T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLERİNDE METASTAZ SUPRESÖR GENİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail BİRİ

KAYSERİ – 2011

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLERİNDE METASTAZ SUPRESÖR GENİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail BİRİ

Danışman
Doç. Dr. Can KÜÇÜK

KAYSERİ – 2011

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde bana hep destek olan, mesleğine olan saygısını ve kişiliğini daima örnek alacağım, yanında yetiştiğim için daima gurur duyacağım; Sayın Doç. Dr. Can Küçük'e en içten dileklerimle teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, benden ilgisini esirgemeyen, bilgisinden faydalandığım becerisini örnek aldığım ve sadece hastanede değil, özel hayatımda da bana manevi babalık yapan Prof. Dr. Erdoğan Sözüer'e, her koşulda etik kuralları önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen, hakkını ödeyemeyeceğim saygı değer hocalarım Prof. Dr. Yücel Arıtaş, Prof. Dr. Zeki Yılmaz, Prof. Dr. Engin Ok, Yrd. Doç. Dr. Tarık Artış, Doç. Dr. Alper Akcan Doç. Dr. Hızır Akyıldız ve Öğr. Gör. Dr. Muhammed Akyüz'e şükranlarımı sunuyorum.

Patolojik çalışmalarda yardımını esirgemeyen, sabırlı ve sakin çalışmasından etkilendiğim Doç. Dr. Kemal Deniz'e ve patoloji laboratuvuar çalışanlarına, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline teşekkür ederim. Tez çalışması sırasında yardımlarını esirgemeyen Stj. Dr. Mustafa Üye ve Stj. Dr. Abdulvahid Balcı'ya teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TARİHÇE 3
2.2. MİDENİN HİSTOLOJİSİ 4
2.3. ANATOMİ 6
2.4. MİDE KANSERİNDE İNSİDANS 13
2.5. MİDE KANSERİNDE ETİYOLOJİ 14
2.6. MİDE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİ 16
2.7. MİDE KANSERİNDE EVRELEME 19
2.8. MİDE KANSERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER 21
2.9. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ 23
2.10. METASTAZ KAVRAMI VE ÖNEMİ 27
2.11. NM23 METASTAZ SUPRESÖR GEN 27
3. MATERYAL ve METOD 32
3.1. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM 33
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇLAR 56
7. KAYNAKLAR 58

KISALTMALAR

5-FU	: 5-fluorourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenindinükleotit difosfat
ATP	: Adenindinükleotit Trifosfat
CA15-3	: Karsino Antijen 15-3
CA19-9	: Karsino Antijen 19-9
CA 72-4	: Karsino Antijen 72-4
CA125	: Karsino Antijen 125
CEA	: Karsino Embriyonik Antijen
CY1	: Sitoloji pozitif
DAB	: Diaminobenzadin Tetrahidroklorid
DK	: Diffüz Kuvvetli
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DZ	: Diffüz Zayıf
E	: Erkek
FAM	: 5-fluorourasil + Adriyamicin + Mitomisin
FK	: Fokal Kuvvetli
FZ	: Fokal Zayıf
GDP	: Guanindinükleotit difosfat
General IHC Protocols	: Genel immüno histokimyasal protokol
GTP	: Guanindinükleotit Trifosfat
IgG2a	: İmmunglobilin 2a
K	: Kadın
LN	: Lenf Nodu

NDP	: Nükleozid Difosfat Kinaz
Nm23	: Metastaz Baskılayıcı Gen
Nm23–H1	: Metastas supresör genin grup 1 izoformu
p	: Standart sapma
PBS	: Fosfat Buffer Solüsyonu
RT-PCR	: Revers transkriptaz ve polimeraz zincir reaksiyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
X2	: Ki kare

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Mide cerrahisinin tarihçesi (1). 3

Tablo 2. Hastalara ve Tümöre Ait Genel Özelliklerin Dağılımı 36

Tablo 3. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Lenf nodu metastazı ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 38

Tablo 4. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Damar invazyonu ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 39

Tablo 5. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Perinöral invazyon ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 40

Tablo 6. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Diferansiyasyon Derecesi ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 41

Tablo 7. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Uzak metastaz ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 41

Tablo 8. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Evre ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 42

Tablo 9. WHO bölgesi veya gelişmişlik düzeyine göre, her iki cinsiyet için tahmini (2008 itibariyle) ve öngörülen tüm kanser vaka ve ölüm sayısı (milyon cinsinden)..... 44

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Mide duvarının içten dışa doğru tabakaları 4

Şekil 2. Midenin şematik görünümü 6

Şekil 3. Midenin arterleri 7

Şekil 4. Midenin venleri 9

Şekil 5. Midenin bölgesel lenfatik akımını gösteren şematik çizim 10

Şekil 6. Midenin lenfatik sistemi 10

Grafik 1. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Lenf nodu metastazı ile Nm23ekspresyonunun değerlendirilmesi 38

Grafik 2. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde lenf nodu metastazı ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi 39

MİDE KANSERLERİNDE METASTAZ

SUPRESÖR GENİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

ÖZET

Mide kanseri kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Prognostik kriterlerin kullanılması hastanın tedavi seçeneklerini değiştirebilir. Çalışmamızda yeni bir prognostik belirteç olarak Nm23 (metastaz supresör gen)'ün, mide kanserlerinde prognoz üzerindeki etkisini vurgulamaya çalıştık.

Hastalar ve Metod: 2009 yılında Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında mide kanseri tanısıyla mide rezeksiyonu yapılan 90 hastanın bilgileri oluşturulan forma kaydedildi. Bu hastaların parafin kesitlerinden immünohistokimyasal yöntemle Nm23 ekspresyonu tayin edildi. Hastalarda cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör evresi (TNM sınıflaması), diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, uzak metastazdan oluşan prognostik parametreler kullanılarak, Nm23 ekspresyonu karşılaştırıldı.

Bulgular: Nm23 ekspresyonunda azalma mide kanserlerinde kötü prognoz ve lenf nodu metastazının yüksek insidansı ile alakalıdır. Nm23 ekspresyonu ile mide kanserinin metastatik potansiyeli arasında zıt bir ilişki vardır. Nm23 ekspresyonu ile lenf nodu metastazında zıt bir ilişki olup Nm23 antimetastatik özelliktedir. Damar invazyonu ve diferansiyasyon derecesi tek değişkenli analizde, Nm23 yine antimetastatikdir. Fakat, perinöral invazyon ve uzak metastaz ile incelendiğinde, antimetastatik özelliği olduğunu kanıtlayamamıştır. Ayrıca 60 yaşın üstünde, evre 4, proksimal yerleşimli tümörler ile high grade müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörlerde Nm23 antimetastatik özellik gösterir ($p<0.05$).

Sonuç: Mide kanserlerinde Nm23 ekspresyonu, lenf nodu metastazında, evre 4 tümörlerde, high grade müsinöz ve diffüz tümörlerde, rutin patolojik incelemelerde bir belirteç olarak kullanılmalıdır. Klinikte rutin çalışmalara dahil edilmesiyle tedavi seçeneklerini etkileyecektir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Nm23, immünohistokimya, prognoz

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF METASTATIC SUPPRESSOR GENE (NM23) IN GASTRIC CANCER

ABSTRACT

Abstract: Gastric cancer is one of the leading causes of cancer related deaths. The use of prognostic criteria may change the treatment preferences of the patient. In this study, we tried to emphasize the effect of Nm23, a new prognostic marker, on the prognosis in gastric cancers.

Patients and methods: All the data of the 90 patients who, in the year 2009, with the diagnosis of gastric cancer, had gastric resections at General Surgery Department of the University of Erciyes have been recorded in a specially designed form. The paraffin sections of these patients, Nm23 expressions were determined by means of immünohistochemical method. Nm23 expression has been compared and contrasted by using the sex, the age, the location of the tumor, the size of the tumor, the stage of the tumor (TNM classification), the degree of differentiation, vascular invasion, perineural invasion, metastasis of lymph nodes, and prognostic parameters resulting from distant metastasis.

Results: The decline in the Nm23 expression is associated with the fact that, in gastric cancers, the incidence of poor prognosis and the metastasis of lymph nodes is high. There is an opposite relation between the expression of Nm23 and the metastatic potential of the gastric cancer. There is an adverse relation between the expression of Nm23 and the metastasis of lymph node and this relation is of anti-metastatic peculiarity. The invasion of the vessel and the degree of the differentiation, in a one-variable analysis, Nm23 is again anti-metastatic. However, when studied with perineural invasion and distant metastasis, it couldn't prove that it has anti-metastatic peculiarities. Moreover, Nm23 proves an anti-metastatic peculiarity over the age of 60, stage 4 proximal location tumors and high grade mucinous and signet ring cell tumors.

Conclusion: In gastric cancer, Nm23 expression will be used as a marker in lymph node metastasis, stage 4 tumors, high grade mucinous and diffuse tumors, routine pathologic investigations. When included in the daily routines, it will also influence the treatment preferences.

Key words: Gastric cancer, Nm23, immünohistochemistry, prognose

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri, insanlardaki en agresif tümörlerden biridir. Türkiye'de tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir. Mide kanserinde prognoz ile ilgili yapılmış çalışmalarda bazı faktörlerin (lenf nodu metastazı, lokal, perinöral ve damar invazyonu, tümör evresi ve büyüklüğü, uzak metastaz, diferansiyasyon derecesi) prognoza etkisi hemen her zaman gözlenmekle birlikte bazı faktörler, değişik araştırmalarda farklı sonuçlar vermiştir (11).

Metastaz supresör gen (Nm23) ile ilgili çeşitli çalışmalarda, mide kanserlerinde prognostik faktörlerle (lenf nodu metastazı, lokal, perinöral ve damar invazyonu, tümör evresi ve büyüklüğü, uzak metastaz, diferansiyasyon derecesi) birlikte yapılan değerlerlendirmeler üzerinden Nm23'ün antimetastatik olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen, bazı çalışmalar aksi yönde bulgular ortaya koyduğu için henüz kesin bir neticeye ulaşılamamıştır. Bu sebeple patoloji kliniklerinde rutin pratik çalışmalara girmemiştir (11).

Bu nedenlerle biz Nm23'ün biyolojik fonksiyonları üzerinde yapılan temel moleküler çalışmalar kadar, Nm23 ekspresyonu ile prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi incelemek için prospektif klinik bir çalışmayla, tümör özelliklerini ve evrelerini içeren 90 mide kanserli hastayı temsil eden bir seride güncel bir klinik çalışma yapma ihtiyacı olduğunu fark ettik. Bizim çalışmamızın amaçlarından biri mide kanseri ve Nm23 ekpresyonun prognostik önemi üzerinde yapılan çok az sayıdaki çalışmalardan oluşan çelişkiyi azaltmak ve bundan sonra yapılacak çalışmalara rehberlik etmektir. Ayrıca bir hastanın prognostik durumunun belirlenmesi, 1.endoskopik biyopsi ile ameliyattan önce Nm23 boyaması yapılarak hangi ameliyatın yapılacağı kararını vermede, palyatif mi

küratif mi olacağını belirlemede, D1 veya D2 diseksiyon kararını vermede, neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi kararını vermede, 2. Hemen ameliyat sonrası dönemde Nm23 boyaması yapılarak tayin edebilmenin ise, a) cerrahi tedavinin yeterli olup olmadığı b) medikal tedavi seçeneklerini değiştirmesi (kemoterapi, kemoradyoterapi, radyoterapi) c) Hastanın takip edilmesi açısından önemi olabileceğini düşündük.

Bu çalışmada mide kanserli hastaların spesimenlerinden elde edilen dokuların immünohistokimyasal boyama yöntemiyle değerlendirerek; mide kanserinde metastaz supresör genin (tümör özellikleride dikkate alınarak) prognostik önemini ve antimetastatik olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

İlk olası mide kanseri olgusuna M.Ö. 1660 yıllarında yazılan George Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır.

2.1. TARİHÇE

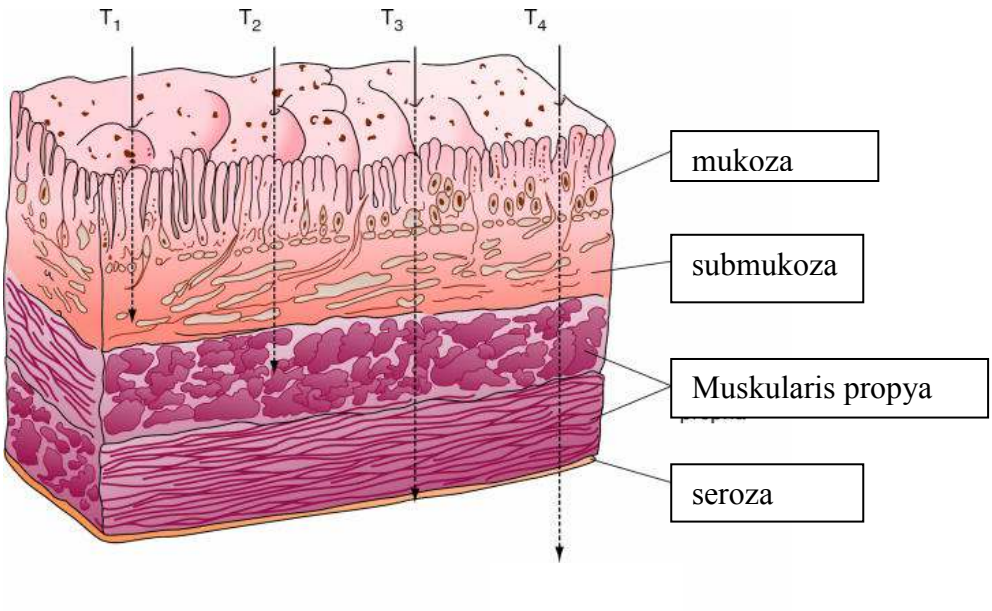
Tablo 1. Mide cerrahisinin tarihçesi (1).

Matthis/Croll	1609	İlk gastrostomi; bir bıçağın çıkarılması; Matthis tarafından yapıldı; Croll tarafından bildirildi.
Nolleson le fils	1767	İlk gastrorafi.
Pean	1879	Kanser nedeniyle yapılan ilk mide rezeksiyonu (hasta 5. gün öldü)
Billroth, Wölfler	1881	İnsanda ilk başarılı mide rezeksiyonu.
Courvasier	1883	Retrokolik gastrojejunostomiyle ilgili ilk kayıt.
Heineke	1886	İlk başarılı piloroplasti.
Mikulicz-Radecki	1887	Pilor stenozunu pilorektomiyle tedavi etmeyi başardılar.
Kriege	1892	Perfore olmuş mide ülserinin ilk başarılı primer onarımı.
Braun	1893	Jejunojejunostominin, gastrojejunostominin rutin bir parçası olması gerektiğini savundu ve önerdi.
Pavlov	1897	Mide salgılarının mekanizmasları üzerinde çalıştı.
Schlatter	1898	Mide kanserinde total gastrektomi yaptı.
Halsted	1910	Dikişleri submukoza tabakasından geçecek ve lümene girmeyecek biçimde koyarak barsak anastomozu yaptı.

Latarjet	1922-	Vagotomi yaptığı hastalarında mide boşalmasının geciktiğinin farkına vararak, vagotomi yapıldı.
Bircher	1925	İnsanlarda ilk selektif vagotomiyi gerçekleştirdi.
Zollinger, Ellison	1955	Islet hücre tümörleri ve jejunum ülserleri üzerinde çalıştılar.
George ve arkadaşları	1990	Helicobacter pylori ve ülser arasındaki ilişkiyi tanımladı.
Weerts ve arkadaşları	1994	Rekürren duodenal ve pilorik ülserlerde yapılan laparoskopik gastrik vagotomileri gözden geçirdi.

2.2. MİDENİN HİSTOLOJİSİ

Mide sekresyonu olan asit, pepsinojen, intrensik faktör ve elektrolitler kısmen vagal sinir, kısmen antrumdaki nöroendokrin G hücrelerinden salınan gastrinin kontrolündedir. Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur ve gıda sindirimi ve depo görevi yapar (2).



Şekil 1. Mide duvarının içten dışa doğru tabakaları (2)

Mide mukozası histolojik olarak aralarında keskin bir sınır olmayan dört farklı bölge içerir. Bunlar kardiya, fundus, korpus ve antrumdur. Mide mukozasının yüzeyi foveolar mukuslu yüksek kolumnar epitel hücreleri ile örtülüdür. Mide mukoza bezleri ise foveolar ve sekretuar kısım olarak iki esas komponente sahiptir (3).Kardiyak ve antral bezler benzer yapıdadır. Üst yarıda foveolar, alt yarıda dallanmış müküs salgılayan

bezler bulunur. Bez sayısı kardiyada antrum bölgesine göre daha azdır ve bu bölgenin en belirleyici özelliği mukuslu epitelle örtülü kistik bezlerin olmasıdır. Kardiyada endokrin ve bazen paryetal hücreler görülebilir, esas hücreler ise nadirdir. Antrum mukozasında paryetal hücreler ve sıklıkla endokrin hücreler (özelikle G hücreleri) bulunur. Esas hücreler sadece fundus mukozasında bulunur.

Fundus mukozasında (korpus mukozasına benzer) foveolar yapı, mukoza kalınlığının yaklaşık dörtte biri kadardır. Geri kalan kısmını sıkıca bir araya gelmiş ve muskularis mukozaya kadar uzanan bezler oluşturur. Bu bölgede dört tip hücre vardır. Bunlar paryetal hücreler, esas hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücrelerdir. Fundus bezleri tanımlayıcı olması açısından taban, boyun ve gövde olarak üç bölgeye ayrılabilir. Taban kısmında esas olarak pepsinojen üreten esas hücreler, gövde kısmında ise asit ve intrensik faktör üreten paryetal hücreler bulunur, boyun kısmında müköz hücreleri daha fazla olmakla beraber esas ve paryetal hücreler birarada bulunur.

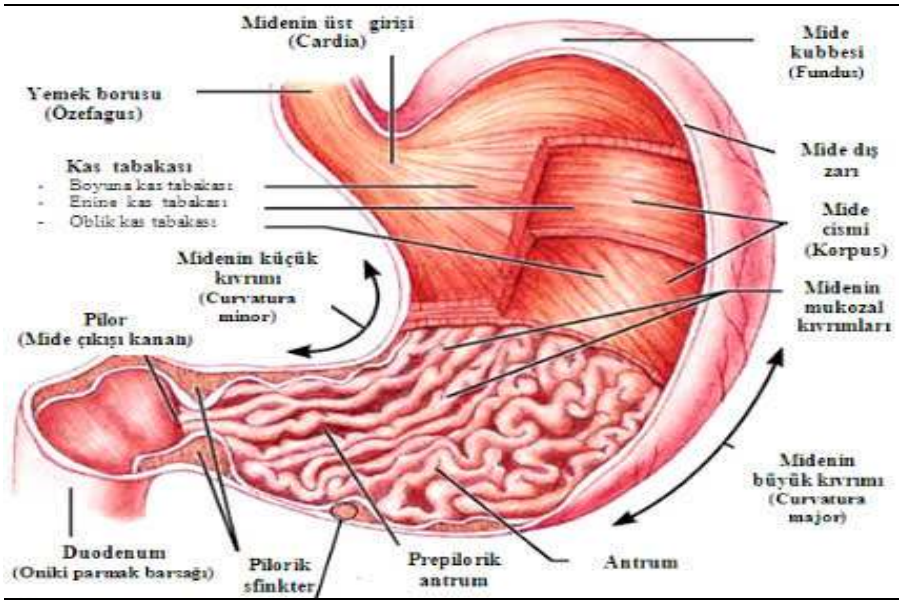
Endokrin özelliğe sahip hücreler mide bezlerinin taban kısmında esas hücreler arasında dağılmış olarak bulunur. Pilorik mukozadaki endokrin hücrelerin %50'si G hücreleri, %30'u serotonin salgılayan enterokromafin hücreler ve %15'i de somatostatin salgılayan D hücreleridir. Fundus mukozasında hakim endokrin hücreler histamin depolayan enterokromafin benzeri hücrelerdir. Boyun ve gövde kısmında yer alan stem cell-progenitor hücreler proliferasyon ve mukozal rejenerasyon yeteneğine de sahiptir. (2, 3).

Mukoza altında ince düz kas liflerinden oluşan muskularis mukoza yer alır. Submukoza, muskularis mukoza ve muskularis propria arasında yer alır. Bu tabaka elastik liflerden zengin bağ dokusundan oluşur ve meisnerin otonomik sinir pleksusu ven, arter ve lenfatik ağını içerir.

Muskularis propria dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç tabakadan oluşur. İçteki sirküler tabaka gastroduodenal bileşke ve pilor sfinkterini oluşturur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında myenterik pleksus yer alır. Muskularis propria dışında ince, gevşek bağ dokusundan oluşan seroza yer alır (4).

2.3. ANATOMİ

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur (5). (Şekil 2)



Şekil 2. Midenin şematik görünümü (5)

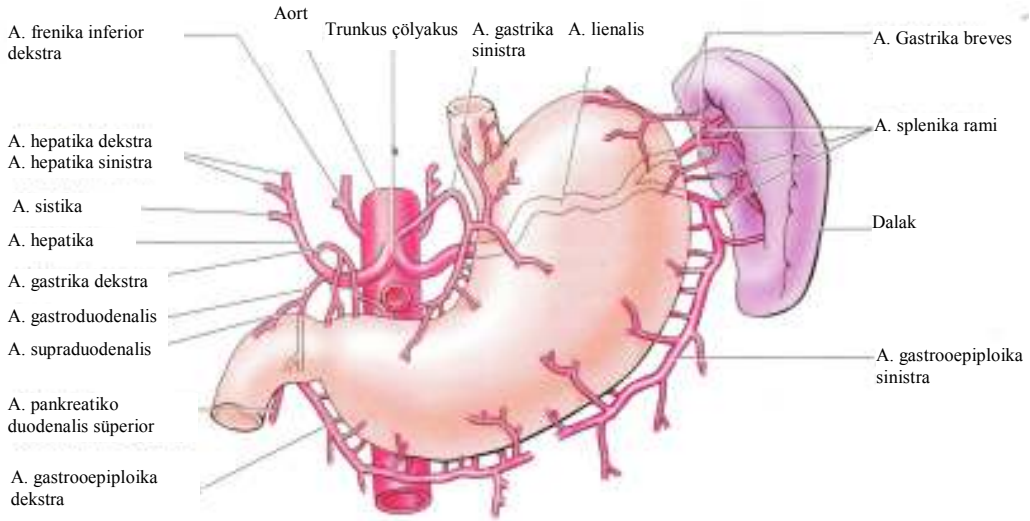
Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofagiyal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalıdır. Yukarıdan peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını önler. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kasların yoğunlaşması ile oluşmuştur. Mide içeriği kimus haline gelmeden duodenuma geçemez. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını önler.

Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özofagustur. Bunun dışında mideyi yerinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar

periton tarafından oluşturulur. Visseral periton karaciğeri ön ve arka yüzden örttükten sonra karaciğerin alt kenarı hizasında birleşerek mideye (hepatogastrik ligament, küçük omentum) ve duodenum birinci kıtasına (hepatoduodenal ligament) kadar uzanır. Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak mide ön yüzünü, kardiyayı ve abdominal özofagusu, arka yaprak ise midenin sadece arka yüzünü örter. Kardiyanın ve abdominal özofagusun arka kısmı ise peritonsuzdur. Kardiya bölgesini ve abdominal özofagusu ön yüzden örten periton buradan diyafragmaya atlar (gastrofrenik ligament). Mide ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük kurvaturda birbirine yaklaşır. Büyük kurvaturun üst kısmındaki yapraklar dalağa giderek dalağı sa□ar (gastrosple☒ik l□game☒V IO Büyük眴kurvatəru・ šşağı 侍ısŭındaki p・ri:ůn y瞬prakHXkarU ise transvers kol☒na 造 uzanɤ r (gastrokolik ligwmeŮ・). Transvers kolonu 聳a 聲an periton yaprakarı aşağı doğ聲u serbestçų ・zanara・ büyük omentumu oluşturur.

Mide, kan d瞬marları açısından zengin bir organdır. Tüm arterleri çölyak trunkusdan çıkar. Yaklaşık 1 cm uzunluğunda olan çölyak trunkusun çapı ortalama 1–2 cm'dir. Sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dala ayrılır.

Midenin arterleri esas itibariyle 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). (Şekil 3)



Şekil 3. Midenin arterleri (5)

Sol gastrik arter, olguların % 90'ında çölyak turunkusdan çıkar. Çapı ortalama 3–5 mm olup midenin en kalın arteridir. Sol gastrik arter; alt özofagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler.

Sol gastrik arterin anatomik değişkenliği sıktır. Doğrudan aortadan (%2.5) çıkabileceği gibi, splenik arterden (%4.5) veya hepatik arterden (% 1.5) de çıkabilir. Nadiren aksesuar bir sol gastrik arter bulunabilir. Önemli bir değişkenlik de sol hepatik arterin olguların %25'inde sol gastrik arterden doğma olasılığıdır ki, bu hastalarda sol gastrik arter dikkatsizce kökünden bağlanırsa, karaciğer sol lob perfüzyonu bozulur ve nekroza uğrar. Çünkü bu vakalarda karaciğer sol lobunu bu arter tek başına beslemektedir

Sağ gastrik arter, A. hepatika propriaydan bazen de gastroduodenal arterden çıkar. Ortalama 2 mm çapındadır. Seyri boyunca ön ve arka dallara ayrılarak duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler.

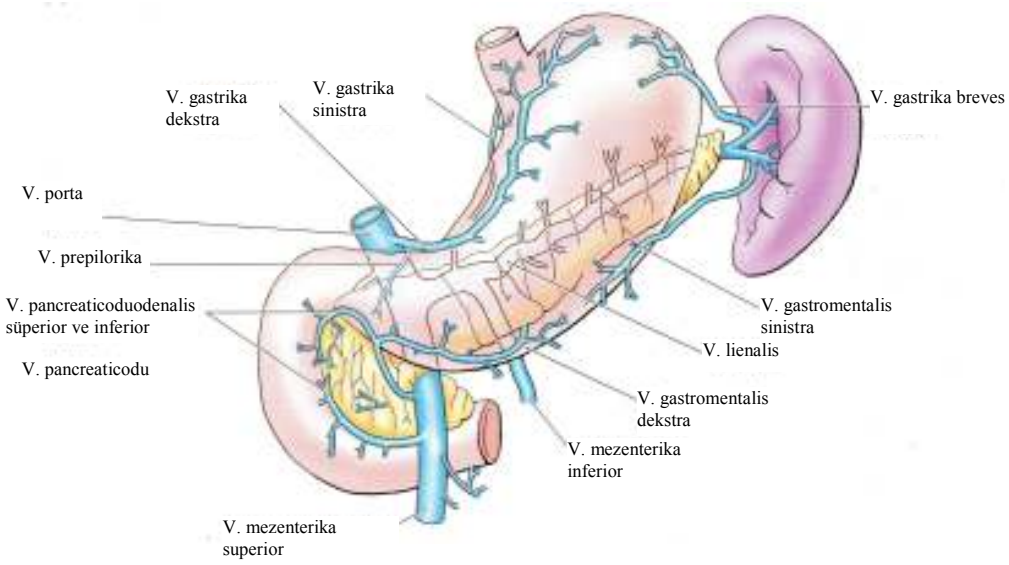
Sağ gastroepiployik arter, gastroduodenal arterin dalıdır. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne giden dallar verir. Duodenumun birinci bölümü ile büyük kurvaturun ön ve arka yüzünü besler.

Sol gastroepiployik arter, splenik arterden çıkar. Mide korpusunun öne arka yüzünü besler.

Kısa gastrik arterler, splenik arterin son kısmından çıkan dallardır. Fundusun büyük kurvatur tarafını ve midenin kardiya bölgesini besler.

Midenin arterleri submukozada çok yaygın anastomozlar yaparlar. Bu nedenle midenin üç veya dört ana arteri bağlansa bile beslenmesi bozulmaz ve nekroz gelişmez.

Venler genellikle arterlere eşlik eder ve midede arterlere benzer dağılım gösterirler. (Şekil 4).



Şekil 4. Midenin venleri (5)

(Keith L.Moore, Arthur F.Dalley Clınıcally Orıented Anatomy Lippincott Williams Wilkins 1999)

Midenin venleri; sağ gastrik ven (V. gastrica dekstra), sol gastrik ven (V. gastrica sinistra), sağ gastroepiploik ven (V. gastroepiploica dekstra), sol gastroepiploik ven (V. gastroepiploica sinistra) ve kısa gastrik venler (V. gastrica breves) dir.

Sol gastrik ven, sol gastrik artere eşlik eder. Ana hepatik arterin önünden genellikle portal vene, bazen de superiyor mezenterik vene dökülür. Sol gastrik venin diğer adı koroner vendir.

Sağ gastrik ven, Genellikle vena portaya, bazen de superiyor mezenterik vene dökülür.

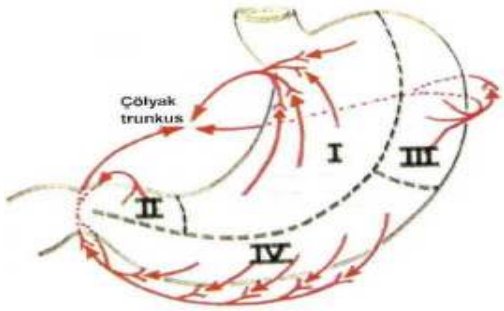
Sağ gastroepiploik ven, Genellikle superiyor mezenterik vene (%85) dökülür.

2.3.1. Midenin Lenfatik drenajı

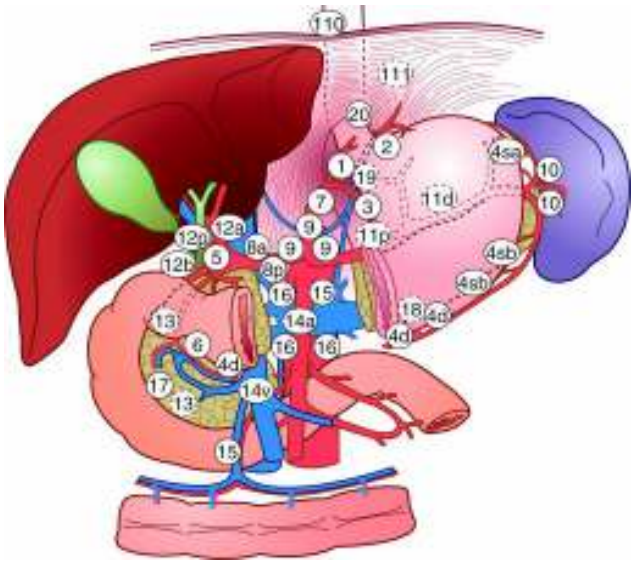
Midenin lenfatik akımının bölgesel dağılımını anlamak amacıyla mide 4 bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya ve korpusun mediyal yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiploik lenf bezlerine akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır.

Ancak midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin herhangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında tümörün uzağına direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir.

Submukozaya boya verilerek yapılan çalışmalar boyanın midenin her iki kurvaturuna doğru düzensiz dağıldığını göstermiştir. Bu nedenle; mide kanserinin küratif lenf bezi diseksiyonunu anlamak için, lenf bezlerinin yeri bölgelerine göre tek tek tarif edilmiştir.



Şekil 5. Midenin bölgesel lenfatik akımını gösteren şematik çizim (5)



Şekil 6. Midenin lenfatik sistemi (5)

Perigastrik Lenf Bezleri; Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 ‘den 6’ya kadar olan lenf bezleridir (Şekil 6).

Sağ parakardiyal lenf bezleri (1): Kardiyanın sağ tarafındaki lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kardiyoözofagiyal dalının çıkış yerinden özofagiyal hiyatusa kadar olan bölgede bulunurlar.

Sol parakardiyal lenf bezleri (2): Kardiyanın sol tarafında bulunan ve inferiyor frenik arterin kardiyoözofagiyal dalı etrafında yerleşen lenf bezleridir.

Küçük kurvatur lenf bezleri (3): Küçük kurvaturda bulunan, sol gastrik arterin mideye giden dalları ile sağ gastrik arterin mideye giden dalları çevresindeki lenf bezleridir.

Büyük kurvatur lenf bezleri (4): Kısa gastrik damarlar, sol gastroepiployik arter ve sağ gastroepiployik arterin pilorik dalının distalinde kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Büyük kurvatur lenf bezleri Japon literatürüne göre kısa gastrik damarlar çevresindekiler 4sa, sol gastroepiployik arter çevresindekiler 4sb ve sağ gastroepiployik arter çevresindekiler 4d olarak adlandırılmaktadır.

Suprapilorik lenf bezleri (5): Sağ gastrik arterin kökündeki ve mideye giden birinci dalı çevresindeki lenf bezleridir.

İnfrapilorik lenf bezleri (6): Pilorun büyük kurvatur tarafında sağ gastroepiployik arterin kökündeki ve pilorik dalı çevresindeki lenf bezleridir.

Perivasküler Lenf Bezleri: Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11 'e kadar olan lenf bezleridir (Şekil 11).

Sol gastrik arter lenf bezleri (7): Sol gastrik arterin kökü ile kardiyoözofagiyal ve distal dallarını verdiği çatallanma yeri arasında olan lenf bezleridir.

Hepatik arter lenf bezleri (8): Ana hepatik arterin çıkış yeri ile gastroduodenal dalını verdiği yer arasında kalan lenf bezleridir. Ana hepatik arterin ön yüzündekiler 8a, arka yüzündekiler ise 8p olarak adlandırılırlar.

Çölyak lenf bezleri (9): Çölyak trunkusun üzerindeki tüm lenf bezleridir.

Splenik hilus lenf bezleri (10): Dalak hilusundaki lenf bezleridir. Alt polde sol gastroepiployik arterin ilk gastrik dalı, 10 no'lu lenf bezleri ile 4sb lenf bezlerinin sınırını oluşturur.

Splenik arter lenf bezleri (11): Splenik arter çevresindeki lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf bezleri bu gruba dahildir. Çölyak artere yakın olan splenik arterin proksimalindeki lenf bezleri 11 p, daha distalde olanlar ise 11d olarak adlandırılmaktadır. (5)

Hepatoduodenal ligament lenf bezleri (12):

Hepatoduodenal ligament içinde bulunan lenf bezleridir.

Retropankreatik lenf bezleri (13): Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatikoduodenal arterler çevresindeki lenf bezleridir.

Mezenterik kök lenf bezleri (14): Mezenterik ven çevresindeki (14v) ve superiyor mezenterik arter kökü çevresindeki (14a) lenf bezleridir.

Orta kolik arter lenf bezleri (15): Transvers mezokolan içindeki lenf bezleridir. Bu lenf bezlerini çıkarmak için transvers kolon rezeksiyonu gerekir.

Paraaortik lenf bezleri (16): Paraaortik lenf bezleri abdominal aortun çevresinde ve yukarıda aortik hiyatus, sağ tarafta vena kava, sol tarafta spermatik ven ve en altta aortik bifürkasyon arasında kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir.

2.3.2. Midenin innervasyonu

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak pleksusdan gelir. Sol vagusun dalları torakal özofagusun ön yüzünde, sağ vagus dalları ise arka yüzünde dağılarak ön ve arka özofagiyal pleksusları oluştururlar. Bu pleksustan yeniden doğan ön ve arka vaguslar özofagusa komşu olarak seyreder ve özofagiyal hiyatustan batına girerler.

Ön vagus kardiyaya birkaç dal verdikten sonra hepatik dalını verir ve küçük kurvaturu takip ederek incisura angularise ulaşır. Seyri boyunca mideye dallar verir. Bazen ön vagustan tek bir dal ayrılarak fundusa gider (Grassi'nin kriminal siniri). Ön vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederek porta hepatise gider ve orada dallara ayrılarak karaciğere, safra kesesine ve duodenumun birinci bölümüne giden dallar verir.

Arka vagus, midenin arka yüzünde seyreder. Mide arka yüzüne dağılan gastrik dallar ve daha kalın olan çölyak dalı verir. Çölyak dal çölyak pleksusun dalları arasında seyrederek pankreas, duodenum, ince bağırsaklar ve kolonun sağ tarafına giden dallar verir.

Sempatik sinirler mideye esas itibariyle çölyak pleksusdan, daha az oranda da hepatik pleksus ve frenik pleksusdan gelir. Çölyak pleksus otonom sinir sisteminin en büyük pleksusudur. Çölyak pleksus mide ve bursa omentalisin arkasında, diyafragma kruslarının ve abdominal aortun başladığı yerin önünde ve adrenal bezlerin arasında

bulunur. Bu bölgede diseksiyon yapılırken dikkat edilmezse yaralanabilir. Çölyak pleksusdan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil pleksuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce midenin adalesi içinde miyenterik (Auerbach) sinir ağını ve bu pleksusdan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında submukoz (Meissner) sinir ağını yaparlar. Bu pleksuslar arasında ufak sinir gangliyonları veya gangliyon hücreleri bulunur. Vaguslar midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını arttırırlar. Sempatik sinirler ise mide hareketlerini inhibe eder fakat pilor sfinkterini aktive ederler (5).

Mide Kanseri: Mide Kanseri dünyada akciğer kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Her 10 kanser hastasından 1'i mide kanseridir. Japonya'da, Latin Amerika'da diğer ülkelerden daha sıklıkla hastalığa rastlanır. (6)

2.4. MİDE KANSERİNDE İNSİDANS

Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek/kadın oranı 2/1 dir. Mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülür iken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar.

Türkiye'de tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir. Türkiye'de saptanan kanserlerin erkeklerde % 7.4, kadınlarda % 6'sı mide kanseridir. Türkiye'de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 4.3/100.000, kadınlarda 2.5/100.000 dir (6, 7).

Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılım uniform değildir. Özellikle Japonya ve Kolombiya gibi bazı ülkelerde mide kanseri sıklığı diğer ülkelere göre daha fazladır. İnsidans Japonya'da, Afrika'nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika'dan 65 kez daha fazladır. İnsidansın yüksek olduğu yerler Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya'dır. İnsidansın düşük olduğu ülkeler; Uganda ve Hindistan'dır. İnsidans; ABD'de yaklaşık 9.6/100.000, Japonya'da erkeklerde 78.8/100.000, kadınlarda 46.3/1000.000 dir (13,14). Son 15 yıl içinde proksimal mide kanserlerinin (Kardianın adenokarsinoması) insidansında artış mevcuttur. Proksimal adenokarsinomalarda 5 yıllık yaşam oranı diğer lokalizasyonlardan daha azdır. Irk ve cins mide kanserlerinde sağ kalımı ve tanı sırasındaki tümörün yaygınlığını etkilememektedir (8,9).

2.5. MİDE KANSERİNDE ETİYOLOJİ

Sigaranın, beslenme alışkanlıklarının, gıdaları saklama ve pişirme yöntemlerinin de mide kanseri üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Örneğin, protein malnütrisyonu, aşırı miktarda tuz alınması, tütsülenmiş yiyecekler, nitratlar ve safra asitleri gibi kimyasal irritanların mide kanser riskini artırdığı ifade edilmektedir. (12)

Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının ise riski azalttığı gösterilmiştir. Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir (10,11).

Yüksek miktarda tuz alımının kanser insidansını artırıcı etkisi vardır. Tuzun kanser yapıcı etkisi, tuzun kronik gastrit yapması daha sonra da atrofik gastrite neden olabileceği şeklindedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri ile mide lümeninde nitrozamin artışı olması neticesinde mide kanserinin görülmesinin artabileceği düşünülmüştür (12).

Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrozamin ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (13). Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Midenin hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir (14).

Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir (14). Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (15).

C vitamini, reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etkisi gösterir ve böylece oksitatif DNA hasarını azaltır. Taze meyve ile sağlanandan daha az olmakla birlikte C vitamini mide kanseri gelişme riskini % 30–60 oranında azalttığı gösterilmiştir (16).

Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış midekanseri oranıyla ilişkilendirilmiştir (17).

Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanseri kan grubu A olanlarda sık olduğu gözlenmiştir. Lynch sendromu Il'de mide kanseri sık görülür.

Ailesinde mide kanseri olanlarda 2–3 misli daha sık görülmesi ve ikizlerde de kanserin gözlenmesi genetik bir geçiş olabileceğini düşündürmektedir (18).

2.5.1. Midenin Prekanseröz Lezyonları

2.5.1.1. Kronik Atrofik Gastrit

Atrofik gastritte mukazal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Mide kanserli olguların % 80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların % 10'unda 10–20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir.(19,20)

2.5.1.2. Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu da lümende anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve bunlarda gıdalardaki nitritleri karsinojenik nitrozo bileşikleri oluşturmak üzere metabolize ederler. intestinal metaplazi, aklorhidri ve n-nitroza bileşiklerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Pernisiyöz anemi zemininde intestinal tipte kanser riski 3–5 kat artmıştır (21).

2.5.1.3. Hipertrofik Gastrit

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (22).

2.5.1.4. Mide Polipleri

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. 1, 5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (23).

Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumda karsinom riski taşır (24).

2.5.1.5. Postgastrektomi

Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant mide kanseri süreyle doğrudan ilgilidir (25). İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen

sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk arttığı vurgulanmıştır (26).

2.5.1.6. Gastrik Displazi

Displazi low, hafif şiddetli ve high grade olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında % 40–100, ilerlemiş mide karsinomlarında % 5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (27).

2.5.1.7. Peptik Ülser

Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin % 10 oranında kansere dönüştüğü inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olguların çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir. Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler (28).

2.5.1.8. Helikobakter Pilori

Helicobacter pylori (HP), gram (–) bir basildir. Epidemiyolojik olarak basilin infeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser prevalansının da yüksek olduğu saptamıştır. HP, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak mide de hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır (29).

2.6. MİDE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİ

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır.

2.6.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000

Adenokarsinom, Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli karsinom, İndifferansiye karsinom,

• İnvazyon derinliğine göre:
  Erken Gastrik Karsinom
  İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom
•Differansiasyon derecesine göre:
  Kötü Differansiye
  Orta Derecede Differansiye

Az Differansiye

• Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal

Distal

Erken gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu

Erken mide kanseri için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen ve tüm dünyada kabul gören makroskobik klasifikasyonu kullanılmaktadır (30).

• Tip I; Polipoid

• Tip II; Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyal tip. Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip Ila). Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip Ilb). Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre depresse olmuş tip (Tip IIc).

• Tip III: Ülsere olan tip. Bu lezyonlar endoskopik olarak gözlendiği zaman, biyopsi yapıldığında yüksek bir kanser varlığı saptanmıştır.

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskobik klasifikasyonunda ilk kez tanımlanan ve günümüzde de kullanılan Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır (31).

• Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüler, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.

• Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).

• Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör.

• Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşmasıdır.

• Endoskopide karşılaşılmış olan benign gastrik ülserlerin bütün kadranlarından multipl biyopsiler alınması gerekliliği vurgulanmıştır. Benign görünen ülserlerin % 7'sinde histolojik olarak malignite saptanmıştır. (31)

İleri evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler;

Mide mukozasının hücresel çeşitliliği ve tümörlerin önemli bir kısmının intestinal metaplazi zemininde gelişmesi, bu tümörlerin oldukça geniş morfolojik spektrum göstermesine neden olmaktadır. Müköz boyun bölgesinde bulunan proliferatif hücreler iki yönde differansiasyon göstererek hem yüzey epiteli ve foveolar bölge hücrelerinin, hem de alt mukozadaki bez epitel hücrelerinin gelişiminde kök hücre görevi üstlenmektedir. Bu da tümörlerin heterojen karakterde olmasına yol açmaktadır.

2.6.2. Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır (32).

İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur (32).

Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla HP gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür (32).

2.6.3. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri

2.6.3.1. Direkt yayılım

Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Özofagusa yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Bu nedenle cerrahi sınırların belirlenmesinde frozen section kullanımı zorunludur. Mide kanserleri

direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir.

2.6.3.2. Peritoneal yayılım

Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır (33). Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır. Krukenberg tümörü taşlı yüzük hücreli karsinomlarda bileteral over tutulumudur (32).

2.6.3.3. Hematojen yayılım

Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılma eğilimindedirler. Hematojen yol ile de akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusa metastaz yapabilirler (32).

2.6.3.4. Lenfatik yayılım

Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar (32).

2.7. MİDE KANSERİNDE EVRELEME

2.7.1. TNM Klasifikasyonu (WHO 2000) (34)

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

Tl: Tümör lamina propria veya submukozada sınırlıdır

T2: Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlıdır

T3: Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı geçmiştir

T4: Tümör komşu dokulara invazedir.

2-Nodal Tutulum: (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominallenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX: Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-6 arasıdır.

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasıdır.

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 15'den fazladır.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evre Grupları (34)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	Tl	N0	M0
Evre IB	Tl	N1	M0
Evre II	Tl	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Evre IIIB	T3	N2	M0
Evre IV	T4	Nl/2/3	M0
	Tl/2/3	N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.8. MİDE KANSERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindendir. Postoperatif mortalite oranlarının % 14'ten % 6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Kötü yaşam süreleri, teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır (35).

Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (36, 37).

2.8.1. Tümör İle İlişkili Faktörler

2.8.1.1. Tümörün lokalizasyonu

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörleri olup, distal bölge tümörlerine göre prognozu daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. (38)

Antral bölge tümörlerinde ise, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkilidir (38, 39).

2.8.1.2. Tümörün büyüklüğü

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu daha çok invazyon derinliği ile ilişkilidir (40).

2.8.1.3. Makroskobik Tip

Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (41).

2.8.1.4. Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi

Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar. İyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir (41, 42).

2.8.1.5. Evre

Mide kanserinin erken tanısı prognoza etkisinin iyi olması açısından son derece önemlidir (43). En önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır.

Bununla beraber günümüzdeki hastaların çoğunun tanı konulduğunda III. ve IV. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama % 20'nin altındadır (44).

2.8.1.6. Perinöral invazyon

Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (45).

2.8.1.7. Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı çok belirgin şekilde etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda % 50 iken LN (+) olgularda % 10' a düşer, tümör invazyonunu gösteren lenf nodu sayısı nodal stage den daha önemlidir (46).

2.8.1.8. Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi

Geride makroskobik ve mikroskobik tümör bırakmayan (RO) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasıdır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (47). Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için lenf bezi sayısının yaklaşık 25 olması gerektiğini ifade etmektedir (48).

Lenfadenektomi

Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir. Lokal kontrolu sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir (49).

Günümüzde yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait nonrandomize çalışmalarda, D2 rezeksiyonların sağ kalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (50).

2.9. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

2.9.1. Kemoterapi

Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır (51).

Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan 5-fluorourasil olmaktadır (51).

5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin (FAM) rejimi dışında birçok kombinasyon da değişik meta-analizlerle değerlendirilmiş ve kemoterapinin tek başına adjuvan tedavide etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Rezeke edilmiş mide kanserinin adjuvan kemoterapi ile tedavisinde başarısızlığın temel nedenlerinden biri etkili kemoterapötik rejimlerin olmamasıdır. FAM ve benzeri kombinasyonlar genellikle % 35 dolayında yanıt oranı sağlamakta, tam yanıt oranı sadece % 2 civarında gerçekleşmekte ve maalesef kısa süreli olmaktadır (51).

2.9.2. Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi uygulaması, cerrahiyle radyoterapinin lokal-rejionel kontrolü daha iyi sağlanması, sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir (52).

Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Radyoterapi sırasında sürekli infüzyon şeklinde ya da aralıklı boluslarla verilmektedir. Yakın zamanda paklitakselin de radyoterapiyle kombinasyonunun efektif olduğu gösterilmiştir (52).

2.9.3. Preoperatif Kemoterapi

Potansiyel olarak rezektabl mide kanseri hastalarında preoperatif kemoterapi etkinliğinin araştırıldığı yayınlanmış üç faz II çalışma mevcuttur (53–55). Tüm bu çalışmaların özetinde preoperatif kemoterapiye yanıtı prognostik bir faktör olduğu ve yanıt veren hastalarda 5 yıllık sağ kalımın vermeyenlere oranla iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (56).

2.9.4. Preoperatif Kemoradyoterapi

Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek R0 rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve cerrahi manüplasyonlarla tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olma ve büyüme yetilerini etkilemektir. Preoperatif kemoradyoterapi henüz deneysel aşamadadır (57).

2.9.5. Cerrahi Tedavi

Mide kanserinde şifa bulma şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır (58).

Rezeksiyon (R)	**Tanım**
RO	Hastalığın makroskobik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu
R1	İnkomplet rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)
R2	İnkomplet rezeksiyon (makroskobik olarak reziduel hastalık kalması)

ZON	**R: Rezeksiyon**	**D: Diseksiyon**
Zon 1: 1-6 nolu lenf nodları	**R0**: Küratif rezeksiyon	**D1**: Zon 1 lenf nodları
Zon 2: 7-11 nolu lenf nodları	**R1**: Palyatif rezeksiyon	**D2**: Zon 1+2 lenf nodları
Zon 3: 12-14 nolu lenf nodları	**R2**: Mutlak palyatif rezeksiyon	**D3**: Zon 1+2+3 lenf nodları
Zon 4: 14-16 nolu lenf nodları		**D4**: Zon 1+2+3+4 LN diseksiyonu

2.9.5.1. Klinik evresine göre mide kanserinin tedavisi; Evre I kanserlerin tedavisi (T1N0, T1N0)

Mukozal karsinom olarak da adlandırılan evre I tümörlerde lenf nodu metastazı % 5'den azdır. Bu tanıdaki hastalara endoskopik ya da laparoskopik olarak sınırlı mide rezeksiyonu uygulanabilir (58).

2.9.5.2. Evre II kanserlerin tedavisi (T1 N2, T2N1, T3N0)

Tüm evre II kanserlerin tedavisi standart gastrektomidir. Standart gastrektomi, temiz cerrahi sınırlarla total veya subtotal mide rezeksiyonu ve ilaveten D2 lenf bezi diseksiyonudur (58).

2.9.5.3. Evre III A kanserlerin tedavisi (T2N2, T3N1, T4N0)

T ve N kategorisine göre; T2N2 ve T3N1 tümörlerde standart gastrektomi yapılır. T4N0 tümörlerde ise tutulan organla birlikte genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Çünkü T4N0 hastalarda makroskobik residüel tümör kalması (R1), rezidüel tümör kalmayanlara (RO) göre sağ kalımı belirgin olarak kısaltmaktadır. Yine bu evrede adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi endikasyonu vardır (58).

2.9.5.4. Evre III B kanserlerin tedavisi (T3N2, T4N1)

Bu evrede de T ve N kategorisine göre T3N2 hastalarda standart gastrektomi, T4N1 hastalarda ise R0 rezeksiyon elde edebilmek için genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Bu evrede adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır (58).

2.9.5.5. Evre IV kanserlerin tedavisi (N3, M1, CY1)

T evresi ne olursa olsun N3 hastalar, uzak organ metastazı olanlar (M1) veya peritoneal sitoloji sıvısı pozitif (CY1) hastalar evre IV olarak kabul edilir. N3 veya T4N2 hastalar hariç evre IV hastalarda sadece cerrahi ile kür sağlanamaz. N3 veya T 4N2 hastalarda ise D3 diseksiyonla R0 rezeksiyon sağlanabildiği ve sağ kalımı arttırdığına dair yayınlar mevcuttur. Evre IV hastalarda cerrahinin dışındaki tedavi modelitelerinin sağ kalıma katkısı yoktur, ancak tümör yükünü hafifletme ve kısmen semptomları hafifletme etkisi olabilir. Genel durumu iyi anrezektabl hastalarda kemoterapi endikasyonu vardır.

Total Gastrektomi; Total gastrektomide de median ya da bilateral subkostal insizyon ile batına girilebilir. Sol torakoabdominal insizyon da özofagogastrik bölge tümörleri için alternatif insizyondur (58).

İlk önce genel bir eksplorasyon yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre küratif rezeksiyon yapılıp yapılamayacağına karar verilir (58).

Radikal küratif rezeksiyon kararı verilen vakalarda omentumun kolondan ayrılması ile rezeksiyona başlanır. Bu diseksiyon ile transvers kolon mezosunun ön yaprağına girilir. Eğer doğru planda gidiliyor ise hemen hemen kanama görülmeyecektir. Herhangi bir kanama yanlış plan olunduğunu gösterir. Standart rezeksiyon pankreasın alt kenarına doğru devam edip pankreasın ön kapsülü çıkarılır. Sağ gastroepiploik arter pankreasın inferior kenarında ortaya konur ve bağlanıp kesilir. Diseksiyona pankreasın üst kenarında devam edilerek splenik arter ortaya konulur. Kısa gastrik arterler dalağa yakın olarak bağlanıp, kesilirler. Bu noktada küçük omentumun karaciğer alt yüzünden diseksiyonu da kolaylaşır. Küçük kurvatur tarafı sağ özofagogastrik bileşkeye kadar serbestleştirilir (58).

Bu aşamada duodenum birinci kıtasının kesilmesi de kolaylaşır. Stapler ya da sütür materyalleri ile duodenum güdüğü kapatılabilir. Bundan sonraki diseksiyona porta hepatis üstünden başlanılabilir. Hepatik bifurkasyon ortaya konulup ana hepatik arter ile pankreasın üst kenarı arasındaki lenf nodu içerebilecek dokular çıkarılır. Diseksiyona çölyak trunkusdan devam edilir. Sol gastrik arter çölyak trunkusdan çıktığı yerden bağlanır (58).

Diseksiyona sağ krus boyunca çölyak trunkus temizlenir ve diseksiyon dalak hilusuna kadar hastalığın yaygınlığına bağlı olarak uzatılabilir. Dalak mümkün olduğu kadar korunmalıdır. Sol krus ve sol surrenalde gözden geçirilmelidir (58).

Özofagogastrik bileşke mobilize edildikten sonra özofagusa klemp konulup mide ayrılır. Standart rekonstruksiyon Roux–en Y metodudur. Jejunojejunal anastomozun en az özofagojejunal anastomozun 40 cm distalinde olması gerekir. 40-50 cm'de özofageal reflü en azdır. Özofagojejunostomi anastomozu sirküler uç stapler ya da elle yapılabilir. Her iki tekniğin birbirine üstünlüğü ve dezavantajı vardır (58).

2.10. METASTAZ KAVRAMI VE ÖNEMİ

Tümör metastazı, kanserli hücrelerin orijinlerinden sekonder lezyon yaptıkları uzak yerlere yayılmasını içeren hücresel olayların kompleks bir örgüsüdür. Primer tümörün içindeki hücrelerin sınırları dışına çıkıp yayılması için, hücre-matriks bağlantısındaki ve hücre-hücre iletişimindeki değişimlerin birbirini takip etmesi gerekir. Bu olay ekstrasellüler matriks komponentlerini azaltmak için hücrelerin aşırı üretimi veya proteazların aşırı aktivasyonu ile, hücre-hücre bağlantısını azaltmak için yüzey hücrelerindeki adezyon molekülleri varlığının değişimi ile, büyüme faktörlerinin yanlış regülasyonu ile ve genelde hücreleri immobil halde tutan genlerin değişimi ile meydana gelir. Bu değişimlerin zamanla birikmesi, hücrelerin primer tümör sitesini terk etmesi ve çevre dokular, kan ve lenfatik sisteme saldırmasıyla sonuçlanır. Hücreler daha sonra vücut boyunca ekstravaze ve kolonize oldukları uzak organlara yerleşirler. Hücreler, kendi hayatlarını devam ettirmek adına besin almak için, anjiyogenezi uyaran moleküller salgılarlar, bundan sonra, sekonder tümörlere kolonize olurlar (59).

Metastatik sürecin karmaşıklığı ile birlikte, regülasyonun birçok potansiyel seviyesi vardır. Bunlardan biri de gen ekspresyonudur. Bazı genlerin açılması veya bazılarının kapanması, hücreler arası iletişim bozukluğuna neden olur. Yüksek metastaz potansiyelli mürin melanom hücre hatları ile bunların düşük metastatik karşı parçalarını karşılaştıran bir diferansiyel hibridizasyon deneyinde, Nm23/NDP kinaz metastatik hücrelerde kantitatif olarak az eksprese edilmiş olarak tanımlandı. Başlangıç izolasyonundan beri, Nm23/NDP kinaz ailesi 8 homolog içerecek şekilde büyüdü, bununla beraber, sadece Nm23-H1 (Nm23/NDP kinaz A) ve Nm23 H2(Nm23/NDP kinaz B) insan kanserlerinde geniş olarak çalışıldı (59).

2.11. NM23 METASTAZ SUPRESÖR GEN

2.11.1. İnsan Nm23/Nükleozid Difosfat Kinazlar

Son 40 yılda yapılan biyokimyasal deneyler nükleozid difosfat (NDP) kinaz aktivitesinin bakteriden insana kadar birçok mikroorganizmada bulunduğunu göstermiştir. Son 10 yılda ise sıralamalarının analizine göre iki gruba ayrılabilecek Nm23/NDP kinaz ailesinde 8 insan geni bulunmuştur. Kataliz görevine ek olarak, düzenleyici rolleri Nm23 ve awd genlerinin bulunması ile kanıtlanmıştır. Bu genler de sırasıyla tümör metastazı ile ilişkilidir. Son yıllardaki çalışmalar NDP kinaz genlerinin farklı dokularda farklı eksprese olduğunu ve ürünlerinin farklı subsellüler bölgeler

gönderildiğini göstermiştir. Bu Nm23/NDP kinazın hücrede lokalizasyonuna göre farklı fakat spesifik bir fonksiyonu olduğunu önermektedir (60).

2.11.2. Memeli NDP Kinazının Metabolik Rolleri

Neredeyse 40 senedir NDP kinazların sadece katalitik aktiviteleri bilinmekteydi. 1990'a kadar NDP kinazın kabul görmüş rolleri (1) ATP'yi donör olarak kullanıp nükleik asit sentezi için gerekli nonadenylic NTP sentezlemek, (2)Krebs siklusunda üretilen GTP ile ADP arasında transfosforilasyonu katalizlemek, (3) protein sentezi, g-protein sinyal iletimi ve tübülin polimerizasyonu için GTP sağlamaktır. Non-adenylic nükleotidler, özellikle GTP, hücrede önemli metabolik ve düzenleyici roller üstlenirler. Önemli ve çözülemeyen soru; neden bu enzimler daha bol bulunan ATP'yi değil de GTP'yi kullanmaktadır (61).

2.11.3. Mitokondrial Matrikste NDP Kinazın Rolü

GTP spesifik süksinil CoA sentetaz ve NDP kinazın 1950'lerdeki keşfi, hemen NDP kinazın GTP'yi ATP'ye dönüştürdüğü düşüncesini doğurmuştu. Ottaway ve arkadaşları, GTP/GDP oranının, oksidatif fosforilasyondan kaynaklanan ATP/ADP'den 400 kat daha yüksek olduğunu öne sürmüştür. Bu yüksek oran, GTP hidrolizine bağlı herhangi bir işlem için güçlü termodinamik itici güç manasına gelmekteydi (62).

2.11.4. NDP Kinazın Sitozola NTP Sağlamadaki Rolü

İç membran nükleotid taşıyıcları adenine spesifik olduklarından, sitozole nonadenilik NTP sağlayan NDP kinaz mitokondri iç membranın dışında yer almalıdır (63). Bu bölgeler porin, ATP/ADP taşıyıcı ve en az iki kinaz içeren permeabilite geçiş porlarına sahiptir. Temas bölgeleriyle ilişkili olan NDP kinazlar, mitokondrial kreatin kinazda gösterildiği gibi membranlar arası bölgede lokalize olabilir (64).

2.11.5. NDP Kinazın Nükleik Asit Sentezi İçin Nükleotid Sağlamadaki Rolü

NDP kinazın en önemli görevlerinden biri de nükleik asit sentezi için NTP tedarik etmektir (65).

2.11.6. NM23/NDP Kinaz Üzerine İleri Çalışmalar

Nm23-H1 izoformların hepsi NDP kinaz aktivitesine sahiptir ve sitoplazmik, nükleer ve mitokondrial nükleotid homeostasisinden sorumludurlar. İlginçtir ki üç sitoplazmik izoformlar tümör progresyonu, diferansiyasyonu ve apoptozda rol almaktadırlar. Bu

proteinler fosfotransferaz gibi davranabilirler (66).

2.11.7. Nm23 GEN AİLESİ

Tanımlanan ilk metastaz supresör gen Nm23 idi. Mürin Nm23 cDNA, mürin K1735 melanoma hücre hatları arasında, diferansiyel koloni hibridizasyonu kullanılarak keşfedildi. Nm23 mRNA ve protein seviyeleri birçok model sistemde incelendi ve azalmış ekspresyonu, yüksek metastatik örneklerde gözlemlendi. İnsan Nm23 ailesinin 8 üyesi, multipl subsellüler kompartmanlarda bulundu ve rapor edildi (67).

Nm23 ekspresonu seviyeleri, insan tümör kohort çalışmalarında genişçe rapor edildi (68). Azalmış Nm23 ekspresyonu, yüksek metastatik potansiyelle ilişkilendirildi (meme, gastrik, over, servikal, HCC ve melanoma kohort araştırmalarında). Diğer kanser tiplerinde buna karşı eğilimler rapor edildi. Karşı eğilimler sıklıkla nöroblastom ve lösemide rapor edildi (69,70).

Birçok solid tümör kohort çalışması, özellikle meme kanserinde, lenf nodu negatif kanserlerde Nm23–H1 ekspresyonunu rapor etti. Düşük Nm23-H1 ekspresyonu hastaların kötü sağkalımıyla ilişkilendirildi (71, 72). Birçok rapor Nm23 ekspresyonu ve kemoterapiye duyarlılık ilişkilerini ortaya çıkardı. Bu durum da Nm23'ün, kanserin sadece doğal seyrini tahmin etmede değil, bunun yanında seçilen ilaçların yanıtlarını değerlendirmede de yeri olduğunu destekledi (73, 74). Bu eğilimin mekanistik analizleri, Nm23'ün fonksiyonel rolünü destekledi (75,76). Nöroblastomda, yüksek Nm23 ekspresyonu agresif hastalıkla ilişkilendirildi ve Nm23 mutasyonları rapor edildi (77, 78).

2.11.8. Diferansiyasyondaki Rolü

Nm23'ün bir homologu awd geni, imajinal disklerdeki olgun hücrelerin dışa büyümesi ve diferansiyasyonu boyunca gelişimsel anomalilere neden olan mutasyon deneyleriyle tanımlandı. Azalmış awd ekspresyonu ya da olmayan awd ekspresyonu, kısıtlı diferansiyasyon kapasitesi olan küçük imajinal disklerde belirlendiğinde, benzer defektler beyinde, lenf bezlerinde ve overlerde görüldü. Birçok araştırmacı, embriyonik gelişimi, metastazdaki invazyonu ve hücre göçünün benzerliğini rapor etti (79, 80).

2.11.9. NM23-H1 (Metastaz Supresör Gen)

İlk bulunan metastaz süpresör gendir. 17q21'de yer alır ve nükleosid difosfat kinaz A'yı kodlar. Metastatik melanoma ve meme kanseri hücre çizgilerinde Nm23 ekspresyonu

azalmıştır (81). Hücre cizgilerinden içeri girmek invazyon, motilite, kolonizasyon, diferansiyasyon ve karaciğer metastazlarını etkiler (82,83,84). Nm23-H1'in azalmış ekspresyonu ileri evre insan kanserlerinde gözlenmiştir (85, 86).

Nm23'ün kesin biyolojik fonksiyonu belirsizdir. Ayrıca, primer kolorektal karsinomalarda Nm23-H1'in azalmış ekspresyonu karaciğer metastazı veya lenf nodu metastazı olduğuna işarettir (86). Bir çok çalışma Nm23-H1 ekspresyonunun mide ve kolorektal karsinomalarda prognostik etkisinin olduğunu göstermiştir. İyi diferansiye adenokarsinomalar, orta ve az diferansiye adenokarsinomalara göre daha iyi boyanmıştır (87).

Fakat, bazı araştırmalar uyumsuz sonuç gösterdi: Nm23-H1 ekspresyonu mide ve kolorektal kanserli hastalarda sağ kalımı ve karaciğer veya lenf nodu metastazını göstermez (88,89,90).

2.11.10. Nm23/NDP kinaz metastazı nasıl suprese eder?

Şimdiye kadar bu soru tamamıyla cevaplanamadı; bununla birlikte, yıllar boyunca elde edilmiş birkaç ipucu var. Örneğin; normal epitelyal hücreler bazal membran komponentlerinde büyüdüğü zaman, birkaç diferansiyasyon durumu ve gelişme süreci sergiler. Oysa ki meme karsinom hücreleri bu süreci göstermekte başarısızdır. MDA–MB–435 insan meme karsinom hücreleri Nm23/NDP kinaz A cDNA ile transfekte olduğu ve ekstrasellüler matriks komponentleri üzerinde yeniden düzenlendiği zaman, Nm23/NDP kinaz A transfektanlarının aşırı ekspresyonuvektör transfekte kontollerin tersine, normal diferansiyasyon fonksiyonlarından birkaçını geri kazandı (normal duktal morfoloji formasyonu, laminin ve tip IV kollajen birikimleri, süt protein sialomüsin ekspresyonu ve hücresel büyümenin inhibisyonu gibi fonksiyonlar). Benzer olarak, insan feokromositoma hücrelerindeki Nm23/NDP kinaz A cDNA transfeksiyonu, büyümenin durmasını ve başlamış nörit diferansiyasyonunu indükler. Bu nedenle, Nm23/NDP kinaz A'nın normal fonksiyonu, diferansiyasyonun regülasyonunda rol alabilir.Diferansiyasyon derecesi, birçok tümör tipinin agresivitesi ve diferansiye bir fenotipin devrinden sonuçlanabilecek metastaz supresyonu ile ilişkilendirilmiştir (91).

Mide kanserlerinde metastaz kür edilemeyen genel bir komplikasyondur. Bu metastatik prosesin etkisizliğini açıklamak için bir çok teori oluşturulmuştur. Metastaz ilişkili genlerin protein ekspresyonunu primer tümörler ve metastatik tümörler arasında

karşılaştırmak bu teorileri daha iyi anlamak için yardımcı olabilir (91).

İmmünohistokimyasal boyama, lenf nodunda ve karaciğer metastazlarında primer tümörlere göre Nm23, KISS1 ve KAI1 protein ekspresyonunda azalma göstermiştir. Araştırmalar mide kanserlerinin metastatik ilerleyişinde metastaz süpresor genlerin (Nm23, KISS1 ve KAI1) azaldığını göstermiştir. Lenf nodu ve/veya karaciğer metastazı mide kanserli hastaların%50'sinden çoğunda görülmektedir (91).

3. MATERYAL ve METOD

2009 yılında Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda mide kanseri tanısıyla rezeksiyon uygulanan 90 hastada, metastaz supresör genin (Nm23) prognostik önemini araştırmak amacıyla cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, yapılan ameliyat, ameliyat sonrası cerrahi sınır, tümörün evresi (TNM sınıflaması) ve diferansiyasyon derecesi, lokal invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı, peritonitis karsinomatoza varlığı dikkate alınarak 2009 yılında genel cerrahi tarafından ameliyat edilen hastaların prospektif olarak patoloji raporlarından tümör özellikleri incelendi. Mide kanserli hastaların spesimenlerden yapılmış olan parafin bloklara immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılarak patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Bu çalışma 2011 yılında (proje no: TST–09–1145) Erciyes Üniversitesi Proje Araştırma Birimi (EÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

Vaka seçimi: Çalışmamızın güvenilir olması için hastaların lenf nodu metastazı varlığı, sayısı, tümör tipi, invazyon özellikleri gibi hiçbir parametre homojenize edilmeyip; hastalar rastgele seçildi. Patoloji raporu esas alınarak lenf nodu metastazı pozitif tespit edilen vakalar metastaz olan gruba, negatif tespit edilenler metastaz olmayan gruba dahil edildi. Uzak metastaz (karaciğer dokusu) veya lenf nodu metastazından elde edilen parafin örneklerden Nm23 boyaması ile yapılan çalışmalar olmasına rağmen, boyamamız primer mide tümörü (lenf nodu metastazı, damar, perinöral, lokal invazyon ve diferansiyasyon derecesi, uzak metastaz) üzerinden yapılmıştır. Bizim kullandığımız prognostik faktörler primer mide tümörü üzerinden değerlendirilmiştir.

3.1. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

2009 yılında rezeksiyon yapılan, formalinle fikse ve parafine gömülmüş mide tümörlü kontrol spesimenleri, Erciyes Üniversitesi'nin Patoloji Departmanı'ndan alınmıştır.

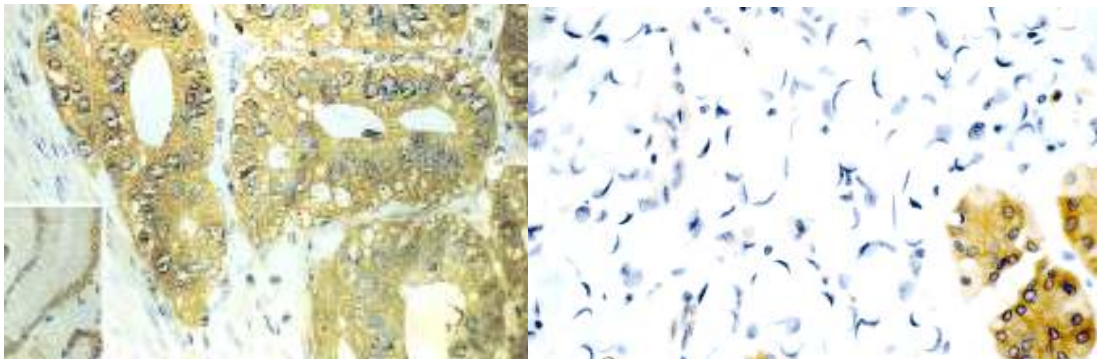
İmmünohistokimyasal boyama yöntemi uygulanırken, tüm dünyada kabul görmüş General IHC Protocols veri tabanından faydalanılmıştır. Bu protokolden faydalanılarak 90 hastanın spesimeninden elde edilen kesitlere immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak, Nm23 ekspresyon analizi yapıldı. İmmünohistokimyasal boyama için %10'luk formalin fiksasyonu sonrası rutin takip ile hazırlanmış parafine gömülü dokulardan 3-5 mikronluk kesitler yapıldı. Kesitler dokuların dökülmemesi için poli-L-lizinle kaplı lamlara alındı. Kesitler, 60 derecelik etüvde 1 saat bekletildikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize, daha sonra derecesi giderek artan alkollerden geçirilerek dehitrate edildi ve distile suda yıkandı. Kesitler 1 mM sitrat ile mikrodalga fırında 20 dakika kaynatılarak oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Dokular fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS) ile 10 dakika yıkandı. Spesifik olmayan boyamaları ve zemin boyamasını en aza indirmek için endojen peroksidaz aktivitesi hidrojen peroksit ile bloke edildi. 10 dakika PBS da yıkandı. Primer antikor olarak Nm23-H1gen ürününe benzeyen ve Nm23-H1/NDP kinaz A'ya karşı miktarı artan bir poliklonal antikor olan, Nm23-H1 (1/50dilüsyonda) (37.6^0) (sc-56928, lot#L2107 mouse IgG2a supernatant store at -20 degree, 250 mikrolitre Santa Cruz Biotechnology) kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyamada (SPlink HRP Detection Bulk Kit for Mouse and rabbit antibodies streptavidin-biotin kiti kullanarak) streptavidin-biotin peroksidaz metodu uygulandı.

İmmünohistokimyasal boyama işlemine şu sıra ile devam edildi: On dakika PBS ile yıkandı. On dakika biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı. On dakika PBS ile yıkandı. On dakika streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı. On dakika PBS ile yıkandı.On dakika DAB kromojen uygulandı.Beş dakika PBS ile yıkandı. Beş dakika deiyonize su ile yıkandı. Bir dakika Mayer'in hemotoksileni ile zıt boyama yapıldı.On dakika çeşme suyunda yıkandı.

Derecesi gittikçe azalan alkollerden geçirilerek, 15 dakika ksilolde bekletildi. Kapatma solüsyonu ile kapatıldı. İşlemlerin tamamı oda ısısında ve kesitlerin kurumaması için nemli ortamda gerçekleştirildi.

Bu işle ilgilenen patoloji uzmanı immünohistokimyasal boyama sonuçlarını değerlendirirken, tümöre bitişik normal gastrik mukozadaki Nm23 immünoreaktivitesinden daha güçlü olan tümör hücrelerinde, güçlü sitoplazmik boyanmayı ortaya çıkardı. (Nm23 tümör hücresini, normal dokudan daha kuvvetli boyarsa diffüz veya fokal olabilen kuvvetli boyamayı, normal dokudan daha zayıf boyarsa diffüz veya fokal olabilen zayıf boyanma özelliğini açığa çıkarır. Hiç boyamazsa negatif kabul edildi).

A B



A.Normal mide mukozasında nm23 güçlü sitoplazmik boyaması

B.Taşlı yüzük hücreli mide kanserinde nm23 negatif boyama

İmmün boyama NEGATİF BOYANAN, FOKAL ZAYIF, FOKAL KUVVETLİ, DİFFÜZ KUVVETLİ boyanan şeklinde değerlendirildi. Boyama kuvveti, heterojen boyama gösteren tümörlerde derecelendirme için predominant pattern dikkate alındı. 2 değişik şekilde değerlendirildi.

1) Çok değişkenli istatiksel değerlendirme

boyama yok(-)

fokal zayıf (FZ)

diffüz zayıf (DZ)

fokal kuvvetli (FK)

diffüz kuvvetli (DK)

2) Tek değişkenli değerlendirilme

Mide kanserli hastalarda Nm23'ün antimetastatik özelliğini homojen bir şekilde

değerlendirmek için boyama kuvveti ve yüzdesinden bağımsız olarak, sadece negatif boyanan vakalar ele alınıp prognostik faktörler tekrar değerlendirildi.

İstatiksel analiz:

Mide kanserlerinde Nm23'ün prognostik önemini ortaya koymak ve antimetastatik olup olmadığını anlamak için boyama kuvveti 5 şekilde sınıflandırıldı. Prognostik faktörler boyama kuvveti ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 63.98±12.49 olup (en küçüğü 32, en büyüğü 83 yaşında) çoğunluğu 60 yaşından büyük idi (% 62.2). E/K oranı 2.88 bulundu. Hastalara ait olan demografik bilgiler Tablo 2 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2. Hastalara ve tümöre ait genel özelliklerin dağılımı

Değişken	**Sayı**	**%**
Cinsiyet		
Erkek	67	74, 4
Kadın	23	25, 6
Tümör yeri		
Antrum	63	70
Korpus	13	14.5
Kardia	8	8.9
Linitis plastika	6	6.6
Tümör boyutu		
0-5cm arası	29	32, 2
5-10 cm arası	46	51, 1
10cm'den büyük	15	16, 7
Ameliyat türü		
STRG (Suptotal Radikal Gastrektomi)	26	28, 9
TRG (Total Radikal Gastrektomi)	64	71, 1
LN metaztaz olma durumu		
Olan	58	66, 7
Olmayan	32	33, 3
Uzak metastaz olma durumu		
Olan	25	28, 1
Olmayan	64	71, 9
Cerrahi sınır salim olma durumu		
Olan	80	88, 9
Olmayan	10	11, 1
Perinöral invazyon olma durumu		
Olan	39	43.3

Olmayan	51	56.7
Damar invazyonu olma durumu		
Olan	53	58.9
Olmayan	37	42.3
Diferansiyasyon derecesi		
Az	23	25.6
Orta	26	28.9
Kötü	41	45.5
Lokal invazyon		
Olan	67	74.4
Olmayan	23	25.6
Evre		
1	23	25.6
2	18	20
3	12	13.3
4	37	41.1

Hastaların çoğunluğuna total gastrektomi ameliyatı yapılmıştır. Total gastrektomi yapılanlar 64 (% 71.1) hastadır. 26 (%28.9) hastaya ise subtotal gastrektomi ameliyatı yapılmıştır. Ameliyat sonrası prospektif olarak incelenen 90 hastanın patoloji raporlarında cerrahi sınırı salim olan 80 (%88.9) hasta, cerrahi sınırda tümör olan 10 (% 11.1) hasta olduğu tespit edildi. 53 hastada (%58, 9) vasküler invazyon, 39 hastada (% 43.3) perinöral invazyon saptandı. Diferansiye oranlarında az diferansiye tümör % 25.6 orta diferansiye tümör %28.9, kötü diferansiye % 45.5 idi.

Lokalizasyonuna bakıldığında tümör en sık antrum lokalizasyondaydı. 63 hastada %70 yerleşimliydi. Tümör boyutu incelendiğinde; tümör boyutu 5 cm'den küçük olan 29 hasta (% 32.2), 5cm den büyük 10 cm den küçük olan 46 hasta (% 51.1) ve 10cm den büyük 15 hasta (% 16.7) olduğu tespit edildi.

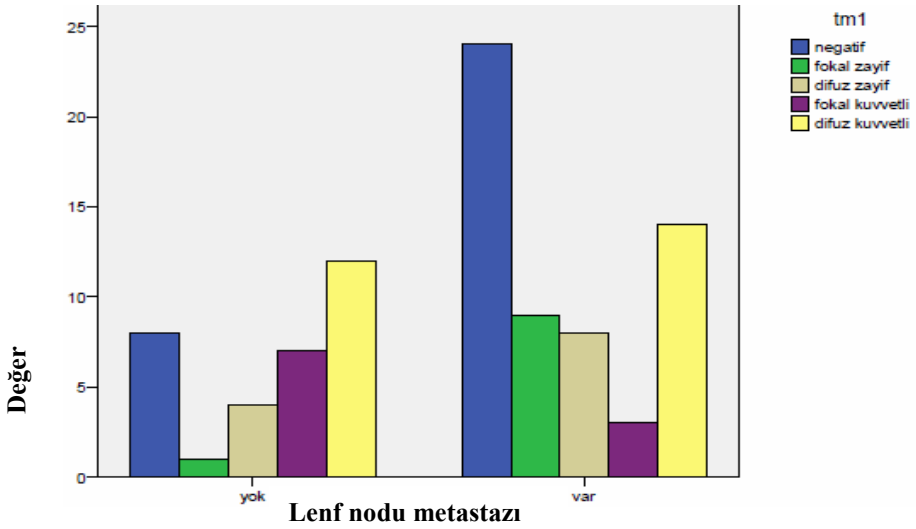
Lokal invazyon açısından değerlendirildiğinde; lokal invazyonu pozitif olan 67 hasta (%74.4), lokal invazyonu negatif olan 23 hasta (25.6) olduğu görüldü.

Lenf nodu metastaz oranlarına bakıldığında 90 hastanın 58 (% 66.7) tanesinde lenf nodu metastazı pozitif bulundu. TNM sınıflamasına göre evre 4'te olan hasta sayısı 37 (% 41.1) idi.

Tablo 3. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde lenf nodu metastazı ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Lenf Nodu metaztazı	Negatif		Fokal zayıf		Diffüz zayıf		Fokal kuvvetli		Diffüz kuvvetli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Olan	24	75, 0	9	90, 0	8	66, 7	3	30, 0	14	53, 8	58	66, 7
Olmayan	8	25, 0	1	10, 0	4	33, 3	7	70, 0	12	46, 2	32	33, 3
Toplam	32	100, 0	10	100,0	12	100,0	10	100,0	26	100,0	90	100,0
χ^2 =10, 817 ; **p=0, 027***												

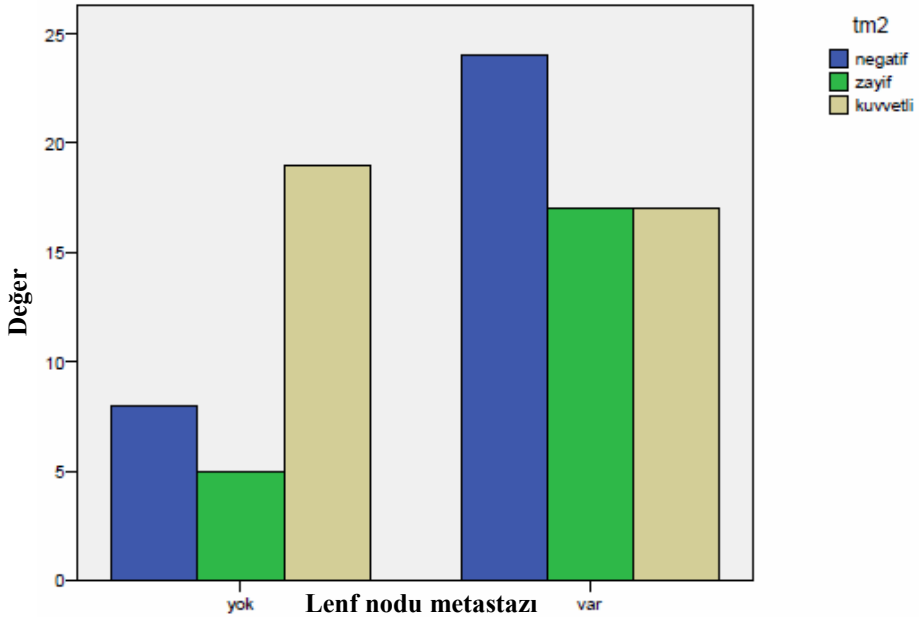
Nm 23' ün antimetastatik özelliği değerlendirildiğinde lenf nodu metastazı ile Nm23 ekpresyonu arasında boyanma kuvveti ve yüzdesi bakımından istatiksel anlamlı bir farklılık elde edildi (p<0.027).



Grafik 1. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde Lenf nodu metastazı ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

tm1: boyama kuvveti 5 grup olan Nm23 boyaması ile lenf nodu metastazının değerlendirilmesi

Sadece negatif boyanma özelliği gösteren (Nm23 ekspresyonu olmayan) hastalar dikkate alındığında, lenf nodu metastazı olan ve olmayan toplam 32 hastanın 24 (%75) tanesini Nm23 ile negatif boyanmış olup, lenf nodu metastazı pozitifti. 8 (%25) tanesi Nm23 ile negatif boyanmış olup, lenf nodu metastazı negatifti.



Grafik 2. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde lenf nodu metastazı ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

tm2: boyama kuvveti 3 grup olan Nm23 boyaması ile lenf nodu metastazının değerlendirilmesi

Nm23'ün antimetastatik olduğunu göstermesi açısından boyama kuvveti negatif, zayıf, kuvvetli olarak gruplandırıldığında, (tm2) lenf nodu metastazı olan ve Nm23 ile negatif boyanan hastaların çoğunlukta olması; ayrıca lenf nodu metastazı olmayan ve Nm23 ile kuvvetli boyanan hastalarda kuvvetli boyamanın en yüksek değere sahip olduğu görülmektedir (Grafik 2).

Tablo 4. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde damar invazyonu ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Damar invazyonu	**Negatif**		**Fokal zayıf**		**Diffüz zayıf**		**Fokal kuvvetli**		**Diffüz kuvvetli**		**Toplam**	
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
Olan	20	62, 5	7	70, 0	8	66, 7	3	30, 0	15	57, 7	53	58, 9
Olmayan	12	37, 5	3	30, 0	4	33, 3	7	70, 0	11	42, 3	37	41, 1
Toplam	32	100,0	10	100,0	12	100,0	10	100,0	26	100,0	90	100,0
χ^2 =4, 445 ; **p=0, 362**												

Nm 23'ün antimetastatik özelliği değerlendirildiğinde, damar invazyonu ile Nm23 ekpresyonu arasında boyanma kuvveti ve yüzdesi bakımından istatiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p: 0, 362).

Boyama yüzdesi ve kuvvetinden bağımsız olarak sadece negatif boyanan hastalarda damar invazyonu ile Nm23 ekpresyonu değerlendirildiğinde; toplam 32 hastanın 20 (% 62.5) 'sinde damar invazyonu pozitifti. 12 (% 37.5) tanesinde damar invazyonu negatifti (Tablo 4).

Tablo 5. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde perinöral invazyon ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Perinöral invazyon	**Negatif**		**Fokal zayıf**		**Diffüz zayıf**		**Fokal kuvvetli**		**Diffüz kuvvetli**		**Toplam**	
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
Olan	14	43, 8	8	80, 0	4	33, 3	3	30, 0	10	38, 5	39	43, 3
Olmayan	18	56, 2	2	20, 0	8	66, 7	7	70, 0	16	61, 5	51	56, 7
Toplam	32	100,0	10	100,0	12	100,0	10	100,0	26	100,0	90	100,0
χ^2 =6, 941 ; **p=0, 142**												

Nm 23' ün antimetastatik özelliği değerlendirildiğinde, perinöral invazyonu ile Nm23 ekpresyonu arasında, boyanma kuvveti ve yüzdesi bakımından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p: 0, 142).

Boyama yüzdesi ve kuvvetinden bağımsız olarak sadece negatif boyanan hastalarda perinöral invazyonu ile Nm23 ekpresyonu değerlendirildiğinde; negatif boyanma özelliği gösteren 32 hastanın, 14 (% 43.7)'ünde perinoral invazyon pozitifti, 18 (% 56.3)'inde perinöral invazyonu negatifti.(Tablo 5).

Tablo 6. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde diferansiyasyon derecesi ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Diferansiyasyon derecesi	Negatif		Fokal zayıf		Diffüz zayıf		Fokal kuvvetli		Diffüz kuvvetli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İyi	9	28, 1	1	10, 0	2	16, 7	2	20, 0	9	34, 6	23	25, 6
Orta	10	31, 3	2	20, 0	3	25, 0	4	40, 0	7	26, 9	26	28, 9
Kötü	13	40,6	7	70,0	7	58,3	4	40,0	10	38,5	41	45,6
Toplam	32	100,0	10	100,0	12	100,0	10	100,0	26	100,0	90	100,0

χ^2 =5, 484 ; **p=0, 723**

Nm 23' ün antimetastatik özelliği değerlendirildiğinde, diferansiyasyon derecesi ile Nm23 ekpresyonu arasında boyanma kuvveti ve yüzdesi bakımından istatiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p: 0, 723).

Boyama kuvveti ve yüzdesinden bağımsız olarak sadece negatif boyanma özelliği dikkate alındığında toplam 32 hastanın 9'u (%28.1) iyi, 10'u (%31.2) orta, 13'ü (%40.7) kötü diferansiye olarak bulundu. Diferansiyasyon derecesi ile Nm23 ekpresyonu değerlendirildiğinde, diferansiyasyon derecesi arttıkça negatif boyanan hasta sayısı ve yüzdesi arttığı için Nm23'ün antimetastatik olma özelliği ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 7. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde uzak metastaz ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Uzak metastaz	Negatif		Fokal zayıf		Diffüz zayıf		Fokal kuvvetli		Diffüz kuvvetli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Olan	12	37, 5	2	22, 2	3	25, 0	2	20, 0	6	23, 1	25	28, 1
Olmayan	20	62, 5	7	77, 8	9	75, 0	8	80, 0	20	76, 9	64	71, 9
Toplam	33	100,0	9	100,0	12	100,0	10	100,0	26	100,0	89	100,0

χ^2 =2, 260 ; **p=0, 698**

Nm 23'ün antimetastatik özelliği değerlendirildiğinde, uzak metastaz ile Nm23 ekpresyonu arasında boyanma kuvveti ve yüzdesi bakımından istatiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p: 0, 698).

Boyama kuvveti ve yüzdesinden bağımsız olarak, sadece negatif boyanma özelliği dikkate alındığında toplam 33 hastanın 13 (%39.4)'ünde uzak metastaz var, 20 (%60.6)'sinde uzak metastaz yoktu. Bu oranlara bakıldığında uzak metastaz ile Nm23 ekpresyonu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Nm23'ün antimetastatik özelliği uzak metastazdan bağımsızdır.

Tablo 8. Boyama kuvvetine göre mide kanserlerinde evre ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Değişken	Negatif		Fokal zayıf		Diffüz zayıf		Fokal kuvvetli		Diffüz kuvvetli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Evre												
1	8	25	1	10	2	16.7	4	40	8	30.8	23	25.6
2	4	12.5	2	20	3	25	3	30	6	23.1	18	20
3	4	12.5	2	20	3	25	1	10	2	7.7	12	13.3
4	16	50	5	50	4	33.3	2	20	10	58, 8	37	61, 8
Toplam	32	100,0	10	100,0	12	100,0	10	100,0	26	100,0	90	100,0
	χ^2 =2, 310 ; **p=0, 728**											

Nm 23' ün antimetastatik özelliği değerlendirildiğinde, tümörün evresi ile Nm23 ekpresyonu arasında boyanma kuvveti ve yüzdesi bakımından istatiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p: 0, 728).

Nm23 ile negatif ve pozitif boyanan toplam 90 hasta TNM sınıflamasına göre 4 evreye ayrıldı. Nm23 ile negatif boyanan toplam hasta sayısı 32, pozitif boyanan 58 (FZ, DZ, FK, DK) di.

Evre 1'de toplam 23 hastanın 8 (% 34.7) 'inde negatif boyanma, evre 2 de toplam 18 hastanın 4 (% 22)'ünde negatif boyanma evre 3 de toplam 12 hastanın 4 (% 33.3)'ünde negatif boyanma ve evre 4'deki toplam 34 hastanın 16 (%47)'sında negatif boyanma elde edilmiştir. Evre 1'deki negatif ve pozitif boyanan toplam hasta sayısı 23'tü. 23 hastanın sadece 8 (%34.7)'i negatif, 15 (65.3) tanesi pozitif boyanmıştır.

Evre 1 tümörlerde zayıf veya kuvvetli pozitif boyanma oranının, negatif boyanma oranından yüksek olması Nm 23'ün antimetastatik özelliği ile uyumlu olduğu için anlamlı bulunmuştur.

Negatif boyanan 32 hasta içerisinde en çok evre 4 tümörler görüldü. Evre 4 tümörlerde etkilenen metastatik lenf nodu sayısı daha fazladır. Nm23 ile boyamada daha fazla negatif boyanma beklentisi, Nm23 'ün antimetastatik özelliği ile uyumlu ve anlamlı görülmektedir. Evre 2 ve evre 3'de oranlar eşit çıkmış olup belirgin bir fark saptanmamıştır. İlginç olan sonuç evre 1'de ortaya çıkmıştır. Sadece negatif boyama dikkate alındığında 32 hastanın 8 (%25)'inde Nm23 ile negatif boyanma elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kanser hastalığı dünyada ve Türkiye'de Halk Sağlığı sorunudur. Türkiye'de 2000 yılında toplam 67 bin kişinin kansere yakalandığı ve bu kişilerin 47 bininin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (92).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında kanser tanısı konulan hasta sayısının 17 milyona, şu andaki oranlarda bir değişiklik olmadığı takdirde 2030 yılında kanser tanısı konulan hasta sayısının 20 milyona ulaşacağı öngörüldü. Ayrıca kanserin bir yılda 13 milyondan fazla kişiyi öldürebileceği; eğer bu oranda yıllık %1'lik bir artış meydana gelirse bu rakam 17 milyondan fazla olacağı belirtildi (92).

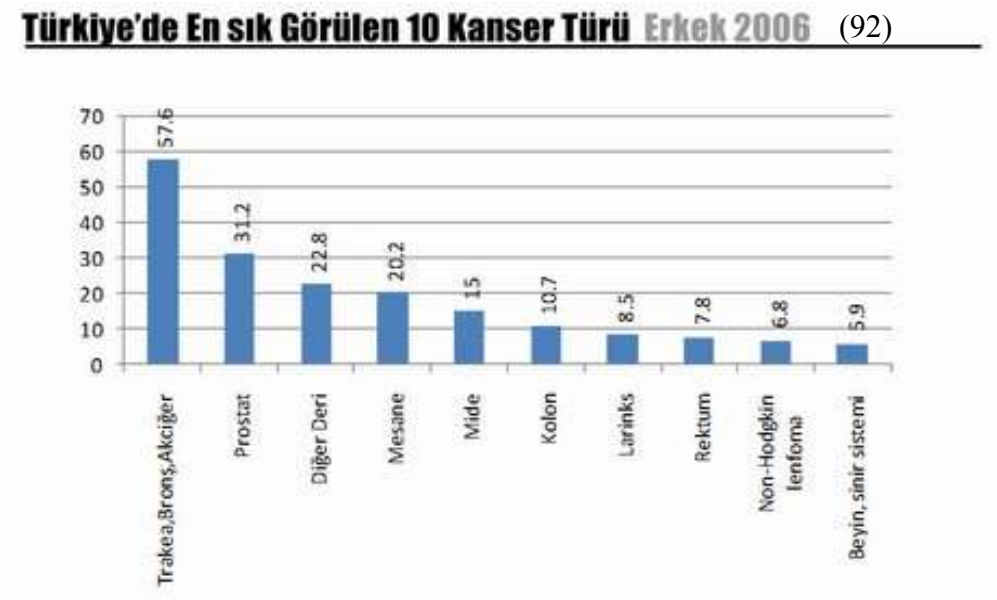
Tablo 9. WHO bölgesi veya gelişmişlik düzeyine göre, her iki cinsiyet için tahmini (2008 itibariyle) ve öngörülen tüm kanser vaka ve ölüm sayısı (milyon cinsinden) (92)

	2008		2030[1]		2030[2]	
Bölge	Vakalar	Ölümler	Vakalar	Ölümler	Vakalar	Ölümler
Dünya	12,4	7,6	20,0	12,9	26,4	17,0
Afrika (AFRO)	0,7	0,5	1,2	0,9	1,6	1,3
Avrupa (ERO)	3,4	1,8	4,1	2,6	5,5	3,4
Doğu Akdeniz (EMRO)	0,5	0,3	0,9	0,6	1,2	0,9
Pan-Amerika (PAHO)	2,6	1,3	4,8	2,3	6,4	3,1
Güney-Doğu Asya (SEARO)	1,6	1,1	2,8	1,9	3,7	2,6
Batı Pasifik (WPRO)	3,7	2,6	6,1	4,4	8,1	5,9

[1] şu andaki oranlarda bir değişime olmazsa
[2] yıllık %1'lik oran artısı olursa

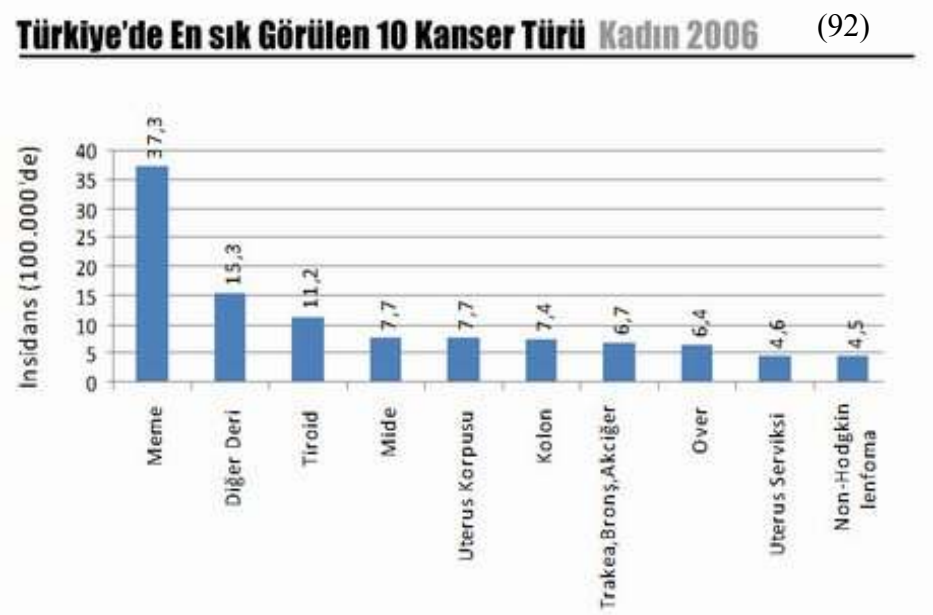
2008'de dünya genelinde 12, 4 milyon yeni kanser vakası ve 7, 6 milyon kanser nedenli ölüm meydana geldi. Kanser vakalarının yarıdan fazlası ve ölümlerin %60'ı az gelismis ülkelerde meydana gelmektedir. Kanser vakalarının istatistiksel karakteri bölgeden bölgeye çarpıcı farklılıklar arz eder. Gelecekteki kanser yükü, az ve çok gelismis bölgelerdeki yaşlı nüfusun göstereceği eğilimlerden etkilenecektir (92).

Türkiye'de toplam sağlık harcamalarından kanser için ayrılan pay %3, kanser tedavi masraflarının doğrudan maliyeti ise yaklaşık 3.6 milyar TL dir. Mevcut en son tahminlere göre mide kanseri dünya genelinde en yaygın dördüncü kanser türüdür ve yılda 934 000 vaka ortaya çıkmaktadır. Yüksek riskli alanlar Japonya, Çin, Doğu Avrupa ve Latin Amerika'nın bazı ülkeleridir. Düşük riskli populasyonlar ise Kuzey Amerika'daki beyazlar, Hindistan, Filipinler, Afrika'nın pek çok ülkesi, bazı Batı Avrupa Ülkeleri ve Avustralya'dır. Son birkaç on yıldır, her iki cinste de mide kanseri insidans oranları dünya çapında düşüş göstermektedir. Bu düşüşün kesin nedenleri bilinmemektedir. Yer alan tüm ülkelerde 1950 yılında, erkeklerde standardize edilmiş ölüm oranları 100 000'de 30'un üzerindeydi ve bu ülkeler mide kanseri açısından yüksek riske sahipti. Şu anda ise, Baltık ülkeleri olan Letonya, Lituanya ve Estonya haricinde tümünde ölüm oranları 100 000'de 10'un altındadır (92).



(92)

İnsidans ve ölümle sonuçlanma açısından, akciğer kanseri dünyada en üst sıralarda yer almaktadır.



(92)

Son 60 yılda mide kanseri mortalitesinde azalma olmasına rağmen halen en sık rastlanan malignitelerden biridir. Gelecek on yıllarda, kanserle savaş programlarının (tütün kontrolü, aşılama, tarama) kanserin önlemesi çerçevesindeki rolü daha önemli hale gelecektir (93–97).

Mide kanserleri için lenf nodülü tutulumu ve yayılım paterni çok önemlidir. Batı serilerinde rezeksiyona giden gastrik tümörlerin %70'inde lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Japon serilerinde ise mukozal kanserlerin %3'ünde lenf nodülü metastazı olduğu bildirilmiştir, tümör submukozayı tutarsa bu oranın %15-25'e çıkacağı saptanmıştır (98, 99).

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer, JRSGC) tarafından, mide kanserinin patolojik değerlendirilmesinde bazı temel kurallar belirlendi (100). Bu kurallar Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint Committe on Cancer) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (The International Union Against Cancer) tarafından da kabul edildi(101). Böylece mide kanserinin evrelemesinde ve takibinde ortak bir dil oluştu. JRSGC'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonlarıda D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamını diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade

etmektedir. Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (102).

D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağ kalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 lenfadenektomili gastrektomilerde, morbidite Japon çalışmalarında % 2-3 olarak bildirilmiştir. Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 lenf bezi diseksiyonunun yararlı etkileri, Japon çalışmaları ile çelişkiler göstermektedir. Daha yüksek morbidite ve mortalite (% 10) oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda batı kaynaklı uzman merkezlerde yapılan çalışmalarda da, Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait nonrandomize çalışmalarda, D2 rezeksiyonların sağ kalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (103).

Son iki yıla gelindiğinde; mide kanseri cerrahisinde iyi bir lokal kontrol için radyoterapi veya D2 diseksiyon gerektiği çok açıktır. D2 diseksiyonu volümü yüksek merkezlerde düşük morbidite ile yapılabilir sağkalım avantajı sağlayabilir. D2 diseksiyonu morbiditeyi artırır. Profilaktik D2 lenfadenektomi uygun değildir (103).

Mide kanserinde halen en etkili tedavi cerrahi rezeksiyondur ve buna rağmen rezektabl mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %11-32 arasındadır. Bazı faktörlere bakılarak prognoz tayini yapılabilir (104).

Prognozu belirleyen faktörleri 3 başlık altında inceleyebiliriz.

1. Hastaya ait faktörler: Yaş, cinsiyet, semptomların süresi, nutrisyonel durum, immün direnç, yandaş hastalık varlığı

2.Tümöre ait faktörler: Lokalizasyon, boyut, makroskobik tip, histolojik diferansiyasyon, lenfatik invazyon, duvar invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz olması

3.Tedaviye ait faktörler: Operasyonun kürabilitesi, rezeksiyonun genişliği, lenf nodu diseksiyonu, adjuvan tedavi, postoperatif komplikasyon oluşumudur (105).

TNM evreleme, mide kanserinde en önemli prognostik faktör olmasına rağmen, yeni prognostik ve prediktif faktörlere ihtiyaç vardır. Çünki prognoz aynı evredeki hastalarda değişiklik gösterebilmektedir (105).

Kanser araştırmalarında tümör markır çalışmaları devam etmektedir. Kanser hücreleri değişik biyokimyasal moleküller sentezleyebilirler. Bunların bir kısmı hücrede kalırken bir kısmı dolaşıma veya vücut boşluğu sıvılarına verilir. Kanser hücreleri tarafından

sentezlenip salgılanan bu tip maddelere tümör belirteçleri veya kanser belirteci denir. Tümör belirteçlerinin bir kısmı da vücudun kanserli dokuya cevap olarak ürettiği maddelerdir. Böylece belirteçler kanserlerin teşhis ve tedavilerinin takibinde kullanılırlar. Tümör belirteçlerinin tayini, 1)İmmünohistokimyasal (radyoimmünoassay ve enzim immünoassay yöntemleri ile gerçekleştirilir) 2) Floresan insutu hibridizasyon(FİSH) 3) Revers transkriptaz ve polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

Şu anda rutin patolojik incelemelerde ve klinikte bazı organ kanserlerinin teşhisinde kullanılan, monoklonal antikorlarla tespit edilen tümör belirteçlerinden bazıları şunlardır (106).

Tümör belirteçleri	**Majör malign hastalık**
CA125	Over kanseri
CA 19-9	Pankreas kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
CA 72-4	Mide kanseri
CEA	Kolorektal kanser

Neoplazi alanında hizmet veren laboratuvar testlerinin 5 majör fonksiyonu vardır. Bunlar; 1) Tarama, 2) Teşhis, 3) Onaylama, 4) İzleme, 5) Prognoz tayini

Beş majör fonksiyon daha da açılacak olursa, tümör markırlarının verdiği hizmet şöyle sıralanabilir: 1–Kanserle ilgili olarak, popülasyonların taranması, 2–Hastalıktan kuşkulanılan kişilerin erken tespiti, 3–Kanserli hücrenin lokalizasyonunun belirlenmesi, 4–Tümör evresinin değerlendirilmesi, 5–Kemoterapi, immünoterapi gibi tedavi yöntemlerinin seçimi, 6–Tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesi, 7–Metastazların ve tekrarlamaların tespiti, 8–Hastalık süresinin tahmini (106).

Bir hastanın prognostik durumunu hemen ameliyat sonrası dönemde tayin edebilmek tedavi seçenekleri ve takip açısından çok önemlidir.

Son yirmi yılda moleküler mekanizmaları çözen teknolojiler geliştikçe, normal ve kanser hücrelerinin büyümesi konusunu çok daha iyi anlamaya başladık. Bu ilerlemenin hızı ve kompleks oluşu ile birlikte, moleküler onkolojinin yetersiz ve karışık yapısı, bu konuları izlemeyi güçleştirmiştir. Genlerdeki değişmeler ve hücreler arasındaki normal uyumun

bozulması ile ilgili mekanizmaları öğrendikçe, kanserin tedavisinde değişik biçimde bakmaya başlayacağız.

Nm23/NDP Kinaz kanser terapisinde potansiyel öneme sahiptir. Azalmış Nm23/NDP kinaz ekspresyonunun agresif seyreden meme, over, melanoma ve diğer bazı kanser tiplerinde sergilendiğini biliyoruz. Bu durum hücre motilitesinin, invazyonun ve kolonizasyonun (kısaca metastatik lezyon yapmak için gerekli tüm olayların) azalması ile eş zamanlı olarak meydana gelir. Bu nedenle, bu kanser tiplerinde Nm23/NDP kinaz ekspresyonunu geliştirmenin terapötik yarar açısından çok önemli olacağını varsayabiliriz. Bu yüzdendir ki; bazı araştırmacılar gen yapımının endojen up-regülasyonunu stimule etmek için hangi tedavilerin gerektiğini belirlemek adına, NME1 geninin promoter bölgesini çalışmaya başlamışlardır.

Diğer bir terapötik potansiyel ise Nm23/NDP kinaz ekspresyonunu bir markır olarak kullanmaktır. Örneğin; insan meme ve özafagus skuamoz karsinoma hücrelerindeki artmış Nm23/NDP kinaz A seviyeleri, kültürde farelerdeki tümör büyümesinin yanında, cisplatin tedavisine sensivitenin artmasını indükleyici olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak metastaz hakkında öğrenecek hala çok şey vardır, öte yandan Nm23/NDP kinaz'ın metastaz supresör fonksiyonunun tanımlanması, diğer metastaz supresör genleri keşfedebilme yolunun açılmasının yanında kanser araştırma sahasını müthiş bir şekilde etkilemiş ve geliştirmiştir. Tümör karakteristiğinin içindeki artmış Nm23/NDP kinaz protein ekspresyonu, hastalığın progresyonunu durdurmak veya eradike etmede son derece faydalı olabilir. Gelecek zaman içerisinde hücrenin metastatik davranışını kontrol eden, Nm23/NDP kinaz sinyal transdüksiyon yolunun tanımlanmasına odaklanmış çalışmalar gerekli olacaktır (107,108,109).

Bu nedenlerle biz, temel moleküler Nm23 biyolojik fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmalar kadar mide kanserlerinde klinik açıdan Nm23 ekspresyonu ve prognostik rolü, tümör özellikleri ve evrelerini içeren 90 mide kanseri hastasını temsil eden bir seride güncel klinik bir çalışma yapma ihtiyacı olduğunu fark ettik. Bizim çalışmamızın amaçlarından biri de, mide kanseri ve Nm23 ekpresyonun prognostik önemi üzerinde yapılan çok az sayıdaki çalışmalardan oluşan çelişkiyi azaltmak ve bundan sonra yapılacak çalışmalara rehberlik etmektir. Ayrıca bir hastanın prognostik durumunun, 1.endoskopik biyopsi ile ameliyattan önce Nm23 boyaması yapılarak hangi ameliyatın yapılacağı kararını vermekte veya palyatif mi, küratif mi olacağını, D1veya D2

diseksiyon kararını vermede, neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi kararı vermede 2. Hemen ameliyat sonrası dönemde Nm23 boyaması yapılarak tayin edebilmenin ise, a) cerrahi tedavinin yeterli olup olmadığı b) medikal tedavi seçeneklerinin değiştirmesi (kemoterapi, kemoradyoterapi, radyoterapi) ve c) hasta takibi açısından önemi olabileceğini düşündük. Sonuç olarak biz Nm23'ün mide kanserli hastalarda prognostik önemi olabileceği varsayımıyla bu çalışmayı yaptık.

Pacelli ve arkadaşları'nın 777 küratif rezeksiyon yapılan (187 olgu proksimal 1/3 tümörü, 520 olgu distal 1/3 tümörü) hastada multivaryant klinikopatolojik prospektif sağ kalım analizinde ileri yaş, tümör evresinin ileri olması ve postoperatif mortalitenin yüksekliği nedeniyle proksimal mide kanserlerinin prognozunun kötü olduğunu belirtmiştir (110).

Bizim serimizde bu hastalar içerisinde 37'si evre 4 olup, bu evredeki tümörlerin % 43.2'si 60 yaşın üzerindeydi. 60 yaş üzerinde evre 4 olan 16 hastanın sadece 8 (%50) tanesi kardia yerleşimliydi. 90 vakalık bu hastalar içersinde 23 hasta evre 1 olup, bu evredeki tümörlerin sadece 11'i 60 yaş üzerindeydi. Evre 1 olup proksimal yerleşimli olan tümör yoktu. Bu sonuçlardan da anlaşıldığı gibi proksimale yerleşen tümörün prognozu büyük bir öneme sahip olduğu ve çoğunlukla ileri evrede ve kötü prognozlu olduğunu görmekteyiz.

Ayrıca 60 yaşın üzerinde olan proksimale yerleşen ve evre 4 olan bu tümörlerin ne kadarı Nm 23 ile negatif veya pozitif boyanmıştır sorusu, Nm 23' ün hem yaş, hem ileri evre, hemde yerleşim yeri açısından prognostik bir markır olabileceğini veya Nm23 gerçekten antimetastatik midir sorusunu yanıtlayacaktır. 3 özelliğin bir arada bulunduğu (60 yaş üstü, Evre 4 ve kardia yerleşimli) 8 mide kanserli vakanın, 6 (%75) 'sı Nm23 ile negatif, 2 (%25)'si fokal zayıf boyanmıştır. Buradaki sonuca bakılarak 3 özelliği bir arada bulunduran tümörlerin negatif boyanması veya pozitif boyanan hasta sayısının ve yüzdesinin düşük olması ve bu pozitif boyamanın fokal zayıf özellikte olması, diffüz zayıf, fokal kuvvetli veya diffüz kuvvetli olmaması Nm23 'ün antimetastatik olduğunu göstermektedir.

Diffüz yerleşime (linitis plastika) sahip olan 6 (% 6.6) hasta vardı. Linitis plastikalı hastaların tamamı Nm23 ile negatif boyanmıştı. Nm23 'ün antimetastatik olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda tübüler adenokarsinomalar, papiller adeno karsinomalar çeşitli

şekilde boyanma özelliği göstermesine rağmen müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomların hepsinin Nm23 ile negatif boyandığını fark ettik. Bizim çalışmamızda 3 tane yüksek dereceli müsinöz adenokarsinom ve 6 tane linitis plastikalı taşlıyüzük hücreli karsinom vardı. İmmunohistokimya, tümöre bitişik normal gastrik mukozadaki Nm23 immünoreaktivitesinden daha güçlü olan tümör hücrelerinde, güçlü sitoplazmik boyanmayı ortaya çıkarır. Sitoplazmik boyanmayanlar negatif kabul edilir. Bu çalışmada ayrı ayrı sitoplazmik boyanan tümör hücreleri pozitif olarak kaydedildi. Taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz adenokarsinomlarda intrasitoplazmik müsin gölcüklerinin olması ile Nm23'ün sitoplazmik boyanması arasında da bir ters ilişki olup olmadığı yada müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda Nm23'ün negatif boyanması, Nm23'ün antimetastatik olduğunu kanıtlar mı? Bizim çalışmamız böyle bir sorunun araştırılması gerektirdiğinde ortaya çıkarmıştır.

1997 Kore çalışmasında; primer kanser spesimenleri ve metastatik lenf nodlarında yüksek seviyede Nm23-H1 ekspesyonu gözlemlenmiş ve primer kanser ve metastaik lenf nodları arasında Nm23 ekspresyon seviyesi ile ilgili fark bulunamamıştır (111).

Kore çalışmasında Nm23-H1 geninin genetik değişiminin az rastlanılan bir olay olduğu, mide adenokarsinomalarında önemli bir role sahip olmadığı sonucuna varmışlardır. Nm23-H1 RNA seviyesinin yaş, cinsiyet, kanser lokasyonu, differensiyasyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile önemli bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (111).

Mide kanserinde Ca'da Nm23 ekspresyonu, ileri evre karsinomlarda down regüle olarak bulundu. Düşük Nm23 ekspresyonu Kodera (112) çalışmasında kötü prognozla ilişkiliydi. Dahası, Nakayama (113), lenf nodunda ve karaciğer metastazındaki azalmış Nm23 immünoraktivitesini, primer gastrik kanserle karşılaştırmalı olarak gösterebildi. Öte yandan bu 2 çalışma da küçük bir hasta grubu (n: 27) ile sınırlıydı. Sir Run Run Shaw hastanesinde gastrik kanser rezeksiyonuna uğramış 230 gastrik kanserli hastayla yapılan çalışmada, Nm23'ün gastrik kanser metastazıyla ilişkili olmadığı desteklendi. Kanser metastazında Nm23'ün kesin rolünü bulmak için çalışmaları ilerletmek gerekir, sonucunu çıkardılar (114).

Siwert ve arkadaşlarının 1654 mide kanserli hastayı inceledikleri çalışmalarında lenf nodu tutulum oranlarının %20' nin üzerinde olmasının en önemli kötü prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Genişletilmiş lenfadenoktomi yapılan hastalarda çıkartılan metastatik lenf nodu sayısının artacağı ve bu sayede sağ kalımın artırabileceği vurgulanmıştır (115).

Bizim çalışmamızda evre ile birlikte lenf nodu metastazı olup olmamasına göre Nm23 ile boyanma özelliğine bakılarak, Nm23 ekspresyonunu değerlendirilmiştir. Nm23 ekspresyonunu değerlendirmede en önemli prognostik parametrenin lenf nodu metastazı olup olmaması ve tümörün evresidir. Lenf nodu metastazı hem evreyi belirlemesi yönüyle hemde Nm23 ekspresyonunu göstermesi bakımından en önemli prognostik parametredir. Çünkü sadece midede değil, kolon, pankreas, akciğer, meme ve metastatik mürin melanom kanserlerinde de ilk bakılan ve en değerli parametre lenf nodu metastazıdır.

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı ele alındığında boyanma kuvvetleri arasında istatiksel anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Yani lenf nodu pozitif olanlarda negatif boyanma oranı daha yüksektir. Bu durum metastaz arttıkça Nm23 ekspresyonun azaldığını ve negatif boyanma yüzdesinin arttığını gösterir.

Ayrıca istatiksel sınıflamanın dışında (boyama kuvveti ve yüzdesine bağlı 5 grup sınıflaması), sadece Nm23 ile negatif boyanan tek değişkenli bir grubu değerlendirdik. Sadece negatif boyanma özelliği gösteren hastanın, %75'inde lenf nodu metastazı pozitifti, %25'inde lenf nodu metastazı negatifti. Burdaki oran Nm23 'ün antimetastatik olma özelliği açısından anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen veriler Nm23'ün antimetastatik olduğunu doğruluyor.

Bizim çalışmamız lenf nodu metastazı açısından Nm23 'ün antimetastatik olma özelliği, hem istatiksel olarak boyama kuvveti ile yapılan çok değişkenli analizde hemde boyama kuvvetinden bağımsız, sadece Nm23 ile negatif boyanma özellikli tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur.

Hastalığın evresi, lenf bezlerinin durumu ve tümör dokusunun mide duvarındaki penetrasyon derecesi prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Metastazlı lenf bezlerinin sayısı ve seroza invazyonunun derecesi prognozu olumsuz etkilemektedir (116).

Know ve Kim diseke edilen lenf bezi sayısının metastazik lenf bezine oranını %0, %1-25, %26-50 ve %50'nin üzeri olarak gruplandırmış ve beş yıllık yaşam süresini sırasıyla % 83, % 66, % 30 ve % 23 olarak bildirmişlerdir (117).

Biz çalışmamızda daha önce belirttiğimiz gibi çalışmaya aldığımız hastalarda disseke edilen lenf bezi sayısının, metastazik lenf bezine oranı ile ilgili incelediğimiz patoloji

raporlarında sağlıklı veriler olmadığını belirttik. Bunun sebebinin ise kliniğimizde ameliyat olan hastaların büyük kısmı ileri evrede ameliyat olması, daha çok palyatif ameliyat yapılması olarak açıkladık. 1995 de Baba tarafından yapılan çalışmada karaciğer veya periton metastazı varlığında genişletilmiş lenfadenektominin yaşam süresi üzerine olumlu katkısının olmadığı belirtilmiştir (118).

Seoul National Üniviersitesi'nde mide kanseri için gastrektomi yapılmış 841 hastada p53, Nm23, PCNA ve c-erbB2 ekspresyon seviyesi immünohistokimyasal olarak ölçülmüştür. Cinsiyet, yaş, operasyon tipi, TNM evrelemesi, tümör büyüklüğü, histoloji ve Lauren klasifikasyonu da prospektif olarak analiz edilmiştir. Nm23 tek değişkenli altgrup analizde, evre III'ün ve diffüz tip mide kanserinin kötü prognozu ile ilgiliydi. Çok değişkenli çalışmada prognostik etkiler devam etmedi. Gastrektomi yapılan mide kanserli hastalarda p53 ve Nm23 kötü prognoz ile ilişkilidir. Fakat bu prognostik önem çok değişkenli analizde görülmemektedir (119).

Bu sebep sonuç ilişkisine dayanarak çıkarılan lenf nodu sayısıda daha az olacağı için boyama kuvveti ve yüzdesi dikkate alınarak yapılacak istatiksel değerlendirmenin doğru olmayacağı sonucuna vardık. Ayrıca son literatür bilgileri ışığında evre 1'de olan hastalarda, lenf nodu metastazı pozitif çıkan % 25'lik bir hasta grubu olduğu için bizim çalışmamızda evre ile Nm23 ekspresyonunun değerlendirilmesi zorlaşıyordu. Yani evre artıkça Nm23 ekspresyonu azalır, lenf nodu metastazı artar ve Nm23 ile boyaması negatif çıkar beklentisine ters bir durum oluşuyordu (Nm23'ün antimetastatik olduğu sonucunu çıkarmak için bu beklenti mutlak olmalıdır).

Biz çalışmamızda Seoul çalışmasında görülen istatiksel çok değişkenli yöntemin boyama kuvveti ve yüzdesi açısından özellikle evre 1'de metastaz görülmesi ve diğer parametrelerde sorun yaratabileceğini göz önünde tutarak, sadece negatif boyanan hastalara bakarak tek değişkenli analizide kullandık. Bundan dolayı istatiksel çalışma yerine evre 1 ve evre 4 tümörleri boyama kuvveti ve yüzdesinden bağımsız olarak, sadece negatif boyanma özelliği dikkate alınarak tek değişkenli analiz ile ayrı ayrı değerlendirdik.

Sonuçlarımızda boyanma kuvveti ve yüzdesinden bağımsız olarak sadece Nm23 ile negatif boyanan hastaların evrelere göre dağılımını tespit ettik. Negatif boyanan 32 hasta içerisinde en çok sayıda negatif boyanan evre 4 tümörlerdir. Evre 4 tümörlerde etkilenen metastatik lenf nodu sayısı daha fazladır. Nm23 ile boyamada daha fazla

negatif boyanma beklentisi ile uyumlu ve anlamlı görülmektedir. Bu da Nm23 'ün antimetastatik özelliği ile uyumlu, anlamlı bir sonuç elde edilmiştir.

İlginç olan sonuç evre 1'de ortaya çıkmıştır. Sadece negatif boyama dikkate alındığında hastaların %25'inde Nm23 ile negatif boyanma elde edilmiştir. Son literatür bilgisinde evre 1 intramukozal ve submukozal tümörlerde %25 ve %25'in altında lenf nodu metastazı görülebilir ifadesini doğrulaması ilginçtir (97).

Eski literatür bilgilerinde evre 1 tümörlerde lenf nodu metastazının % 5'ten az olduğunu belirtmekteydi. Son yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazının evre 1 de olsa %25 veya daha aşağısında olduğu belirtilmektedir (99).

Ayrıca boyama kuvveti ve yüzdesine bakılarak yapılacak olan istatiksel olarak anlamlı olmayacağını (kliniğimizde ameliyat olan hastaların büyük kısmı ileri evrede ameliyat olması, daha çok palyatif ameliyat ve evre 1 olan hastalarda lenf nodu metastazı pozitif çıkabilen %25' lik bir hasta grubundan dolayı) belirtmiştik. Sonuçlarımız belirttiğimiz nedenlerden dolayı istatiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p=0, 728).

Nm23 ile negatif ve pozitif boyanan toplam 90 hasta TNM sınıflamasına göre 4 evreye ayrıldı. Boyama kuvveti ve yüzdesi dikkate alındığında evre 4 tümörlerde bu oran en yüksek değerdedir. En yüksek sonuç evre 4'de olmasına rağmen istatiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır (p=0, 728). Bizim çalışmamızda sonucun anlamlı çıkmaması nedeniyle evre 1 tümörler ayrı değerlendirildi.

Duraker ve arkadaşlarının (120) 354 hasta, Scartozzi ve arkadaşlarının (121) 734 hastada yaptıkları küratif rezeksiyon sonrası yapılan prospektif çalışmalarında, perinöral invazyon, damar invazyonunu ve uzak metastaz insidansının sağ kalım üzerine önemli etkisi olması nedeniyle önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Kore çalışmasında Nm23-H1 geninin genetik değişiminin az rastlanılan bir olay olduğu mide adenokarsinomalarında önemli bir role sahip olmadığı sonucuna varmışlar. Nm23-H1 RNA seviyesinin yaş, cinsiyet, kanser lokasyonu, diferensiyasyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile önemli bir ilişkisi olmadığını belirttiler (111).

Wang, yüksek Nm23 ekspresyonu olan hastaların, uzak metastaz geliştirmeye müsait olmadığını öne sürdü (122).

Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon ve uzak metastaz, boyama özellikleri 5 grupta değerlendirilen analizlerde hem istatiksel açıdan, hem de tek grup analizinde

mide kanserleri ile Nm23 ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Damar invazyonu ve diferansiyasyon derecesi açısından bakıldığında boyama özellikleri 5 grupta değerlendirilen analizlerde p değeri istatiksel olarak anlamlı değil, boyama özellikleri tek grupta değerlendirilen analizde ise damar invazyonu ile Nm23 ekspresyonu arasında çok anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.1998 Wolfram Müller çalışmasındada aynı durum ortaya çıkmıştır (123).

Nm23 geninin kanser metastaz süpresyonundan önemli bir rol sahibi olduğu konusunda artan kanıtlar mevcuttur. Fakat, henüz Nm23-H1 geninin metastaz süpresyonu yaptığını kanıtlayan veriler yoktur. Çünkü bazı kanser tiplerinde çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir.

Radinsky ve arkadaşları (124) fareye transplante edilmiş insan kolon kanser hücrelerinde Nm23 geninin metastatik potansiyellerinden bağımsız olarak aynı seviyede eksprese olduğunu rapor etmiştir. Düşük ve yüksek metastatik kolorektal karsinomaların ikisinde de artan seviyede Nm23-H1 ekspresyonu rapor edilmiştir.

Bu çalışmalar ışığında ülkemizde daha önce mide kanserlerinde Nm23 gen ekpresyon çalışması yapılmamıştır. Bizim yaptığımız çalışma bu alanda yapılan ilk çalışmadır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi sadece lenf nodu metastazı, perinöral, damar, lokal invazyon, tümör evresi incelenmemiş farklı olarak diferansiyasyon derecesi, uzak metastazda incelenmiştir.

Nm23 ekspresyonu lenf nodu metastazında çok ve tek değişkenli analizlerin ikisinde de antimetastatik özelliktedir. Damar invazyonu ve diferansiyasyon derecesi ile tek değişkenli analizde yine antimetastatiktir. Fakat perinöral invazyon ve uzak metastazla incelendiğinde çok ve tek değişkenli analizlerde antimetastatik özelliği olduğunu kanıtlayamamıştır. Nm23 ile negatif boyanan ve lenf nodu metastazı pozitif olan hastalar, literatür bilgisiyle uyumlu çıkmış olup evre 1'de lenf nodu metastazı kliniğimizin çalışmasında Orta Anadolu Bölgesi için %25'tir. Ayrıca evre 4 tümörler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörler, antimetastatik özelliğini doğrulaması bakımından evre arttıkça Nm23 ekspresyonu azalması açısından en anlamlı sonuçları ortaya çıkarmıştır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızın sonucuna göre mide kanserli hastalarda Nm23 ile yapılan immünohistokimyasal boyama ile Nm23'ün antimetastatik özelliğini değerlendirmek için tümörün evresi, lokalizasyonu, çapı, histolojik tipi, perinöral ve perivasküler invazyonu, metastatik lenf nodu ve diferansiyasyon derecesi gibi prognostik faktörler birlikte değerlendirildi. Tedavinin planlanmasında bu prognostik faktörlerin değerlendirilmesi en önemli unsurdur.
- Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu Nm23 ekspresyonu lenf nodu metastazında çok ve tek değişkenli analizlerin ikisinde de antimetastatik özelliktedir.
- Damar invazyonu ve diferansiyasyon derecesi ile tek değişkenli analizde yine antimetastatiktir.
- Fakat perinöral invazyon ve uzak metastazla incelendiğinde çok ve tek değişkenli analizlerde antimetastatik özelliği olduğunu kanıtlayamamıştır.
- Nm23 ile negatif boyanan ve lenf nodu metastazı pozitif olan hastaların literatür bilgisiyle uyumlu çıkmış olup, evre 1'de lenf nodu metastazı kliniğimizin çalışmasında %25 bulunmuştur.
- Ayrıca evre 4 tümörler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörler antimetastatik özelliğini doğrulaması bakımından evre arttıkça Nm23 ekspresyonu azalması açısından en anlamlı sonuçları ortaya çıkarmıştır.
- Altmış yaş üstü, evre 4 ve kardia yerleşimli üç özelliği bir arada bulunduran tümörlerin negatif boyanması Nm23 'ün antimetastatik olduğunu göstermektedir.

- Bununla birlikte daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu randomize klinik çalışmalar ile konu desteklenmelidir. Diğer bir terapötik potansiyel ise Nm23/NDP kinaz ekspresyonunu bir belirteç olarak kullanmaktır.
- Sonuç olarak, metastaz hakkında öğrenecek hala çok şey vardır. Öte yandan Nm23/NDP kinaz'ın metastaz supresör fonksiyonunun tanımlanması diğer metastaz supresör genleri keşfedebilme yolunun açılmasının yanında, kanser araştırma sahasını müthiş bir şekilde etkilemiş ve geliştirmiştir. Tümör karakteristiğinin içindeki artmış Nm23/NDP kinaz protein ekspresyonu, hastalığın progresyonunu durdurmak veya eradike etmede son derece faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Başaklar C. Skandalakis' Surgıcal Anatomy, Başaklar C (ed). Mide Kanseri Tarihçe, Palme Yayıncılık 2008, pp: 691-693.
2. Fawcett DW. A Textbook of Histology (12 th ed). Chapman&Hall, New York 1994, pp: 599-615.
3. Whitehead R, Gastrointestinal and Oesaphageal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburg 1989; pp: 714-725.
4. Rosia J. Ackerman's Surgical Pathology, 9th Ed. Mosby, New York, 2004, pp: 616-620.
5. Mihmanlı M, Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi, Mihmanlı M (ed), Mide Anatomi, İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004, pp: 5-14.
6. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et all. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002, 38: 99-166.
7. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. Ann Oncol 2004, 16: 3481-488.
8. Koh T J, Wang TC: Tumors of the Stomach. In Gastrointestinal and Liver disease. (Ed) WB Saunders Company, Philadelphia 2002, pp: 829-55.
9. Faraji EI, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterol Clin North Am Gastroente 2002, 31: 499-516.
10. Qiu JL, Chen K, Wang XB, et all. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. 2004, 25: 487-91.
11. Graham S, Haughey B, Marshall J. Diet in epidemiology of gastric cancer. Nutr Cancer. 1990, 13: 19-20.
12. Palli D, Epidemiology of gastric cancer: an evalution of available evidence. J Gastroenterol. 2000, 35: 84-89.
13. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V. Intragastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. Gut 1984, 25: 238-45.

14. Kang SK, Burnett CA, Freund E. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. Am J Ind Med 1997, 31: 713-718.

15. Wu AH, Yang D. A meta analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000, 9: 1051-1058.

16. Botterweck A. Van den Brarndt P, Goldbohm R: Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6, 3 years of follow-up cancer American Cancer of Society 2002, 88: 737-748.

17. Faggiona F, Partenen T, Kogevinas M. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Scientifis Publications 1997, 138: 65-176.

18. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups Br. Med. J. 1991, 1: 1170-1176.

19. Leung WK, Sung JJY: Review article. Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 2002, 161: 209-216.

20. Zhang C, Yamada N, Wu YL. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2005, 14: 791-6.

21. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. 2002, 14: 620-625.

22. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropath: Clinicopathologic correlation Am J Surg Pathol, 1991, 15: 577-85.

23. Orlowska J, Jaroskz D, Pachlewski J. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J Gastroenterol 1995, 90: 2152-9.

24. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26, 000 digestive endoscopies. Arg Gastroenterol. 2007, 44: 14-7.

25. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, et all. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. Lancet 1986, 1: 929-931.

26. Viste A, Opheim P, Thunold J. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients Lancet 1986, 30: 502-505.

27. Meister H, Holubarch CH, Hafercamp O. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histographical study. Pathol Res Praet. 1979, 164: 259-269.

28. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996, 335: 242-9.

29. Arif M, Syed S. Association of Helicobacter pylori with carcinoma of stomach. J Pak Med Assos. 2007, 57: 337-41.

30. Marukami T, Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann monogr. 1971, 11: 53-56.

31. Borrmann R geshwulste des magens und Duodenumums. In Henke F, Lubarsch O, eds. Handdbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer-Verlag. 1926, pp: 326-328.

32. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965, 64: 34-35.

33. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. World J Surg. 2002, 26: 1160-5.

34. World Health Organization. Classification of Tumors of the Digestive System. Hamilton S. Aaltouen (eds).Lyon IARC Pres. 2000, pp: 38-39.

35. Bueno S, Marcilla G, Flores P, et al Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surrgical Resection. Br J Surg 1998, 85: 255-60.

36. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. Br J Surg 1997, 84: 1651-64.

37. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. World J Surg 1995, 19: 496-500.

38. Piso P, Werner U, Lang H. Proximal versus distal gastric carcinoma-what are the Differences? Ann Surg Oncol 2000, 7: 520-25.

39. Pacelli F, Papa V, Caprino P. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. Am Surg 2001, 67: 697-703.

40. Adachi Y, Oshiro T, Mori M. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. Ann Surg OncoI 1997, 4: 137-140.

41. Salvon-Harman lC, Cady B, NikuIasson S, et all. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg. 1994, 129: 381-9.

42. Inoue K, Nakane Y, Michiura T. Histopathological grading dooes not affect survival after RO surgery for gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2002, 28: 633-6.

43. Woo LS, Kim DY, Kim YJ. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. Dig Surg. 2002, 19: 286-90.

44. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, et all. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. Surgery. 1995, 117: 380-5

45. Tanaka A, Watanabe T.Okuno K.Yasutomi M.Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. Cancer, 1994, 73: 550-5

46. Shen KH, Wu CW, Lo SS. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. Am J Gastroenterol 1999, 94: 104-8.

47. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic factors in gastric cancer. Br J Surg 1997, 84: 1651-60.

48. Bozetti F. Principles of surgery radicality in the treatment of gastric cancer. Surg Oncol Clin N Am 2003, 10: 833-54.

49. Wu CY, Chen JT, Chen GH. Lymph node metastasis in early gastric cancer: a Clinicopathological Analysis. Hepatogastroenterolog 2004, 491: 465-8.

50. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T. Therapeutic value of lymph node dissection and clinical outcome for patients with gastric canncer. Surgery 2002, 31: 85-91.

51. Wisbeek WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiotion oncologist. Radiother Oncol 1986, 7: 13-18.

52. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. Jnt J Radiotion Oncology Bio Phys 2000, 46: 889-94.

53. Cushier A, Weeden S, Fielding J. et all. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. Surgical cooperative Group. Br J Cancer. 1999, 79: 1522-1530.

54. Cushier A, Fareys P, Fielding J, et all. Postoperative Morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The surgical Cooperative Group, 1996, 347: 995-99.

55. Dent DM. Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg 1998, 75: 110-12.

56. Bonemkamp JJ, Hermans J, Sasoka M, et all. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. Engl J Med 1999, 340: 901-4.

57. Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric cancer 2002, 5: 1-5.

58. Total gastrectomy for carcinoma. In: Nyhus LM, Baker RJ; Fischer JE(eds): Mastery of Surgery, 3 ed. Little, Brown and Company, Boston 1997, pp: 938-45.

59. Melanie T. Hartsough, Patricia S. Steeg. Nm23/nucleoside diphosphate kinase in human cancers. J Bioener Biomemb. 2000, 32: 301-308.

60. M L L Lacombe, M Annie, J G. Mehus, et all. The human Nm23/nucleoside diphosphate kinases. Journal of Bioenergetics and Biomembranes 2000, 32: 247-248.

61. Ottaway, J. H. Mc Clellan, J. A., Saunderson, Succinic thiokinase and metabolic control. C L Intern Biochem 1981, 13: 401-410.

62. Muhonen, W W, Lambeth, The compartmentation of nucleoside diphosphate kinase in mitochondria. Biochem Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 1995, 110: 211-23.

63. Adams, Bosch, Schlegel, et all. Hexokinase Binding to Mitochondria: A Basis for Proliferative Energy Metabolism Biochim. Biophys. Acta. 1989, 981: 213-225.

64. Green, D., Kroemer, G.The central executioners of apoptosis: caspases or mitochondria? Trends Cell Biol. 1998, 8: 267-271.

65. Keim, D. Hailat, N. Melhem, et all. Proliferation-related expression of p19/nm23 nucleoside diphosphate kinase. Clin. Invest. 1992, 89: 919-924.

66. Levit, M. N. Postel, E. H., Stock J. B. Proc. 3rd Intern. Congr. Genel. Biochem. Physiol. Nm23/Nucleoside Diphosphate Kinase, Bordeaux, France, Abstr.T34. 1999, 34: 600-605.

67. Steeg PS, Bevilacqua G. Kopper L. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. J. Natl Cancer Inst. 1988, 80: 200–4.

68. Hartsough M, Steeg P. Nm23/Nucleoside diphosphate kinase in human cancers. *1* Bioenerg Biomem 2000, 32: 301-8.

69. Okabe-Kado J*,* Kasukabe T. Honma Y et al. Identity of a differentiation inhibiting factor for mouse myeloid leukemia cells with Nm23/nucleoside diphosphate kinase. Biochem Biophys Res Comm 1992, 182: 987-94.

70. Okabe-Kado J*,* Kasukabe T, Hozumi M et all. A new function of Nm23/NDP kinase as a differentiation inhibitory factor, which does not require its kinase activity. FEBS Lett 1995, 363: 311-5.

71. Heimann R. Ferguson D, Hellman S. The relationship between Nm23. angiogenesis. The metastatic proclivity of node-negative breast cancer. Cancer Res 1998, 58: 2766-71.

72. Heimann R, Hellman S. lndividual characterisation of the metastatic capacity of human breast carcinoma. Eur J Cancer 2000, 36: 1631-9.

73. Iizuka N, Tangoku A, Hayashi H et al. The associatiion between Nm23-H1 expression and survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Lett 1999, 138: 139-44.

74. Wang X, Wu G, Zhang M et al. A favorable impact of preoperative FPLC chemotherapy on patients with gastric cardia cancer. Oncol Rep 2000, 7: 241-4.

75. Ferguson A, Flatow U, MacDonald N et al. Increased sensitivity to cisplatin by Nm23-transfected tumor cell lines. Cancer Res 1996, 56: 2931-5.

76. Iizuka N, Miyamoto K, Tangoku A et aL. Downregulation of intracellular Nm23-H1 prevents cisplatin-induced DNA damage in oesophagel cancer cells: Possible association with Na+, K+ -ATPase. Br J. Cancer 2000, 83: 1209-15.

77. Chang C, Zhu X-X, Thoraval D et al. Nm23-H1 mutation in neuroblastoma. Nature 1994, 370: 335-6.

78. Leone A, Seeger RC. Hong CM et al. Evidence for Nm23 RNA overexpression, DNA amplification and mutation in aggressıve childhood neuroblastomas. Oncogene 1993, 8: 855-65.

79. Dearolf C, Tripoulas N, Biggs J et al. Molecular consequenees of awdb3, A cell autonomous lethal mutation of Drosophila induced by hybrid dysgenesis. Dev Biol 1988, 129: 169-78.

80. Dearolf C, Hersperger E, Shearn A. Developmental consequenees of awdb3, a cell autonomous lethal mutation of Drosophila induced by hybrid dysgenesis. Dev Biol 1988, 129: 159-68.

81. Debies M.T. & Welch D.R. Genetic basis of human breast cancer metastasis J. Mamm. Gliand. Biol. Neapl. 2002, 6: 441-45.

82. Howlett A.R, Petersen O.W, Steeg P.S, et all. A novel function for Nm23: overexpression in human brast carcinoma cells leads to the formation of basement membrane and growth arrest. Natl Cancer lnst. 1994, 86: 1838-2844.

83. Arnaud-Dabernat S. Bourbon P.M. Dierich A. et all. Y. Knockout mice as model system for studying Nm23/NDP kinase gene functions. Application to the Nm23-H1 gene. j. Bioenerg. Biamembr. 2003, 35: 19-30.

84. Suzuki E. Ota T. Tsukuda K. et al. Nm23-H1 reduces in vitro cell migration and the liver metastatic potential of colon cancer cells by regulating myosin light chain phosphorylation. Int. j. Cancer 2004, 108: 207-21.

85. Tannapfel A. Katalinic A. Kockerling F. et all. The prediction of Iymph node metastases in colorectal cancer by expression of the nucleoside diphosphate kinase/Nm23-H1 and histopathological variables. Am. j. Gastroenterol. 1997, 92: 1182-1186.

86. Berney C.R. Fisher R.J. Yang J. et all. Protein markers in colorectal cancer: predictors of liver metastasis. Ann. Surg. 1999, 230: 179-184.

87. Berney C.R. Fisher R.J. Yang J. et all. Protein markers in colorectal cancer: predictors of liver metastasis. Ann. Surg. 1999, 230: 179-183.

88. Wang CS. Lin K.H. Hsu Y.C, et all. Distant metastasis of gastric cancer is associated with elevated expression of the antimetastatic Nm23 gene. Cancer Lett. 1998, 128: 23-29.

89. Dusonchet L. Corsale S. Migliavacca M. et all. Nm23HI expression does not predict clinical survival in colorectal cancer patients. Oncol Rep 2003, 10: 1257-1263.

90. Sarris M. & Lee CS. Nm23 protein expression in colorectal carcinoma metastasis in regional lymph nodes and the liver. Euro J Surg Oncol. 2001, 27: 170-174.

91. Yu Guan-zhen, Chen Ying, Ni Can-rong, et all. Reduced protein expression of metastasis-related genes (Nm23, KISS1, KAI1 and p53) in lymph node and liver metastases of gastric cancer Inter J Expe Pathol. 2007, 88: 175–183.

92. Ferlay J, Bray F, Pisani P et all. Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (Globocan 2002. Kanser İnsidansı, Ölümler ve Dünya Genelinde Yaygınlık). IARC Cancer Base No. 5 Sürüm 2.0. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2004, pp: 138-139.

93. Ferlay J, Autier P, Boniol M. et all. Avrupada Kanser Vakaları ve Ölümler, 2006. Ann Oncol 2007, 16: 481-488.

94. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures (Kanser Hakkında Bilgiler ve İstatistikler) 2008. Atlanta: American Cancer Society. 2008, pp: 196-201.

95. Curado MP, Edwards B, Shin HR et all. Der., Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX (Beş Kıtada Kanser İnsidansı, Cilt IX) IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, International Agency for Research on Cancer 2007, pp: 336-338.

96. Birleşmiş Milletler World Population Prospects. The 2002 revision. Population database (Dünya Nüfusu Hakkında Beklentiler, 2002 tashihatı. Nüfus Veritabanı). New York, NY: Birleşmiş Milletler; http: //www.un.org/ adresinden ulaşılabilinir. 2003, pp: 325-327.

97. Parkin DM, Bray FI, Devessa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture, (2000 Yılında Kanser Yükü: Küresel Durum). Eur J Cancer 2001, 37: 4-66.

98. Sasako M.McCulloch P, Kinoshita T, et all. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. Br J Surg 1995, 82: 346-351.

99. Kitamura K, Yamaguchi T, Tanuguchi H, et all. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. J surg Oncol 1997, 64: 42-47,

100. 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.

101. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1992, pp: 412-415.

102. Wu CY, Chen JT, Chen GH et all. Lymph node metastasis in early gastric cancer: A clinicopathological analysis. Hepatogastroenterolog 2004, 491: 465-8

103. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T et all. Therapeutic Value of Lymph Node Dissection and Clinical Outcome for Patients With Gastric Canncer. Surgery 2002, 31: 85-91.

104. H.H. Hartgrink, C.J.H. van de Velde, H. Putter, et all. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group trial. J Clin Oncol. 2004, 22: 2069-2077.

105. Bueno S, Marcilla G, Flores P et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surrgical resection. Br J Surg 1998, 85: 255-60.

106. M.Orhan Ayyıldız, Emine Kızılay, Ekrem Müftüoğlu , Turkiye Klinikleri J Med Sci 1999, 19: 114-122.

107. Ferguson A, Flatow U, MacDonald N. et all. Increased sensitivity to cisplatin by nm23 transfected tumor cell lines..Cancer Res. 1996, 56: 2931-2935.

108. Freije J, M.P, Blay P, Mac Donald N.J, et all. Site-directed mutation of NM23-H I. Mutations lacking motility suppressive capacity upon transfection are deficient in histidine-dependent protein phosphotransferase pathways in vitro J Biol Chem 1997, 272: 5525-5532.

109. Iizuka N, Tangoku A, Hayashi H, et all. The association between nm23-H1 expression and survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Lett 1999, 138: 139-144.

110. Pacelli F, Papa V, Caprino P. et all. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. Am. Surg; 2001, 67: 697-703.

111. B G Hwang, I C Park, M J Park, et all. Role of the Nm23-H1 gene in the metastasis of gastric cancer: J Korean Med Sci. 1997, 12: 514-518.

112. Kodera Y, Isobe KI, Yamauchi M, et all. Expressionof Nm23-H1RNA levels in human gastric cancer tissues. Cancer 1994, 73: 259-65.

113. Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H, et all. Reduced expression of Nm23 is associated with metastasis of human gastric carcinomas. Jpn J Cancer Res 1993, 84: 184-90.

114. Lin-Bo Wang, Zhi-Nong Jiang, Miao-Ying Fan, et all. Changes of histology and expression of MMP-2 and nm23-H1 in primary and metastatic gastric cancer. World J Gastroenterol. 2008, 14: 1612–1616.

115. Stewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et all. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year result of the german gastric cancer study. Ann Surg 1998, 228: 449-61.

116. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T et all. Most important lymph node information in gastric cancer. Multivariate prognostic study. Ann Surg Oncol 2000, 7: 503-7.

117. Know Sj, Kim GS, Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach. Br J Surg.1996, 83: 1600-3.

118. Baba H, Maehara Y, Inutsuka S, et all. Effectiveness of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy. Am J of Surg 1995, 169: 261-4.

119. Kyu Eun Lee, Hyuk-Joon Lee, Yoon Ho Kim, et all. Prognostic significance of p53, Nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer, Jpn J Clin Oncol 2003, 33: 173–79.

120. Duraker M, Sişman S, Can G.The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patiens with gastric carcinoma. Surg Today. 2003,33: 95-100

121. Scartozzi M, Galizia Everdecchial L. Chen WJ, et all. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. Br J Cancer. 2006, 95: 445-9.

122. Wang LB, Jiang ZN, Fan MY, et all. Changes of histology and expression of MMP-2 and Nm23-H1 in primary and metastatic gastric cancer. World J Gastroenterol. 2008, 14: 1612-6.

123. Wolfram Müller , Anke Schneiders , Gerhard Hommel Et all. Expression of Nm23 in gastric carcinoma Association with tumor progression and poor prognosis, Cancer. 1998, 83: 2481–2487.

124. Robert Radinsky, Herschel Z. Weisberg, Alexander N. et all. Expression Level of the Nm23 gene in clonal populations of metastatic murine and human neoplasms. Cancer Res. 1992, 52: 580-8.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İsmail BİRİ'ye ait "**Mide Kanserlerinde Metastaz Supresör Genin Prognostik Önemi"** jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza