmalıdır. Hastalık histolojik olarak doğrulanırsa, aksiller lenf nodu diseksiyonu önerilir. Aksi durumda biyopsi negatif olarak değerlendirilirse SLNB yapılmalıdır. İlişkili bir kitlesi olmayan ve klinik olarak koltuk altı negatif olan memenin paget hastalığında hastalarda, meme koruyucu

cerrahi planlanırken koltuk altı değerlendirilmesinin gerekliliği konusunda bazı tartışmalar vardır. Bu hastalarda tek başına yüksek DCIS insidansı göz önüne alındığında, SLNB gerekli olmayabilir ve invaziv hastalık keşfedilirse ikinci bir ameliyat olarak planlanabilir (27). On dokuz hastadan oluşan memenin paget hastalığı grubunda %27 invaziv bir bileşen ve %11 pozitif SLNB bulunmuştur (28). Bu sayılara göz önüne alındığında invaziv hastalık olasılığının rutin olarak bir SLNB önerecek kadar yüksek olduğunu düşünmektedir.

6.2. Tamoksifen kullanımı

İnvaziv karsinom veya DCIS içermeyen ve meme koruyucu tedavi ile tedavi edilen memenin paget hastalığı olan hastalarda lokal nüks riskini azaltmada tamoksifen dahil endokrin tedavinin etkinliğini ele alan veriler mevcut değildir. Tamoksifen veya aromataz inhibitörleri gibi endokrin tedavi ve ayrıca kemoterapi ve trastuzumab gibi diğer adjuvan sistemik tedavi biçimlerine ilişkin öneriler, ilişkili invaziv karsinom veya DCIS'nin özelliklerine göre planlanmalıdır.

7. Prognoz

PDB'nin prognozu, altta yatan bir invaziv duktal karsinom veya aksiller düğüm metastazlarının varlığına bağlıdır. Ele gelen bir kitle ile ortaya çıkan memenin paget hastalığı genellikle ele gelen bir kitle olmayan vakalara göre daha ilerlemiş hastalık şeklinde karşımıza çıkar. Bu nedenle, 5 yıllık sağkalım oranları da daha düşüktür. Genel olarak, ele gelen bir kitle ile ilişkili hastalar için 5 yıllık sağkalım %20 ile %60 arasında değişirken, ele gelen bir kitlesi olmayan hastalarda sağkalım %75 ile %100 arasında değişmektedir (22). Palpabl kitlesi ve invaziv duktal karsinomu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %37 ile %43 arasında değişirken, kitlesi olmayan ve yalnızca duktal karsinoma in situ olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %90 ile %100'dür(6).

KAYNAKÇA

1. Marshall JK GK, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003; 97:2142.
2. Lagios MD GE, Westdahl PR, et al. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 1979; 138:135.

3. Franceschini G MR, D'Ugo D, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. *Breast J* 2005; 11:355.
4. Chaudary MA MR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8:139.
5. Chen CY SL, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006; 107:1448.
6. Ashikari R PK, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26:680.
7. Ikeda DM HM, Frank TS, et al. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189:89.
8. Zakaria S PG, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102:137.
9. Gupta RK SJ, Dowle C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology* 1996; 28:248.
10. Zhao LYX, Khan A, Kandil D. Diagnostic role of immunohistochemistry in the evaluation of breast pathology specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:16.
11. Chu P WE, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13:962.
12. Kothari AS B-NN, Hamed H, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002; 95:1.
13. Yim JH WM, Philpott GW, et al. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:287.
14. Muttarak M SB, Kongmebol P, et al. Paget's disease of the breast: clinical, imaging and pathologic findings: a review of 16 patients. *Biomed Imaging Interv J* 2011; 7:e16.
15. Morrogh M ME, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008; 206:316.
16. Vielh P VP, Kheirallah S, et al. Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. *Pathol Res Pract* 1993; 189:150.
17. Schelfhout VR CE, Delaey B, et al. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:622.

18. Jamali FR RAJ, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; 76:365.
19. Kollmorgen DR VJ, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187:171.
20. Sagebiel RW. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. *Am J Pathol* 1969; 57:49.
21. Nance FC DD, Welsh RA, Becker WF. Paget's disease of the breast. *Ann Surg* 1970; 171:864.
22. Paone JF, Baker RR. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48:825.
23. Dixon AR GM, Ellis IO, et al. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; 78:722.
24. Bijker N RE, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001; 91:472.
25. Helme S HK, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *Br J Surg* 2015; 102:1167.
26. Duan X SN, Gullett AE, et al. Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1353.
27. Laronga C HD, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006; 192:481.
28. Sukumvanich P BD, Cody HS 3rd, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1020.

BÖLÜM VI

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE İNTAPERİTONEAL SICAK KEMOTERAPİ

Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy In The Treatment of Gastric Cancer

Murat GÜNER

(Op. Dr.), SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

E-mail:mgunerus@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-3463-8550

Giriş

Mide kanseri gelişmiş tanı, tarama ve tedavi yöntemlerine rağmen önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Mide kanseri tüm kanserler içinde 5. sıklıkla görülmektedir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 3. Sırada görülmektedir (1). Mide kanserli hastalar için tarama programları uygulansa da halen çoğu hasta ileri evrede tanı almaktadır. Erken mide kanserli hastalarda yüksek sağkalım oranları saptanırken ileri evre mide kanserli hastalarda bu oran oldukça düşük olarak bildirilmektedir ve bu durum yeni tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Tarama programları sayesinde erken aşamada mide kanseri tanısı alan ve tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının %90 'lara ulaştığını bildiren çalışmalar mevcuttur (2). Cerrahi ve neoadjuvan/adjuvan tedavideki gelişmelere rağmen ileri evrede tanı alan hastalarda gelişen nüks ve metastatik hastalık nedeniyle halen 5 yıllık sağ kalım oranları düşüktür. Periton mide kanserinin sıklıkla metastaz yaptığı alanlardan biridir ve masif asit, ileus gibi sebeplerle hastanın yaşam kalitesini kısıtlayan ve hastalığın prognozunu belirleyen bir parametredir (3). Küratif mide rezeksiyonu uygulanan hastaların yaklaşık % 36 - 45 oranında peritoneal nüksler

görülmektedir (4,5,6). Küratif rezeksiyon ve perioperatif tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağ kalım 50 aya ulaşmaktayken, peritoneal metastaz yapmış hastalarda bu süre 11 aya ulaşabilmektedir (7,8). Neoadjuvan tedavinin, uygulanan cerrahi ve gelişen kemoterapi seçeneklerinin sağ kalım üzerine olumlu katkı sağladığı gösterilse de nüks ve metastazlar üzerine etkisi istenildiği düzeyde değildir (9). Günümüzde sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulamalarının peritoneal metastaz yapmış kolorektal kanser, pseudomiksoma peritonei, malign peritoneal mezotelyoma gibi hastalıklarda sağ kalım üzerine olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (10,11,12). Sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi mide kanserli hastalarda sağkalım üzerine olumlu katkı sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur, ayrıca peritoneal metastatik hastalıkta uygulanabildiği gibi proflaktik olarak veya palyatif olarak da uygulanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (13).

Mide Kanserinde Peritoneal Yayılım

Mide kanseri nedeniyle yapılan eksplorasyonda peritoneal tümör hücresi varlığının %50 lere ulaşabildiğini belirten çalışmalar mevcuttur (14). Peritoneal yayılımın gerçekleşebilmesi için tümör hücrelerinin öncelikle mide duvarını penetre etmesi ve migrasyon sağlaması gerekmektedir. Bunu tümörlü dokunun periton boşluğunda varlığını devam ettirme süreci izlemektedir. Daha sonra serbest tümör hücrelerinin peritoneal mezotelyal hücrelere bağlanması ve bazal membranın invazyonu gerçekleşmeli ve son olarak da peritoneal bölgede anjiogenezin başlaması ve tümörün büyümesi gerekmektedir (15). Bazı yazarlar lenfatikler yoluyla da peritoneal yayılımın olabileceğini öne sürmektedir buna örnek olarak Krukenberk tümörünün direkt yayılım yolu değil lenfatikler aracılığı kaynaklı metastatik hastalık olabileceği belirtilmektedir (16,17). Ancak sadece serozayı aşmış tümörlerin değil cerrahi travmanın da tümör yayılımına neden olabileceği bildirilmiştir. Yu ve ark. çalışmasında mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılan periton yıkama sitolojisinde pozitiflik oranı % 24 iken, operasyon sonrası yapılan yıkama sitolojisinde %58 bulunmuştur (18). Peritoneal yayılımın gerçekleşmesi birçok adımdan oluşan, pek çok molekülün rol aldığı karmaşık bir süreçtir.

Sitoredüktif Cerrahi ve İntaperitoneal Sıcak Kemoterapi

Son yıllarda gelişen teknoloji ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile geçmişte inoperable olarak değerlendirilen hastalar günümüzde ameliyat

edilebilmekte ve yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Özellikle lokal ileri ve sınırlı metastatik mide kanseri de bu grupta olan hastalıklardandır. Sitoredüktif cerrahi ve intraoperatif hipertermik kemoterapinin; peritoneal yayılım yapmış olan kolorektal kanser, malign peritoneal mezotelyoma, pseudomiksoma peritonei, over maligniteleri gibi hastalıklarda sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (19). Sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi ile hedeflenen, makroskopik tümörlü dokunun tamamen rezeke edilmesinden sonra, rezidüel veya mikrometastatik tümör hücrelerinin sıcak kemoterapi ve karın içi yıkama ile ortadan kaldırılmasıdır. Sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi ile; kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranları ile seçilmiş hastalarda sağkalım açısından oldukça başarılı sonuçlar göstermektedir (19). Sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulanan hastalarda tedavi başarısında rol oynayan 11 parametre Sugerbaker tarafından tariflenmiştir (20);

1. Hastalığın yaygınlığı
2. Tümör histopatolojisi
3. Tümöral implantların büyüklüğü
4. Operasyon zamanlaması
5. Geçirilen operasyonun büyüklüğü
6. Kemoterapotik ilaç dozu
7. Uygulanacak kemoterapi süresi-zamanlaması
8. Tümör dokusunun kemoterapiye duyarlılığı
9. Perfüzyon ısısı
10. Peritoneal/plazma ilaç konsantrasyon düzeyi (AUC)
11. Uygulanan intraperitoneal kemoterapi ile sistemik kemoterapinin etkileşimi

İntraperitoneal sıcak kemoterapi uygulaması için farklı teknikler geliştirilmiştir sıklıkla kullanılan 2 yöntem mevcuttur; Açık teknik ve kapalı teknik. Tüm işlemler intraperitoneal hipertermik kemoterapötik ajanın karının tüm yüzeylere temasını amaçlamaktadır. Yayınlanan çalışmalarda her iki yöntemin birbirine belirgin üstünlüğü gösterilememiştir (21). İntraperitoneal uygulanan kemoterapinin tüm yüzeylere ulaşmasını sağlamak için karının 4 kadranına yerleştirilen getirici ve götürücü drenler ve anlık ısyı ölçebilmek için 2 adet ısı probu kullanılır. Perfüzyon süresi primer hastalığa, kullanılan kemoterapi ajanına hastanın komorbiditesinin varlığı gibi pekçok duruma göre değişiklik göstermekle beraber genellikle 30-120 dk arasında değişim göstermektedir (22).

Proflaktik İntaperitoneal Sıcak Kemoterapi

Günümüzde mide kanseri cerrahisinde uygulanan cerrahi tedavi yöntemi tümör lokalizasyonuna göre total/subtotal rezeksiyon ile perigastrik ve lokorejyonel lenf nodlarının çıkarıldığı D2 lenf nodu disseksiyonudur. R0 Mide kanseri cerrahisi uygulanan hastalarda dahi peritoneal nüksler sağkalımı ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Operasyon esnasında karın içine dökülen serbest tümör hücreleri ile lenfatik ve vasküler alandan yayılan tümörlü hücrelerin buna neden olabileceği düşünülmektedir (19). Sun ve Ark. yaptığı metaanalizde proflaktik intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulamanın ileri evre mide kanserli hastalarda serbest veya mikrometastatik peritoneal tümörlü dokular üzerine etkili olduğu ve rekürensleri önlediği bildirilmiştir (23). Literatürde 1145 hastanın değerlendirildiği 11 çalışma ile yapılan bir araştırmada, sadece cerrahi uygulanan hastalar ile cerrahi sonrası sıcak kemoterapi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında, benzer morbidite oranları bulunmuştur. Aynı çalışmada proflaktik intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım oranları 32-35 ay iken sadece cerrahi uygulanan hastalarda 22-28 ay bulunmuştur. Beş yıllık sağ kalım oranları ise proflaktik intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulanan hastalarda % 39-87 iken, sadece cerrahi uygulananlarda % 17-61 bulunmuştur. Peritoneal rekürens oranları ise intraperitoneal sıcak kemoterapi grubunda %7-27 iken sadece cerrahi grubunda %14-45 arasında değişim göstermiştir (24). İleri evre mide kanserinin tedavisinde neoadjuvan kemoterapi önemli bir yer tutmaktadır ve buna paralel olarak proflaktik HIPEK uygulamaları ile daha az nüks ve daha yüksek sağ kalım oranları yakalanabileceği bildirilmektedir.

Peritoneal Metastazlı Mide Kanserinde Sitoredüktif Cerrahi ve İntaperitoneal Sıcak Kemoterapi

Peritoneal yayılımı olan mide kanserli hastalarda sitoredüktif cerrahi ve HIPEK ilk kez 1988 yılında Fujimoto ve ark tarafından uygulanmıştır. Takip eden yıllarda yine Fujimoto ve ark. opere edilen mide kanserli hastalarda second look cerrahi ile peritoneal nükslerin varlığını değerlendirmişlerdir (25). Yang ve ark. ilk kez 68 hasta ile randomize kontrollü bir çalışma yayınladı. Bu çalışmada hastaların ortalama Peritoneal karsinomatoz indeksi (PCI) 15'di. Hastaların 3 yıllık sağ kalım oranları değerlendirildiğinde hipek uygulananlarda %5,9 iken sadece cerrahi uygulananlarda % 0 olarak bildirildi. Sitoredüktif cerrahi ve HIPEK uygulanan hastalarda median sağkalım 11 ay iken sadece cerrahi uygulananlarda 6,5 ay olarak bildirildi (26). Canbay ve ark. 53 hasta ile yaptıkları

çalışmada grade 1-2 komplikasyon görülme oranı % 28 olarak bulunmuştur. Hastalardan sadece 1 tanesinde erken dönemde mortalite gözlenmiştir. İki hastada duodenal kaçak ve 1 hastada bilier fistül görülmüştür. Hastaların sağ kalım oranları 18.9 ± 13.4 ay olarak bildirilmiştir ve bu çalışmada hastaların PCI indeksi ve cerrahi tamlik skoru sağ kalım için en önemli parametreler olarak değerlendirilmiştir (27).

İntraperitoneal olarak uygulanan kemoterapi ajanı ve süresi de hastalığın seyrinde önemli bir parametredir. Literatürde farklı ekollerin farklı kemoterapi rejimleri uyguladığı bilinmektedir ancak en sık tercih edilen kemoterapotikler; Mitomisin C ve Cisplatindir. Bu ajanlar ayrı ayrı veya kombine olarak kullanılabilir (28,29). Bu ajanlar direkt sitotoksik etki ile hücre siklusuna etki etmektedir. Bazı çalışmalarda ise birbirinin etkisini artırıcı etki gösterdiği belirtilmektedir (30). Her ne kadar intraperitoneal kemoterapi uygulamanın avantajları olarak daha yüksek doz uygulanabilirliği ve daha az sistemik yan etkisi olduğu belirtilse de Mitomisin C ve Cisplatin'e bağlı olarak myeloid süpresyon ve akut böbrek yetmezliği görülebilmektedir (30). Literatürde Mitomisin C için tercih edilen doz aralığı 10-40 mg/ m² iken, Cisplatin için en yaygın kullanılan doz 50-300 mg/ m² arasında değişiklik göstermektedir. Uygulama süresi ise yaklaşık 60 dk olarak bildirilmektedir (31).

Palyatif İntaperitoneal Sıcak Kemoterapi

Peritoneal yayılım mide kanserli hastalarda yaşam kalitesini oldukça kötü etkilemektedir. Karın içi asit varlığı hastanın yaygın distansiyona neden olmakta ve bu durum diğer organların fonksiyonunu engellediği gibi hastanın yaşamını da zorlaştırmaktadır. Assitli hastalarda drenaj ve anti assit medikal tedaviler palyatif olarak uygulanabilmektedir ancak bunların hiçbirisi kalıcı çözüm sağlamamaktadır. Kalıcı-geçici katater yerleştirilmesi, peritonovenöz şantlar, intraperitoneal Catumaxomab gibi yöntemler tariflenmiştir ve bu uygulamalar sağ kalım üzerine katkı sağlamasa da hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır (32). İntraperitoneal sıcak kemoterapi uygulamanın asit palyasyonunu sağladığını ve hastanın yaşam kalitesini arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (26). Uygun hastalarda HIPEK işleminin minimal invaziv laparoskopik olarak da uygulanabilmesi hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır (33).

Sonuç

Sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulamaları son yıllarda mide kanseri cerrahisinde de kullanılmaktadır. Profilaktik

uygulamalarda hasta seçimi ve endikasyonlar için henüz oluşmuş bir konsensus bulunmamaktadır. Peritoneal yayılım yapmış sınırlı hastalığı olan hastalarda ise komplet sitoredüksiyon ile birlikte HIPEK işlemi uygulamanın sağ kalım üzerine olumlu katkı sağladığı bildirilmektedir. Malign asit olan hastalarda da minimal invaziv laparoskopik olarak palyasyon amaçlı intraperitoneal sıcak kemoterapi işlemi uygulanabilmektedir. Kolorektal kanser, pseudomiksoma peritonei, malign mezotelyoma gibi hastalıklarda sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi yaygın olarak uygulanmaktadır ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Benzer şekilde mide kanserli hastalar için de doğru hasta seçimi ve algoritma oluşturabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Globocan Observatory W. Cancer today - world. Int Agency Res Cancer 2019;876:2018. 9.

2. Tanabe S, Hirabayashi S, Oda I, et al. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. Gastric Cancer. 2017;20:834-842

3. Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaianni N, Poletti E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. Int J Surg Oncol. 2014; 2014:912418. [PubMed: 24693422]

4. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. J Am Coll Surg 2014;219:664–75.

5. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. Br J Surg 2000;87: 353–7.

6. Roviello F, Marrelli D, De Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. Br J Surg 2003;90:1113–9

7. Al-Batran, S.E.; Homann, N.; Pauligk, C.; Goetze, T.O.; Meiler, J.; Kasper, S.; Kopp, H.G.; Mayer, F.; Haag, G.M.; Luley, K.; et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019, 393, 1948–1957

8. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J et al (2010) Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004064

9. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 233-248 [PMID: 14648781]

10. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multiinstitutional experience. *J Clin Oncol* 27:6237-6242, 2009

11. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al: Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 30:2449-2456, 2012

12. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 28:63-68, 2010

13. Zhang JF, Lv L, Zhao S, Zhou Q, Jiang CG. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages. *Ann Surg Oncol*. 2022 May;29(5):3170-3186. doi: 10.1245/s10434-021-11316-z. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35175455.

14. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000. <https://doi.org/10.1159/000012086>.

15. Kanda M and Kodera Y: Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 22(30): 6829- 6840, 2016. PMID: 27570420. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6829

16. Yamamoto M, Taguchi K, Baba H, Endo K, Kohnoe S, Okamura T, Maehara Y (2006) Peritoneal dissemination of early gastric cancer: report of a case. *Surg Today* 36(9):835–838

17. Kakushima N, Kamoshida T, Hirai S, Hotta S, Hirayama T, Yamada J, Ueda K, Sato M, Okumura M, Shimokama T, Oka Y (2003) Early gastric cancer with Krukenberg tumor and review of cases of intramucosal gastric cancers with Krukenberg tumor. *J Gastroenterol* 38(12):1176–1180

18. Yu XF, Ren ZG, Xue YW, Song HT, Wei YZ, Li CM. D2 lymphadenectomy can disseminate tumor cells into peritoneal cavity in patients with advanced gastric cancer. *Neoplasma* 2013; 60: 174-181 [PMID: 23259786 DOI: 10.4149/neo_2013_023]

19. Sugarbaker P.H.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 48: 42–49. Doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.

20. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(3):254-61

21. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, et al. (2015) Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol* 610597

22. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204(5):943-53

23. Sun, J., Song, Y., Wang, Z., Gao, P., Chen, X., Xu, Y., Liang, J., & Xu, H. (2012). Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC cancer*, 12, 526. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-526>

24. Brenkman, H. J. F., Päeva, M., van Hillegersberg, R., Ruurda, J. P., & Haj Mohammad, N. (2019). Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1685. <https://doi.org/10.3390/jcm8101685>

25. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, Sugiyama K, Hasegawa H, Katayama K, Miwa K. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent secondlook operation. *Cancer* 1990; 65: 65-71 [PMID: 2104572]

26. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]

27. Canbay, E., Canbay Torun, B., Cosarcan, K., Altunal, C., Gurbuz, B., Bilgic, C., Sezgin, C., Kaban, K. K., Yilmaz, S., & Yazici, Z. (2021). Surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after response to induction chemotherapy in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*, 12(Suppl 1), S47–S56. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-121>

28. Stewart JHT, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:765–777.

29. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*. 1999;15:79–107

30. Murata, S., Yamamoto, H., Naitoh, H., Yamaguchi, T., Kaida, S., Shimizu, T., Shiomi, H., Naka, S., Tani, T., & Tani, M. (2017). Feasibility and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C in patients undergoing gastrectomy for advanced gastric cancer. *Journal of surgical oncology*, 116(8), 1159–1165. <https://doi.org/10.1002/jso.24771>

31. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370-375 [PMID: 15739249 DOI: 10.1002/bjs.4695]

32. Hodge, C., & Badgwell, B. D. (2019). Palliation of malignant ascites. *Journal of surgical oncology*, 120(1), 67–73. <https://doi.org/10.1002/jso.25453>

33. Facchiano, E., Scaringi, S., Kianmanesh, R., Sabate, J. M., Castel, B., Flamant, Y., Coffin, B., & Msika, S. (2008). Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 34(2), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.05.015>

