

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERİ TANISINDA
YENİ BİR PREDİKTİF FAKTÖR OLARAK
SERUM LAMİNİN DÜZEYİ**

Dr.Tolga KALAYCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğrt. Üyesi Özkan YILMAZ

VAN-2018

TEZ KABUL SAYFASI

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERİ TANISINDA
YENİ BİR PREDİKTİF FAKTÖR OLARAK
SERUM LAMİNİN DÜZEYİ**

Dr.Tolga KALAYCI
UZMANLIK TEZİ

BASKAN TAN
Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D. Öğrt. Üyesi
Dip.Tes.No:44110
Uz.Tes.No:34144

ÜYE

Y.Y.Ü. Dursun Özalp Tıp Merkezi
Yrd.Dok. Dr. Okan YILMAZ
Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi
Dip.Tes.No: 90476

Yrd.Dok. Dr. Umit Haluk İLKERDEN
Y.Y.Ü. Dursun Özalp Tıp Merkezi
Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi
Dip.Tes.No:134602

TEZ KABUL TARİHİ: 6/6/2018-05 No'lu Karar

TEŞEKKÜR

5 yıllık yoğun uzmanlık eğitimim süresince; cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini öğreten; iyi bir cerrah ve iyi bir insan olma yolunda her türlü desteği esirgmeden sağlayan, adeta babalık yapan **Prof. Dr. Mehmet Çetin KOTAN**'a;

Tez hazırlama ve yazma dönemimde büyük desteği olan **Prof.Dr.Özgür KEMİK** ve **Dr. Öğrt. Üyesi Özkan YILMAZ**'a;

Şefliği ve insanlığı ondan öğrendiğim çok değerli abim **Dr. Öğrt. Üyesi Ümit Haluk İLİKLERDEN**'e;

Cerrahi eğitim süresinde neyi nasıl yapacağımı ve neyi nasıl yapmayacağımı öğreten sayın hocalarım **Doç. Dr. Remzi KIZILTAN**, **Dr. Öğrt. Üyesi Abbas ARAS**, **Dr. Öğrt. Üyesi Öztekin ÇIKMAN**, **Dr. Öğrt. Üyesi Sebahattin ÇELİK**, **Dr. Öğrt. Üyesi Necat ALMALI** ve **Dr. Öğrt.Üyesi Osman TOKTAŞ**'a;

Şeflikleri döneminde mükemmel bir şeflik-çömezlik ortamı oluşturan **Uzm.Dr. Baran YERLİKAYA** ve **Uzm.Dr. Çağhan PEKŞEN**'e;

5 yıllık asistanlık dönemimde zamanımın çoğunu geçirdiğim canım kardeşlerim **Dr. Metin ŞEN**, **Dr. Ali Rıza KARAYIL**, **Dr. Ozan OKYAY**, **Dr. Abdulselam ÖZDEMİR**, **Dr. Fırat ASLAN**, **Dr. Serhat BİNİCİ** ve **Dr. İbrahim ÖZALP**'e;

Van'ı yaşanılır bir şehir yapan hayat arkadaşım, can yoldaşım, sevgili eşim, doğacak oğlumuzun annesi **Fatma KALAYCI**' ya

Sonsuz Teşekkürler.

Dr.Tolga KALAYCI

ÖZET

Tolga KALAYCI, Mide kanseri tanısında yeni bir prediktif faktör olarak serum laminin düzeyi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Tezi, Van,2018.

Mide kanseri, bölgemizde ve ülkemizde sık görülen malignitelerden biridir. Hastaların %50'sine yakını tanı anında, metastatik hastalığa sahip olup; bu durum küratif tedaviyi engellemektedir. Erken tanı için serumda kanser belirteci olarak kullanılabilir biyomarkerler gerekmektedir. Bu çalışmada, mide kanseri hastalarında laminin düzeyinin tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi araştırıldı. Mide kanseri grubu olarak 80 hasta ve kontrol grubu olarak 40 hasta çalışmaya alındı. Her iki gruptaki kişilerden kan örneği alındı. Alınan bu kan örneklerindeki laminin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Çalışmamız sonucunda mide kanseri hastaları ve sağlıklı donörler arasında ortanca laminin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı($p<0.0001$). İleri seviyedeki T evresi (T3 ve T4) ($p<0.001$), lenf nodu metastazı ($p<0.001$) ve ileri TNM evresi (evre III veya IV), ($p<0.001$) olan hastalarda serum laminin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Yüksek preoperatif serum laminin seviyeleri metastaz varlığı ile korele idi. Serum laminin konsantrasyonu, mide kanseri yüksek riskine sahip olan kişileri tanımlamak için kullanılabilir. Bu nedenle, laminin molekülünün yeni özellikleri araştırılmalıdır ve daha çok hasta grubu ile geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Laminin.

ABSTRACT

Tolga KALAYCI, Serum laminin level as a new predictive factor for gastric cancer, Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Thesis in General Surgery, Van,2018.

Gastric cancer is one of the malignancies that are common in our region and in our country. Nearly 50% of the patients had metastatic disease at the time of diagnosis; this situation prevents curative treatment. Biomarkers that can be used as cancer marker in serum for early diagnosis are needed. In this study, we investigated the relationship between laminin levels in the stomach cancer patients with tumor stage and lymph node metastasis. Eighty patients as stomach cancer group and 40 patients as control group were included in the study. Blood samples were taken from the persons in both groups. Laminin levels in these blood samples were measured by ELISA method. As a result of our study, there was a statistically significant difference in median laminin levels between gastric cancer patients and healthy donors ($p < 0.0001$). Serum laminin levels were significantly higher in patients with advanced T-category (T3 and T4) ($p < 0.001$), lymph node metastasis ($p < 0.001$) and advanced TNM stage (stage III or IV) ($p < 0.001$). High preoperative serum laminin levels correlated with the presence of metastases. Serum laminin concentration can be used to identify persons with a high risk of stomach cancer. For this reason, new features of the laminin molecule should be investigated and extensive studies with more patient groups are needed.

Key words: Gastric Cancer, Laminin.

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.MİDE KANSERİ İLE İLGİLİ BİLGİLER.....	5
3.MİDE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ ve FİZYOLOJİSİ	7
3.1.Midenin Embriyolojisi	7
3.3.Midenin Anatomisi.....	11
3.3.1.Midenin Bölümleri	11
3.3.2.Midenin Arteryel Beslenmesi.....	13
3.3.4.Midenin Lenfatik Drenajı.....	16
3.3.5.Midenin Sinirsel İnnervasyonu	18
4.MİDE KANSERİ ETYOPATOGENEZİ	19
5.MİDE KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR	21
6.MİDE KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ	22
6.1.Mide Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	22
6.1.1.Endoskopi	22
6.1.2.Bilgisayarlı Tomografi	22
6.1.3.Peritoneal Sitoloji	23
6.1.4.Tanısal Laparoskopi	23
6.1.5.PET BT	23
6.1.6.CEA	23
7.MİDE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA	24
7.1.Borrmann Sınıflaması 1926 (makroskopik görünümüne göre)	24
7.2.Stout Sınıflaması 1953	25

7.3.Lauren Sınıflaması 1965	25
7.4.Ming Sınıflaması 1977	26
7.5.Mide Kanseri için Japon topluluğu sınıflaması 1981	26
7.6.Goseki Sınıflaması 1992	26
7.7.WHO Sınıflaması 2000	26
8.MİDE KANSERLERİNİNDE YAYILIM ŞEKİLLERİ	27
8.1.Lenfatik Yayılım	27
8.2.Hematojen Yayılım	27
8.3.Direkt Yayılım	27
8.4.Peritoneal Yayılım	27
9.MİDE KANSERİNDE EVRELEME	28
10.1.Cerrahi Tedavi.....	31
10.1.1.Cerrahi Tedavide Prensipler	31
10.1.2.Lenf Nodu Diseksiyonu.....	32
10.2.Endoskopik Tedaviler	32
10.3.Radyoterapi	32
10.4.Kemoterapi.....	33
10.5.Hedefe Yönelik Tedaviler	33
11.EKSTRASELÜLER MATRİKS VE LAMİNİN.....	34
12.GEREÇ ve YÖNTEM	36
12.1.Hastaların Seçimi	36
12.2.Örneklerin Toplanması ve Depolanması.....	36
12.3.Örneklerin Biyokimyasal Analizi	36
12.4.Verilerin İstatistiksel Analiz Yöntemleri	37
13.BULGULAR.....	38
14.TARTIŞMA	42
15.SONUÇ.....	44
16.KAYNAKLAR	45

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.Midenin lenfatik drenaj alanları.	17
Tablo 2.İntestinal tip ve diffüz tip mide kanseri ayrımı.	25
Tablo 3.Laminin düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.Klinikopatolojik değişkenlerde laminin düzeyleri.	40



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Dünya genelinde en sık ölüm nedenleri sıralaması (1).....	1
Şekil 2.ABD 2018 yılı yeni kanser olguları ve tahmini ölüm sayıları (2).	2
Şekil 3.ABD'nde beklenen yeni kanser vakaları ve beklenen tahmini ölüm sayıları (2)..	2
Şekil 4.TÜİK' e göre ölüm nedenleri sıralaması (3).	3
Şekil 5.TÜİK'e göre ülkemizde görülen malignite sıralaması (3).....	3
Şekil 6.Midenin gelişim basamakları-1.Basamak (19).....	7
Şekil 7.Midenin gelişim basamakları-2.Basamak (19).....	8
Şekil 8.Midenin gelişim basamakları-3.Basamak (19).....	8
Şekil 9.Mide mukozasında bulunan hücreler ve salgıları (19).	9
Şekil 10.Mide bölümlerinin dış kısımdan incelenmesi (19).	11
Şekil 11.Mide bölümlerinin iç kısımdan incelenmesi (19).....	12
Şekil 12.Midenin komşuluğundaki organlar ve yapılar (19).	12
Şekil 13.Midenin arteriyel beslenmesi (19).	14
Şekil 14.Midenin venöz drenajı (19).	15
Şekil 15.Perigastrik lenf nodu istasyonları (19).....	16
Şekil 16.Midenin perivasküler lenf nodu istasyonları (19).....	17
Şekil 17.N.Vagus ve dalları (19).	18
Şekil 18.Mide kanserinin genomik patogenezi (37).	19
Şekil 19.Gastrik kanser oluşum süreci (37).	20
Şekil 20.Mide kanseri lenfatik metastaz örnekleri (42).	21
Şekil 21.Mide kanseri Borrmann sınıflaması (46).....	24
Şekil 22.Mide kanseri WHO sınıflaması (47).	26
Şekil 23.AJCC Mide Kanseri için Evreleme 8. Baskı (50).	28
Şekil 24.AJCC Mide Kanseri için Evreleme 7. ve 8. Baskı Karşılaştırılması (50).	29
Şekil 25.NCNN Guideline v 2018 mide kanseri algoritması (51).....	30
Şekil 26.NCNN Guideline v 2018 mide kanseri algoritması (51).....	33
Şekil 27.Ekstraselüler matriks molekülleri (77).	34
Şekil 28.Laminin molekülünün şematik gösterimi (81).	35
Şekil 29.Kontrol grubu ve hasta grubunun yaşa bağlı histogramı.	38
Şekil 30.Kontrol grubu ve hasta grubunda laminin düzeyinin histogramı.	39
Şekil 31.TNM evrelerinin histogram incelenmesi.	41

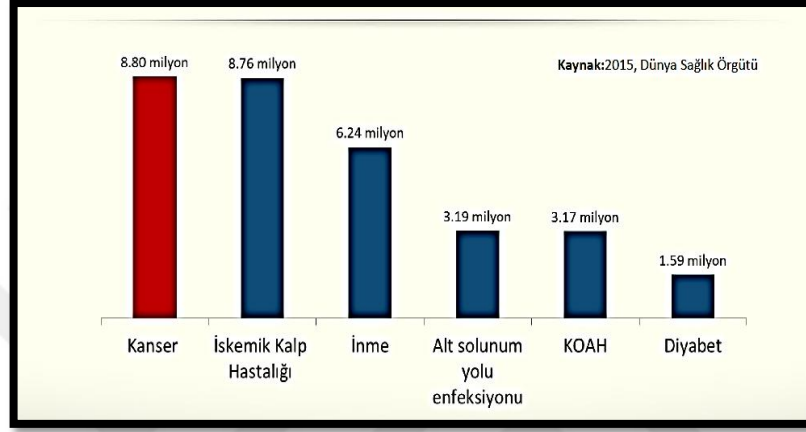
KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AÖS: Alt Özofagus Sfinkteri
ATP: Adenozin Trifosfat
CEA: Karsinoembriyonik Antijen
DNA: Deoksiribonükleik Asit
EBV: Epstein-Barr Virüs
ECM: Ekstraselüler Matriks
EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
EUS: Endosonografi Ultrasonografi
HCL: Hidroklorik Asit
HP: Helikobakter Piloni
İF: İntrensik Faktör
TNM: Tümör, Node, Metastaz
TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya genelinde ilk sırada olan ölüm nedeni olmakla beraber; 2015 yılında 8,8 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (1) (Şekil 1).

Şekil 1.Dünya genelinde en sık ölüm nedenleri sıralaması (1).



Dünya genelindeki ölümlerin yaklaşık olarak 1/6 'sı kansere bağlıdır (1). Kansere bağlı ölümlerinin en yaygın 5 nedenini:

1. Akciğer Kanseri(1.69 milyon ölüm)
2. Karaciğer Kanseri (788 000 ölüm)
3. Kolorektal Kanseri (774 000 ölüm)
4. Mide Kanseri (754 000 ölüm)
5. Meme Kanseri (571 000 ölüm) oluşturmaktadır (1).

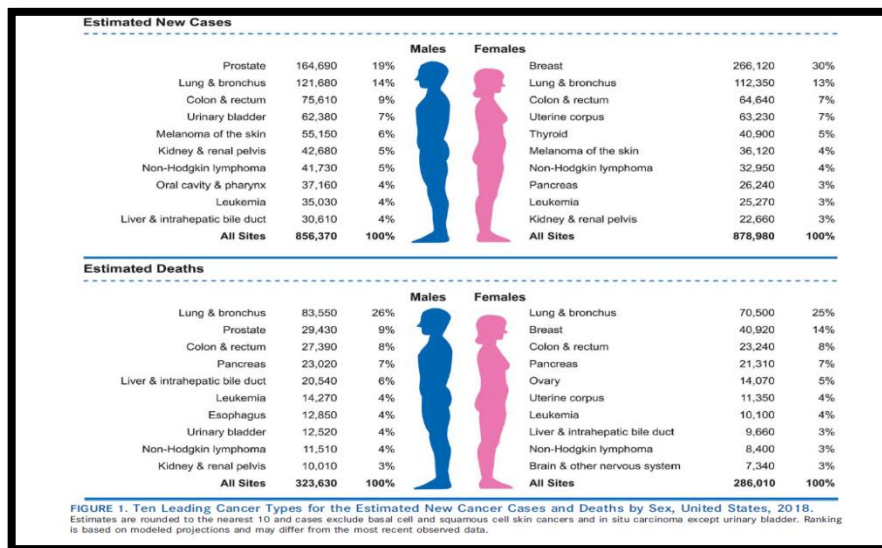
Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 2018 yılında yayınlanmış olan **Cancer Statistics 2018**'e göre 2018 yılında tahmini 26240 yeni mide kanseri olgusu ortaya çıkacağı ve mide kanserine bağlı tahmini 10800 ölüm meydana geleceği öngörülmektedir (2) (Şekil 2).

Şekil 2.ABD 2018 yılı yeni kanser olguları ve tahmini ölüm sayıları (2).

	ESTIMATED NEW CASES			ESTIMATED DEATHS		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
All sites	1,735,350	856,370	878,980	609,640	323,630	286,010
Oral cavity & pharynx	51,540	37,160	14,380	10,030	7,280	2,750
Tongue	17,110	12,490	4,620	2,510	1,750	760
Mouth	13,580	7,980	5,600	2,650	1,770	880
Pharynx	17,590	14,250	3,340	3,230	2,480	750
Other oral cavity	3,260	2,440	820	1,640	1,280	360
Digestive system	319,160	181,960	137,200	160,820	94,230	66,590
Esophagus	17,290	13,480	3,810	15,850	12,850	3,000
Stomach	26,240	16,520	9,720	10,800	6,510	4,290
Small intestine	10,470	5,430	5,040	1,450	810	640
Colon†	97,220	49,690	47,530	50,630	27,590	23,040
Rectum	43,030	25,920	17,110			
Anus, anal canal, & anorectum	8,580	2,960	5,620	1,160	480	680
Liver & intrahepatic bile duct	42,220	30,610	11,610	30,200	20,540	9,660
Gallbladder & other biliary	12,190	5,450	6,740	3,790	1,530	2,260
Pancreas	55,440	29,200	26,240	44,330	23,020	21,310
Other digestive organs	6,480	2,700	3,780	2,610	1,100	1,510
Respiratory system	253,290	136,400	116,890	158,770	87,200	71,570
Larynx	13,150	10,490	2,660	2,710	2,970	740
Lung & bronchus	234,030	121,680	112,350	154,050	83,550	70,500
Other respiratory organs	6,110	4,230	1,880	1,010	680	330
Bones & joints	3,450	1,940	1,510	1,590	930	660
Soft tissue (including heart)	13,040	7,370	5,670	5,150	2,770	2,380
Skin (excluding basal & squamous)	99,550	60,350	39,200	13,460	9,070	4,390
Melanoma	91,270	55,150	36,120	9,320	5,990	3,330
Other nonepithelial skin	8,280	5,200	3,080	4,140	3,080	1,060
Breast	268,670	14,350	264,320	41,400	4,800	40,600
Genital system	286,390	176,320	110,070	62,330	30,210	32,120
Uterine cervix	13,240					4,170
Uterine corpus	63,230			11,350		11,350
Ovary	22,240			14,070		14,070
Vulva	6,190			1,200		1,200
Vagina & other genital, female	5,170			1,330		1,330
Prostate	164,690	164,690		29,430	29,430	
Testis	9,310	9,310		400	400	
Penis & other genital, male	2,320	2,320		380	380	
Urinary system	150,350	107,600	42,750	33,170	23,110	10,060
Urinary bladder	81,190	62,380	18,810	17,240	12,520	4,720
Kidney & renal pelvis	65,340	42,680	22,660	14,970	10,010	4,960
Ureter & other urinary organs	3,820	2,540	1,280	960	580	380
Eye & orbit	3,540	2,130	1,410	350	190	160
Brain & other nervous system	23,880	13,720	10,160	16,830	9,490	7,340
Endocrine system	56,430	14,350	42,080	3,080	1,490	1,590
Thyroid	53,990	13,090	40,900	2,060	960	1,100
Other endocrine	2,440	1,260	1,180	1,020	530	490
Lymphoma	83,180	46,570	36,610	20,960	12,130	8,830
Hodgkin lymphoma	8,500	4,840	3,660	1,050	620	430
Non-Hodgkin lymphoma	74,680	41,730	32,950	19,910	11,510	8,400
Myeloma	30,770	16,400	14,370	12,770	6,830	5,940
Leukemia	60,300	35,030	25,270	24,370	14,270	10,100
Acute lymphocytic leukemia	5,960	2,670	3,290	1,470	640	830
Chronic lymphocytic leukemia	20,940	12,990	7,950	4,510	2,790	1,720
Acute myeloid leukemia	19,520	10,380	9,140	10,670	6,180	4,490
Chronic myeloid leukemia	8,430	4,980	3,450	1,090	620	470
Other leukemia†	5,450	3,290	2,160	3,950	3,950	2,780
Other & unspecified primary sites†	31,810	16,520	15,290	44,560	23,950	20,610

Cancer Statistics 2018'e göre 2018 yılında tahmini yeni kanser vakalarının ve kanser ölümlerinin içerisinde mide kanserinin olmaması yüz güldürücü olmuştur (2) (Şekil 3).

Şekil 3.ABD'nde beklenen yeni kanser vakaları ve beklenen tahmini ölüm sayıları (2).



Ülkemizde ise TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre; 2017 yılında ölüm nedenlerinde ilk sırayı %39,7 ile dolaşım sistemi hastalıkları almış olup, bu durumu %19,6 ile benign ve malign tümörler ve %12 ile solunum sistemi hastalıkları izlemiştir (3) (Şekil 4).

Şekil 4.TÜİK’ e göre ölüm nedenleri sıralaması (3).

	2016 ^(r)		2017	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Toplam	420 189	100,0	416 881	100,0
Dolaşım sistemi hastalıkları	166 069	39,5	165 323	39,7
İyi huylu ve kötü huylu tümörler (malign ve benign neoplazmlar)	81 647	19,4	81 527	19,6
Solunum sistemi hastalıkları	49 295	11,7	49 855	12,0
Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	20 731	4,9	20 110	4,8
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	20 220	4,8	20 504	4,9
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	21 473	5,1	18 901	4,5
Diğer (enfeksiyon ve parazit hastalıkları, mental ve davranışsal bozukluklar, kas-iskelet sistemi ve bağ dokusunun hastalıkları vb.)	60 754	14,5	60 661	14,6

Tablodaki rakamlar, yuvarlamadan dolayı toplamı vermeyebilir.
(r) 2016 yılı verileri idari kayıtların güncellenmesi nedeniyle revize edilmiştir.

2017 yılı **TÜİK verilerine göre** ölüm nedeni olarak larinks / trakea / bronş / akciğer kanseri ilk sırayı almış olup; bu durumu 24750 kişi ile mide kanseri takip etmiştir (3) (Şekil 5).

Şekil 5.TÜİK’e göre ülkemizde görülen malignite sıralaması (3).

	2016 ^(r)		2017	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Kötü huylu tümörler (malign neoplazmlar)	79 970	100,0	79 889	100,0
Gırtlak ve soluk borusu / bronş / akciğerin kötü huylu tümörü	24 840	31,1	24 750	31,0
Midenin kötü huylu tümörü	6 917	8,6	6 687	8,4
Lenfoid ve hematopoetik kötü huylu tümör	6 469	8,1	6 417	8,0
Kolonun kötü huylu tümörü	5 816	7,3	6 091	7,6
Pankreasın kötü huylu tümörü	4 788	6,0	4 920	6,2
Diğer	31 140	38,9	31 024	38,8

(r) 2016 yılı verileri idari kayıtların güncellenmesi nedeniyle revize edilmiştir.

Yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında amacımız; sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan mide kanseri olgularının erken teşhis edilmesini sağlamanın yanında; lenf nodu metastazı ve/veya solid organ metastazı olan olgularda tedavi algoritmasının belirlenmesine katkıda bulunmaktır. Eş zamanlı, çalışmaya katılan hastaların serum laminin düzeyine ve kanser evrelerine bakarak; laminin düzeyleri ile hastalık evrelerinin ilişkisini saptamayı amaçladık.



2.MİDE KANSERİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

2.1.Mide Kanserinde Kısa Bir Yolculuk

M.Ö.1660'lı yıllarda mide kanseri olgusuna ilk olarak Ebers yazıtlarında rastlanılmıştır. Hem Hipokrat'ın hem de Galen'in mide kanserine olan merakı bilinmekte olup; 11. yüzyılda İbni Sina, kitabında mide kanseri konusuna yer vermiş olup ve kitapta erken tanının önemi vurgulanmıştır (4).

Mide ülserleri ve kanserleri hakkında ilk ciddi bilgilere, 1835 yılında Dr. Cruveilhier tarafından yapılan çalışmalar neticesinde ulaşılmıştır. Napoleon Bonaparte 1821 yılında ateş, karın ağrısı, hıçkırık ve kusma yakınmaları ile hastalanmıştır. Daha sonra şikayetleri ilerleyen ve ağızdan telve şeklinde kusma tarifleyen Napoleon'un hayatını kaybetmesi üzerine 5 Mayıs 1821'de Napoleon'a otopsi yapılmıştır. Otopsi raporunda kısaca şöyle denilmekteydi: Midenin küçük kurvatur bölgesinde kanserleşmiş,ortası delinmiş kanseröz ülser perforasyonu mevcuttu ve ölüm bu olaya bağlı meydana gelmişti (5).

9 Nisan 1879'da Emile Pean'ın kanser nedeniyle ilk rezeksiyonu yapmasıyla mide kanserinde cerrahi dönemi başlamıştır. Hasta maalesef ameliyat sonrası 5. günde hayatını kaybetmiştir. Ludwig R.Von Rydgier 6 Kasım 1880'de kanser nedeniyle ikinci kez mide cerrahisi yapmış olup; bu hasta da ameliyat günü hayatını kaybetmiştir (6).

22 Ocak 1881'de Theodor Billroth ilk başarılı mide rezeksiyonunu uygulamıştır. Billroth'a başvuran bayan hastanın yapılan muayenesinde, epigastriumda kitle palpe edilmiş olup; Billroth hastaya ameliyat kararı vermiştir. Billroth ameliyatta pilorik bölgenin 2 cm inferiorundan ve proksimalde tümörün 3 cm superiorundan rezeksiyon ve gastroduodenostomi yapmıştır. Bu operasyon daha sonra Billroth I operasyonu olarak adlandırılmıştır. Hastanın ameliyat sonrası takiplerinde herhangi bir sorun olmayıp; hasta 2. günde oral sıvı gıda almaya başlamıştır. Hasta ameliyattan sonraki 26. günde sorunsuz bir şekilde taburcu edilmiş olmakla beraber; ne yazık ki ameliyattan sonraki 4. ayında peritonitis karsinomatoza nedeniyle hayatını kaybetmiştir (7).

Billroth 1885 yılında, distal mide tümörü olan bir hastada rezeksiyon yaptıktan sonra duodenum ve kesilen mide kenarlarını sütürle kapamış ve mide posteriorundan jejunum kullanarak yaptığı gastroenterostomi yapmıştır. Bu operasyon Billroth II olarak adlandırılmıştır. Hasta operasyondan sonra 1,5 yıl yaşamıştır. Böylece literatüre Billroth I ve Billroth II operasyonları katılmış oldu (8).

1890'a kadar Billroth, 41 hastaya mide rezeksiyonu yapmıştır ve 19 tanesinde başarılı olmuştur (10). O dönemde ortaklaşa bildirilen 3 yayının verilerine göre, Billroth'un 257 hastaya mide kanseri nedeniyle rezeksiyon uyguladığı ve %54 mortaliteye sahip olduğu belirtilmiştir (9).

İlk başarılı total gastrektomi, 1897'de Schlatter tarafından gerçekleştirmiştir (10). 1926'da mide kanseri için ilk kez makroskopik sınıflama Borrmann tarafından yapılmıştır (11).

Ülkemizde, 1925 yılında Kemal Öke tarafından antropilorik bölge kanseri nedeniyle yapılmış olan gastrektomi olgusu yayınlanmıştır (12).

1967 yılında TNM sınıflaması kabul edilmiştir. Tada, 1984 yılında T₁N₀ mide kanserine ilk endoskopik mukozal rezeksiyonu uygulanmıştır (13).

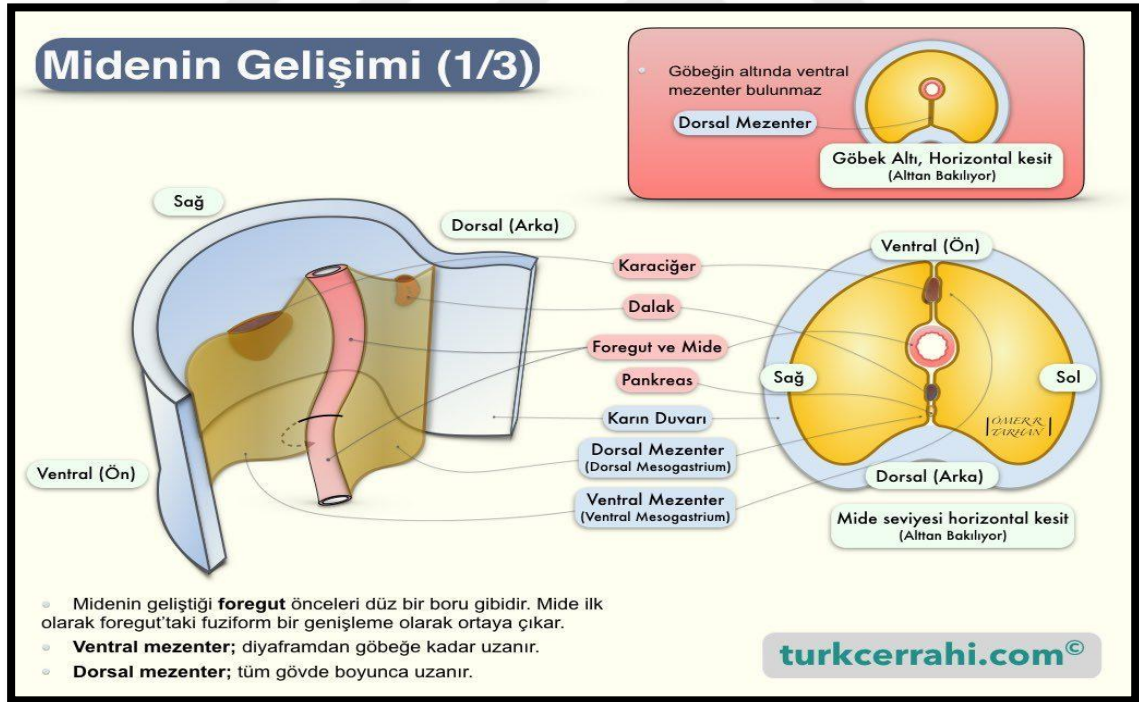
İlk olarak 1993 yılında Abercrombie ve arkadaşları kanamalı bir mide tümörü olgusuna laparoskopik cerrahi uygulamıştır (14). Asencio-Arana, 1994 yılında mide tümörünü laparoskopik yolla evrelemiştir (15). 1994 yılında Kitano ve arkadaşları laparoskopik Billroth I operasyonunu uygulamışlardır (16). 1995 yılında Yamashita ve arkadaşları erken evre mide kanseri rezeksiyonunu laparoskopik olarak yapmışlardır (17).

3.MİDE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ ve FİZYOLOJİSİ

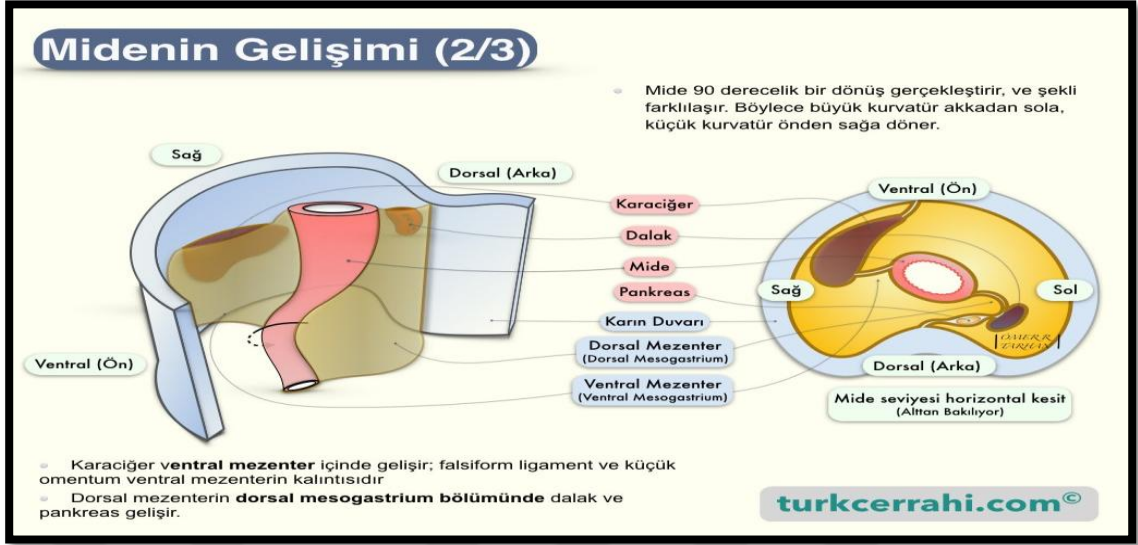
3.1.Midenin Embriyolojisi

Mide, intrauterin dönemde distal ön barsaktan gelişmektedir. Ön bağırsak, başlangıçta basit bir tüp şeklinde olup; 4. haftanın sonlarında bu tübüler yapının orta kesiminde dilatasyon meydana gelmektedir (18,19) (Şekil 6). Dilatasyon alanı zamanla büyür. 7. ve 8. haftalarda, midede dönme hareketi görülür ve ventral mide kısmı sağa; dorsal mide kısmı sola doğru yer değiştirir (20) (Şekil 7). Bu rotasyon süresince mide kranial kısım sola ve aşağıya doğru, kaudal kısmı sağa ve yukarı doğru yön değiştirir. Tüm bu rotasyonel hareketler sonunda sol n.vagus midenin anteriorunu innerve ederken, sağ n.vagus midenin posteriorunu innerve etmeye başlar (21) (Şekil 8).

Şekil 6.Midenin gelişim basamakları-1.Basamak (19).

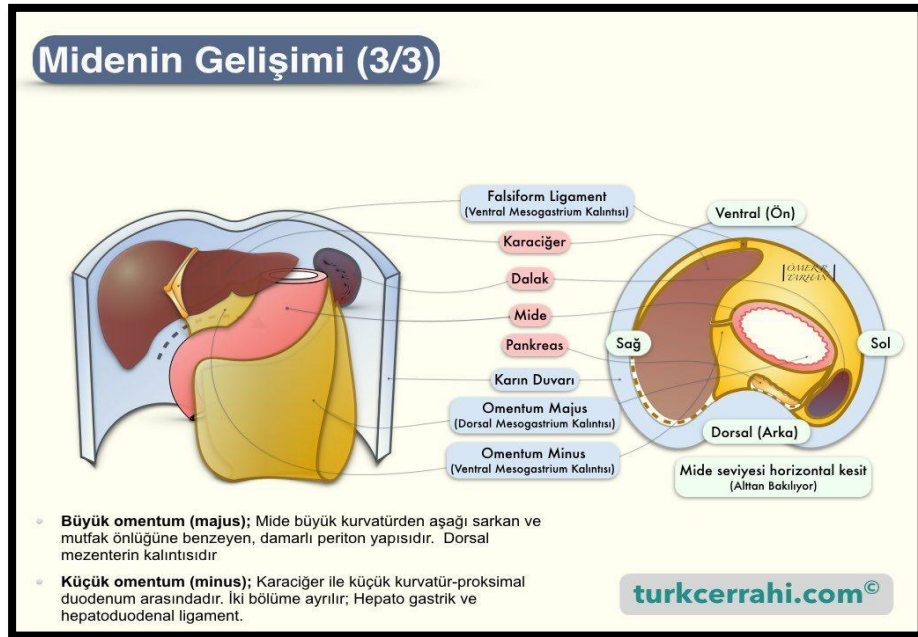


Şekil 7.Midenin gelişim basamakları-2.Basamak (19).



8. ve 9. haftalardan itibaren mide mukozası ve submukozası gelişmeye başlar. pariyetal hücreler 10. Haftada antropiloric bölge ve kardiada ortaya çıkmaktadır. 11. haftadan itibaren intrinsek faktörün artmasına paralel olarak pariyetal hücre sayısı da artar. 12. ve 13. hafta civarında esas hücreler sayıca artmaya başlamasına rağmen; asit üretimi 32. haftadan itibaren başlamaktadır (21).

Şekil 8.Midenin gelişim basamakları-3.Basamak (19).



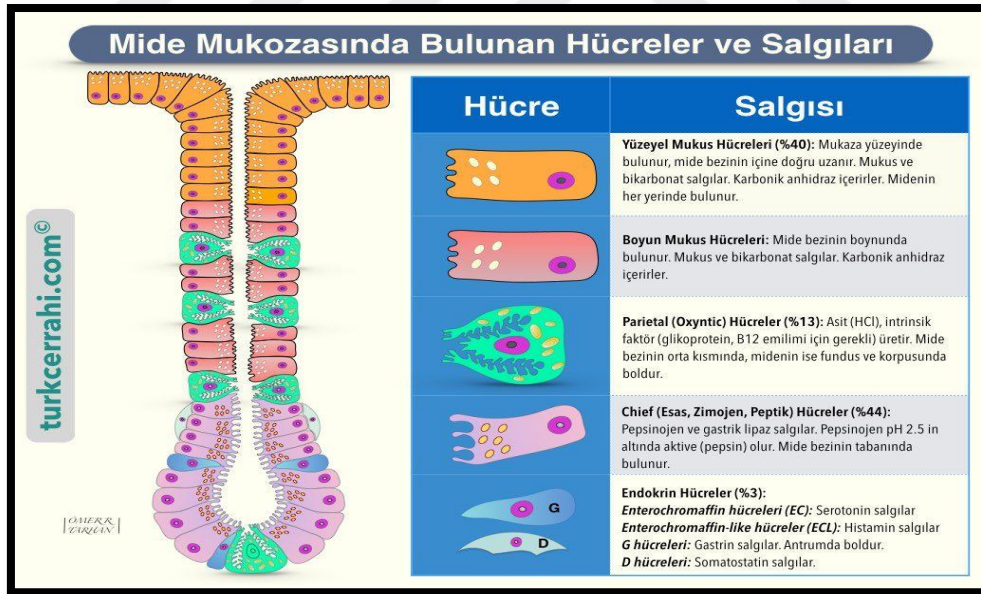
3.2.Midenin Fizyolojisi

Mide duvarı içten dışa doğru 4 katmandan oluşmaktadır. Bunlar mukoza, submukoza, muskularis propriya ve serozadır. Mide yüzeyinde tek katlı kübik epitel hücreleri bulunmaktadır (22,23).

Kardiya bölgesi ve antrum bölgesi bezleri eş yapıdadır. Kardiyada endokrin hücre hakimiyeti belirgin iken; antral(pilorik) bölgede parietal hücreler hakimdir. Esas hücreler ise sadece fundus bölümünde yer almaktadır (23).

Mide mukozası içinde bulunan kök hücreleri, yukarı göç ederek mukus üreten yüzey epitelinin değişiminde rol alır. Kök hücreler aşağı göç ederek esas, paryetal ya da endokrin hücrelere dönüşüm gösterebilir (24) (Şekil 9).

Şekil 9.Mide mukozasında bulunan hücreler ve salgıları (19).



Submukoza mukoza altındaki tabakadır ve elastik liflerden zengindir. Meissner sinir pleksusunu, vasküler yapıları ve lenfatik ağı içermektedir. Muskularis propria tabakasında 3 sıra kas lifi bulunmaktadır. Muskularis propria dışında seroza yer almaktadır (24).

Midenin günlük salgısı ortalama 1500 ml. kadardır. Parietal hücreler HCL(Hidroklorik Asit) ve intrensik faktör salgıların; esas hücreler pepsinojen salgılar. HCL ortaya çıkışı H-K(Hidrojen-Potasyum) ATP az pompası ile olur. Plazma hücreleri, kan grubu proteinlerinin ve IgA moleküllerinin sekresyonunda görevlidir. S hücrelerinde üretilen sekretin molekülü, HCl salınımını azaltır. Vagal uyarı ve gastrin molekülü mideden asit salgılatmaktadır (22).

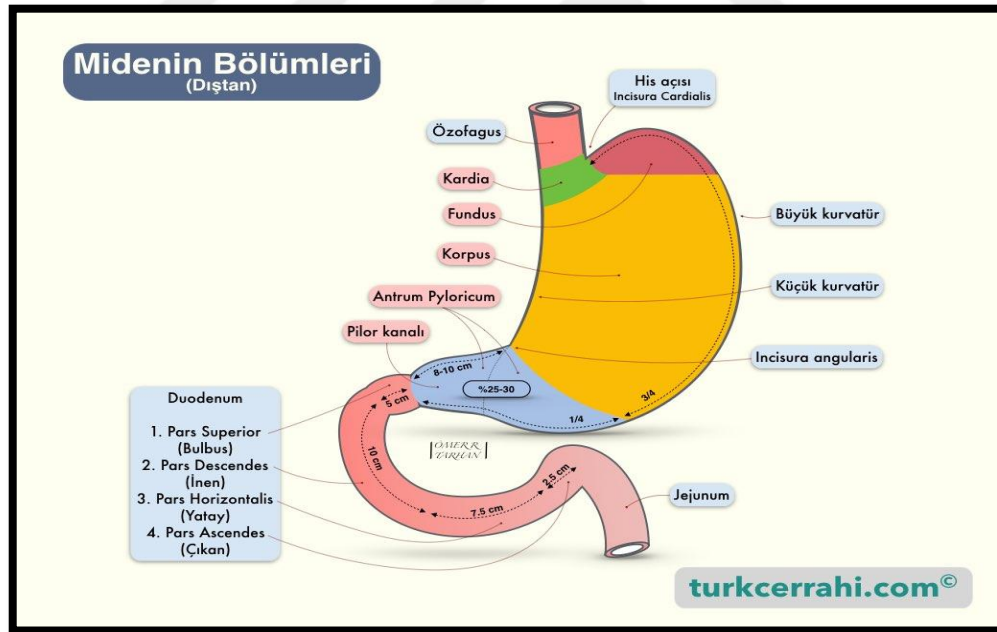


3.3.Midenin Anatomisi

3.3.1.Midenin Bölümleri

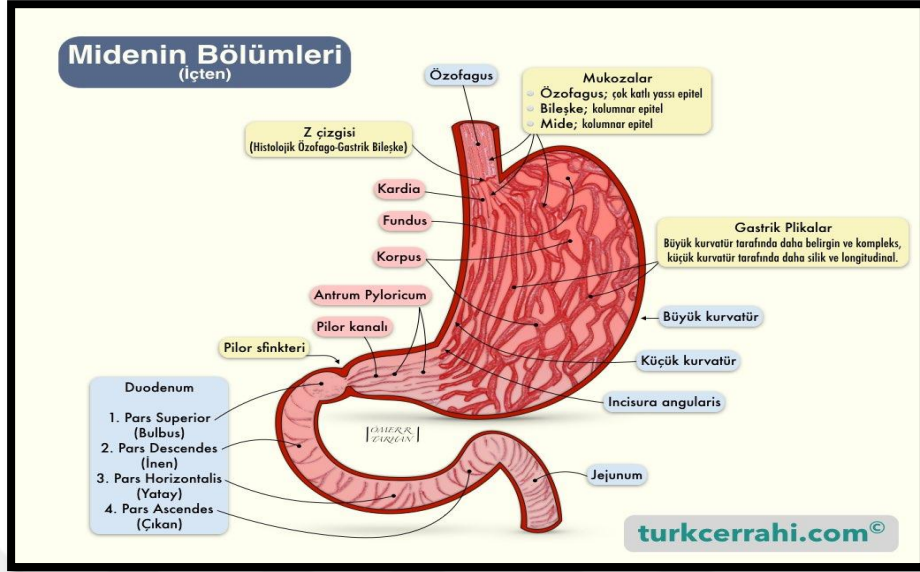
Midenin; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgesi bulunmaktadır. Midenin orta kısmı hareketli olup; mide hareketini midenin superior kısmında alt özofagus sfinkteri (AÖS), inferior kısmında ise pilor tarafından kısıtlanmıştır. Midenin üst kısmını sindirim sırasında oluşan havayı depolayan fundus bölümü oluşturur. Özofagogastrik bileşkeden çizilen yatay çizginin alt kısmından midenin korpusu başlar. Mide korpus bölümü küçük kurvaturanın açılanması sonucu oluşan incisura angulariste biter ve buradan sonra midenin son kısmı olan antropilorik bölüm başlar (25) (Şekil 10,11).

Şekil 10.Mide bölümlerinin dış kısımdan incelenmesi (19).



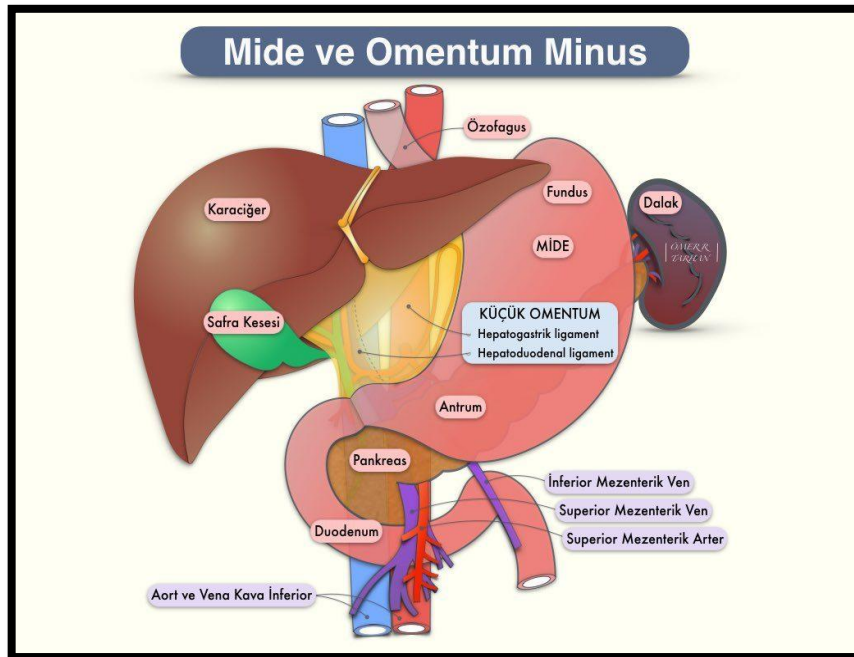
AÖS istirahat halinde kapalı olup, gerçek bir sfinkter görevi görür. AÖS peristaltik dalganın değmesi ile açılıp, gıda veya salgının mideye geçişine izin verir. Pilorik sfinkter gerçek bir sfinkter olmayıp; pilorik düz kasların yoğunlaşması ile oluşmuştur (25).

Şekil 11.Mide bölümlerinin iç kısımdan incelenmesi (19).



Mideye komşu yapılara bakıldığı zaman; diyafragma fundusu ile komşudur. Karaciğer sol lobu midenin üst-ön yüzü ile yakın komşudur. Dalak midenin sol ve yukarı bölümündedir. Midenin büyük kurvaturu, transvers kolon ile temas halindedir (25) (Şekil 12).

Şekil 12.Midenin komşuluğundaki organlar ve yapılar (19).



3.3.2.Midenin Arteriyel Beslenmesi

Midenin arterleri; sol gastrik arter (a.gastrica sinistra), sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra), sol gastroepiploik arter (a.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiploik arter (a.gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik arterlerdir(a.gastrica breves) (26) (Şekil 13).

Sol gastrik arter, çölyak turunkusdan çıkıp mideye giden en kalın arterdir. Seyri sırasında kardiyoözofagial dalını verir ve sonrasında sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Sol gastrik arterin varyasyonlarına bakıldığı zaman %2.5 olasılıkla aortadan, %4.5 splenik arterden veya % 1.5 hepatik arterden de çıkabilir. Çok az olasılıkla aksesuar bir sol gastrik arter bulunabilir. Dikkat edilmesi gereken bir durumda sol gastrik arterden çıkan sol hepatik arterdir. Eğer bu arteriyel varyasyona dikkat edilmez ve sol gastrik arter kökten bağlanırsa, sol karaciğer lobu iskemi-nekroza gider (26).

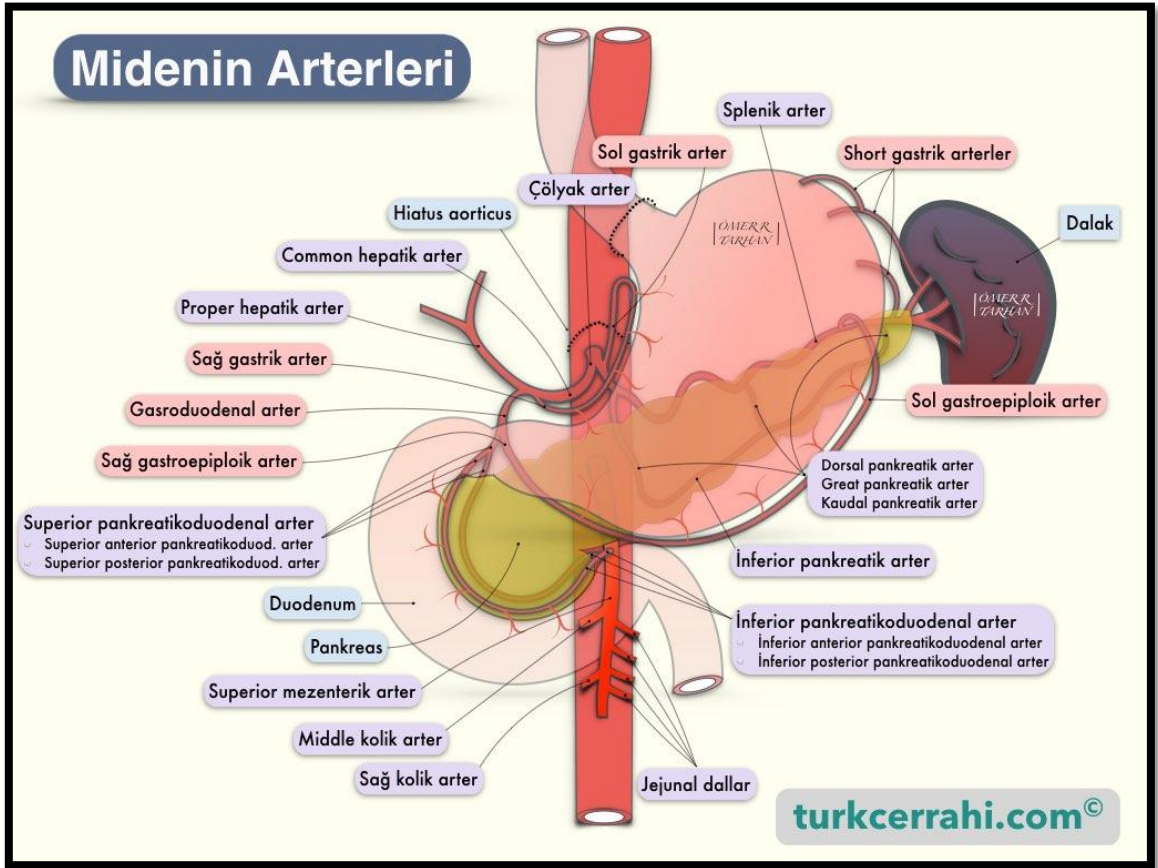
Sağ gastrik arter, a. hepatica propria dalı olup, düşük olasılıkla gastroduodenal arterin dalı da olabilmektedir. Önce pilorik bölgeyi besleyen dallar verdikten sonra küçük kurvaturda sol gastrik arter ile birleşmektedir (26).

Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin dalı olup önce pilor bölgesine dallar verir ve büyük kurvaturda ilerleyerek sol gastroepiploik arter ile anastomoz yapar (25).

Sol gastroepiploik arter, splenik arterin dalı olup; büyük kurvaturdaki seyri sonrasında sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar (25).

Kısa gastrik arterler ise splenik arterin dalı olup fundus bölgesine dallar verir. Midenin arteriyel kanlanması son derece zengin olup; kısa gastrik arterler bırakılıp diğer majör arteriyel yapılar bağlansa bile beslenmesi bozulmaz (25).

Şekil 13.Midenin arteryel beslenmesi (19).



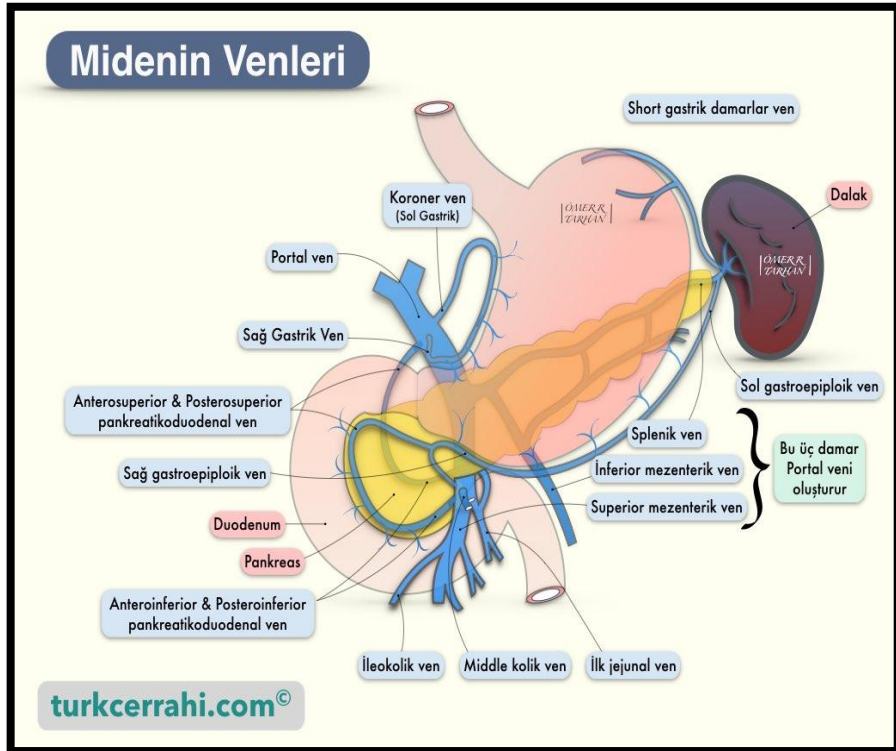
3.3.3.Midenin Venöz Drenajı

Midenin venleri; sağ gastrik ven, sol gastrik ven, sağ gastroepiploik ven, sol gastroepiploik ven ve short gastrik venlerdir (26) (Şekil 14).

Sol gastrik ven(koroner ven), sol gastrik artere eşlik eder. AÖS bölgesi ve küçük kurvatur bölgesinin venöz drenajını aldıktan sonra genellikle portal vene, bazen de superior mezenterik vene dökülür. Sağ gastrik ven pilor ve küçük kurvatur sol tarafının venöz drenajını aldıktan sonra çoğunlukla vena portaya, bazen de superior mezenterik vene dökülür (26).

Sağ gastroepiploik ven, büyük kurvatur sağ tarafı boyunca seyir alır; genellikle superior mezenterik vene, nadiren de splenik vene dökülür. Sol gastroepiploik ven, büyük kurvatur sol tarafı boyunca seyir alır; çoğunlukla splenik vene dökülür. Short gastrik venler, fundus bölgesinin venöz drenajını aldıktan sonra splenik vene açılmaktadır. Bazen de venöz akım direk dalağa olmaktadır (26).

Şekil 14.Midenin venöz drenajı (19).

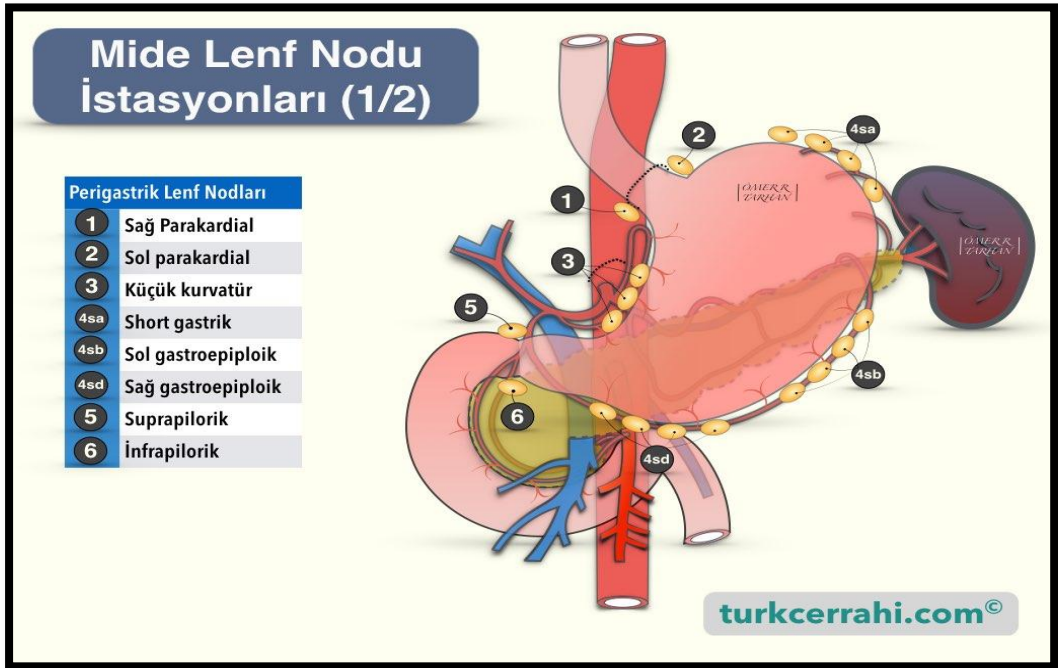


3.3.4.Midenin Lenfatik Drenajı

Mide lenfatik akımı genelde arterlerin seyri ile uyumlu seyretmektedir. Kardiya ve küçük kurvatur sol yanı lenfatikleri a.gastrica sinistra komşuluğundaki lenf nodlarına; antropilorik bölge ve küçük kurvatur sağ yarımının lenfatikleri a.gastrica dextra komşuluğundaki lenf nodlarına drene olmaktadır. Büyük kurvatur sağ yarımı lenfatikleri a. gastroepiploika dextra komşuluğundaki lenf nodlarına, küçük kurvatur sol yarımı ve fundus bölgesi lenfatikleri de a. gastroepiploika dextra komşuluğundaki lenf nodlarına drene olmaktadır. Tüm bu lenf bezlerinin drenajı çölyak lenf bezlerinde birleşmektedir. Midenin geniş submukozal lenfatik ağı nedeniyle lenfatik drenaj beklenen istasyonların dışında da olabilmektedir. Midenin lenfatik drenajını 3 başlık altında toplamak mümkündür (27) (Tablo 1).

- Perigastrik lenf nodları (1-6 arası) (Şekil 15)
- Perivasküler lenf nodları (7-11 arası) (Şekil 16)
- Diğer lenf nodları (12-16 arası)

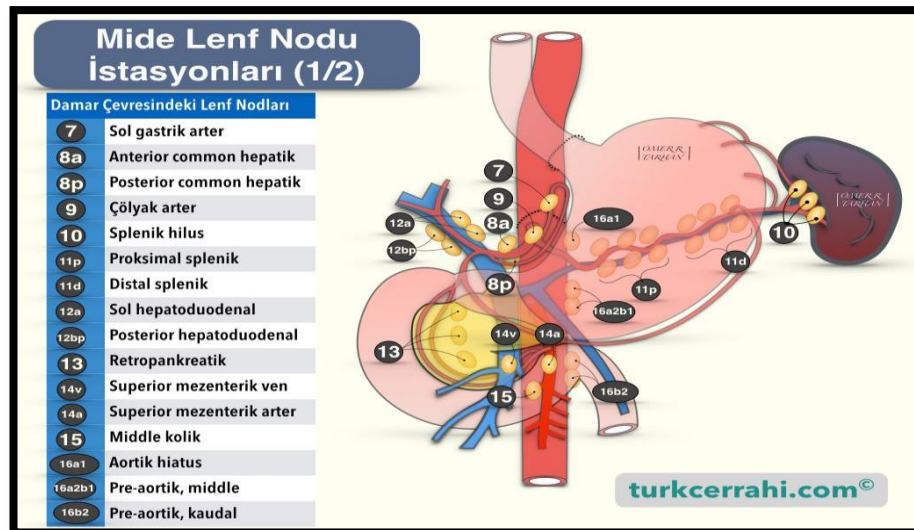
Şekil 15.Perigastrik lenf nodu istasyonları (19).



Tablo 1.Midenin lenfatik drenaj alanları (27).

MİDENİN LENFATİK DRENAJ ALANLARI	
Perigastrik Lenf Bezleri(N1 grubu)	Sağ Parakardiyal Lenf Bezleri (1)
	Sol Parakardiyal Lenf Bezleri (2)
	Küçük Kurvatur Lenf Bezleri (3)
	Büyük Kurvatur Lenf Bezleri (4)
	Suprapiloric Lenf Bezleri (5)
	İnfrapiloric Lenf Bezleri (6)
Perivasküler lenf bezleri(N2 grubu)	Sol Gastrik Arter Lenf Bezleri (7)
	Hepatik Arter Lenf Bezleri (8)
	Çölyak Lenf Bezleri (9)
	Splenik Hilus Lenf Bezleri (10)
	Splenik Arter Lenf Bezleri (11)
Diğer Lenf Bezleri	Hepatoduodenal Lenf Bezleri (12)
	Retropankreatik Lenf Bezleri (13)
	Mezenterik Kök Lenf Bezleri (14)
	Orta Kolik Arter Lenf Bezleri (15)
	Paraaortik Lenf Bezleri (16)

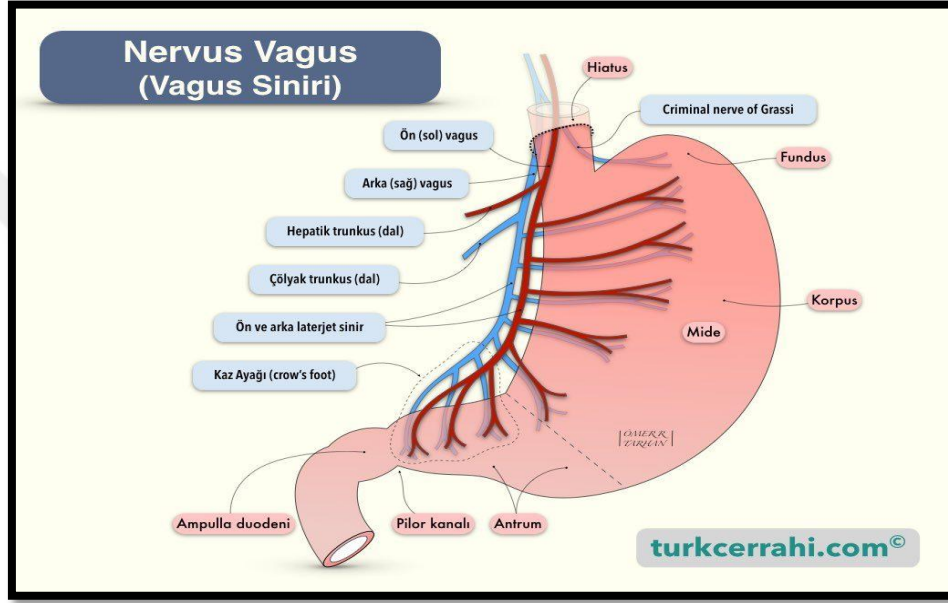
Şekil 16.Midenin perivasküler lenf nodu istasyonları (19).



3.3.5.Midenin Sinirsel İnnervasyonu

Midenin parasempatik lifleri n. vagus ile, sempatik lifler çölyak pleksus ile gelir. Sol vagusun dalları anterior özofageal yüzde, sağ vagus dalları ise posterior özofageal yüzde bulunur (28) (Şekil 17).

Şekil 17.N.Vagus ve dalları (19).

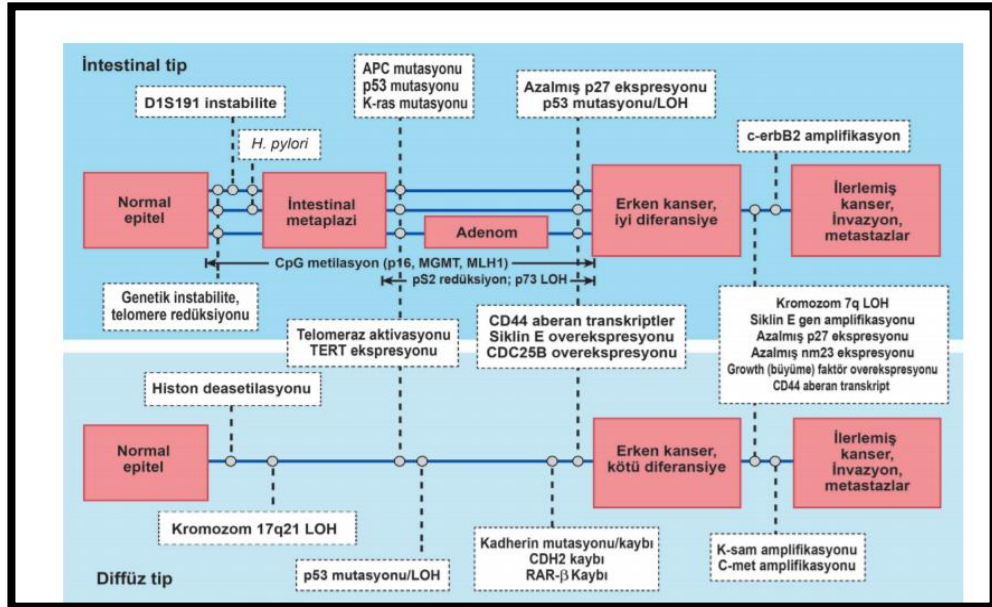


4.MİDE KANSERİ ETYOPATOGENEZİ

1994 yılında *Helicobacter Piloni*(Hp) mide kanseri için asıl sebep olduğu belirlenmiştir (29,30). Tedavisiz Hp enfeksiyonunu, kronik aktif gastrite neden olmaktadır (31). Hp'nin tetiklediği lezyonlar daha çok intestinal tip kanserlerin bir özelliğidir. Genetik etyoloji diffüz tip kanserlerde daha sık görülmektedir (32). Tüm bu verilere rağmen Hp'nin mide kanserinde rolü azdır (33) (Şekil 18). Epstein-Barr virüsü de (EBV); mide kanserli hastaların patolojik piyeslerinde % 2-16 oranında saptanmıştır. Fakat Hp'nin aksine mide karsinogenezindeki rolü belli değildir (34).

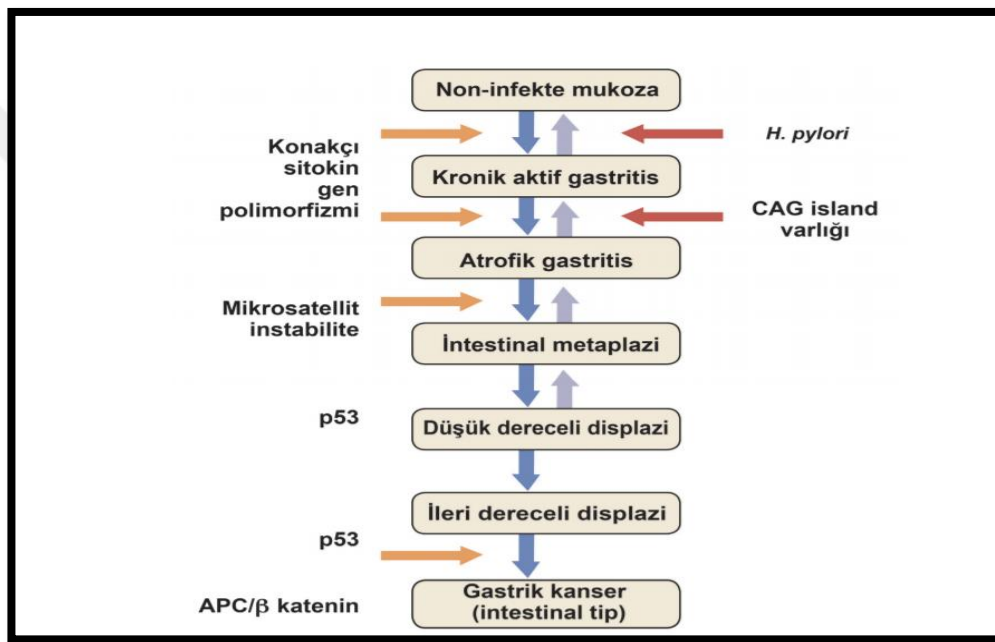
Mide kanserinin intestinal (iyi differansiye) ve diffüz (andiferansiye) olmak üzere 2 tipi vardır (34). İntestinal tipte, hücreler tübül ve gland yapıları oluşturmaya yatkın iken; diffüz tipte, tümör hücreleri tübül veya gland yapısı yapmadan komşu yapılara invazyon gösterme eğilimindedir (35). Diffüz kanserlerdeki ana olay E-cadherin sentezinin azalmasıdır. E-cadherin'i kodlayan CDH1 geninin mutasyonel değişimleri diffüz tip kanserler ön plana çıkmaktadır (36).

Şekil 18.Mide kanserinin genomik patogenezi (37).



Genetik olarak elde edilen mide kanseri tipleri ile Lauren'in histopatolojik tanımlamış olduğu morfolojik tipler birbiriyle korelasyon göstermekteydi (44). Ancak bu korelasyon sadece % 64 idi. İntestinal tip genomik yapılar, diffüz tip genomik yapılara göre prognozu daha iyidir. Ayrıca genomik sınıflamanın bir katkısı da tedavi yanıtı hakkında bilgi vermesidir. İntestinal tip kanser hücreleri oksaliplatine daha duyarlı olup; diffüz tip kanser hücreleri sisplatine daha duyarlıdır (38) (Şekil 19).

Şekil 19. Gastrik kanser oluşum süreci (37).

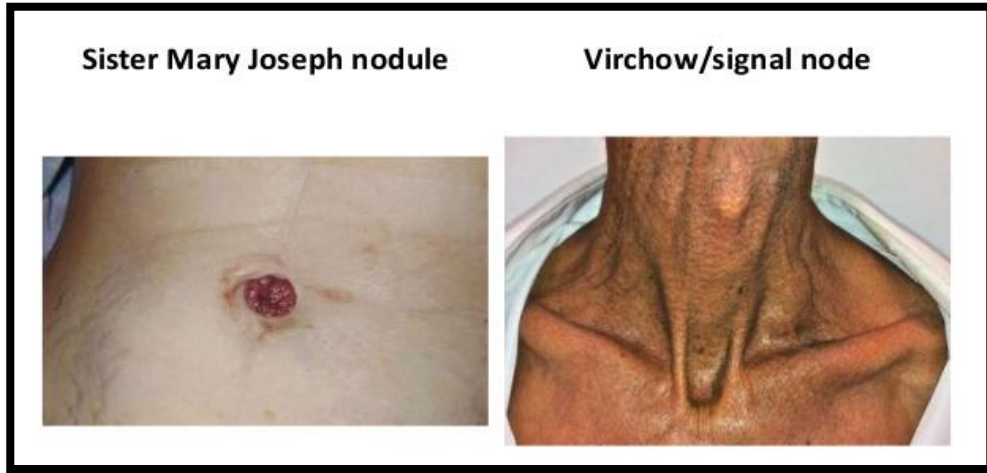


5.MİDE KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR

Kilo kaybı(en sık) ve karın ağrısı ilk olarak saptanan bulgulardır. Karın ağrısı tümör evresi arttıkça epigastrik bölgede belirgin hale gelmektedir. Disfaji daha sık olarak proksimal yerleşimli tümörlerde görülmektedir. Bulantı ve erken doyma, tüm mideyi tutan tümörlerde sıklıkla görülen semptomlardır. Distal bölge tümörlerinde de obstruksiyona bağlı olarak bulantı ve kusma görülmektedir. Gizli veya aşikar kanamalar da başlangıç semptomu olabilmektedir (39). Yaşlı hastalarda psödoakalazyza sendromu bulguları mevcut ise mide kanseri düşündürmelidir (40,41).

Mide kanseri lenfatik yolla yayılım göstergeleri olan sol supraklavikular lenf nodülü (Virchow nodülü), periumblikal nodül (Sister-Mary nodül) ve sol aksiller nodül (İrish nodül) muayenede tesbit edilebilir (Şekil 20). Hastalar peritoneal yayılım semptomları olan krukenberg tümörü veya blumer shelf ile başvurabilir. Assit de sık rastlanan semptomlardan biridir (41).

Şekil 20.Mide kanseri lenfatik metastaz örnekleri (42).



6.MİDE KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Endoskopik yöntemler, hem lezyonun görüntülenmesi hem de lezyondan örnek alınabilmesi nedeniyle ilk tercih edilen yöntemdir. Tedaviye cevap vermeyen inatçı dispepsilerde, 40 yaş üzerinde tarama amaçlı, anemi ve belirgin kilo kaybı tarifleyen hastalarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır (43).

Mide kanserine spesifik bir serum tümör belirteci olmayıp; olguların % 20-60'ında CEA, % 25-50'inde, CA 19.9 ve % 35'inde CA 72.4 yüksek bulunmuştur. Byrne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mide kanserinde CA 72-4 düzeyinin daha duyarlı olduğunu, hastalık evresini daha iyi yansıttığını belirtmişlerdir (44).

6.1.Mide Kanserinde Tanı Yöntemleri

6.1.1.Endoskopi

Hastalarda şüpheli lezyonlardan biyopsi alınabilmesi nedeniyle, ilk tercih olarak endoskopi yapılmalıdır. Tanı koyma özelliği yanında lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi tedavi edici işlemlerde de endoskopi kullanılabilir. Endoskopi ve ultrasonografi kombinasyonu olan EUS ile invazyon derinliği daha açık bir şekilde ortaya konulur. EUS, tümör dokusu ve fibrozis arasında net ayırım yapamaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (45).

6.1.2.Bilgisayarlı Tomografi

Yeni tanılı mide tümörlerinde, hastalığın yayılımın değerlendirmesi amaçlı torakoabdominopelvik BT çekilmesi şarttır. BT'nin metastazları gösterme gücü fazla olup, 5 mm'nin altındaki lenf nodu metastazları saptamada yetersizlik mevcuttur. Lenf nodu tutulumunu tesbit oranı % 25-86 civarındadır (45).

6.1.3.Peritoneal Sitoloji

Peritoneal sıvıda malign tümör analizi yapılması özellikle tesbit edilmeyen karsinomatozis olgularını ortaya koyabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, peritoneal sitolojide tümör tesbit edilen hastaların prognozunun, yaygın metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) tesbit edilmiştir. Öncelikli olarak inoperative kabul edilen bu hastaların neoadjuvan tedavi sonrasında sitolojik değerlendirmelerinin tekrar yapılması gerektiği düşünülmektedir (45).

6.1.4.Tanısal Laparoskopi

Tanıda arada kalan özellikle lokorejyonel olgularda tanısal laparoskopi önerilmektedir. Laparoskopik işlem sırasında peritoneal yüzeyler ve karaciğer değerlendirilir. İnoperative kararı verilen ve neoadjuvan tedavi alan olgulara da tanısal laparoskopi uygulanarak gereksiz aşırı cerrahinin önüne geçilebilmektedir (45).

6.1.5.PET BT

PET'in mide kanserine önemli kullanım avantajları; BT'de saptanamayan karın dışı metastazların saptanması ve neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendirilmesidir. Dezavantajı ise pahalı bir yöntem olmasıdır. Çalışmalar sonucunda mide kanseri tanısında PET'in kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü saptanmamıştır (45).

6.1.6.CEA

CEA düzeyi rutin olarak kullanılan bir marker olmayıp; vakaların ortalama % 30'unda CEA yüksekliği izlenir. CEA'nın klinikte uygulama alanı; tümör nüksleri hakkında fikir vermesi ve neoadjuvan yanıtının değerlendirilmesidir (45).

7.MİDE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

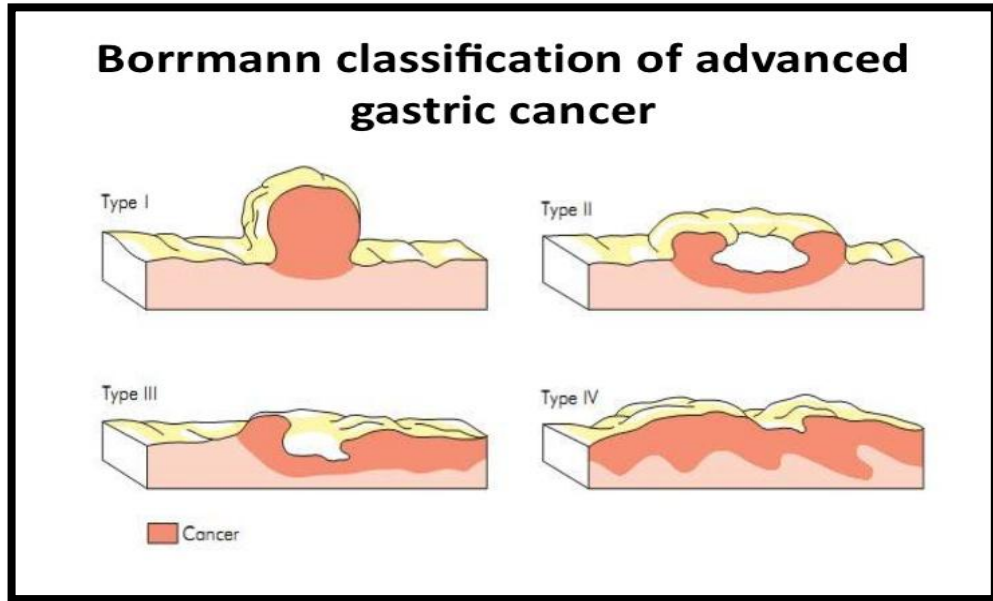
Mide kanserleri geçmişten günümüze kadar olan dönemde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflamalar şöyledir:

7.1.Borrmann Sınıflaması 1926 (makroskopik görünümüne göre)

1926 yılında Dr. Borrmann ilerlemiş mide kanserine ilişkin makroskopik görüntüleri tariflemiştir (43) (Şekil 21). Borrmann'a göre 4 kanser tipi vardır:

- ❖ Tip I (polipoid)
- ❖ Tip II (fungiform-ülserovejetan)
- ❖ Tip III (ülser)
- ❖ Tip IV (infiltratif).

Şekil 21.Mide kanseri Borrmann sınıflaması (46).



7.2.Stout Sınıflaması 1953

7.3.Lauren Sınıflaması 1965

1965 yılında oluşturulan bu sınıflama mide tümörlerini, intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere 2 gruba ayırır (Tablo 2). Tümör vakalarının %70'i intestinal tip olup, hem intestinal tip hem de diffüz tip kriterlerini sağlayan vakalar diffüz tip grubuna dahil edilmektedir (35).

Tablo 2.İntestinal tip ve diffüz tip mide kanseri ayrımı (35).

İNTESTİNAL TİP	DİFFÜZ TİP
Endemik alanlarda daha sıktır.	Az görülen alanlarda sıktır.
Gastrik atrofi ile ilişkilidir.	A kan grubu ile ilişkilidir.
İntestinal metaplazi vardır.	Kötü differansiye, Taşlı Yüzük
Erkeklerde daha sıktır.Yaşla birlikte sıklığı artar	Kadınlarda daha sıktır.Daha genç yaşta görülür
Hematojen yolla yayılım sıktır.	Lenfatik yolla yayılım sıktır.

7.4.Ming Sınıflaması 1977

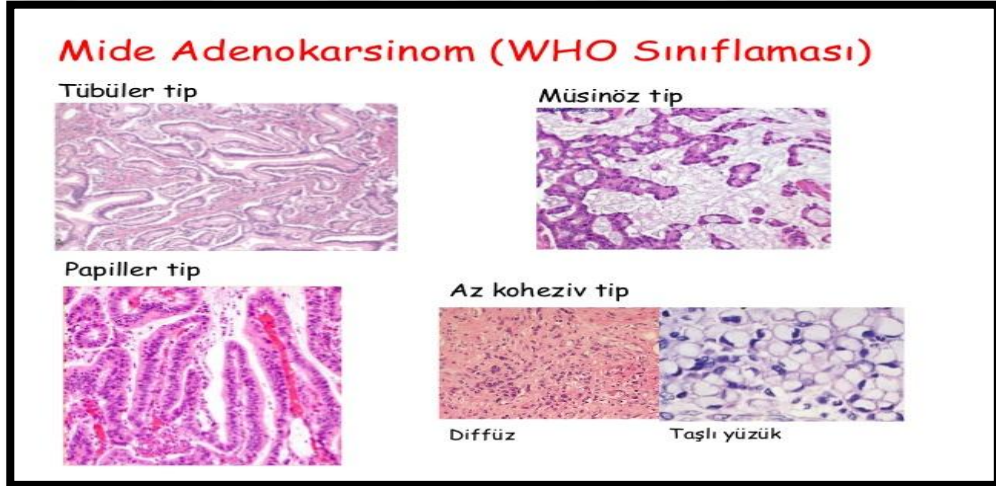
7.5.Mide Kanseri için Japon topluluğu sınıflaması 1981

7.6.Goseki Sınıflaması 1992

7.7.WHO Sınıflaması 2000

WHO sınıflamasına göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar (Şekil 22):

Şekil 22.Mide kanseri WHO sınıflaması (47).



Müsinöz tip mide kanserinde belirgin özellik, ekstrasellüler müsin göllerinin hakimiyetidir. Taşlı yüzük hücreli kanserlerde ise bu durumu intrasitoplazmik müsin içeren hücreler almıştır. Tübüler adenokarsinomda görüntü ise papiller yapılanmaların da eşlik edebildiği; dilate olmuş, dallanmış ve tübüler hal almış, asiniler ve solid yapılardaki tümör hücrelerinin varlığıdır. Papiller adenokarsinomda görüntü ise silindirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar şeklindedir (48).

8.MİDE KANSERLERİNİNDE YAYILIM ŞEKİLLERİ

Mide kanserlerinin yayılım şekillerinin ana başlıklar halinde topladığımız zaman 4 kategori ortaya çıkmaktadır.

8.1.Lenfatik Yayılım

Geniş submukozal lenfatik ağ nedeniyle lenfatik yayılım sık olarak görülmektedir. Submukozanın invaze olduğu, 4 cm 'den büyük ve diferansiasyonu az olan tümörlerde lenfatik yayılım daha çok görülmektedir. İntestinal tip ve diffüz tip kanserlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerlik göstermektedir (49).

8.2.Hematojen Yayılım

İntestinal tip mide kanserleri hematojen yayılımı sevmekle beraber; en sık hematojen yayılım karaciğere olmaktadır. Bunun yanında mide tümörleri hematojen yolla akciğer, kemik, over ve uterusu metastaz yapabilirler (49).

8.3.Direkt Yayılım

Mide kanseri vertikal şekilde mide duvarında, horizontal şekilde proksimalde özofagusa, distalde duodenuma invazyon yapabilir. Ayrıca komşulukları nedeniyle mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak, transvers kolon, karaciğer, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir (49).

8.4.Peritoneal Yayılım

Peritoneal yayılım; assit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha siktir. Tüm mide duvarı boyunca yayılıp, serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha siktir (49).

9.MİDE KANSERİNDE EVRELEME

Mide kanseri evrelemesindeki en güncel veri, AJCC(Amerikan Ortak Kanser Komitesi) **Mide Kanseri için Evreleme 8. Baskı** 'dır (50) (Şekil 23,24).

Şekil 23.AJCC Mide Kanseri için Evreleme 8. Baskı (50).

MİDE KANSERİ AJCC 8. BASKI-2018

T EVRESİ:

- TX Primer tümör değerlendirilemez.
- T0 Primer tümör kanıtı yok.
- Tis Karsinom in situ
- T1a Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze eder.
- T1b Tümörü submukozu invaze eder.
- T2 Tümör muskularis propria'yı invaze eder.
- T3 Tümör visseral peritonu veya komşu yapıları invaze etmeden subserozal dokuları penetre eder.
- T4a Tümör serozayı (visseral periton) penetre eder.
- T4b Tümör doğrudan komşu organ veya yapıları invaze eder.

N EVRESİ:

- NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez.
- N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
- N1 1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz
- N2 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
- N3a 7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz
- N3b 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

M EVRESİ:

- M0 Uzak metastaz yok.
- M1 Uzak metastaz mevcut.

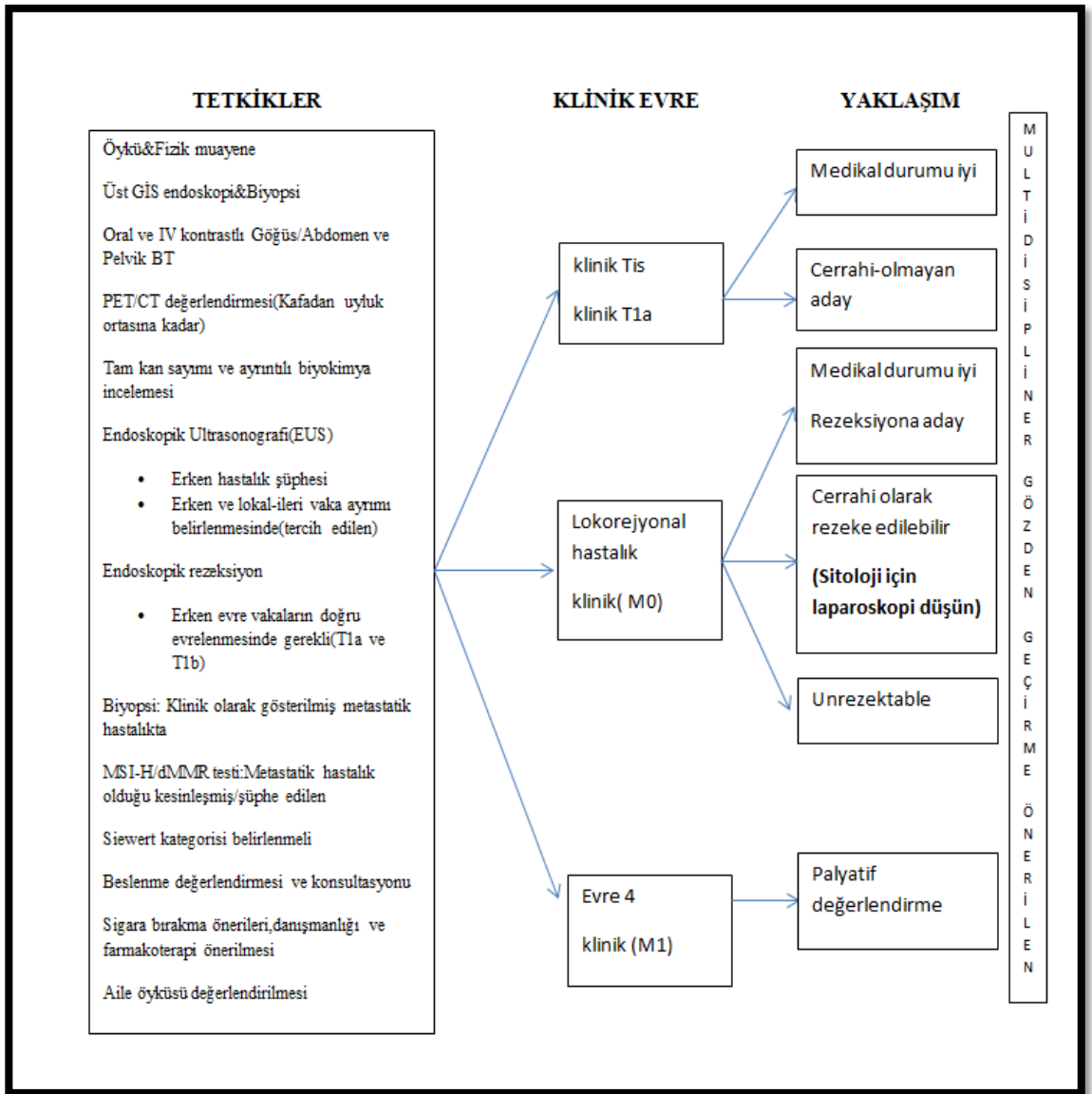
Şekil 24.AJCC Mide Kanseri için Evreleme 7. ve 8. Baskı Karşılaştırılması (50).

Stage	AJCC 7th Edition			AJCC 8th Edition		
	T	N	M	T	N	M
IA	T ₁	No	Mo	T ₁	No	Mo
IB	T ₂	No	Mo	T ₂	No	Mo
	T ₁	N ₁	Mo	T ₁	N ₁	Mo
IIA	T ₃	No	Mo	T ₃	No	Mo
	T ₂	N ₁	Mo	T ₂	N ₁	Mo
	T ₁	N ₂	Mo	T ₁	N ₂	Mo
IIB	T _{4a}	No	Mo	T _{4a}	No	Mo
	T ₃	N ₁	Mo	T ₃	N ₁	Mo
	T ₂	N ₂	Mo	T ₂	N ₂	Mo
	T ₁	N ₃	Mo	T ₁	N _{3a}	Mo
IIIA	T _{4a}	N ₁	Mo	T _{4b}	N ₁	Mo
	T ₃	N ₂	Mo	T _{4a}	N ₁	Mo
	T ₂	N ₃	Mo	T _{4a}	N ₂	Mo
				T ₃	N ₂	Mo
				T ₂	N _{3a}	Mo
IIIB	T _{4b}	No	Mo	T _{4b}	N ₁	Mo
	T _{4b}	N ₁	Mo	T _{4b}	N ₂	Mo
	T _{4a}	N ₂	Mo	T _{4a}	N _{3a}	Mo
	T ₃	N ₃	Mo	T ₃	N _{3a}	Mo
				T ₂	N _{3b}	Mo
				T ₁	N _{3b}	Mo
IIIC	T _{4b}	N ₂	Mo	T _{4b}	N _{3a}	Mo
	T _{4b}	N ₃	Mo	T _{4b}	N _{3b}	Mo
	T _{4a}	N ₃	Mo	T _{4a}	N _{3b}	Mo
				T ₃	N _{3b}	Mo
IV	Any T	Any N	M ₁	Any T	Any N	M ₁

10.MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

Günümüzde mide kanseri tedavisinde çeşitli modaliteler uygulanmaktadır. Bu modaliteler hastalığın evresi, lenfatik yayılım ve ekstra solid organ yayılım olup/olmama durumuna göre genel cerrahi, radyoloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi bölümlerinin biraraya gelip, multidisipliner bir yaklaşımla hangi modalitenin uygulanacağına birlikte karar verdiği bir duruma gelmiştir (Şekil 25).

Şekil 25.NCNN Guideline v 2018 mide kanseri algoritması (51).



10.1.Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, mide kanserinde yapılması gereken küratif tedavi yöntemidir. Tümör rezeksiyonunun R0 diseksiyonunun gerekliliği dünyada kabul görmüş olmakla beraber lenf nodu diseksiyon genişliği ile ilgili henüz bir konsensus oluşmamıştır. Maalesef % 50 hastada R0 rezeksiyon sağlanabilmektedir (52,53).

Rezidü bırakılarak uygulanan rezeksiyonlarda ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif cerrahi yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi ise 3-5 ay olup; tam kür sağlanan rezeksiyonlarda ortalama yaşam süresi 35-75 aydır (54).

10.1.1.Cerrahi Tedavide Prensipler

Tümör lokalizasyonuna göre uygulanan cerrahi de değişmektedir. Hastalara genellikle total gastrektomi, distal subtotal gastrektomi ve nadir olarak da proksimal gastrektomi uygulanmaktadır. Distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür (55). Proksimal gastrektomi ile total gastrektomi proksimal tip gastrik kanserlerde önerilen cerrahi yöntemdir. Operasyondan önce mutlaka evreleme yapılmalıdır. Tümörün her iki ucundan (üst ve alt) en az 4 cm rezeksiyonu önerilmektedir (56). Rutin veya profilaktik splenektomi yapmaktan kaçınılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, splenektomili total gastrektomi yapılan olgularda; mortalite ve morbidite oranlarının biraz daha yüksek olup; splenektomili total gastrektomi grubunun sağkalımlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. Fakat istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (57).

Unrezektabl tümörlerde kanama veya perforasyon gibi nedenlerle acil cerrahi ihtiyacı halinde, palyatif amaçlarla cerrahi sınırlar gözetilmeksizin sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Gastrik pasajı tıkayan tümörü olan hastalarda gastrojejunostomi uygulaması ile pasajın sağlanması faydalı bir yaklaşımdır (58,59).

10.1.2.Lenf Nodu Diseksiyonu

Mide rezeksiyonu sırasında mutlaka bölgesel lenf nodları çıkarılmalıdır. Henüz bir konsensus olmasa da D2 diseksiyonlu olguların sağkalım yönünden daha avantajlı olduğu konusunda çalışmalar son zamanlarda yayınlanmaktadır (60,62).

10.2.Endoskopik Tedaviler

Endoskopik tedaviler; tedavi amaçlı uygulanan endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile palyasyon amaçlı yapılan girişimleri içermektedir (63). EMR ve ESD erken evre mide kanseri hastalarında uygulanmaktadır. EMR daha çok uzak doğu ülkelerinde yapılmaktadır (64). Kür açısından daha faydalı olan ESD ile tümöre en blok eksizyon yapılmaktadır (65,67).

Endoskopik tedavi modaliteleri için uygun hasta seçimi önem arz etmektedir. Evrelemeye göre tedavide EUS da önemli bir aşamadır. EMR'nin endikasyonları da şunlardır:

- Karsinoma in situ (T_{is})
- $T1_a$ olan iyi ve orta derece diferansiye olarak yorumlanan mukozaya sınırlı lezyonlar
- Ülserasyon olmaması
- LN metastazı olmaması
- Lenfovasküler invazyon olmamasıdır (68).

10.3.Radyoterapi

Radyoterapinin, cerrahiye uygun mide kanseri hastalarında ameliyat öncesi ve sonrası etkilerini değerlendirmek için yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Radyasyonun hücredeki hedefi, DNA yapısını bozmaktır. Tümör hücreleri bu duruma DNA tamiri yaparak cevap vermektedir. DNA tamirini inhibe eden kemoterapi ilaçları ile radyoterapi etkinliği artmaktadır (69).

10.4.Kemoterapi

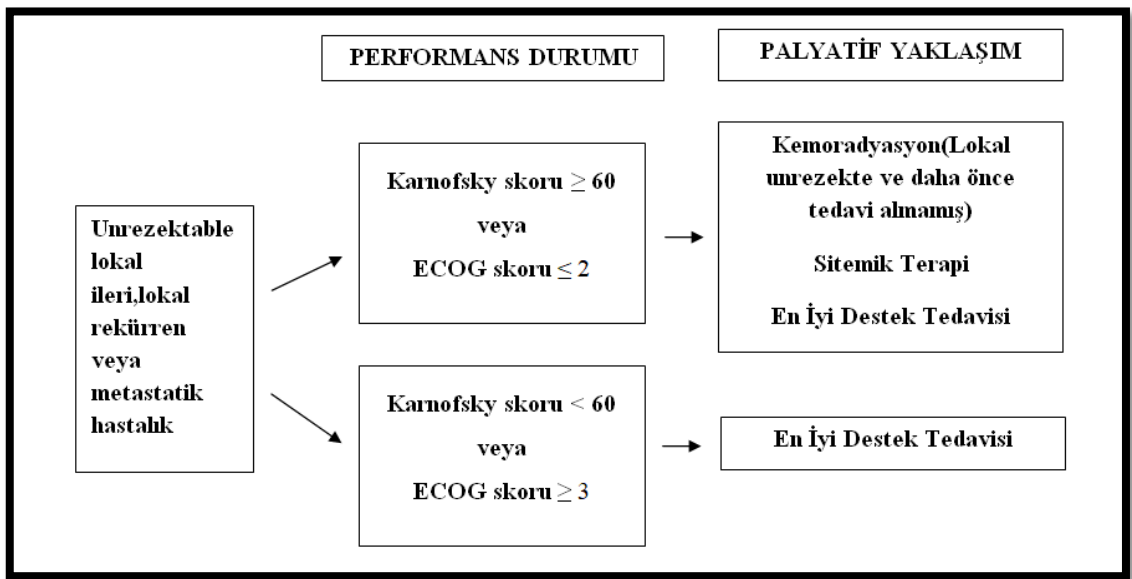
Kemoterapi ileri evre kanserlerde, prognozu iyileştirmekte ve ameliyat sonrası oluşabilecek mikrometastazların önüne geçmektedir. Mide kanserinde standart bir KT rejimi bulunmayıp; monoterapi ve çoklu terapi modaliteleri uygulanmaktadır (70).

10.5.Hedefe Yönelik Tedaviler

İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü geni (HER-2) pozitifliği bazı çalışmalarda prognozun kötülüğü ile ilişkili olduğunu gösterirken; bazı çalışmalarda bu ilişkiyi teyit edilmemiştir. HER-2 +++ olgular, FISH yöntemine gerek duyulmadan pozitif olarak kabul edilmektedir ve bu hastaların tedavisine trastuzumab eklenmektedir. HER-2 durumu 0 veya + olan olgular HER-2 ekspresyonu açısından negatif kabul edilir ve trastuzumab tedavisinden fayda görmezler (71,72).

Mide kanseri tedavisi için bu kadar çeşitli modaliteler olmasına rağmen; özellikle unrezektable ve nüks etmiş tümör vakalarında destekleyici tedavi yapmaktan başka seçenek kalmayabilmektedir. Bu durumda hastaların performans skoru ön planda olup;performans durumuna göre tedavi modalitesi belirlenmektedir (Şekil 26).

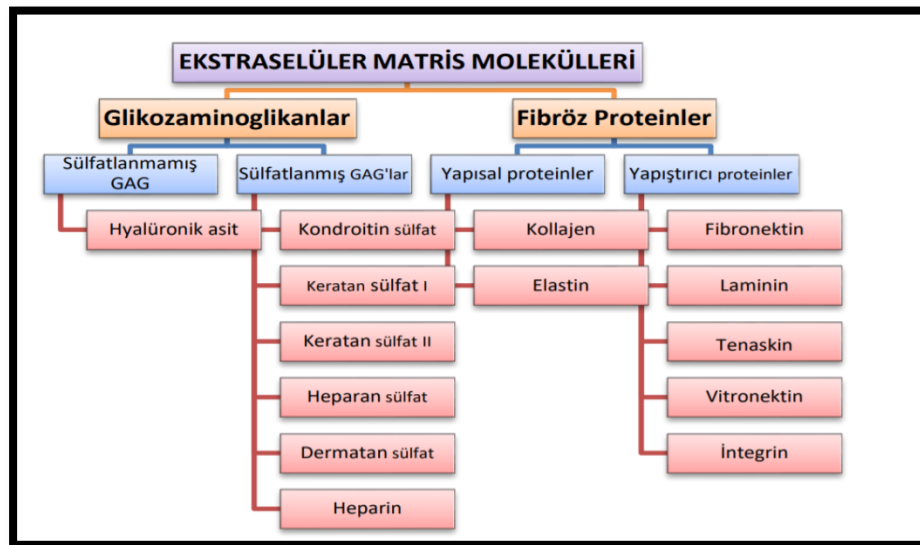
Şekil 26.NCNN Guideline v 2018 mide kanseri algoritması (51).



11.EKSTRASELÜLER MATRİKS VE LAMİNİN

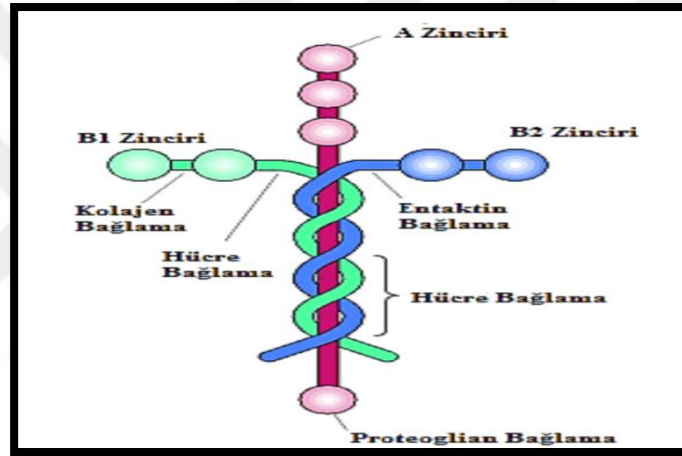
İnsan vücudu sistemlerden, sistemler organlardan, organlar dokulardan, dokular ise hücreler ve hücre dışı matriksten (ECM) oluşmaktadır (73). Hücreler, biyolojik ortamlarında nanofiber formdaki proteinlerden oluşan bir ekstraselüler matriks (ECM) içerisinde bulunmaktadır (74). Ekstraselüler matriks, çok hücreli bir organizmada bazı hücreler tarafından salgılanan, hücreler arasını dolduran ve tanımlanmış bir alanda hücreleri tutan bağlayıcı madde olarak işlev gören çeşitli proteinler ve polisakkaritler için genel bir terimdir (75,76) (Şekil 27). Ekstraselüler matriks, başlangıçta asal bir iskelet olarak düşünülmüş olup ana rolü mekanik kuvvet sağlamak iken; günümüzde biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde, fiziksel koruma ve sinyallerin sağlanmasında, çoğalma, farklılaşma, oryantasyon gibi hücre davranışlarının yönlendirilmesi ve kolaylaştırılması için aktif bir rol oynayarak, hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan üç boyutlu bir yapı olarak kabul edilmektedir (77,78). Temel olarak, ECM molekülleri; su, polisakkaritler ve proteinlerden oluşur. Her doku fibroblastlar, epitel ve yağ hücreleri, proteinler gibi farklı hücresel bileşenler arasındaki doku gelişimi sırasında ortaya çıkan dinamik etkileşimlerin sonucu spesifik bir kompozisyona ve topolojiye sahip olurlar (79). ECM molekülleri her dokuda dokunun fonksiyonel özelliklerine göre farklı özellik taşımaktadırlar; kemik ve dişte kalsifiye olmuştur. Kornea da şeffaf, tendonlarda ip gibidir ve çok sağlamdır (80).

Şekil 27.Ekstraselüler matriks molekülleri (77).



Laminin ise temel zarların önemli glikoprotein bileşeni, iyi bir yapışma molekülü olarak bilinir. Bununla birlikte, bu protein molekülü aynı zamanda hücre fonksiyonunun güçlü bir modülatörüdür. Laminine hücrelerin bağlanması ile birlikte, büyük ve giderek daha fazla bilinen fizyolojik olayları başlatır. Bunlar, hücre büyümesinde ve hücre hareketlerinde değişiklikleri, epitel farklılaşmasını, lökosit fagositozunun artırılmasını ve sinir büyümesinin uyarılmasını içerir. Bu işlemlerin tümü için kritik olay, lamininin belirli bir hücre yüzeyi reseptör setine bağlanmasıdır (81).

Şekil 28.Laminin molekülünün şematik gösterimi (81).



Laminin, disülfid bağlarıyla, bir uzun ve üç kısa kol içeren bir çapraz şekilli moleküle birleştirilen üç zincirden oluşur (82). Tek bir gen tarafından kodlanan ve alternatif bağlanma yoluyla varyantlar üreten fibronektinden farklı olarak; çoklu genler, farklı laminin varyant kombinasyonlarında bir araya gelebilen üç laminin alt biriminin her birini kodlamaktadır (83) (Şekil 28).

İn vitro ortamda laminin, sinir uzamasını ve sinirin yaşam süresini artırır (84,85). Lamininin önemli bir özelliği de yenilenebilen sinir sistemlerinde mevcut olmasıdır. Periferik sinir yaralanmasından sonra laminin protein üretimi artmaktadır. Lamininin kökeni ise Schwann hücreleridir (84). Perinöryumdaki hücreler de laminin sentezleyebilir (86).

12.GEREÇ ve YÖNTEM

12.1.Hastaların Seçimi

Çalışmamıza; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na bağlı bölümler olan Genel Cerrahi Servisi, Genel Cerrahi Polikliniği ve Endoskopi Ünitesi ile Medikal Onkoloji Anabilim Dalı'na bağlı bölümler olan Medikal Onkoloji Polikliniği ve Medikal Onkoloji Servisi'ne başvuran mide kanseri tanısı alan ve/veya ayaktan ve/veya yatarak takip edilen 80 hasta ve sağlıklı kişilerden oluşan 40 hasta 120 hasta dahil edilmiştir.

12.2.Örneklerin Toplanması ve Depolanması

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan, toplanan 3 mL periferik kan örneği hızlı bir şekilde normal bir tüpe aktarıldı ve ortalama 15 dakika boyunca oda sıcaklığında (24-25 ° C) çökmeye bırakıldı. 2000-3000 devir arasında örnekler yaklaşık 20 dk santrifüj edildi.Daha sonra, 1 mL süpernatant aspire edildi ve temiz 1 mL'lik bir santrifüj tüpüne aktarıldı.5 gün içerisinde çalışılacak örnekler +4° C'de,1 ay süre içinde çalışılacak örnekler -20° C'de ve 2 ay içerisinde çalışılacak örnekler -80° C'de depolandı.

12.3.Örneklerin Biyokimyasal Analizi

Serum örneklerinde laminin(LN) düzeyi değerlendirilmesi için ELISA yöntemini kullanan YLA1827HU katalog numaralı içerisinde 96-kit barındıran 2 adet laminin kit temin edilmiştir. Laminin kiti 'Sandwich assay' prensibi ile ölçüm yapmaktadır. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 1-500 ng/ml arasındadır(İntra-assay: CV<8%; Inter-Assay: CV <10%)(CV=Varyasyon Katsayısı). Kullandığımız kitin sensitivitesi 0,49 ng/ml'dir.

12.4.Verilerin İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Normallik denetimi Shapiro Wilk ve tek örneklem Kolmogorov Smirnov testleri, histogram, Q-Q plot ve box plot grafikleri çizilerek yapıldı. Veriler ortalama, s.sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde şeklinde verildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenler bağımsız gruplarda t testi (Independent samples t test) ile normal dağılmayanlar Mann Whitney U testi ile analiz edildi. 3 ve üzeri kategori içeren gruplar Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile yapıldı. Cinsiyet değişkeni Yates düzeltmeli ki kare (Chi square test with Yates correction) testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ ve çift yönlü olarak alındı. Analizler NCSS 10 (2015. Kaysville, Utah, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

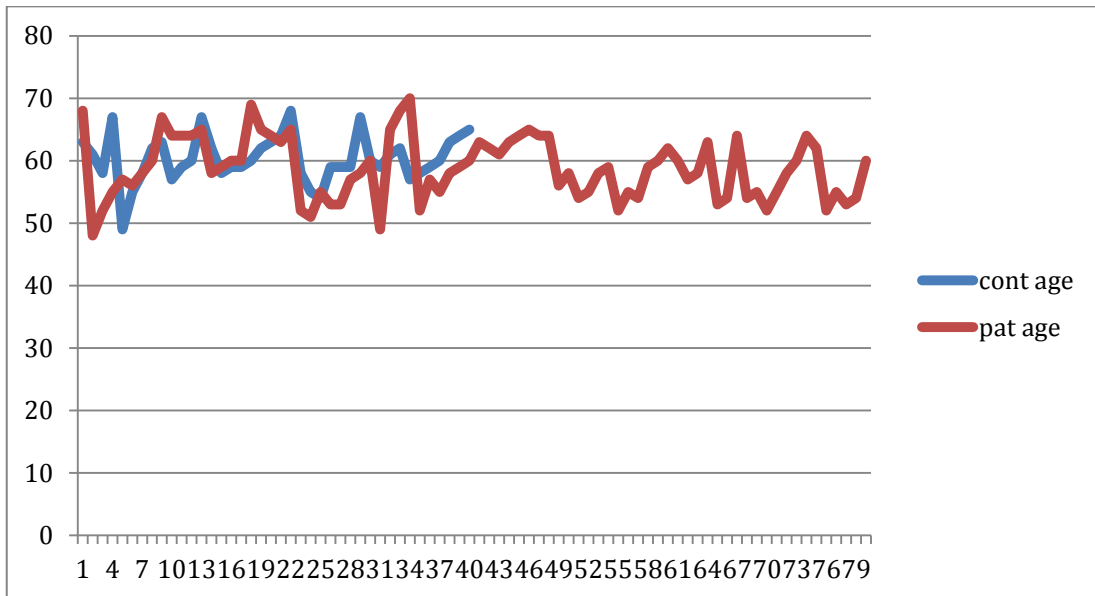
13.BULGULAR

Çalışmamızda, mide kanserli hasta grubunda(80 kişi) ve sağlıklı grupta(40 kişi) serum laminin düzeyleri çalışıldı. Sağlıklı gruptaki serum laminin düzeyleri kendi içerisinde farklılık göstermekle beraber, olguların medyan değer **12 ng/mL (Aralık: 9-18)** olarak hesaplanmıştır. Mide kanseri tanılı grupta serum laminin düzeyi medyan değeri **205 ng/mL (Aralık:165-483)** olarak hesaplanmıştır. Ortalama serum laminin düzeyleri için, mide kanserli grup ile sağlıklı kişilerin oluşturduğu grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık bulundu (**p<0,0001**) (Tablo 3 ve Şekil 29).

Tablo 3.Laminin düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	Kontrol Grup (n=40)	Hasta Grubu (n=80)	p değeri
<i>Age (y)</i>	60.3 ± 3.8	58.8 ± 4.99	p>0.05
<i>Laminin (ng/mL)</i>	12.98 ± 2.88	254 ± 98.85	<0.001

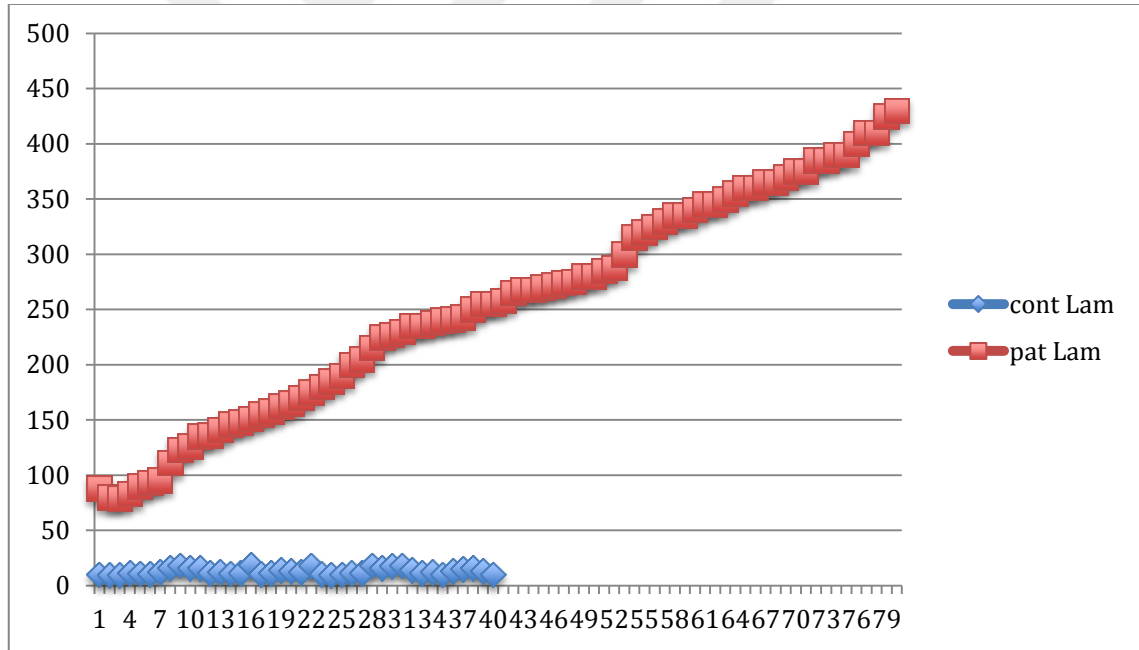
Şekil 29.Kontrol grubu ve hasta grubunun yaşa bağlı histogramı.



Hastalarda serum laminin düzeyi cut-off değerlerini, spesifitesini ve sensitivitesini belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Cut-off değeri, ROC eğrisi koordinat noktalarına göre seçilmiştir. Serum laminin cut off noktası hesaplanan ortalama değere eşit bulunmuştur. Cut off değeri 70 seviyesinden geçen ROC eğrilerinden belirlenen sensitivite ve spesifite sırasıyla % 95 ve % 97 olarak bulundu.

Serum laminin düzeyleri ile klinikopatolojik parametrelerin arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bununla birlikte, ileri T evresi olan olgularda (T3 ve T4) (**$p < 0.001$**), lenf nodu metastazı olan olgularda (**$p < 0.001$**) ve ileri TNM evresi (Evre III veya IV; **$p < 0.001$**) olan olgularda serum laminin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 4 ve Şekil 30, 31).

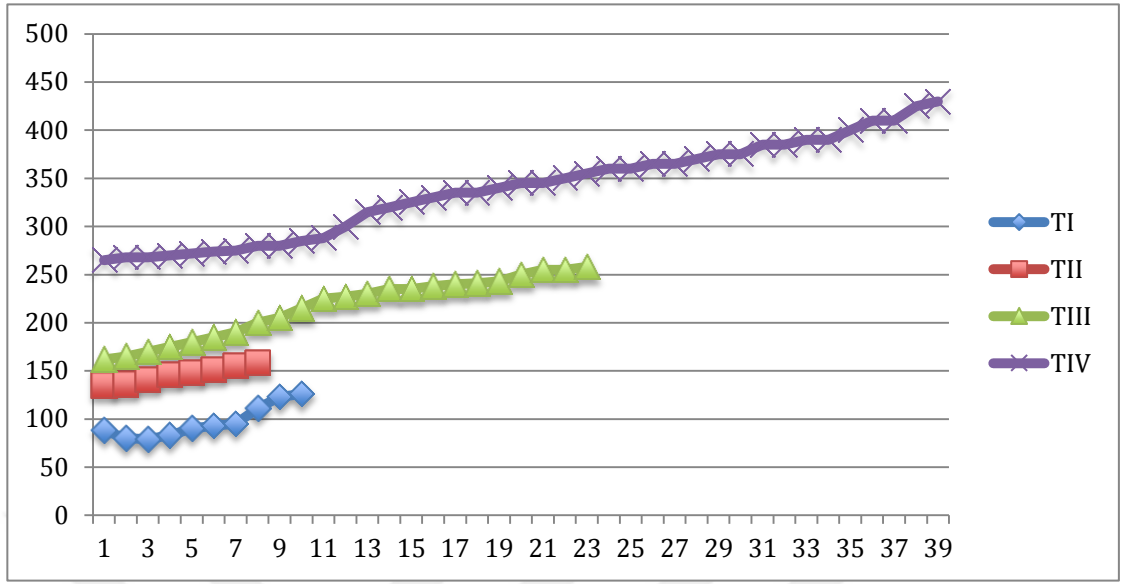
Şekil 30.Kontrol grubu ve hasta grubunda laminin düzeyinin histogramı.



Tablo 4.Klinikopatolojik değişkenlerde laminin düzeyleri.

<i>Clinicopathologic Variables</i>	<i>Laminin (ng/mL)</i>
<u>Tumor differentiation:</u>	
Well (n=5)	84 ± 4.84 (79-90)
Moderate (n=7)	117 ± 17.78 (93-136)
Poor (n=68)	280.78 ± 81.52
<u>TNM stage:</u>	
TI (n=10)	96.8 ± 17.22 (79-126)
TII (n=8)	146.25 ± 8.44 (135-158)
TIII (n=23)	216.48 ± 31.7 (162-258)
TIV (n=39)	338.85 ± 49.61 (265-430)
<u>Distant metastasis:</u>	
Absent (n=8)	89.88 ± 10.34
Present (n=72)	272.40 ± 86.5
<u>Lymph invasion:</u>	
Negative (n=7)	86.86 ± 6.3 (79-95)
Positive (n=73)	270.19 ± 87.95 (111-430)
<u>T stage:</u>	
T1 (n=7)	86.86 ± 6.3 (79-95)
T2 (n=12)	141 ± 15 (111-162)
T3 (n=8)	183.75 ± 14.07 (165-205)
T4 (n=53)	312.49 ± 61.72 (215-430)

Şekil 31.TNM evrelerinin histogram incelenmesi.



14.TARTIŞMA

Laminin, ilk olarak 1979 yılında bir fibrosarkom olan Engelbreth-Holm-Swan (EHS) tümöründen, Timpl ve Martin tarafından tanımlanmıştır (87). Yaklaşık olarak 850 kDa (Kilodalton) boyutunda olan geniş bir moleküler kompleks olup; 3 adet polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Bu zincirler α 1(yaklaşık boyutu 440 kDa), β 1(yaklaşık boyutu 200 kDa) ve γ 1(yaklaşık boyutu herbirinin 200 kDa) olarak adlandırılmaktadır. Bu zincirler arasındada disülfid köprüleri mevcut olup; bu köprüler karakteristik bir asimetrik yapı oluşturmaktadır (87,89).

Laminin, bazal membranın temel glukoproteinlerinden biridir. Laminin molekülünün tip 4 kollajen, heparin-sülfat ve entaktin gibi ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanması neticesinde; adhezyon, migrasyon, hücre büyüme ve farklılaşması ile inflamatuvar yanıtta rol almaktadır. Laminin reseptörleri platelet, kas hücreleri, nötrofiller, endotel hücreleri ve hepatosit gibi birçok hücrenin yüzeyinde de bulunmaktadır (89,92).Son zamanlarda integrin olarak adlandırılan bir transmembran reseptörünün varlığı bildirilmiştir. Bu integrin molekülleri hücre-hücre, hücre-matriks ve son zamanlarda keşfedilen patojen-hücre adhezyonunu içermektedir (95). Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Helicobacter pylori ve Candida albicans gibi patojenik ajanlarda laminin bağlama proteinleri tariflenmiştir (93,94).

Laminin molekülünün hepatosit hücreleri ve sinüzoidal hücreler tarafından sentezlendiği düşünülmektedir (95,96). Öte yandan, vücudun bazal membranlarında bulunan lamininin büyük dağılımı ve laminin molekülünün karaciğerin hücre dışı matriksine sınırlı miktarda katılması nedeniyle, bu proteinin kaynağı olabilecek yapıların olarak daha fazla araştırılması ve açıklığa kavuşturulması gerekir. Laminin molekülü sadece karaciğer hastalığı olanlarda değil, tümör invazyonu ve proliferasyonu olan karaciğer kanserlerinde de çalışılmıştır. Tümör soyundan ve malignitelerin orijin aldığı organlardan bağımsız olarak; metastazların ortaya çıkışında serum laminin değerlerinde önemli ölçüde artışa eğilim olduğu görülmüştür (97,99). Bu nedenle, serum laminin düzeyleri, bazal membrandaki değişikliklerin, proliferasyonun ve

tümöral invazyonun mevcut olduğu vakalarda tümöral bir belirteç olarak kabul edilebilir (99).

Rochlitz ve ark. yapmış olduğu çalışmada, çeşitli malignite olgularında laminin düzeyi değerlendirilmiş olup; özofagus kanseri, meme kanseri ve akut lösemilerde laminin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (100).

Saito ve Kameoka çalışmasında; kolon kanserli hasta grubunda ve karaciğer metastazlı hasta grubunda, kontrol grubuna göre laminin düzeylerini istatistiksel yüksek bulmuştur (101).

Quin ve Tang'ın literatür derlemesinde, laminin molekülünün hepatoselüler kanser metastatik rekürrensi için prognostik değeri olabileceği vurgulanmıştır (102).

Burchardt ve ark. çalışmasında laminin, hyaluronan, tenascin-C and tip VI kollajen malign melanom hastalarının serum örneklerinde çalışılmıştır. Çalışma sonucunda Evre 4 melanomda laminin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuş olup; laminin molekülünün melanom progresyonunda ve ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinde rolü olduğu düşüncesine varılmıştır (103).

Vladimir ve ark. yapmış olduğu çalışmada, 'laminin' genlerinin kolon kanserinde prognostik değeri araştırılmış olup; laminin molekülün bazı alt zincir gruplarında prognostik gücün fazla olduğu gösterilmiştir (104).

Taş ve ark. yapmış olduğu çalışmada, akciğer kanserli hastalarda laminin düzeyinin klinik önemi değerlendirilmiş olup; hasta popülasyonda laminin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat bu çalışmada laminin konsantrasyonu ile hastaların yaşı, cinsiyeti, histolojik tipi, hastalık evreleri, kemoterapi yanıtı ile ilişkisi bulunmamıştır (105). Matteoni ve ark. yapmış olduğu çalışmanın da ışığında benign ve malign assit ayırımında laminin düzeylerinin kullanılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca serum laminin düzeyi, % 75 duyarlılık, % 100 özgüllük ve % 91 doğrulukla malign hücrelerin teşhisi için yüksek ayırt edici kabiliyet göstermiştir (106).

15.SONUÇ

Çalışmamız sonucunda; kontrol grubu ile mide kanserli hasta grubu arasındaki laminin düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, mide kanseri lehine anlamlı farklılık saptandı. Bu sonuçla, serum laminin düzeyinin mide kanserinde prediktif faktör olarak kullanılabileceği kanısına vardık. Saptadığımız diğer önemli bir sonuç da özellikle T3 ve T4 olgularda, lenf nodu metastazı bulunan olgularda ve ileri TNM evreli olgularda laminin düzeyinin yüksekliği ile tümör yükü arasında korelasyon varlığı olmuştur.

Ucuz bir tetkik olması, hızlı sonuç vermesi, invazivlik derecesinin çok minimal olması ile hastalara kolaylıkla uygulanabilmesi, serum laminin testinin önemli avantajlarıdır. Kolay bir test olması, tümör yükü ile arasındaki korelasyon nedeniyle mide kanserli hastalarda klinik değerinin açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma, laminin düzeyinin dokuda araştırdığı önceki çalışmalarla uyumludur ve serum laminin düzeylerinin mide kanserinde tanısal bir rolü olabilir. Ayrıca lamininin öngörücü ve prognostik değerleri bulunmaktadır.

16.KAYNAKLAR

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388 (10053): 1659-1724.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68: 7–30.
3. TÜİK, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2017, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27620> (Erişim Tarihi: 5.8.2018).
4. Dinçtürk C. Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara: Türk tarih kurumu basımevi; 1989. p. 9-10.
5. Cruveillhier J. Anatomie pathologique(1. Cilt). Paris: Baillere: 1835. p.14-54.
6. Pean J E. De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie. Gaz Hop 1879; 52: 473-475.
7. Billroth T. Uenereinen fall von gelungener rezektion des carcinomatösen pylorus. Wien med Wchnschr 1881; 31: 1427-1881.
8. Wölfler A. Ueber die von Herrn Professor Billroth ausgeführten resectionen des carcinomatösen pylorus. Wien: W Braumüller; 1881.
9. Haberkant H. Ueber die bis jetzt erzielten unmittelbaren und weiteren Erfolge der verschiedenen operationen am Magen. Arch Klin Chir 1896; 51: 546.

10. Wangenstein OH, Wangenstein SD, Dennis C. History of gastric surgery: Glimpses into its early and more recent. Surgery of the stomach and duodenum. 4th edition. Boston: Little, Brown and Company; 1986. p. 6-16.
11. Borrmann R. Gewillste des Magens und Duodenums In Henke F. Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie. Berlin: Springer; 1926. p. 812-1050.
12. Öke M.K. Gastrectomie pour tumeur du pylore. Gazette Medikale d'orient 1925. p. 1067-1068.
13. Yamagiva K. Theory on development of gastric carcinoma. 2th ed. Tokyo: Kleiseicha; 1981. p. 156-157.
14. Abercrombie JF, Mc Anena OJ, Rogers J, Williams NS. Laparoscopic resection of bleeding gastric tumour. Br J Surg 1993; 80: 373-375.
15. Asencio-Arana F. Laparoscopic Access to the lesser sac in gastric cancer staging. Surg Laparosc Endosc 1994; 4: 438-40.
16. Kitano s, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparasc Endosc 1994; 4: 146-148.
17. Yamashita Y, Kurohoji T, Kakegawa T, Ogata M, Bekki F. Laparoscopy-guided extracorporeal resection of early gastric carcinoma. Endoscopy 1995; 27: 248-252.
18. Williams PL (ed. Collins P). Embryology and Development. Gray's Anatomy. 38th Edition. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995. p. 181-185.

19. Tarhan ÖR. Mide Hastalıkları. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/> (Erişim Tarihi:6.8.2018).
20. Larsen WL. Human Embryology. In: Development of the Gastrointestinal Tract. New York: Churcill Livingstone Inc; 1993. p. 235-280.
21. Moore KL and Persaud TV. The Developing human. In The Digestive System. 6th edition. Philadelphia:WB Saunders Company; 1998. p. 271-302.
22. Fawcett DW. A Textbook of Histology.12 th ed. New York: Chapman&Hall; 1994. p. 599-615.
23. Whitehead R. Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Edinburg : Churchill Livingstone; 1989. p. 714-725.
24. Rosia J. Ackerman's surgical Pathology. 9th Ed. New York: Mosby; 2004. p 616-620.
25. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. New York: McGraw-Hill; 2000.
26. Mihmanlı M. Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mihmanlı M (ed). Mide Kanseri Tarihçe. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004:1-4.
27. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part 1. Clinical clasification. Jpn J Surg 1981; 11: 127-139.
28. Jackson RG. Anatomy of the vagus nerves in the region of the lower esophagus and the stomach. Anatomic record 1949; 103: 1-18.

29. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030.
30. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC: 1994. p. 177.
31. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Calistri D, Padovan L ve ark. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(1): 8.
32. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Secura R, Pharoah P ve ark. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203: 681.
33. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32.
34. Koriyama C, Akiba S, Corvalan A, Carrascal E, Itoh T, Eizuru Y ve ark. Histology-specific gender, age and tumor-location distributions of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. *Oncol Rep* 2004; 12: 543.
35. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathol microbiol scand* 1965; 64: 31.
36. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J ve ark. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 476-485.
37. Göral V. Mide kanserinde etyopatogenez. *Güncel Gastroenteroloji* 2015; 19(1): 19-50.

38. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N ve ark. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999; 79: 459-465.
39. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218(5): 583-592.
40. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82(3): 439-46.
41. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333(1): 32-41.
42. http://www.oncetus.com/sozluk/sister_mary_joseph_nodulu/ (Erişim Tarihi:6.8.2018).
43. Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. Bethesda handbook of clinical oncology. 2th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009.
44. Takekazu Y, Shunkichi K, Akira K. Tumor Markers in Monitoring Response to Chemotherapy in Patients with Gastric Cancer . *Jap J. of Clinical Oncology* 1999; Volume 29(11): 525-526.
45. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. The M.D.Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p: 205-236.
46. <https://www.slideshare.net/drrakeshminocha/carcinoma-of-stomach> (Erişim Tarihi 6.8.2018)
47. Özçakmaçı GB. <https://www.slideshare.net/gazibekirozcakmakci/2013-2015-gis-pratikbd> (Erişim Tarihi 7.8.2018)

48. Hamilton SR(ed). Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Aaltonen LA (Ed). Lyon: IARC; 2000.
49. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Saunders: Elsevier; 2010.
50. In H, Solsky I, Palis B, Langton-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology* 2017; 24(12): 3683-3691.
51. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (Erişim Tarihi:6.8.2018).
52. Leichman L, Silberman H, Leichman CG. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992 ; 10(12): 1933-1942.
53. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(22): 1839-1844.
54. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997; 84(12): 1651-1664.
55. Bozetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 10: 833-54.
56. Ito H, Clancy TE, Osteen RT. What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004; 199: 880-886.

57. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 559-563.
58. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage . *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 317-28.
59. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer. Philadelphia: Lippincott 4th ed; 1992.
60. Katijani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology Part I: Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139.
61. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-748.
62. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ. Operative Strategies in surgery for gastrointestinal cancer. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 310-311.
63. Bonenkamp JJ, Velde CJ. Comparisons of Factors Influencing the Prognosis of Japanese, German and Dutch gastric cancer patients. *World J surg* 1993; 17: 25-35.
64. Yahagi N, Fujishiro M. Endoscopic Submucosal Dissection For Early Gastric Cancer. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 15-25.
65. Oda Íto, Saito D, Tada M. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 262-270.

66. Nakamoto S, Sakai Y. İndications For The Use Of Endoscopic Mucosal Resection For Early Gastric Cancer in Japan; A Comparative Study With Endoscopic Submucosal Dissection. *Endoscopy* 2009; 41: 45-55.
67. Ono H, Kondo H. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-229.
68. Shike M, Lathany L. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996; 44: 128-141.
69. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ. Paclitaxel and concurrent radiatiuon forgastric cancer. *Jnt J Radiation Oncology Bio Phys* 2000; 46: 889-894.
70. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Version 1.2013.<https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=12> (Son güncelleme:Haziran 2013)(Erişim tarihi 6.8.2018).
71. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 381-385.
72. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19: 1523-1529.
73. Gümüşderelioğlu M, Maviş B, Karakeçili A, Kahraman AS, Çakmak S, Tıǧlı S ve ark. Doku Mühendisliğinde Nanoteknoloji. *Bilim ve Teknik Dergisi* 2007; Yeni Ufuklara Eki : 1-15.
74. Bayram C. Hücre ve Doku Mühendisliği Araştırma Grubu. *Nanoteknoloji ve Nanotıp Bilim Dergisi* 2012; 16: 18-27.

75. Şen F, Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) Gen Polimorfizminin Akut Miyokard İnfarktüsüne Olası Etkileri. Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi 2012, 104 s., Mersin.
76. Yiğit A, Yiğit B, Koşar AP, Savaş HB, Korkmaz M. Doku Mühendisliğinde Deselülerizasyon Metotları ile Ekstraselüler Matriks (ECM) Eldesi ve Tıbbi Tedavide Uygulama Alanları. Kimya ve Sanayi Dergisi 2006; 2(6): 29-43.
77. Järveläinen H, Sainio A, Koulu M, Wight TN, Penttinen R. Extracellular Matrix Molecules: Potential Targets in Pharmacotherapy. Pharmacological Reviews 2009; 61(2): 198-223. doi: 10.1124/pr.109.001289.
78. Onofri F. Development of an Extracellular Matrix Hydrogel For Intestine Tissue Engineering. Università Degli Studi di Padova, Dipartimento di Ingegneria Industriale, Tesi di Laurea Masistrale 2016, 75 p., Padova/Italy.
79. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The Extracellular Matrix at a Glance. Journal of Cell Science 2010; 123(24): 4195-4200. doi: 10.1242/jcs.023820.
80. Ulutin T. Ekstraselüler Matriks Ders Notları. Erişim Adresi: http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/turgut-ulutin/Ekstraseluler_Matriks.pdf (Erişim Tarihi: 6.08.2018).
81. Mercurio AM, Shaw LM. Laminin Binding Proteins. BioEssays 1991; 13(9): 469-474. doi: 10.1002/bies.950130907.
82. Sasaki M, Kleinman HK, Hubert H, Deutzmann R, Yamada Y. Laminin, a Multidomain Protein. The Journal Of Biological Chemistry 1988; 263(32): 16536-16544.

83. Xu J, Mosher D. Fibronectin and Other Adhesive Glycoproteins. The Extracellular Matrix: an Overview, Biology of Extracellular Matrix. Berlin Heidelberg: Springer; 2011.
84. Siironen J, Sandberg M, Vuorinen V.J. Neurochem 1992; 59: 2184-2192.
85. Wallquist W, Patarroyo M, Thams S. The Journal of Comparative Neurology 2002; 454: 284-293.
86. Nacar AA, Ömeroğlu S. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 1: 42-47.
87. Timpl R, Rohde H, Robey PG, Rennard SI, Foidart JM, Martin GR. Laminin-a glycoprotein from basement membranes. J Biol Chem 1979; 254: 9933-9937.
88. Burgeson RE, Chiquet M, Deutzmann R, Ekblom P, Engel J, Kleinman H ve ark. A new nomenclature for the laminins. Matrix Biol 1994; 14: 209-211.
89. Aumailley M, Smyth N. The role of laminins in basement membrane function. J Anat 1998; 193: 1-21.
90. Kleinman HK, Cannon FB, Laurie GW, Hassell JR, Aumailley M, Terranova VP ve ark. Biological activities of laminin. J Cell Biochem 1985; 27: 317-325.
91. Kershenobich SD, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation: A review. Ann Hepatol 2003; 2: 159-163.
92. Mecham RP. Receptors for laminin on mammalian cells. FASEB J. 1991; 5: 2538-2546.
93. Haas TA, Plow EF. Integrin-ligand interactions: a year in review. Curr Opin Cell Biol 1994; 6: 656-662.

94. Valkonen KH, Ringner M, Ljungh A, Wadstrom T. High-affinity binding of laminin by *Helicobacter pylori*: evidence for a lectin-like interaction. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993; 7: 29-37.
95. Voss B, Rauterberg J. Investigation on the biosynthesis of connective tissue components by cultured mouse liver macrophages and mouse peritoneal macrophages in sinusoidal liver cells. Amsterdam: Elsevier; 1982. p. 201-208.
96. Gressner AM, Bachem MG. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 30-46.
97. Liotta LA, Rao CN, Wewer UM. Biochemical interactions of tumor cells with the basement membrane. *Annu Rev Biochem* 1986; 55: 1037-1057.
98. AbouFarha KM, Menheere PP, Nieman FH, Arends JW, Janknegt RA. Value of serum laminin P1 as a diagnostic and monitoring parameter in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1992; 49: 130-136.
99. Nakano T, Iwahashi N, Maeda J, Hada T, Higashino K. Serum laminin P1 in small cell lung cancer: a valuable indicator of distant metastasis? *Br J Cancer* 1992; 65: 608-612.
100. Rochlitz C, Hasslacher C, Brocks DG, Herrmann R. Serum concentration of laminin and course of the disease in patients with various malignancies. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1424-1429.
101. Saito N, Kameoka S. Serum laminin is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 238-244.
102. Quin LX, Tang Z. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma, a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 497-513.

- 103.** Burchardt ER, Hein R, Bosserhoff AK. Laminin, hyaluronan, tenascin-C, and type VI collagen levels in sera from patients with malignant melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 515-520.
- 104.** Vladimir VG, Diana VM, Alexey VG, Sergery R, Alexander GT. Cumulative prognostic power of laminin genes in colorectal cancer. *BMC Medical Genomics* 2018; 11(9): 78-95.
- 105.** Taş F, Bilgin E, Taştekin D, Ertürk K, Duranyıldız D. Clinical significance of serum laminin levels in patients with lung cancer. *Biomed Rep* 2016; 4(4): 485-488.
- 106.** Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.