

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

**MİDE KANSERLİ HASTALARDA
YKL-40 DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

**Dr. Veyis İTİK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Özgür KEMİK**

VAN - 2011

İÇİNDEKİLER

TABLolar, ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	II
ÖNSÖZ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Midenin Anatomisi	2
2.1.1. Midenin Arterleri	6
2.1.2. Midenin venleri	7
2.1.3. Midenin lenf drenajı.....	8
2.1.4. Midenin sınırları.....	10
2.2. Etiyoloji	11
2.2.1. Genetik Faktörler.....	11
2.2.2. Etnik Faktörler	11
2.2.3. Sosyoekonomik Faktörler	12
2.2.4. Sigara.....	12
2.2.5. Diyet.....	12
2.2.6. Radyasyon	12
2.2.7. Helicobacter Pylori (HP) Enfeksiyonu.....	12
2.2.8. Önceki Gastrik Rezeksiyon.....	13
2.2.9. Predispozan Mide Lezyonları	13
2.3. Patoloji.....	14
2.4. Mide Kanseri Sınıflaması	15
2.4.1. Erken ilerlemiş gastrik karsinom.....	15
2.4.2. Lauren Sınıflaması.....	17
2.4.3. Borrmann Sınıflaması	18
2.4.4. Ming Sınıflaması.....	18
2.4.5. WHO Sınıflaması	18
2.4.6. Diferansiyasyon Sınıflandırması	18
2.4.7. Goseki Sınıflaması	18
2.5. Mide Kanserinin Yayılımı	19
2.6. Patolojik Evreleme ve Prognoz	19
2.7. Mide Kanserinin Klinik Özellikleri.....	21
2.8. Mide Kanserinin Tedavisi	22
2.9. Genel Bilgiler YKL-40.....	23
3. MATERYAL VE METOD.....	25
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
5. BULGULAR.....	27
6. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	34

TABLolar, ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Midenin arterleri.....	6
Şekil 2. Midenin venleri	7
Şekil 3. Midenin lenfatik sistemi.....	9
Tablo 1. Mide Kanserinde Risk Faktörleri	11
Tablo 2. Japon Endoskopi Birliği Erken Mide Kanseri Sınıflaması.....	16
Tablo 3. WHO-2000 TNM Evrelemesi.....	20
Tablo 4. Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların yaş, cinsiyet ve serum YKL-40 düzeyleri.....	28
Tablo 5. Kontrol grubu yaşlarına göre serum YKL-40 düzeyleri.....	28
Tablo 6. Mide kanserli hastaların yaşlarına göre serum YKL-40 düzeyleri.....	28
Tablo 7. Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların cinsiyetlerine göre serum YKL-40 düzeyleri	29
Grafik 1. Kontrollerin yaşlarının dağılımı	29
Grafik 2. Mide kanserli hastaların yaşlarının dağılımı.	29
Grafik 3. Kontrollerin serum YKL-40 düzeyleri.....	30
Grafik 4. Mide kanserli hastaların serum YKL-40 düzeylerinin hastalara göre dağılımı.	30

ÖNSÖZ

Cerrahi eğitimim süresince cerrahi bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım; tıbbi, cerrahi ve etik konularda iyi bir doktor olma yolunda desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Çetin KOTAN'a, tez danışmanı Yrd. Doç. Dr. Özgür KEMİK'e, Yrd. Doç. Dr. Aziz SÜMER'e, Yrd. Doç. Dr. Aydemir ÖLMEZ'e ve şu anda kliniğimizde görev yapmayan değerli hocalarım Prof. Dr. Muammer KARAAYVAZ ve Doç. Dr. Erol KİSLİ'ye Doç. Dr. Ünal SABANCI'ya

Birlikte ihtisas yaptığım, cerrahi nüansları öğrendiğim ve yardımlarıyla çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma...

Beraber başlayıp beraber bitirdiğimiz yoldaşım ihtisas arkadaşım ve kıdemdaşım Dr. Özkan YILMAZ'a

Serviste beraber çalıştığımız tüm hemşire, personel ve de kat sekreterlerimize

Her şeyimi borçlu olduğum, en zor günümde desteklerini aldığım ailem.... ve sevgili eşim Gonca 'ya

Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Veyis İTİK

ÖZET

Giriş: YKL-40 malign tümör hücrelerinin büyüme faktörüdür. Pek çok kanser tiplerinde artmış YKL-40 düzeyleri angiogenesis ile ve zayıf prognoz ile ilişkilidir. Ancak, YKL-40'ın ekspresyonu mide kanserinde açıklanamamıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada serum YKL-40 düzeylerini enzim bağliimmunosorbent ölçüm yöntemi (ELISA) ile 100 mide kanserli hastada ve 75 sağlıklı bireyde ölçtük.

Bulgular: Hastalarımızın serum YKL-40 düzeylerini, $140 \pm 78 \mu/l$ olarak bulduk. Sağlıklı bireylerimizin serum YKL-40 düzeylerini $25 \pm 9 \mu/l$ olarak bulduk ($p<0.0001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, artmış serum YKL-40 düzeyleri agresif tümör hücreleri ile ilişkilidir. YKL-40 düzeyleri, mide kanserinin önlenmesi için bağımsız bir moleküler markır olarak kullanılabilir.

ABSTRACT

Background: YKL-40 is a growth factor of malignant tumor cells. Increased serum YKL-40 concentration has been associated with angiogenesis a poor prognosis in many cancer types. However, the expression of YKL-40 in gastric cancer is unclear.

Material and Method: In this study, the serum levels of YKL-40 were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 100 patients with gastric cancer and 75 healthy volunteers.

Results: We are found as $140 \pm 78 \mu\text{l}$ of the serum YKL-40 levels in patients with gastric cancer. We are found as $25 \pm 9 \mu\text{l}$ in healthy volunteers ($p < 0.0001$).

Conclusion: Our study shows that the increased serum YKL-40 levels are correlated with aggressive tumor cells. YKL-40 levels could be used an independent molecular marker for the predicting in gastric cancer.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünyada en yaygın dördüncü malignitedir ve kanser ölümü sebeplerinin ikinci sırasında yer almaktadır. Mide kanserinin insidansı ve mortalitesinin coğrafi dağılımı, dünya genelinde dikkate değer şekilde değişiklik göstermektedir. Mide kanserinin yüksek insidanslı alanları; Kore, Japonya, Çin, Doğu Avrupa ve Latin Amerika'nın bazı bölümlerini kapsar. Helicobacter pylori enfeksiyonu, yüksek tuzlu diyet, sigara içme ve çevresel nitratlar gibi farklı etyolojik faktörler, mide kanserinin gelişimiyle ilişkili faktörlerdir. Temel olarak endoskopik tekniklerle erken saptanmasına bağlı olarak son yıllarda mide kanserine bağlı mortalite düşmüştür. Bununla birlikte, ileri evre mide kanserli hastalarda yüksek oranda mortalite görülmektedir. İleri evredeki hastaların 5 yıllık yaşam oranları %20 olarak öngörülmektedir. Bundan dolayı, mide kanseri gelişiminin mekanizmasının daha iyi anlaşılması yeni diagnostik, prognostik faktörlerin ve yeni terapötik hedeflerin saptanması açısından önemlidir (1, 2).

Memelilerin kitinaz benzeri proteinlerinin bir üyesi olan YKL-40 (CHI3L1) konnektif doku hücreleri için bir büyüme faktörüdür ve endotel hücrelerin migrasyonunda bir rol oynar (3). Yüksek serum YKL-40 seviyesi, primer kolorektal kanser, gliom, küçük hücreli akciğer kanseri, akut myeloid lösemiye içeren birçok solid tümör ve meme kanseri, prostat kanseri ve melanom gibi bazı metastatik kanserlerde ters klinik sonuçla koreledir (4,5). Serum YKL-40 ile prognoz korelasyonunun bazı kanserlerde çalışılmasına rağmen, sadece az sayıda rapor tümör dokularında YKL-40 ekspresyonuna odaklanmıştır. Bazı çalışmalarda tümör dokusunda YKL-40 ekspresyonunun hepatoselüler karsinomda metastazla yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Şimdiye kadar, mide kanserinde YKL-40 ekspresyonunun durumu açık değildir (6,7). Bizim bu çalışmamızın amacı, daha önce hiç yapılmamış olan mide kanserli hastalarda preoperatif serum YKL-40 düzeylerini inceleyerek, yukarıda belirtilen kanser tiplerinde oldukça fazla anlam taşıyan YKL-40 konsantrasyonunun mide kanseri ile de ilişkisi olup olmadığını açıklayabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Mide kanseri en sık rastlanan kanserlerden birisidir. Dünyada görülme sıklığı bölgeden bölgeye büyük oranda değişir. Japonya, Sili, Finlandiya, Kosta Rika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde sık görülür. Batı Avrupa, Yeni Zellanda, Avusturalya daha nadir görüldüğü ülkelerdir. Türkiye’de gastrointestinal kanserlerde ilk sırada, tüm kanserlerde üçüncü sırada yer alır. (8)

Mide kanseri erkeklerde kadınlardan yaklaşık 2 kat daha fazla görülmekte olup geç dekatlarda daha fazla görülmektedir. Mide tümörlerinin çoğu mide epiteli kaynaklı olup genellikle maligndir. Nadir de olsa kas, yağ ve lenfoid dokulardan da köken alan mide tümörleri görülmektedir. Tümörlerin % 95 ’i adenokarsinom tipindedir. Kalan % 5 ’lik kısmı lenfomalar, polipler, karsinoidler, leiomyosarkomlar, lipomlar, liposarkomlar ve midenin metastatik tümörleri oluşturmaktadır. Endoskopik görünüm olarak % 40-50 oranında polipoid kitle şeklindedir. Bunun ardından en sık görülen şekil ülseratif biçimdir. En az görülen yüzeysel yaygın tip ise % 2-7 oranında görülür (9).

2.1. Midenin Anatomisi

Sindirim kanalının en geniş yeri olan mide, özefagus ile duodenum arasında kalır(10). Mide karın boşluğunun üst kısmında, diaphragma’ nın altında, kolon transversum ve mezokolon transversum’ un üstünde bulunur. ‘Regio hypochondriaca sinistra’nın tamamını ve ‘regio epigastrica’ ’nın büyük bir kısmını kaplar(11,12). Midenin ön üst yüzünün bir kısmı karaciğer sol lobunun arkasında bulunur (11). Mide şekil, büyüklük durum ve komşuluk bakımından çok büyük değişiklikler gösteren bir organdır(12,13). Canlıda midenin şekil ve durumu, boş veya dolu oluşuna, kişinin cinsi, yaşı, ayakta, oturur ve yatar vaziyette oluşuna göre değiştiği gibi, mide duvarındaki kasların tonusuna bağlı olarak da değişir (10,12). Bu nedenle mideyi belirli bir şekle benzetmek doğru değildir. Ancak içerisi orta derecede dolu olan ve iki ucundan tutulmuş sarkık bir torbaya benzetebiliriz. Midenin iç hacmi yaşa göre değişir. Yeni doğanda 30 cm³, pubertede 1000 cm³ ve erişkinde 1500 cm³ kadardır(10). Midenin ‘ostium cardiacum’ ve ‘ostium piloricum’ olmak üzere iki deliği, kurvatura ventrikuli major ve kurvatura ventrikuli minor denilen iki eğriliği ve

paries anterior ile paries posterior adı verilen iki duvarı vardır (10,12). Mideyi özefagusu bağlayan deliğe, kalbe yakın olması nedeniyle, ostium kardiaceum denir. Ostium kardiaceum 7 kıkırdak kaburga veya 11. göğüs omuru hizasında ve sternum' un sol kenarından yaklaşık 2,5 cm uzaklıkta bulunur. Normal şahıslarda karın ön duvarından yaklaşık 10 cm derinde bulunan ostium kardiaceum kesici dişlerden de 40 cm uzaklıkta bulunur(10). Burada anatomik bir sfinkter bulunmamasına karşın mide içeriğinin özefagusu geri kaçmasına engel olan fizyolojik bir mekanizma vardır. Özefagusun koni şeklinde olan abdominal bölümünün taban kısmı ostium kardiaceum ile birleşir. Özefagusun sağ kenarı, midenin sağ kenarı (kurvatura minor) ile aynı doğrultuda, incisura angularis'e kadar uzanır. Özefagusun sol kenarı ise midenin sol kenarı (kurvatura major) ile incisura kardiaca denilen dar bir açı oluşturur (10,12). Mideyi duodenuma birleştiren deliğe, ostium piloricum adı verilir. Burası mide boş ve sırtüstü yatar pozisyonda iken birinci lumbal vertebranın alt kenarı seviyesinde, orta hattın 1-2 cm sağında lokalize olur(10). Midenin sirküler kas tabakası burada daha kalınlaşarak anatomik ve fizyolojik sfinkter olan m. Sphincter pilorici 'yi oluşturur. Bu yapı mide içeriğinin duodenuma boşalma hızını kontrol eder (10,12,14). Kurvatura minor, midenin sağ tarafına bakan konkav kısa eğridir. Bu eğriliğin orta kısmının biraz aşağısında incisura angularis denilen bir çentik bulunur ve midenin boş veya dolu oluşuna göre bu çentiğin pozisyonu değişiklik gösterir. Omentum minus'un ligamentum hepatogastricum parçası kurvatura minor hizasında midenin ön ve arka yüzüne atlar. Ligamentum hepatogastricum'un iki yaprağı arasında kurvatura minor'de seyreden a.v gastrica dekstra ve a.v gastrica sinistra bulunur (10,12,15). Özefagusun sol kenarı ile midenin fundusu arasında incisura kardiaca adı verilen derin bir çentik bulunur. Kurvatura major bu çentikten başlar. Bu kenar kurvatura minor'den 4-5 kat daha uzundur (10,12). Yukarıda incisura kardiaca'dan başlayan bu kenar, önce sola ve yukarı doğru uzanarak, sol linea medioklaviculariste 5 kıkırdak kaburga hizasına kadar çıkar. Daha sonra sola aşağıya doğru yön değiştirir ve 9 kıkırdak kaburgaya kadar iner. Burada tekrar sağa ve yukarı doğru yön değiştirerek 1. lumbal omurun alt kenarı hizasında orta hattın sağında pilorus ile birleşir(16). Midenin fundus bölümü ile diaphragma arasında ligamentum gastrofrenicum, korpusun üst bölümü ile dalak arasında da ligamentum gastrosplenicum (gastrolienale) denilen peritoneal bağlar bulunur. Büyük kurvaturun geri kalan bölümüne ise omentum majus tutunur (10,12).

İncisura angularis hizasında kurvatura major' de bir çıkıntı vardır. Burası midenin pars pilorica' sının sol sınırır. Ligamentum gastrolienale'nin iki yaprağı arasında a.v gastroepiploika sinistra' nın başlangıcı, a.a gastrika breves ve v.v gastrika breves yer alır(12).

Midenin paries anterior ve paries posterior olmak üzere iki duvarı vardır. Midenin duvarları normal doluluk durumunda öne ve arkaya, kontraksiyon durumunda ise kısmen yukarı ve aşağı doğru bakarlar. Peritoneum ile kaplı olan ön duvarın sol üst kısmı diaphragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kalp, 7., 8. ve 9. kaburgalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklarla komşuluk yapar. Sağ bölümü, karaciğerin lobus sinister' i, lobus kuadratus'u ve karın ön duvarı ile komşuluk yapar (10,12). Bu komşuluk mide dolu iken oluşur ve Labbe üçgeni denilen alanı oluşturur. Bu üçgenin alt kenarını sağ ve sol 9. kıkırdak kostalarının en alt noktalarını birleştiren tasarılı çizgi, üst kenarını sağ 9. kıkırdak kostanın en alt noktası ile sol 7. kemik kostanın ön ucu arasında birleştiren tasarılı çizgi (bu çizgi karaciğerin ön kenarının ön duvarındaki izdüşümüne de uyar), sol kenarını sol arkus kostalis yapar.

Midenin paries anterior' unun diaphragma aracılığı ile kostalar ile komşuluk yapan bölümünün izdüşümü göğüs duvarında Traube alanı adı verilen sahaya uyar(11). Kolon transversum, mide boş olduğu zaman karın ön duvarı ile mide arasına girerek ön duvarının alt bölümü ile komşuluk yapar (10,12). .Paries posterior da peritoneum ile kaplıdır ve bursa omentalis' in ön duvarının alt kısmını oluşturur. Bu yüz diaphragma, dalak, sol böbrek üstü bez, sol böbreğin üst kısmı ,pankreas, fleksura coli sinistra ve mesokolon transversum'la komşudur. Mide bu organların oluşturduğu sığ bir çukura oturur. Bu çukura mide yatağı denilir(10,12,14). . Mesokolon transversum, mideyi fleksura koli sinistra ve ince barsaklardan ayırır(10).

Midenin Bölümleri: Pars kardiaka, fundus gastrikus, Korpus gastrikus, pars pilorika ve pilorus olmak üzere 5 bölümden oluşur(15,17).

Pars kardiaka: İnce tarafı yukarı, geniş tarafı aşağı doğru olan bir huniye benzeyen bu parça yukarıda diaphragma, hemen altında ostium cardiacum ile özefagusa açılır. Aşağıda fundus gastrikus ile birleşir. Bu bölüm diğer kısımlar kadar belirgin

değildir(10).

fundus gastrikus: İncisura kardiaka 'dan geçen horizontal bir çizginin üzerinde kalan kısımdır. Kubbe şeklinde olan bu bölüm genellikle gaz ile doludur ve diaphragma ile komşuluk yapar(10).

Korpus gastrikus: Midenin fundus gastrikus' dan sonra gelen kısmıdır. İncisura angularise kadar uzanır(14,18). Midenin dolu veya boş oluşuna göre en çok şekil değiştiren bölümüdür Fundus gastrikus ile arasında belirgin bir sınır yoktur. İki birlikte midenin büyük bir kısmını oluşturur(10,18).

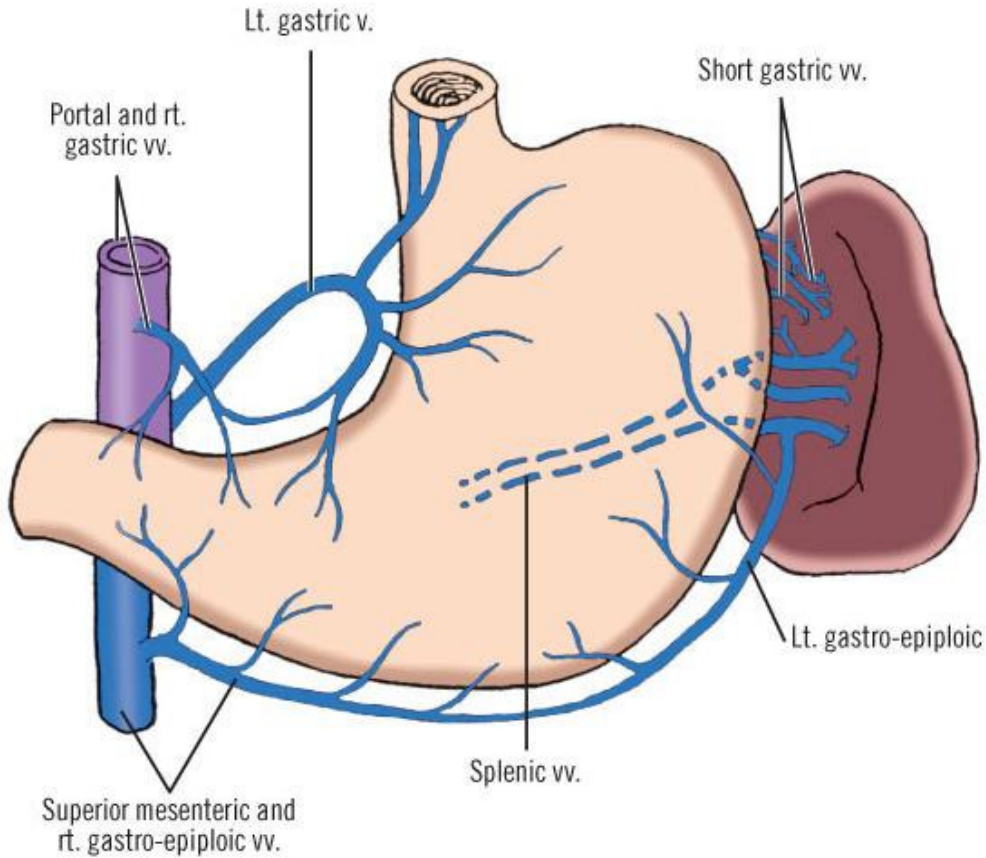
Pars pilorika: Midenin korpus gastrikus' dan sonra gelen kısmıdır. İncisura angularis 'den pilorus'a kadar uzanır. Pars pilorika, pilorus'un yaklaşık 2,5 cm solunda yer alan sulkus intemedius tarafından antrum piloricum ve kanalis pilorikus olmak üzere iki kısma ayrılır. Antrum piloricum; korpusa yakın olan geniş kısımdır. Kanalis pilorikus ise 2-3 cm uzunluğunda, dar ve kalın duvarlı olup midenin pilorus' a yakın olan bölümüdür(10).

Pilorus: Midenin duodenuma yakın olan bölümüdür. Bu bölümün etrafında m. sphinkter pilorikus düz kastan yapılmış bir sfinkter bulunur. Normal durumlarda kontraksiyon yapan bu kas, sindirim sırasında zaman zaman gevşer ve yoğrularak sindirilebilir hale getirilmiş gıda maddesinin mideden duodenuma geçmesine müsaade eder(10).

Midenin iç yüzü: Ölüm esnasında mide, sindirimin hangi fazında ise o pozisyonda kalır. Mide, her iki kenarından geçen bir kesitle iki parçaya ayrılarak iç yüzü incelendiğinde, hacim itibariyle farklı iki bölümden oluştuğu görülür. Bunlardan geniş olan sol taraftaki bölümü korpus gastrikus'a dar olan sağ taraftaki bölümü de pars pilorika'ya uymaktadır. Bu iki bölümün iç yüz yapısı bir bölgeden oblik lifler en içteki kas tabakasını oluştururlar. Periton (visceral periton) mideyi tümüyle sarar. Periton, kurvatura minor'u omentum minus olarak, kurvatura major' u ise omentum majus ile ligamentum gastrolienale olarak terk eder (10,15).

2.1.2. Midenin venleri

Midenin venleri arterlerine eşlik eder Sol gastrik (koronar) ven küçük kurvaturda seyrederek Splenik veya portal vene drene olur. Küçük sağ gastrik ven distal mideyi drene eder. Prepilorik ven (Mayo veni) sağ gastrik venden ayrılır. Sağ gastrik ven portal sisteme drene olur. Sağ gastroepiploik ven sıklıkla superior mesenterik vene drene olur Sol gastroepiploik ven doğrudan splenik vene veya splenik venin terminal branşlarına drene olur. Sol inferior frenik ven sol suprarenal ven'e veya v. cava inferiora veya her ikisine de drene olur. Gastroesofajial bileşkede seyrederek. Kısa gastrik venler proksimal gastrik bölgeyi parsiyel olarak drene ederler. Gastrosplenik ligament içinde seyrederek ve V.splenika veya V.splenika'nın branşlarına açılırlar (19).



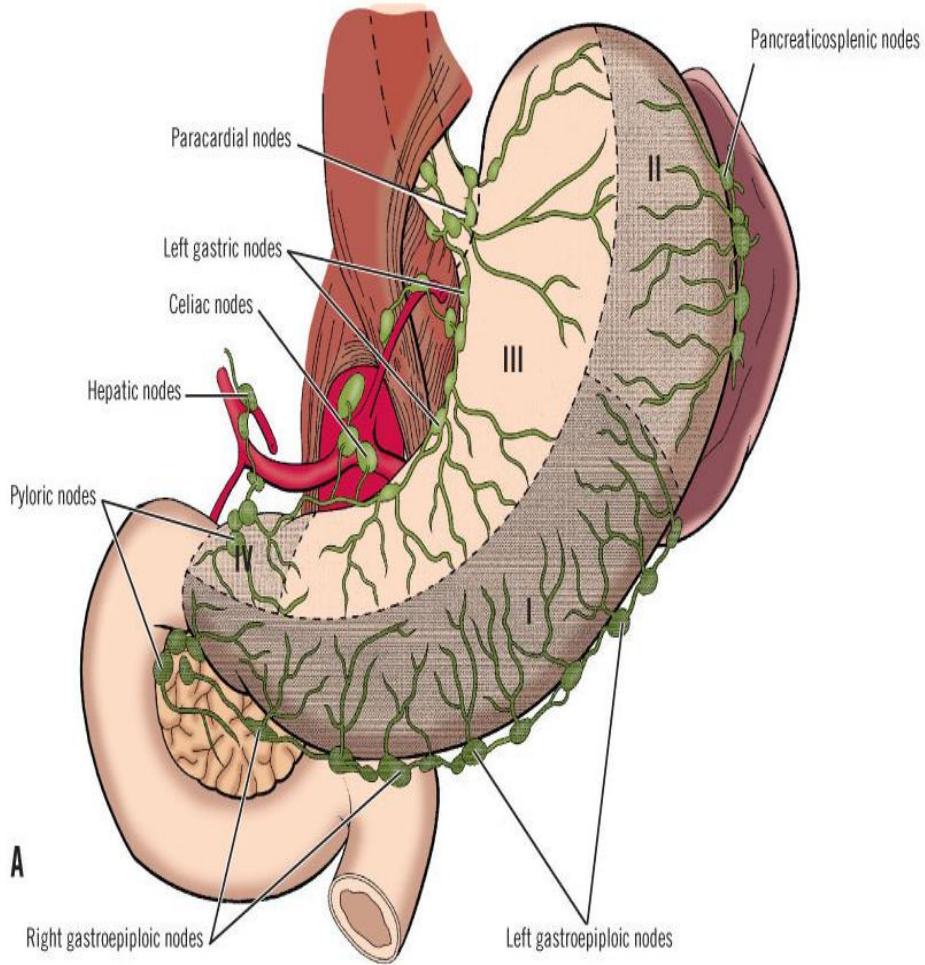
Şekil 2. Midenin Venleri

2.1.3. Midenin lenf drenajı

Midenin lenf damarları büyük ve küçük kurvatur boyunca arterlerine eşlik eder(12,14). Tela submukoza ve tunika seroza altında iki pleksus oluştururlar. Bu pleksuslardan çıkan lenf damarları, midenin ön ve arka yüzlerinde kenarlarına doğru uzanarak buralarda bulunan 'nodi lymphatici gastrici' 'lere açılırlar(10). Bu nodüllerden çıkan lenf damarları da midenin arterlerini takip ederek 'nodi lymphatici coeliaci'ye bağlanırlar(10,14). Midenin bölgesel lenf nodları Japon sınıflamasına göre 16 istasyondan oluşur

N1	A)Perigastrik lenf düğümleri	D1
	1-Sağ perikardiyal	
	2-Sol perikardiyal	
	3-Küçük kurvatur	
	4-Büyük kurvatur	
	5-Suprapiloric	
	6-İnfrapiloric	
N2	B)Ekstraperigastrik lenf düğümleri	D2
	7-Sol gastrik arter	
	8-Ortak hepatik arter	
	9-Çölyak arter	
	10-Dalak hilusu	
	11-Splenik arter	
	12-Hepatik arter	
	13-Retropankreatik	
	14-Mezenter kökü	
N3	15-Orta kolik arter	D3
	16-Paraaortik	

Bu dört grup lenf nodülünden çıkan lenf damarlarının tümü, trunkus coeliacus'un başlangıç kısmının etrafında sıralanan 'nodi lymphatici coelici' ye drene olurlar. Buradan çıkan lenf damarları da sindirim kanalının diğer bölümlerinden gelen lenf damarları ile birlikte trunkus intestinalis'i oluşturarak 'cysterna chyli' ve 'ductus thoracicus'a açılır (10,12).



Şekil 3. Midenin Lenf Drenajı

2.1.4. Midenin sınırları

Midenin sınırları otonom sinir sisteminden gelir. Parasempatik sinir lifleri N. vagus'dan, sempatik sinir lifleri plexus cöliacus'dan (Bilhassa N. splanchnicus major ve minor'den) gelir. Midenin sınırları onun damarları etrafında olarak önce kurvatura ventrikuli minor'de plexus gastricus superior, kurvatura ventrikuli major'da plexus gastricus inferior'u meydana getirirler. Bu sinir plexus'larından ayrılan ve midenin ön ve arka yüzünde dağılan rami gastrici anteriores ve posteriores adı verilen dallar çıkar. Bu dallar önce mide'nin Tunika muskularis'i içinde plexus myentericus –Auerbach sinir ağı'nı ve bu plexus'dan çıkan sinir lifleri ise midenin tela submukoza'sı içinde Plexus submucosus –Meissner sinir ağı adı verilen ikinci bir sinir ağı meydana getirirler ve dağılırlar. Bu plexus'lar arasında ufak sinir ganglion'ları veya Ganglion hücre'leri bulunur. Bu sebepten dolayı mide'ye gelen bütün sinirler kesilse bile mide ve barsaklar kendi otonom sinir sistemi vasıtası ile bir müddet çalışabilirler(11).

a) Parasempatik innervasyon: Mideyi innerve eden parasempatikler N. Vagus'tan gelirler Midenin parasempatikleri trunkus vagalis anterior ve posterior'dan gelir. Trunkus vagalis anterior başlıca sol vagustan oluşur ve özofagusun ön yüzünden genellikle tek demet halinde midenin ön yüzüne geçer. Bu yüze dallar vererek küçük kurvatura doğru uzanır ve ligamentum hepatoduodenale içine girer. Burada duodenum ve karaciğer'e giden dallarına ayrılır. Truncus vagalis posterior, başlıca sağ vagustan oluşur ve özofagus'un arka yüzünden midenin arka yüzüne geçer. Burada plexus coeliacus'a giden bir dal verdikten sonra, midenin arka yüzüne dallar vererek küçük kurvatur boyunca uzanır(10,12,17). Trunkus vagalis posterior, fleksura coli sinistra'ya kadar olan bölümde barsaklara ve pankreas'a dağılır.

b) Mide'nin preganglionik sempatikleri Th 5-10 medulla spinalis segmentlerinden çıkan n. splanchnicus'lar aracılığı ile plexus cöliacus'a gelir. Bu lifler ganglion coeliacum'da nöron değiştirirler. Postganglionik lifler ganglion coeliacum'dan midenin damarları etrafında ağ oluşturarak mide'ye giderler(10,14,19).

2.2. Etiyoloji

Mide kanseri birçok faktörle ilişkili bulunmuştur (Tablo 1) (9,20).

Tablo 1. Mide Kanserinde Risk Faktörleri

Yüksek kanser riski olanlar	Düşük kanser riski olanlar
Ailede mide kanseri varlığı	O kan grubu
A kan grubu	Kadın cinsiyet
Erkek cinsiyet	Yüksek sosyoekonomik düzey
İleri yaş	Genç yaş
Tütsülenmiş tuzlu yiyecekler	Normal mide sekresyonu
Düşük A ve C vitamini alımı	
Sigara ve alkol kullanımı	
Premalign lezyonlar	
Helicobacter Pylori	

2.2.1. Genetik Faktörler

A kan grubu olan kişiler diffüz tip mide karsinomu için genetik yatkınlık gösterirler. Aile hikâyesi, vakaların %8-10'unda mevcuttur. Mide karsinomu herediter nonpoliposis kolon kanseri ve famiyal adenomatöz poliposis sendromunun bir parçası olarak da gelişebilir. Vakaların %1-3'ünde herediter diffüz gastrik kanser olarak bilinen E-cadherin gen mutasyonları tanımlanmıştır. Mide karsinomları, ayrıca, p53 (Li-Fraumeni sendromu) ve BRCA2 gen mutasyonu olan ailelerde de gelişebilir (21,22).

2.2.2. Etnik Faktörler

Asya ve batı ülkelerindeki karşılaştırmalı çalışmalar, mide karsinomu insidansı ve sağ kalımında belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu durum da olası risk faktörü olarak etnik orjini desteklemektedir. Yüksek insidanslı bölgelerden düşük insidanslı bölgelere göç eden ilk kuşakta risk oranı kendi ülkelerine benzer olmasına rağmen, sonraki kuşaklarda bu oran yerleştikleri bölgeye uymaktadır. Bu durum etiyojide etnik

faktörlerden çok çevresel faktörlerin önemli olduğunu desteklemektedir (21,22).

2.2.3. Sosyoekonomik Faktörler

Mide karsinomu düşük sosyoekonomik çevrelerde daha sıktır ve mortalite oranı daha yüksektir. Bu oran çocukluk çağlarında kalabalık ailede yaşama ve *Helicobacter Pylori* geçişi ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür (21,23).

2.2.4. Sigara

Mide karsinomu ve sigara arasındaki bağlantı çok belirgin olmamakla beraber sigaranın, kardial lokalizasyonlu karsinomlarda belirgin olmak üzere risk artışına neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (20,21).

2.2.5. Diyet

Mide karsinomu, tümör gelişiminde diyet faktörünün kritik rol oynadığı prototip bir kanserdir. Mide karsinomu, yüksek oranda kompleks karbonhidrat, tuz ve nitrat alımı, düşük oranda taze yeşil sebze ve meyve alımı ile ilişkilidir. Aşırı tuz alımı, mide mukozasında atrofik değişikliklerle ilişkilidir. En önemli karsinojen ajanın N-nitros bileşikler olduğu ve bu bileşiğin soya fasulyesi, ızgara ve buğulama et gibi besinlerde yüksek oranda olduğu bildirilmektedir (24,25).

2.2.6. Radyasyon

Radyasyonla karşılaşma midede doz bağımlı karsinojenik etki gösterir. Malign lenfoma nedeniyle kemoterapi ve radyasyon tedavisi alan gençlerde, tedavi sonrası gelişen mide karsinomu vakaları bildirilmiştir (23).

2.2.7. Helicobacter Pylori (HP) Enfeksiyonu

Kronik HP enfeksiyonu, mide karsinomu gelişme riskini 5-6 kat artırır. Bakteriyel enfeksiyon; kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve son aşama olarak karsinom gelişimine neden olur. Bu ilerleyici değişiklikler, bakteriyel

proteinlerin varlığına ve konak immün yanıtına bağlıdır. Uzun süreli mukozal inflamasyon, asit ve pepsin sekresyonunu azaltır. Bu da bakteriyel üremeye, kronik inflamasyonun devamına ve mukoza epitel hücre proliferasyonuna neden olur. Böylece genomik mutasyon riski artar. Artmış oksidatif stres de DNA hasarına neden olur (21). Ayrıca, Cag-A proteini eksprese eden HP suşlarının daha viril olduğu ve Cag-A pozitif vakalar, Cag-A negatif ve noninfekte vakalarla karşılaştırıldığında mide karsinomu riskinde artışın daha belirgin olduğu bildirilmektedir (23,26).

2.2.8. Önceki Gastrik Rezeksiyon

Benign nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomiye takiben gastrik kalıntılarda, mide karsinomu gelişme riski konusunda tartışmalı sonuçlar vardır. Bu grupta mide karsinomu gelişme riskinin, genel populasyondaki riskten daha yüksek, eşit ve hatta düşük olduğunu bildiren yayınlar vardır (27). Bazı yazarlar, benign nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomiye takiben 5 yıl ve daha sonrasında gelişen karsinomları gastrik kalıntı kanseri olarak tanımlamışlardır (28). Tersmette ve ark. (29), çalışmalarında postoperatif 5-14 yıl arasında rölatif riski 0.91, 15 yıldan sonra 1.48 olarak saptamışlardır. Başka bir çalışmada, operasyondan 15 yıl sonra gastrik kalıntı kanseri gelişme riski artışı kabaca 2-4 kat olarak belirlenmiştir (30). Gastrik kalıntı kanserinin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, mideye alkalen intestinal içeriğin reflüsüyle oluşan mukozal hasar veya postoperatif hipoklorhidriye bağlı olarak bakterilerin aşırı proliferasyonu suçlanmaktadır (28).

2.2.9. Predispozan Mide Lezyonları

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi: Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi uzun süreli inflamasyona yanıt olarak oluşur. Her iki lezyon, özellikle yüksek riskli bölgelerde, genellikle intestinal tip mide karsinomun öncesinde bulunur veya karsinoma eşlik eder (23). Atrofik gastrit, genellikle distal midede multifokal olarak başlar. Odaklar zamanla birleşerek geniş alanlara yayılır ve mide asit üretiminin azalmasına neden olur. Atrofik gastrit, metaplazi, displazi ve karsinoma ilerleyebilir. İntestinal metaplazi, sıklıkla intestinal tip karsinoma eşlik eder. Oysa diffüz tip karsinomlu hastalarda intestinal metaplazi prevalansı genel populasyonla

benzerdir. Bazı araştırmacılar, mide karsinomunun yüksek oranda görüldüğü bölgelerde, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi prevalansının yüksek olduğunu göstermişlerdir (31).

Displazi: Mide mukozasının neoplastik fakat noninvaziv lezyonları için displazi terimi kullanılır. Bazı yazarlar displazinin intraepitelyal karsinomu da içine aldığını belirtmektedir. Displaziler, gastrit ve peptik ülser gibi mukozal hasar bölgelerinde görülen rejeneratif hiperplaziden ayırt edilmelidir (21,22).

Hiperplastik Polipler: Hiperplastik poliplerde karsinom gelişimi %2 gibi çok düşük oranda bildirilmektedir. Hiperplastik polip zeminindeki karsinom gelişimi, polip zemininde var olabilecek displastik glandların varlığına bağlıdır (23).

Mide Ülseri: Peptik ülser hastalığı, mide karsinomu açısından risk teşkil etmez. Peptik ülseri olan hastalarda görülen gastrik karsinomların patogeneğinde, peptik ülserle eşlik eden uzun süreli kronik gastrit zemininde gelişen displazilerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, peptik ülser nedeniyle parsiyel gastrektomi yapılan hastalarda rezidüel mide kalıntısında, hafif artmış sıklıkta mide kanseri gelişimi riski vardır (21,32)

Hiperplastik Gastropatiler: Epitel hücre hiperplazisi kaynaklı mukozal hipertrofiler 3 türlü olabilmektedir:

1-Menetrier Hastalığı: Foveolar hiperplazi ve glandüler atrofi şeklindedir. Lamina propriada inflamasyon belirgin değildir. Mukozal hiperplazinin metaplastik hale gelerek mide karsinomu gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir.

2-Hipertrofik–Hipersekretuar Gastropati: Mide glandlarında parietal hücre ve esas hücre hiperplazisi ile birlikte.

3-Zollinger-Ellison Sendromu: Gastrinoma zemininde aşırı gastrin sekresyonuna bağlı gelişen belirgin parietal hücre hiperplazisi ile birlikte bir kısmı kistik genişlemeler gösteren gland hiperplazisi görülür (21).

2.3. Patoloji

Mide kanserinin % 90-95'i adenokarsinom, %5'i suquamoz hücreli kanserler ve lenfomalar, %2'si stromal tümörler, karsinod tümörler, leiomyosarkomlar ve diğerleri

(leiomyom, granüler hücreli tümör, glomus tümörü, kaposi sarkomu, karsinoid tümör) olarak sıralanmaktadır (21).

Mide kanserlerinin midedeki lokalizasyonu sırasıyla %50-60'ı pilor ve antrumda, %25'i kardiada ve geri kalanı mide korpusu ve fundusdadır. Sonuç olarak, en sık yerleştiği bölge antropiloric bölgenin küçük kurvatur bölümüdür. Ancak son yıllarda sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, proksimal mide kanseri sıklığında artış görülmektedir (21).

2.4. Mide Kanseri Sınıflaması

2.4.1. Erken ilerlemiş gastrik karsinom

Tedavi ve prognostik bakımdan gastrik karsinomda en önemli sınıflama, invazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflamasıdır (33).

Erken gastrik karsinom, lenf nodu metastazı bulunup bulunmadığına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan gastrik karsinom olarak tanımlanmıştır. Erken gastrik karsinom, ilk olarak Japonya'da gastrik kanser için uygulanan büyük tarama programları sırasında saptanmıştır. Daha az görülmesine rağmen Birleşik Devletler'de de benzer sonuçlar elde edilmiştir (33). Erken gastrik karsinomlar 2 kategoriye ayrılır:

1. İntramukozal, bazal membranı aşan, lamina propriayı aşmayan karsinom.
2. Submukozal karsinom.

Japon Endoskopi Birliği erken mide kanserini üç tipe ayırmıştır (Tablo 2)

Tablo 2. Japon Endoskopi Birliği Erken Mide Kanseri Sınıflaması

Tip 1	Lümene 5 mm den fazla protrüde
Tip 2a	Lümene 5 mm den az protrüde, eleve
Tip 2b	Yassı lezyon
Tip 2c	Muskularis mukozadan ilerisini penetre etmiyor, deprese
Tip 3	Muskularis mukozayı penetre ediyor, fakat muskularis propriayı penetre etmiyor, deprese

Erken gastrik karsinom makroskopik görünüm temelinde başlıca 3 grupta toplanır; polipoid, yüzeysel ve ülser. Yüzeysel olan da, yükselmiş, düz ve deprese olarak gruplanır. Erken gastrik karsinomların yaklaşık %80'i yüzeysel tip olup, diğerlerinin her biri %10 oranında bulunur. Erken gastrik karsinomların tek bir alt grubu dışında daha yaşlı vakalarda oluşur. Bu da ekskave ile büyük erode tiptir ve daha çok ülser semptomları gösteren, genç ve orta yaşlı vakalarda baskın olarak bulunur (33,35).

Erken gastrik karsinomda geleneksel mikroskopik bulgular, ilerlemiş gastrik kanser ile aynı histolojik spektrumu gösterir; iyi diferansiye tübüler, tübülopapiller veya pilorikardiyak gland adenokarsinomu, müsinöz, az diferansiye karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom. Genelde iyi diferansiye karsinom intestinal metaplazi ile ilişkilendirilmiş olup, daha yaşlılarda oluşma eğilimindedir. Oysa az diferansiye ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar intestinal metaplazi ile ilişkilensiz daha genç hastalarda görülür (35).

Erken gastrik kanserde cerrahi sonrası hastalar için prognoz çok iyidir. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95'tir. Birleşik Devletler'de daha düşük olup, %70'dir. Bu durum Japonya ve Amerika'da karsinom ve displazinin farklı tanımlanmasına bağlı olabilir (36). Erken gastrik karsinomda invazyonun paterni lamina propriadaki birkaç hücreden, submukozanın büyük bir kısmını tutan ve muskularis propriayı aşağıya doğru iten büyük ve iyi sınırlanmış kitlelere değişir. Son bahsedilen durumda sağkalım oranı %65'tir. Bazı erken tümörler 10 cm ve üzerinde çapta

olup,gastrik mukozanın büyük alanlarını örter ve henüz muskuler tabakaya invazyon göstermez. İntramukozal karsinomlar için lenf nodu metastazı olasılığı %0-4 arasındadır ve 5 yıllık sağkalım oranı lenf nodu metastazı olmaksızın %94, varsa %92'dir. Karşılığında submukozal invazyonlu erken gastrik karsinomun lenf nodu metastazı olasılığı % 15 kadardır. Lenf nodu metastazı olan ve olmayanlarda 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %89 ve %80'dir. Erken gastrik karsinomlarda paradoksal olarak tübüler karsinomlar, taşlı yüzük hücreli karsinomlardan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu taşlı yüzük hücreli karsinomların direkt ve lenfatik invazyonlarına karşılık, tübüler karsinomların kan akımına doğru yayılmaları sebebiyledir (35).

İlerlemiş gastrik karsinom, 2/1 'lik bir erkek/kadın oranı ile primer olarak orta ve daha ileri yaşlıları etkileyen bir neoplazmdir. İlerlemiş gastrik karsinom submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlar için kullanılan bir terimdir. Bütün gastrik kanserlerin, zamanla gelişme gösteren erken lezyonlar şeklinde başladığı düşünülmektedir (33,35).

2.4.2. Lauren Sınıflaması

1965 de Lauren, mide kanserini mikroskopik özelliklerine göre, intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye ayırdı.

İntestinal tip erkekler ve yaşlılarda genel olarak daha sık görülmektedir. Mide kanserinin epidemik olduğu bölgelerde bu tipe sık rastlanır. İntestinal tipin etiyolojisinde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonlar ile çevresel faktörlerin (beslenme tarzı vb.) rol aldığı belirlenmiştir. İntestinal tip makroskopik olarak genellikle egzofitik, vejetan ya da polipoid görünümündedir. Gastrik mukus hücrelerinden geliştiği, hücre metaplazisine uğradığı, bu hücrenin duvarı invaze ederek kaba kitleler şeklinde büyüdüğü bilinmektedir.

Diffüz tipte prekanseröz lezyonların rolü yoktur. Endemik alanlarda en sık karşılaşılan tiptir. Kadın ve genç yaşlarda daha sık görülmektedir. Ailevi geçiş de söz konusudur. Diffüz tip makroskopik olarak irregüler, kenarları yüksek, kabartılı, kraterler şeklinde ülserleşme eğilimi gösterir. Bazen bu tip, mukozayı düzleştirerek mide duvarının endürafif olarak kalınlaşmasına neden olur (Linitis plastica). Mikroskopik olarak diffüz tip gastrik mukus hücrelerinden gelişir. Diffüz tip glandüler eğilimle değil,

dağılmış hücre ya da hücre gruplarının mide duvarına invazyon göstermesiyle karakterizedir. Mukus sekresyonu sıklıkla hücreleri genişleterek nükleusu perifere doğru iter ve taşlı yüzük görünümü verir (37).

2.4.3. Borrmann Sınıflaması

Kanserin makroskopik görünümü esas alınarak yapılan sınıflamadır: Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser) Tip IV (infiltratif) (38).

2.4.4. Ming Sınıflaması

Mide kanserinin büyüme şekline göre yapılan sınıflandırmadır (39):

1. Koheziv hücre grupları gibi büyüyen ekspansif tümör
2. Diffüz olarak infiltratif bir sınıra sahip infiltratif tümör

2.4.5. WHO Sınıflaması

Tümörün değişik büyüme ve histolojik özelliğine göre yapılmıştır: Adenokarsinom (intestinal, diffüz), papiller, tübüler, müsinoz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, indifferansiye karsinom (40).

2.4.6. Diferansiyasyon Sınıflandırması

Mide kanserinin histolojik diferansiyasyonuna göre yapılan sınıflandırmadır: İyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye, andiferansiye (33).

2.4.7. Goseki Sınıflaması

Tübüler diferansiyasyon ve sitoplazmada mukus değerlendirmesine göre dört gruba ayrılır. Tip 1 de tübüler diferansiyasyon iyi, sitoplazmada mukus az, tip 2 de tübüler diferansiyasyon iyi, sitoplazmada mukus fazladır. Tip 3 de tübüler diferansiyasyon kötü, sitoplazmada mukus az, Tip 4 de tübüler diferansiyasyon kötü, sitoplazmada mukus fazladır (41).

2.5. Mide Kanserinin Yayılımı

Gastrik adenokarsinomlar, karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal yayılım ile progrese olur ve çevre organlara ve peritoneal kaviteye de yayılabilir. Midenin distal yerleşimli karsinomları vakaların çoğunda duodenumu invaze ederken, proksimal karsinomları özofagusu invaze eder. Serozal yayılım sıktır ve serozal yayılımın derecesi ekspansif tümörlerden çok infiltratif tümörlerde daha fazladır. Omentum, kolon, pankreas ve dalağa da lokal yayılım görülür. Midenin zengin mukozal ve submukozal lenfatik pleksusları sıklıkla invaze olur ve tümör perigastrik, paraaortik ve çölyak bölge lenf nodlarına yayılabilir. Distal 1/3 tümörlerde, hepatoduodenal nodların tutulumu yüksektir. Tümör hücreleri barsağın lenfatik pleksuslarına da yayılabilir. En sık uzak metastaz bölgeleri, karaciğer, akciğer, adrenal gland, beyin ve overlerdir. Gastrik karsinom kaynaklı bilateral ovarian neoplaziler ile karşılaşılabilir (Krukenberg tümörü). Uterus ve serviks de metastazlar olabilir. Anlaşılması güç nedenlerle gastrik karsinomlar sıklıkla bir okkült (gizli) neoplazmin ilk klinik manifestasyonu gibi supraklaviküler sentinel (Virchow nodülü) noda metastaz yapabilir. Tümör subkutan bir nodül formunda, periumblikal bölgeye metastaz yapabilir. Bu nodül daha önce metastatik karsinomun bir belirleyicisi gibi bu lezyonu not etmiş olan kişinin adı ile “Sister Mary Joseph nodülü” olarak isimlendirilmiştir. Diffuz tip mide karsinomu, intestinal tipten daha yaygın disseminasyon paterni gösterir. Periton, akciğer ve overlere yayılım daha sıktır. Karaciğer metastazları intestinal tipte daha yaygındır (23,35).

2.6. Patolojik Evreleme ve Prognoz

Evreleme de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veya Amerikan Kanser Komitesi Birliği'nin (AJCC) 1997'de belirlediği TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 3).

Primer tümörün evresi derinliğine, seroza tutulumu ve tutulum yaygınlığına ve tutulan lenf nodu sayısına göre belirlenir. Tümörün evresi ile prognoz arasında belirgin bir ilişki vardır. Erken gastrik karsinomlu hastaların prognozu genellikle çok iyidir ve 5 yıllık sağkalım oranı % 90-95'e ulaşmaktadır. Tümörün serozayı aşması ve lenf nodu tutulumu, sağ kalımı kısaltan en önemli kriterlerdir. Bunların yanında yaş, cinsiyet,

tümör boyutu, tümörün histolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi, tümörün makroskopik tipi, yerleşim yeri, uygulanan cerrahi yöntem prognoza etkili diğer faktörlerdir (43,44).

Tablo 3. WHO-2000 TNM Evrelemesi

<p><u>Primer Tümör (T):</u> Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir. TX: Değerlendirilemeyen primer tümör</p> <p>T0: Primer tümöre ait kanıt mevcut değil.</p> <p>Tis: In situ karsinom; Lamina propria invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör.</p> <p>T1: Tümör lamina propria veya submukozada sınırlıdır.</p> <p>T2: Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlıdır.</p> <p>T3: Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperiton) invazyon göstermeden serozayı penetre etmiştir.</p> <p>T4: Tümör komşu dokulara invazedir.</p> <p><u>Nodal tutulum:</u> Bölgesel lenf nodları; büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları ve çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer abdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.</p> <p>NX: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değildir.</p> <p>N1: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1 -6 arasındadır.</p> <p>N2: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır.</p> <p>N3: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 15 'den fazladır.</p> <p><u>Uzak metastaz:</u></p> <p>MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi.</p> <p>M0: Uzak metastaz mevcut değildir.</p> <p>M1: Uzak metastaz mevcuttur.</p>
--

Bu bilgilere göre mide kanseri TNM evrelemesi şöyle oluşturulmuştur:

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Evre IIIB	T3	N2	M0
Evre IV	T4	N1-N3	M0
	T1-T3	N3	M0
	T1-T4	N0-N3	M1

2.7. Mide Kanserinin Klinik Özellikleri

Mide kanseri, genellikle hastalığın geç dönemlerine kadar klinik bulgu vermez. Semptomlar; kilo kaybı, abdominal ağrı, iştahsızlık, kusma, daha az sıklıkla yutma güçlüğü, anemi semptomları ve kanamadır. Bu semptomlar nonspesifiktir ve bu nedenle mide karsinomlarının erken saptanması zordur.

Fizik muayenede, ilerlemiş tümöre sahip hastalarda, palpasyonda abdominal kitle, kaşeksi, barsak tıkanıklığı, asit, hepatomegali ve alt ekstremitte ödemi bulunabilir. Rektal incelemede, overlere (Krukenberg tümörü) veya pelvik boşluklara (cul-de-sac) yayılım saptanabilir. Supraklavikular lenf noduna (Virchow nodülü), sol aksiler lenf noduna (İrşah nodu) veya periumbikal lenf noduna (Sister Mary-Joseph nodülü), metastazlar saptanabilir.

Hematojen metastazlar en sık karaciğer ve akciğere olur.

Laboratuar testlerinde, anemi (%42), hipoproteinemi (%26), anormal karaciğer testleri (%26), dışkıda gizli kan (%40) görülebilir.

Mide karsinomunun yüksek insidansta olduğu bölgelerde, özellikle Japonya’da, endoskopi, sitoloji ve biyopsi gibi yöntemlerin kullanımı sonucu, erken mide kanserinin saptanma oranı artmıştır ve bu sayede bu bölgelerdeki sağkalım oranları da paralel olarak artmıştır (24,45).

2.8. Mide Kanserinin Tedavisi

Mide kanserinde küratif tedavi radikal cerrahidir. Ancak, tümör yatağında ve bölgesel lenf düğümlerinde lokal başarısızlık ve hematojen veya peritoneal yolla uzak metastaz hala yüksektir. Bu nedenle adjuvan tedaviler gündeme gelmiştir. Adjuvan tedavi seçeneği olarak tek başına kemoterapi veya radyoterapi, uzun dönem sağ kalımı değiştirmemiştir. 1980’den bu yana yayınlanan randomize çalışmaların meta-analizinde, küratif çıkarılan lokalize mide kanserlerinde cerrahi sonrası uygulanan 5-Florourasil (5-FU) içeren kemoterapi rejiminin sağ kalıma yararı olmadığı gösterilmiştir. ‘The British Stomach Cancer Group’ tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada, cerrahi sonrası tek başına radyoterapinin, lokal başarısızlığı % 27’den % 10.6’ya düşürmesine rağmen, sağ kalıma yararı gösterilememiştir. ABD’de, adjuvan ‘‘external-beam radyoterapi’’ ile kombine kemoterapi birlikte değerlendirilmiştir. Faz III intergroup çalışmasında, tamamen çıkartılmış evre I-evre IV, M0 mide veya gastroözefageal bileşke adenokarsinomu olan 556 hasta çalışmaya alınmış, bu hastalar tek başına cerrahi veya cerrahiye ek olarak postoperatif kemoterapi (5-FU ve lökovorin) ve eş zamanlı radyoterapi (45 Gy) almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 5 yıllık izlem sonunda, kombine tedavinin sağ kalım üzerine anlamlı yararı olduğu rapor edilmiştir. Ortalama sağ kalım, tek başına cerrahi yapılan kolda 27 ayken, adjuvan kemoradyoterapi alan grupta 36 ay saptanmıştır. 3 yıllık sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım oranları adjuvan kemoradyoterapi alan grupta % 50 ve % 48 iken tek başına cerrahi yapılanlarda % 41 ve %31’dir. Neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi hala klinik değerlendirme altındadır (46,47,48)

2.9. Genel Bilgiler YKL-40

YKL -40, 40 kDa ağırlığında ve heparin ve chitin bağlı bir glikoproteindir. Chitinase-3 (CHI3L1) benzeri protein olarak da adlandırılır. Protein zincirdeki ilk 3 kodu N-terminal amino asitlerdir, bunlar trozin, lizin ve lösindir (1). İnsan YKL-40 proteinin geni, CHI3L1 geni olarak adlandırılır ve kromozom 1q31-q32 yerinde lokalizedir (2) ve kristal yapıdadır (3).

YKL-40, glikozil hidrolaz enzim ailesinin çeşitli tiplerinden biridir (4), ancak YKL-40 'ın enzimatik özelliği yoktur (49,50,51).

YKL-40, in vitro çeşitli hücrelerden salgınır. Aktive makrofajlar ve diferansiyonun son evresindeki makrofajlar tarafından salgınır (4,52,53).

YKL-40, vasküler hücrelerin migrasyon faktörünü, adhezyonu gösterir ve vasküler düz kas hücrelerinin diferansiyonunu gösterir (54,55).

Fibroblastlarda ve sinovial hücrelerde YKL-40 mitojenik etki göstererek, mitojen-activated protein kinaz (MAPK) ve fosfoinosid-3 kinaz (PI3K) sinyal yolunu aktifler. Bu yolların sonucunda mitoz aktive olarak, konektif doku hücrelerinin büyümesini sağlar (56). YKL-40 P13K yoluyla, Nüklear faktör-kappa beta (Nf-kB), Tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 markırlarını stimüle ederek, hücre migrasyonunu, diferansiyonu, angiogenesisi ve apoptosisi başlatır (56,57)

Aynı zamanda YKL-40 'ın, klinik olarak önemli olan bazı kanser biomarkırlarını da, örneğin, CA-125, LDH, PSA, CEA ve HER2 gibi, stimüle ettiği klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (2,6,7)

İmmunohistokimyasal çalışmalarda, insan embriyosunun ve fetusun germ tabakalarında (ekto, endo ve mesoderm) YKL-40'ın hücrel ekspresiyonu gösterilmiştir (58). Ekspresiyon, dokuda morfogenetik değişiklikler altında ve dokuda hızlı proliferasyon ile karakterizedir (58). Benzer ilişki normal yetişkin insan dokusunda da yüksek hücrel aktiviteyi göstermektedir (59).

Yüksek YKL-40 düzeyleri bazı kanser tiplerinde gösterilmiştir. Örneğin, meme, kolon, karaciğer, serviks, baş-boyun ve deri (melanoma) (2,60,61). Ek olarak, tümör ilişkili makrofajların, mast hücrelerinin ve lökositlerin içinde de mevcuttur (59,61,62,63).

YKL-40' ın kanserdeki biyolojik fonksiyonu henüz bilinmiyor. Ancak, malign hücrelerin proliferasyonu ve differensiasyonunda, angiogenesisde, tümörün çevresinde fibroblastları stimüle etmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Makrofajların ve fetal kondrositler ile yapılan çalışmalarda YKL-40'ın differansiyal özelliği kanıtlanmıştır (64,65). Ancak YKL-40, fibroblastlardan salınmaz fakat fibroblastlar ve sinovial hücreler için büyüme faktörüdür (66,67).

1995 yılında, metastatik meme kanserli hastalarda YKL-40 düzeyleri yüksek bulunmuştur (68). Günümüzde yapılan çalışmalarda ileri solid kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyleri yüksek bulunmuş (69,70). Preoperatif serum YKL-40 düzeyleri, primer meme kanserli hastaların ve axillar lenf nodu olan hastaların lenf nodu negatif olan hastalara göre, ancak %19'unda artmış (71).

Kolorektal kanserli hastaların, artmış serum YKL-40 düzeyleri daha çok tümörün yeri ile ilişkilidir (72). Kolorektal kanserli hastalarda küratif operasyon sonrası YKL-40 düzeyleri azalmış (72).

Over kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyleri stajelere göre değişmektedir. Örneğin, stage I ve stage II over kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyleri %65 oranında; stage III ve stage IV over kanserli hastalarda ise bu düzeyler %74-91 arasında değişmektedir (73). Metastatik prostat kanserli hastaların % 43'ünde (74); metastatik renal hücreli kanser hastalarının % 83'ünde (75) ve metastatik malign melanoma hastalarının % 45'inde (76) serum YKL-40 düzeyleri artmıştır. Glioblastoma hastalarında serum YKL-40 düzeyleri tümörün grade'ne göre değişmektedir (77).

Kanser hücreleri YKL-40 molekülünü çeşitli tip kanser tiplerinde farklı düzeylerde salınım yapıyor. YKL-40 konsantrasyonu kolorektal kanserli hastalarda serum CEA markırı ile ilişkilidir (78,72); over kanserinde serum CA12-5 ve CA 15-3 ile (69,73); metastatik meme kanserli hastalarda serum HER2 markırı ile (79); metastatik prostat kanserli hastalarda serum prostat-spesifik antijen ile (74); küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda serum LDH düzeyleri ile (80) ilişkilidir.

3. MATERYAL VE METOD

Hastanemiz etik kurulunun 30.09.2010 tarih 05 karar nolu onayı alındı.

30.09.2010--2011 Ocak tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Endoskopi Ünitesine, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesine ve Dış Merkez Endoskopi Ünitelerinden Endoskopik biyopsi alınıp patolojik değerlendirme yapıldıktan sonra mide kanseri teşhisi konmuş ancak günlük aktivitesini sınırlayacak derecede kardiyovasküler sistem ve pulmoner sistem hastalığı olanlar, kullanılacak ajanlara alerjisi olduğu bilinen hastalar, morbid obez, gebe hastalar, karın duvarında enfeksiyon olan hastalar, portal hipertansiyon veya KC sirozlu hastalar, immün yetmezlikli hastalar, YKL- 40 düzeyleri bu olgularda yanlış pozitif sonuçlar verebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uygun 100 olgunun aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, cerrahi müdahale öncesi üst ekstremitelerden 10 cc'lik enjektörlerle 5 cc venöz kan alındı. Kuru cam tüplere alınan kanlar derhal 10.000 x rpm de 20 dakika santrifuj edildi. Serum aspire edilerek kapaklı ependorflara konuldu ve -80°'de Aeroset cihazında spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapmak ve rutin tetkikler için saklandı. Serumlar buz kalıpları eşliğinde özel taşıma çantalarında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Merkez Laboratuvarına gönderildi. Aynı zamanda, yaşları ve cinsiyetleri Çalışma gurubuyla uyumlu ve hiçbir hastalık hikayesi, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan, geçirilmiş operasyon hikayesi ve yandaş hastalığı olmayan 75 sağlıklı olgu ile kontrol gurubu oluşturuldu. Kontrol gurubu serumları da aynı işlemlerden geçirilerek hasta serumlarımızla birlikte ependorflara konularak buz kalıpları eşliğinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Merkez Laboratuvarına gönderildi.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalında tek bir araştırmacı tarafından, YKL-40 kitinin belirttiği şartlara göre hastaların ve sağlıklı bireylerin serum YKL-40 düzeyleri, enzim bağlı immunosorbent yöntemi ile ölçüm yapıldı (Quidel Corporation, San Diego, USA) (48). Bu yöntemin sensitifliği, 20 µl dir. İntra ölçüm değişim katsayısı, % 7.2; inter ölçüm değişim katsayısı, % 8.6 'dır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Normallik testleri olgu sayısı 50'nin üzerinde olanlar için Kolmogorov Smirnov testi, 50'nin altında olanlar için Shapiro Wilk testi ve histogramlar çizilerek yapıldı. Grupların yaş ve YKL değerleri bağımsız gruplarda Student t testi ile cinsiyet değişkeni ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Her bir grubun kendi içinde cinsiyetler arasında yaş ve YKL değerleri bağımsız gruplarda Student t testi ile kıyaslandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alındı. Sonuçlar, ortalama \pm Standard deviation (SD) olarak verildi.

5. BULGULAR

Çalışma gurubunda yaş dağılımı 55.7 ± 14.2 arasında, kadın erkek dağılımı 43 kadın ve 57 erkek; kontrol gurubunda yaş dağılımı 52.8 ± 10.9 arasında, kadın erkek dağılımı, 39 kadın ve 36 erkek. İki gurub arasında yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu..

Kontrol grubu ve çalışma grubu olgularının yaş, cinsiyet ve serum YKL-40 düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir.

Çalışma grubu olgularının serum YKL-40 düzeyleri kontrol grubu olgularına göre, anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.0001$).

Çalışma gurubundaki olguların ortalama /medyan YKL_ 40 değeri 140, alt ve üst sınır $80 \mu/l$ ve $300 \mu/l$ olarak bulundu bu düzeyler kontrol grubunda sırası ile medyan değeri $25 \mu/l$, alt ve üst sınır $9 \mu/l$ ve $36 \mu/l$ olarak bulundu istatistiksel analizde gurublar arasındaki farklılık anlamlı ($p < 0.0001$) olarak yorumlandı

Kontrol grubu olguları yaşlarına göre serum YKL-40 düzeyleri incelendiğinde, 50 yaş üstü bireylerde serum YKL-40 düzeyleri, 50 yaş altı bireylere göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Mide kanserli hastaların yaşlarına göre serum YKL-40 düzeyleri incelendiğinde, 50 yaş üstü hastalarda serum YKL-40 düzeyleri, 50 yaş altı hastalara göre, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 3).

Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların cinsiyetlerine göre serum YKL-40 düzeyleri incelendiğinde ise, Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların kadınlarda serum YKL-40 düzeyleri, erkeklere göre düşük bulundu (kadınlarda $p < 0.05$, erkeklerde $p < 0.01$) (Tablo4).

Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların yaşlarının dağılımı Grafik 1 ve Grafik 2’de; serum YKL-40 düzeylerinin dağılımı ise, Grafik 3 ve Grafik 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların yaş, cinsiyet ve serum YKL-40 düzeyleri (ortalama \pm SD).

Özellikler	Kontroller	Hastalar	p
Sayı (n)	75	100	
Yaş (y)	52.8 \pm 10.9	55.7 \pm 14.2	>0.05
Cinsiyet (E/K)	36/39	57/43	
Serum YKL-40 (μ /l)	25 \pm 9	140 \pm 78	< 0.0001

Tablo 5. Kontrol grubu yaşlarına göre serum YKL-40 düzeyleri (ortalama \pm SD).

Özellikler	Sağlıklı bireyler serum YKL-40 düzeyleri (μ/l)
<50 yıl	15 \pm 6
\geq 50 yıl	20 \pm 3
p	<0.05

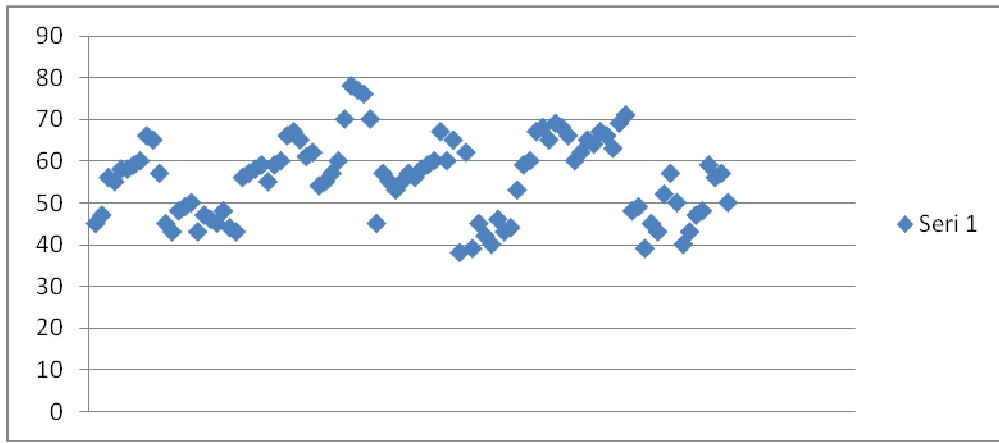
Tablo 6. Mide kanserli hastaların yaşlarına göre serum YKL-40 düzeyleri (ortalama \pm SD).

Özellikler	Mide kanserli hastaların serum YKL-40 düzeyleri (μ/l)
<50 yıl	87 \pm 35
\geq 50 yıl	132 \pm 29
p	<0.001

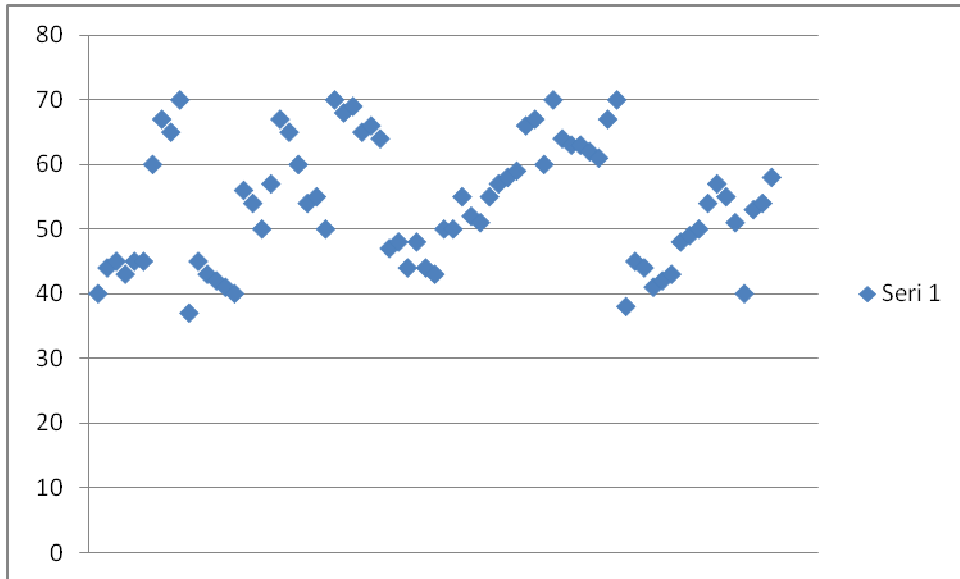
Tablo 7. Kontrol grubu ve mide kanserli hastaların cinsiyetlerine göre serum YKL-40 düzeyleri (ortalama \pm SD).

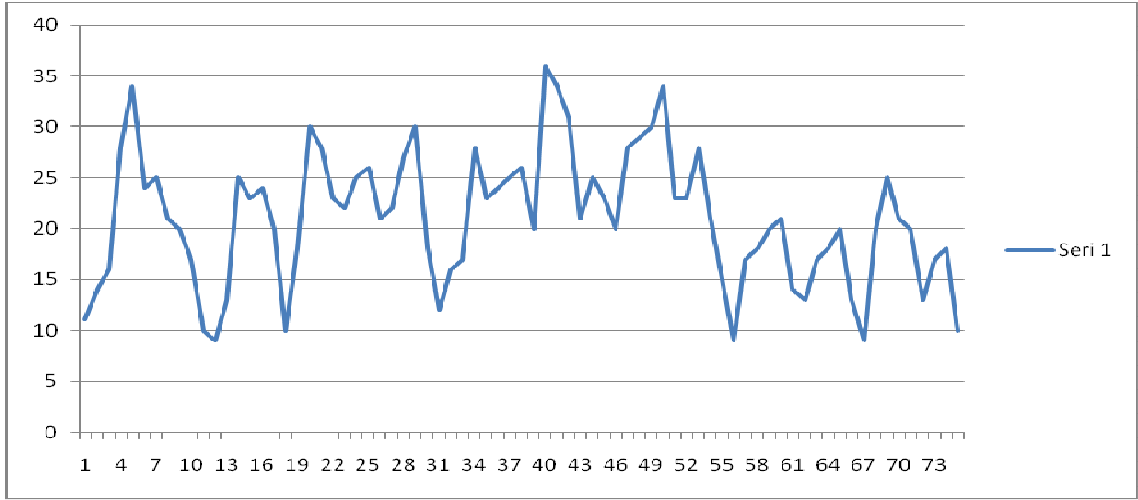
Özellikler	Kontroller	Mide kanserli hastalar
Kadın	17 \pm 5	99 \pm 31
Erkek	23 \pm 7	124 \pm 20
p	<0.05	<0.01

Grafik 1. Kontrollerin yaşlarının dağılımı.

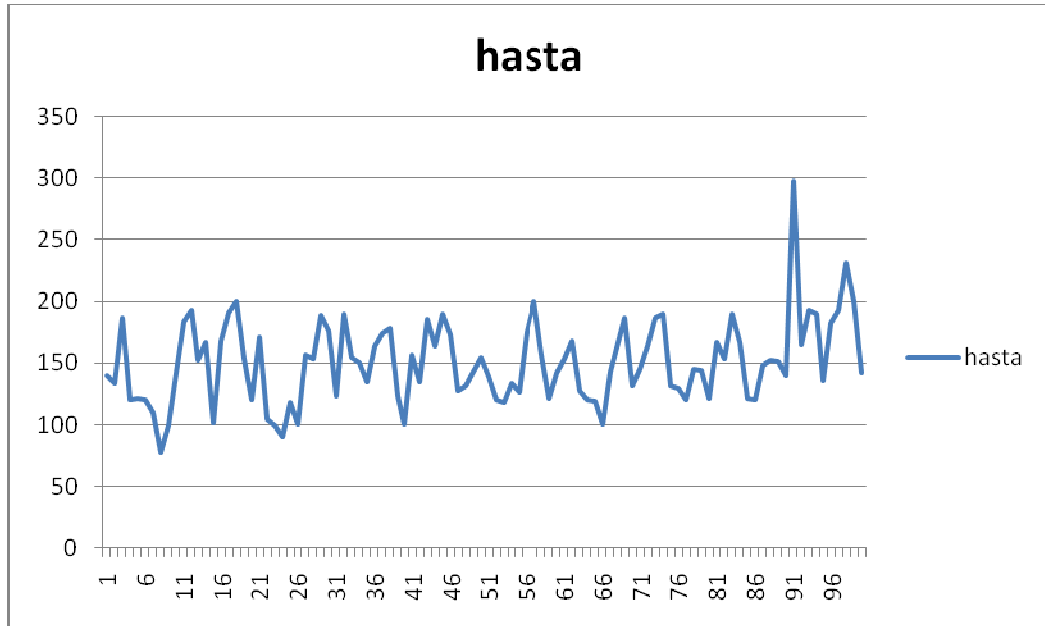


Grafik 2. Mide kanserli hastaların yaşlarının dağılımı.



Grafik 3. Kontrollerin serum YKL-40 düzeyleri.YKL-40 μ /l

Kontrol sayısı

Grafik 4. Mide kanserli hastaların serum YKL-40 düzeylerinin hastalara göre dağılımı.YKL-40 μ /l

Hasta sayısı

6. TARTIŞMA

YKL-40 ilk olarak bir insan osteosarkom hücre dizisinde ekstraselüler bir matriks glikoproteini olarak saptandı. İsmi, 40 kDa'lık moleküler ağırlığına ve 3 NH₂-terminal amino asitleri tirozin, lizin ve lösine dayanır ve aynı zamanda insan kartilaj glikoproteini 39 olarak da bilinir (81). YKL-40, meme epitelyal hücreleri, skuamoz hücreler ve CD161 monosit/makrofajlarca sekrete edilir (77,82). YKL-40 ekspresyonu, artritik kondrositler, hepatit ve alkole bağlı son dönem karaciğer sirozundan kaynaklanan fibrozisli alanlarda bulunur (82,83). YKL-40'ın messenger RNA seviyesinde aşırı ekspresyonu, glioblastoma multiforme (84,85), papiller tiroid karsinomu (86) ve ekstraselüler miksoid kondrosarkomu (87) da içeren bazı solid tümörlerde sıklıkla saptanır. YKL-40'ın yüksek serum seviyeleri, meme ve prostat kanserinde tümör metastazıyla ilişkili olmuştur (68,79). Kanser dokularında YKL-40 proteininin aşırı ekspresyonu meme kanseri ve glioblastomlarda immunohistokimya ile bildirilmiştir (60,88). Meme kanserinde, YKL-40'ın aşırı ekspresyonu, anlamlı şekilde, daha büyük tümör boyutu, daha kötü differensiyasyonu ve daha büyük östrojen ve/veya progesteron reseptör negatifliği olasılığı ile koreledir (60). YKL-40'ın tümörögenез ve metastazdaki tam fonksiyonu açık olmasa da, daha önce yapılan çalışmalara dayanılarak, YKL-40'ın hücre proliferasyonunda anjiyogenezi taklit eden ve kanser hücrelerini apoptozizden korumada bir rolü olduğu görülmektedir (56). YKL-40, sinerjistik bir biçimde, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ile fibroblastların büyümesini stimüle edebilir (56) . Günümüzde yapılan çalışmalarda, YKL-40'ın fibroblastlar, sinoviyal hücreler ve kondrositler için bir büyüme faktörü olarak görev yaptığı bilinmektedir (56,66). YKL-40 vasküler endotelial hücreler için kimyasal bir cezbedici olarak rol aldığı, hücre migrasyonunu ve tubulogenezi stimüle ettiği vurgulanmıştır (55). Son olarak, Liu ve arkadaşları saflaştırılmış CD133⁺ glioblastoma kök hücrelerinin intrakraniyal enjeksiyonunun, hiper vaskülarite gösteren yüksek YKL-40 eksprese eden tümörlerin gelişimini indükleyebileceğini gözlemlemiştir (89). Ayrıca, YKL-40 insan glioblastoma hücre dizisinde genotoksik ve mikro-çevresel stresle (ör, hipoksi, iyonizan radyasyon) artar ve im-mortalize insan astrositlerine sunulduğunda invazyon kapasitesini artırır (90,91). p53 inhibisyonu, YKL-40 ekspresyonunu artırır (91). Aynı zamanda, YKL-40 glioma hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü

messenger RNA müdahalesinden sonra da, güçlü şekilde eksprese olur (92). Klinik analiz göstermektedir ki, YKL-40'ın aşırı ekspresyonu, glioblastomalarda (88) radyoterapi rezistansı ve kötü yaşam beklentisi oranı ve overyan kanserde kemorezistansla ilişkilidir (93). Bu veriler belirtiyor ki, YKL-40, ters mikro-çevrede tümör hücrelerini stimuluslardan korumak ve malign süreci teşvik etmek için hücrel yaşamsal bir faktör olarak rol oynayabilir.

YKL-40 endotel hücrelerinin ve çevre dokulardaki hücrelerin büyüme faktörüdür. Artmış serum YKL-40 düzeyleri pek çok kanser tipi için prognosis ile ilişkilidir (81).

YKL-40 malign dokularda tamamen aktive makrofajlar ile ilişkilidir. Malign hücreler ve tümör hücreleri tarafından üretilir (49,50,66). Pek çok kanser tipinde serum YKL-40 konsantrasyonu artmış olarak bulunmuştur (69,77).

Bir çalışmada serum YKL-40 düzeylerinin tümör hücrelerinden salınımın nedeni olarak 3 olasılık öne sürülmektedir:

1-Hücre içindeki savunma mekanizmasının sinyalinin az salınım ve/veya yetersiz salınım.

2-Makrofajlar veya nötrofillerin yetersizliği ve kanser dokularında YKL-40 konsantrasyonunun hücre içindeki sirkülasyonu.

3-YKL-40 'ın tümör dokusuna karşı olarak bazı uzak organlardan salınımı.

YKL-40'ın onkojenik fonksiyonu, Akt yolunun aktivasyonundaki etkisiyle ilişkili olabilir (94). Jiong Bi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mide kanserinde Akt yolundaki hangi üyenin YKL-40 tarafından aktive edildiğini bulmak için, YKL-40 aşırı ekspresyonuyla pAkt, pmTOR ve PTENin ekspresyon durumuyla korelasyonu test etmişlerdir (95). Sonuçları göstermiştir ki, mide kanserindeki Akt aktivasyonunun YKL-40 'ın aşırı ekspresyonuyla ilişkili olduğu, bu da YKL-40'ın onkojenik fonksiyonunun Akt yolu aktivasyonu ile olabileceğini belirtmişlerdir (95). PI3K/Akt yolu, mitogenezin kontrolüyle ilişkilidir ve hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağ kalımı düzenler (95). PI3K/Akt yollarının aberran aktivasyonu bazı kanserlerde bildirilmiştir (95). Aktive Akt kinaz, hücrelerin tümörün çevresinden sirkülasyonun içine ve sonra dışına kaçışı, proliferasyonun aktivasyonu, apoptozisin blokajı ve anjiyogenezin aktivasyonunu içeren metastatik yolun birçok olayı için gereklidir (96).

Bu çalışmada, YKL-40'ın ekspresyon durumu ve klinik anlamlılığı, mide kanserinde, 172 primer mide kanseri ve 70 nonneoplastik mukoza spesmenini içeren bir mide kanseri doku mikrodizisi kullanılarak araştırılmış (95). İmmunohistokimyasal çalışma sonuçları göstermiştir ki, YKL-40'ın aşırı ekspresyonu mide kanserlerinin % 28.4'ünde saptanmış, fakat normal mide mukozasında saptanmamıştır (95). Bu da, YKL-40'ın mide kanserlerinin dörtte birinden fazlasının gelişimi ve progresyonunda önemli bir rol oynadığını belirtir (95). YKL-40 'ın aşırı ekspresyonunun mide kanserinde tümör invazyonu, metastaz, ileri TNM evresi ve kötü yaşam beklentisiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (95). Aynı zamanda bu çalışmada, YKL-40'ın aşırı ekspresyonunun bağımsız bir prognostik öngörücü marker olarak kullanılabileceği bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda da ulaştığımız sonuçlar bununla uyumludur.

Çok sayıda retrospektif çalışma, yükselmiş bir serum YKL-40 seviyesinin birtakım tümörlerde kötü prognozun bağımsız bir biyomarkeri olduğunu göstermiştir (68,77,80,97). Son yıllarda yapılan bir çalışmada mide kanserli dokularda YKL-40'ın aşırı ekspresyonunun kötü yaşam beklentisi için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmiştir (95). Bizim çalışmamızda prognoz tayini yapılmamış sadece sağlıklı bireylerle mide ca'lı olguların serum ykl-40 düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Yaptığımız bu çalışmada görülmüştür ki, Jiong Bi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak, mide kanserli hastalarda serum YKL-40 düzeyleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Günümüze kadar, TNM evreleme sistemi, mide kanseri için yararlı prognostik indikatörlerden biri olmuştur ve dekatlar boyunca adjuvan tedavide klinik kararlara yol göstermiştir. Bununla beraber, şu andaki evreleme metodu suboptimal kalmaktadır (98).

Bizim araştırmamız ve diğer araştırmalar, tümör davranışı ve klinik sonuçla ilişkili moleküler biomarker'ların yeni terapötik yaklaşımlar için yeni yönler sağlayabileceğini belirtiyor. YKL-40'ın aşırı ekspresyonunun mide kanserinde sıklıkla saptandığını ve tümör hücrelerinin agresif davranışıyla anlamlı derecede ilişkili olduğunu ve mide kanserli hastaların tedavisinde bağımsız bir moleküler biomarker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Mide kanserinin metastazının daha efektif yönetimine yol açabilecek olan mide kanserinin gelişimiyle ilgili YKL-40'ın moleküler mekanizmasını açığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hauschka PV, Mann KG, Price P, Termine JD. Report of the Ad Hoc Committee on Nomenclature and standards for Bone Proteins and growth factors. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 485-486.
2. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 194-202.
3. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, Bos E, Dijkstra BW. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J Biol Chem* 2003; 278: 37753-37760.
4. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172-209.
5. Ling H, Recklies AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and TNF-alpha. *Biochem J* 2004; 380: 651-659.
6. Coskun U, Yamac D, Gulbahar O, Sancak B, Karaman N, Ozkan S. Locally advanced breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: are the changes in serum levels of YKL-40, MMP-2 and MMP-3 correlated with tumor response? *Neoplasma* 2007; 54: 348-352.
7. Mitsuhashi A, Matsui H, Usui H, Nagai Y, Tate S, Unno Y, Hirashiki K, Seki K, Shozu M. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2008; in pres. Aug 22.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
9. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 829-855.
10. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi I.Cilt, Güneş Kitabevi, Ankara 2001,ss 241-245.*
11. Kuran O *Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983 ss: 388-396.*
12. Dere F *Anatomi Atlası ve Ders kitabı II Cilt Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 1999, ss: 881-894.*

- 13.** Odar N. *Anatomi Ders Kitabı*, İstanbul 1978, ss 280-285.
- 14.** Moore KL, Agur AMR. *Essential Clinical Anatomy*. WWA Waverly Company, London 1995: 98-101.
- 15.** Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH *Gray's Anatomy (34ed)* Churchill Livingstone, London 1989: 1347-1375.
- 16.** Ross MH, Romrell LJ., *Histology A Text and Atlas (2 th ed)* WWA Waverly Company, London 1998, pp424-430.
- 17.** Moore KL *Clinically Oriented Anatomy (3 th ed)* WWA Waverly Company, Baltimore /London 1992: 161-171.
- 18.** Sancak B, Cumhuri M, *Fonksiyonel Anatomi*, Ankara 1999, ss 225-230.
- 19.** John E Skandalakis *Surgical Anatomy*, Paschalidis Medical Publications, Ltd. Volume one, pp 689-789, 2005.
- 20.** Engel SL, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1404-1413.
- 21.** Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 797-876.
- 22.** Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
- 23.** Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (eds). *The Neoplastic Stomach*. In: *Gastrointestinal pathology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 237-274.
- 24.** Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
- 25.** Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process First American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740
- 26.** Palestro G, Pellicano R, Fronda GR, et al. Prevalance of *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia in subjects who had undergone surgery for gastric adenocarcinoma in Northwest Italy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7131-7135.
- 27.** Rosai J. *Gastrointestinal tract*. In: Rosai J, Ackerman LV (eds). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 9th. edition. China: Mosby, 2004: 615-872.

- 28.** Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR (eds). The stomach. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, 4th. edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 1321-1372.
- 29.** Tersmette AC, Offerhaus GJA, Tersmette KWF, et al. Meta-analysis of the risk of stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50: 6486-6489.
- 30.** Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2022-2026.
- 31.** Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. *Cancer* 1983; 52: 1062-1068.
- 32.** Mac Donald WC, Owen DA. Gastric carcinoma after surgical treatment of peptic ulcer: an analysis of morphologic features and a comparison with cancer in the nonoperated stomach. *Cancer* 2001; 91: 1732-1738.
- 33.** David N. Lewin and Klaus J. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds). *Modern Surgical Pathology*. 1st. edition. Philadelphia: Saunders; 2003: 672-680.
- 34.** Robert A, Halvorsen J, Judy Y, Vincent D, McCormick VD. Diagnosis and Staging of gastric Cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 325-335.
- 35.** Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia. In: Frederick J Schoen (eds). *Robbin's Pathology* 5th edition. WB Saunders; 1992: 293-296.
- 36.** Sclemper RJ, Dtebashi M, et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. *Lancet* 1997; 349: 1725-1729.
- 37.** Lauren T. The two histologic 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: 31-49.
- 38.** Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, Stemmermann GN. Pathologic and Phenotypic Features of Gastric Cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 292-306.
- 39.** Ming SC. Gastric carcinoma. A pathological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-2482.
- 40.** Fenoglio-Preiser CM, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARCPress, 2000: 37-52.

41. Martin IG, Dixon MF, Sue-Ling H, Axon ATR, Johnston D. Goseki histological grading of gastric cancer is an predictor of outcome. *Gut* 1994; 35: 758-63.
42. Fleming ID (ed). Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th. edition. New York: Springer. 2002; 111-119.
43. Wanobo 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* 1992; 218: 583-592.
44. İtoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R, Nakayama F. Complete ten year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg* 1989; 158: 14-16.
45. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
46. İçli F, Akbulut H. *Onkolojiye Giriş. içinde: tliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). tç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2007-2015.
47. Mu XL, Li LY, Zhang XT, et al. Gefitinib-sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4289-4294.
48. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
49. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage 9P-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993; 268: 25803-25810.
50. Renkema GH, Boot RG, Au FL, Donker-Koopman WE, Strijland A, Muijsers Ad, et al. Chitotriosidase, a chitinase, and the 39 kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted, by human macrophages. *Eur J Biochem* 1998; 251: 504-509.
51. Boot RG, Renkema GH, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JM. Cloning of cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995; 270. 26252-26256.
52. Krause SW, Rehli M, Kreutz M, Schwarzfischer L, Paulauskis JD, Andreesen R. Differential screening identifies genetic markers of monocyte to macrophage maturation. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 540-545.
53. Kirkpatrick RB, Matico RE, McNulty DE, Streckler JE, Rosenberg M. An abundantly secreted glycoprotein from *Drosophila melanogaster* is related to mammalian secretory proteins produced in rheumatoid tissues and by activated macrophages. *Gene* 1995; 153: 147-154.

- 54.** Shackelton LM, Mann DM, Millis AJ. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodeling. *J Biol Chem* 1995, 270: 13076-13083.
- 55.** Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJ. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Exp Cell Res* 1999, 250: 168-173.
- 56.** Recklies AD, White C, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem J* 2002; 365: 119-126.
- 57.** Ling H, Recklies AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and TNF-alpha. *Biochem J* 2004; 380: 651-659.
- 58.** Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Møllgaard K. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues-an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007; 38: 33-43.
- 59.** Ringsholt M, Hogdall EVS, Johansen JS, Price PA, Christensen LH. YKL-40 protein expression in normal adult human tissue-an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007; 38: 33-43.
- 60.** Kim SH, Das K, Noreen S, Coffman F, Hameed M. Prognostic implication of immunohistochemically detected YKL-40 expression in breast cancer. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 17.
- 61.** Roslind A, Johansen JS, Christensen IJ, Kiss K, Balslev E, Nielsen DL, Bentzen J, Price PA, Andersen E. High serum levels of YKL-40 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck are associated with short survival. *Int J Cancer* 2008; 122: 857-863.
- 62.** Roslind A, Knoop AS, Jensen MB, Johansen JS, Nielsen DL, Price PA, Balslev E. YKL-40 protein expression is not a prognostic marker in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 275-285.
- 63.** Volck B, Price PA, Johansen JS, Serensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, Calafat J, Borregaard N. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Natl Am Physicians* 1998; 110: 351-360.
- 64.** Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langman S, Schwarzfischer L, Andreesen R, Karuse SW. Transcriptional regulation of CHI3L1 a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278: 44058-44067.

- 65.** Stokes DG, Liu G, Coimbra IB, Piera-Velazquez S, Crowl RM, Jimenez SA. Assessment of the gene expression profile of differentiated and dedifferentiated human fetal chondrocytes by microarray analysis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 404-419.
- 66.** De Ceuninck F, Gauffillier S, Bonnaud A, sabatini M, Lesur C, Pastoureau P. YKL-40 induces proliferative events in cultured chondrocytes and synovocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 926-931.
- 67.** Ling H, Recklis AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha. *Biochem J* 2004; 380>: 651-659.
- 68.** Johansen JS, Cintin C, Jorgensen M, kamby C, Price PA. Serum YKL-40: a new potential marker of prognosis and location of metastases of patients with recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1437-1442.
- 69.** Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT, et al. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3330-3339.
- 70.** Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similitudes between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650-1659.
- 71.** Johansen JS, Christensen IJ, Riisbro R, et al. High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 15-21.
- 72.** Cintin C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, et al. High serum YKL-40 level after surgery for colorectal carcinoma is related to short survival. *Cancer* 2002; 95: 267-274.
- 73.** Dhen H, Hogdall EVS, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40, as a prognostic tumor marker in recurrent ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 287-293.
- 74.** Brasso K, Christensen IJ, johansen JS, et al. Prognostic value of PINP, bone alkaline phosphatase, CTX-1 and YKL-40 in patients with metastatic prostate carcinoma. Prostate. In press.
- 75.** Geertsens P, Johansen JS, von der Maase H, Jensen BV, Price PA. High pretreatment serum level of YKL-40 is related to short survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with high-dose continuous intravenous infusion of IL-2. Meeting Proceedings of American Society for Clinical Oncology ASCO 2003; 22: abstract 1603.
- 76.** Schmidt H, johansen JS, Gehl J, Geertsens P, Fode K, von der Maase H. Elevated serum level of YKL-40 in an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer*. In pres.

- 77.** Tanwar MK, Gilbert MR, Holland EC. Gene expression microarray analysis reveals YKL-40 to be a potential serum marker for malignant character in human glioma. *Cancer Res* 2002; 62: 4364-4368.
- 78.** Cintin C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Sorensen S, Nielsen HJ. Serum YKL-40 and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1494-1499.
- 79.** Jensen BV, Johansen JS, Price PA. High levels of serum HER2/neu and YKL-40 independently reflect aggressiveness of metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 501-512.
- 80.** Johansen JS, Drivsholm L, Price PA, Christensen IJ. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer* 2004; 46: 333-340.
- 81.** Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 501-511.
- 82.** Baeten D, Boots AM, Steenbakkers PG. Human cartilage gp-391, CD161 monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 233-243.
- 83.** Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 203-214.
- 84.** Johansen JS, Christoffersen P, Moller S. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000; 32: 911-920.
- 85.** Lau SH, Sham JS, Xie D. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 1242-1250.
- 86.** Huang Y, Prasad M, Lemon WJ. Gene expression papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 15044-15049.
- 87.** Sjogren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C. Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma: cytogenetic, molecular genetic, and DNA microarray analyses. *Am J Pathol* 2003; 162: 781-792.
- 88.** Pelloski JE, Mahajan A, Maor M. YKL-40 expression is associated with poorer response to radiation and shorter overall survival in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3326-3334.
- 89.** Liu Q, Nguyen DH, Dong Q. Molecular properties of CD133 glioblastoma stem cells derived from treatment-refractory recurrent brain tumors. *J Neurooncol* 2009, doi: 10.1007/s11060-009-9919-z. Electronic publication ahead of print.

- 90.** Nigro JM, Misra A, Zhang L. Integrated array-comparative genomic hybridization and expression array profiles identify clinically relevant molecular subtypes of glioblastoma. *Cancer Res* 2005; 65: 1678-1686.
- 91.** Junker N, Johansen JS, Hansen LT, Lund EL. Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci* 2005; 96: 183-190.
- 92.** Saidi A, Javerzat S, Bellahcene A. Experimental antiangiogenesis causes upregulation of genes associated with poor survival in glioblastoma. *Int J Cancer* 2008; 122: 2187-2198.
- 93.** Gronlund B, Hogdall EV, Christensen IJ. Pre-treatment prediction of chemoresistance in second-line chemotherapy of ovarian carcinoma: value of serological tumor marker determination. *Int J Biol Markers* 2006; 21: 141-148.
- 94.** Pelloski JE, Lin E, Zhang L, Yung WK. Prognostic associations of activated protein-kinase and Akt pathway in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3935-3941.
- 95.** Bi J, Lau SH, Lv ZL, Xie D, et al. Overexpression of YKL-40 is an independent prognostic marker in gastric cancer. *Hum Pathol* 2009; 40(12): 1790-1797.
- 96.** Qiao M, Sheng S, Pardae AB. Metastasis and Akt activation. *Cell Cycle* 2008; 7: 2991-2996.
- 97.** Johansen JS, Christensen IJ, Riisbro R, et al. High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 15-21.
- 98.** Rouskos DH, Murray S, Briasoulis E. Molecular genetic tools shape a roadmap towards a more accurate prognostic prediction and personalized management. *Of cancer. Cancer Bio Ther* 1997; 6: 308-312.