

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PREMALİGN/MALİGN MİDE LEZYONLARINDA  
TRPM2 PROGRESYONU**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Oğuz Han DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Yavuz Selim İLHAN**

**ELAZİĞ  
2023**

## DEKANLIK ONAYI

**Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE**

**DEKAN**

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Prof.Dr. Yavuz Selim İlhan**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof.Dr. Yavuz Selim İlhan** \_\_\_\_\_ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana sonsuz sevgi, sabır ve anlayışla yaklaşan eşim Fatima Erik Doğan'a ve oğlum Doruk Ali'ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Her zorlukta, engelde, başarısızlıkta ve başarıda yanımda oldukları için ayrıca teşekkür ederim.

Kıymetli aileme de, bana olan inancı, sabırla destekleri ve bitmek bilmeyen sevgileri için kalpten teşekkür ederim. Bu süre zarfında hissettiğim tüm zorluklarda, sizin yanımda olduğunuzu bilmek, beni hep daha iyiye ve daha ileriye taşıdı.

İhtisasım boyunca bana kattıkları için tüm hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım. Onların rehberliğinde kazandığım bilgi ve deneyim, mesleki hayatımda her zaman yanımda olacak.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan'a, Prof. Dr. Erhan Aygen'e, Prof. Dr. Refik Ayten'e, Prof. Dr. Cüneyt Kırkıl'a, Doç. Dr. Mürşit Dinçer'e, Dr. Öğr. Üy. Ahmet Bozdağ'a, Dr. Öğr. Üy. Mesut Yur'a, Doç. Dr. Azmi Lale'ye ve kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum ve ebediyete intikal eden kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ziya Çetinkaya ve Doç. Dr. Mustafa Girgin'e beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis ameliyathane hemşirelerimize ve tüm personellerimize kalpten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca tez çalışmamda büyük katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Artaş'a ve Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay Kuloğlu'na ve Patoloji ve Histoloji laboratuvar çalışanlarına ayrıca teşekkürü borç bilirim.

## ÖZET

Mide kanseri, dünya genelinde en sık teşhis edilen beşinci kanser olup, kanser kaynaklı ölümlerde üçüncü sıradadır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığının 2017 verilerine göre Türkiye’de mide kanseri erkeklerde 5. sıklıkta kadınlarda 6. sıklıkta görülen kanserdir.

Geçici potansiyel reseptörü melastatin-2 (TRPM2) kanalı, çeşitli hücrelerde önemli bir  $Ca^{2+}$  sinyal mekanizması olarak ortaya çıkmış ve sitokin üretimi, insülin salınımı, hücre hareketliliği ve hücre ölümü gibi hücre fonksiyonlarına katkıda bulunmuştur. TRP iyon kanalı TRPM2, hücrenin hayatta kalmasında temel bir işleve sahiptir. Göğüs, prostat ve pankreas kanseri, melanom, lösemi dâhil olmak üzere birçok kanserde yüksek oranda eksprese edilir, bu da kanser hücresinin hayatta kalmasını desteklediğini düşündürür.

Bu çalışma ile benign, premalign ve malign mide dokularındaki TRPM2 iyon kanalı progresyonunun mide kanseri tanı ve derecelendirilmesindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Yaptığımız çalışmada mide adenokarsinomları ile TRPM2 immünreaktivitesi arasında pozitif bir korelasyon vardı ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı. Bununla birlikte grade 3 adenokarsinomlar ile grade 1 ve 2 adenokarsinomlar karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma izlenmiştir. Grade 1 ve 2 adenokarsinomların kendi aralarındaki karşılaştırmasında ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 2015-2020 yıllarına ait mide örnekleri (biyopsi ve radikal rezeksiyonları) retrospektif olarak taranacaktır. 20 kontrol 20 premalign(intestinal metaplazi) ve 60 ‘‘Mide Adenokarsinom ‘‘ tanısı alan hastalara (20 grade I, 20 grade II ve 20 grade III) ait blok ve lamalar seçilecektir. Tanıları doğrulandıktan sonra olgulara ait bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınıp TRPM2 immünreaktivitesi için immünohistokimyasal boyama yapılacaktır. Değerlendirme ışık mikroskopu altında gerçekleştirilecektir. Boyamanın derecesi yaygınlık ve şiddet esas alınarak elde edilecek ve histoskor olarak derecelendirilecektir. (Histoskor= Yaygınlık x Şiddet)

**Anahtar Kelimeler:**Mide Kanseri,İntestinal Metaplazi,TRPM2,

## ABSTRACT

Gastric cancer is the fifth most commonly diagnosed cancer worldwide and ranks third in cancer-related deaths. According to the 2017 data of the Public Health Institution of Turkey, Cancer Department, stomach cancer is the 5th most common cancer in men and the 6th in women in Turkey.

The transient potential receptor melastatin-2 (TRPM2) channel has emerged as a significant  $\text{Ca}^{2+}$  signaling mechanism in various cells, contributing to cellular functions such as cytokine production, insulin release, cell mobility, and cell death. The TRP ion channel TRPM2 plays a fundamental role in cell survival. It is highly expressed in various cancers including breast, prostate, and pancreatic cancer, melanoma, and leukemia, suggesting that it supports the survival of the cancer cell.

This study aims to investigate the role of TRPM2 ion channel progression in the diagnosis and grading of benign, premalignant, and malignant stomach tissues.

In our study, there was a positive correlation between stomach adenocarcinomas and TRPM2 immunoreactivity, and this correlation was statistically significant. However, when grade 3 adenocarcinomas were compared to grade 1 and 2 adenocarcinomas, a significant decrease was observed. No significant difference was observed in the comparison between grade 1 and 2 adenocarcinomas.

Gastric samples (biopsies and radical resections) from the archives of the Pathology Department of Fırat University from the years 2015-2020 will be retrospectively scanned. Blocks and slides for 20 controls, 20 premalignant (intestinal metaplasia) cases, and 60 "Gastric Adenocarcinoma" diagnosed patients (20 grade I, 20 grade II, and 20 grade III) will be selected. After confirming the diagnoses, 4-micrometer thick sections will be taken from the blocks of the cases and immunohistochemical staining for TRPM2 immunoreactivity will be performed. The evaluation will be done under a light microscope. The staining grade will be determined based on the spread and severity and will be graded as a histoscore. (Histoscore= Prevalence x Severity)

**Keywords:** Gastric Cancer, Intestinal Metaplasia, TRPM2

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler .....	2
1.1.1. Midenin Anatomisi .....	2
1.1.1.1. Midenin Embriyolojisi .....	2
1.1.2. Midenin Anatomisi .....	3
1.1.2.1. Midenin Arteryel ve Venöz Dolaşımı .....	4
1.1.3. Midenin Lenfatikleri .....	5
1.1.4. Midenin Sınırları.....	9
1.1.5. Mide Kanseri.....	10
1.1.5.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji .....	10
1.1.6. Etiyoloji .....	11
1.1.7. Patogenez .....	16
1.1.8. Klinik Özellikler .....	17
1.1.9. Tanı Yöntemleri .....	18
1.1.10. Mide Kanseri Sınıflaması .....	19
1.1.11. Evreleme Sistemleri .....	25
1.1.12. Tedavi .....	28
1.1.12.1. Transient Receptor Potential (TRP) Kanalları .....	31
1.1.12.2. Memelilerde trp kanal aileleri .....	32

1.1.12.3. TRPM Kanal Alt Ailesi .....	32
1.1.12.4. TRPM2 Katyon Kanalları .....	33
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>35</b>
2.1. İmmünohistokimya .....	35
2.2. İstatistiksel Analiz .....	36
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
3.1. İmmünohistokimyasal Bulgular .....	37
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>5. KAYNAKLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>53</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b>	Japon Gastrik Kanseri Derneği'nin sistemine göre mide lenf nodlarının sınıflaması .....	8
<b>Tablo 2:</b>	Mide kanserinde risk faktörleri.....	11
<b>Tablo 3:</b>	Mide kanserinde saptanan genetik anomaliler.....	15
<b>Tablo 4:</b>	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması .....	21
<b>Tablo 5:</b>	Japon sınıflamasında makroskopik sınıflama .....	22
<b>Tablo 6:</b>	Mide kanserinde moleküler sınıflama sistemleri.....	24
<b>Tablo 7:</b>	AJCC 8. Baskı Mide Kanseri TNM evrelemesi .....	26
<b>Tablo 8:</b>	AJCC 8. Baskı Mide Kanseri patolojik prognostik evre grupları .....	27
<b>Tablo 9:</b>	Klinik evreleme için yapılan tetkikler .....	28
<b>Tablo 10:</b>	TRPM2 immünreaktivitesi histoskoru.....	37

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Midenin anatomik bölümleri .....	4
<b>Şekil 2.</b>	Midenin arteriyel ve venöz damarlanması.....	5
<b>Şekil 3.</b>	a-b. Mideyi drene eden primer (N1) ve sekonder (N2) lenf nodları.....	6
<b>Şekil 4.</b>	Japon Mide Kanseri Araştırma Derneğinin mide lenf nodu sınıflamasına göre lenf nodlarının lokalizasyonu ve numaralandırması .....	7
<b>Şekil 5.</b>	N.Vagus Siniri, kaz ayağı (crow's foot) ve Grassi'nin kriminal siniri .....	10
<b>Şekil 6.</b>	İntestinal ve diffüz tip mide kanserinde patogenez .....	17
<b>Şekil 7.</b>	TCGA sınıflaması .....	25
<b>Şekil 8.</b>	TRPM familyasının filogenisi .....	33
<b>Şekil 9.</b>	Kontrol Grubunda TRPM2 İmmünreaktivitesi.....	38
<b>Şekil 10.</b>	İntestinal Metaplazide TRPM2 İmmünreaktivitesi .....	39
<b>Şekil 11.</b>	İyi diferansiye mide adenokarsinomlarda TRPM2 immünreaktivitesi.....	39
<b>Şekil 12.</b>	ORTA diferansiye mide adenokarsinomlarda TRPM2 immünreaktivitesi ..	40
<b>Şekil 13.</b>	AZ diferansiye mide adenokarsinomlarda TRPM2 immünreaktivitesi.....	40

## KISALTMALAR

<b><math>\Delta\Delta CT</math></b>	: delta delta CT
<b><math>\Delta CT</math></b>	: deltaCT
<b>ACRG</b>	: The Asian Cancer Research Group
<b>AFP</b>	: Alfa-Fetoprotein
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee of Cancer
<b>APC</b>	: Adenomatous polyposis coli geni
<b>ARID1A</b>	: AT-rich interactive domain-containing protein 1A
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CA125</b>	: Glkoprotein CA 125 Antijeni
<b>CA19-9</b>	: Karbonhidrat Antijen 19-9
<b>CA72-4</b>	: Kanser Antijeni 72-4
<b>CDH1</b>	: Cadherin 1
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyojenik Antijen
<b>Ct</b>	: Cycle treshold
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EBV</b>	: Ebstein-Barr virüs
<b>EUS</b>	: Endoskopik ultrasonografi
<b>GCM</b>	: Gastrik kanserde miRNA
<b>H. pylori</b>	: Helicobacter pylori
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüs
<b>IL-10</b>	: İnterlökin-10
<b>JAK2</b>	: Janus kinase 2
<b>miRNA</b>	: mikroRNA
<b>MLH1</b>	: MutL homolog 1
<b>mRNA</b>	: mesenger RNA
<b>MSH2</b>	: MutS homolog 2
<b>NCNN</b>	: National Comprehensive Cancer Network

<b>PDK-1</b>	: Phosphoinositide-dependent kinase-1
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PPI</b>	: Proton Pompa İnhibitörü
<b>TCGA</b>	: The Cancer Genome Atlas Research Group
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>TUEK</b>	: Tıpta Uzmanlık Eğitimi Komisyonu
<b>UICC</b>	: Union for International Cancer Control
<b>WHO</b>	: World Health Organization



## 1. GİRİŞ

Mide kanseri geçmişte olduğu gibi günümüzde de önemli bir kanser türüdür. Mide kanseri dünyada görülen beşinci en sık kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir(1). Zamanla mide kanserinin görülme sıklığında azalma olsa da halen kendine özgü klinik belirtileri olmaması ve geç hastane başvurusu olması nedeniyle ileri evrede tanı konulabilen bir hastalıktır. Ancak tedavide başarılı olmak için önerilen en uygun koşullar lokal mide kanserinin adjuvan veya perioperatif kemoterapi ya da kemoradyoterapiyle kombine edilebildiği durumlardır (2).

Mide kanserinde tanı koymak için gastroendoskopi yapıp dokudan biyopsi alınması gerekirken, hastalığın evrelemesi için bilgisayarlı tomografi, endoskopik ultrasonografi gibi ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Endoskopi kişiye bağlı bir değerlendirme sürecidir ve deneyimli ellere ihtiyaç duyulmaktadır. Endoskopi sırasında alınacak tek bir biyopsi ile tanı koyma ihtimali %70 dir ve bu oranı %98'e çıkarmak için en az yedi adet biyopsi almak gerekmektedir (3). Hastalığın ilerlemiş süreçlerinden birisi olan linitis plastica durumunda ise hastalık submukoza ve muskularis mukoza tabakalarını tutarken, yüzeysel mukoza tabakasında tümör bulunmadığında tanı atlanabilmektedir (4). Bu gibi durumlar, hastalığı daha tanı koyma aşamasında yüksek maliyetli ve tanı koymayı zorlaştırıcı bir sürece sokmaktadır. Ayrıca tanı konulduktan sonra tedavinin düzenlenmesi, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapinin planlanması ve hastalığı takibi için düzenli taramaların devam etmesi gerekmektedir. Hastaların kemoterapi sürecinde ilaçların etkinliğini gösterebilmesi için de moleküler düzeyde etkileşim göstermeleri gerekmektedir. Bu nedenle de kanserli dokunun moleküler değişimlerinin iyi bilinmesi ve bu değişimlere yönelik tedavi protokollerinin tanımlanması gerekmektedir.

Geçici potansiyel reseptörü melastatin-2 (TRPM2) kanalı, çeşitli hücrelerde önemli bir  $Ca^{2+}$  sinyal mekanizması olarak ortaya çıkmış ve sitokin üretimi, insülin salınımı, hücre hareketliliği ve hücre ölümü gibi hücre fonksiyonlara katkıda bulunmuştur. TRP iyon kanalı TRPM2, hücrenin hayatta kalmasında temel bir işleve sahiptir ve oksidatif stresten sonra bir dizi hücre tipinin canlılığını korur. Göğüs, prostat ve pankreas kanseri, melanom, lösemi ve

nöroblastom dahil olmak üzere birçok kanserde yüksek oranda eksprese edilir, bu da kanser hücresinin hayatta kalmasını desteklediğini düşündürür.

Bu çalışma ile benign, premalign ve malign mide dokularındaki TRPM2 iyon kanalı progresyonunun mide kanseri tanı ve derecelendirilmesindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Midenin Anatomisi**

#### **1.1.1.1. Midenin Embriyolojisi**

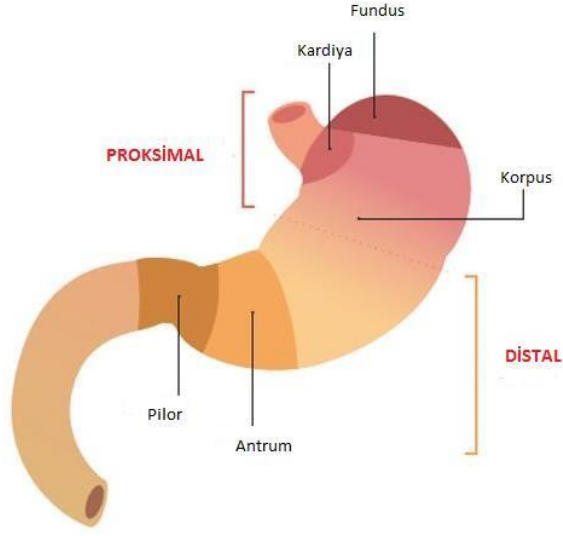
Gastrointestinal sistem içerisinde yer alan mide, özefagus ve duodenum ile benzer bir biçimde, embriyolojik evrede foreguttan türemektedir. Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında, foregutun distal bölümünde ortaya çıkan fuziform yapı, midenin temel hücresel öncülü olarak karşımıza çıkar. Midenin morfogenezinde, dorsal bölümün ventral bölüme göre daha hızlı bir büyüme ivmesi gösterdiği gözlemlenir. Bu dinamik, yedinci ve sekizinci haftalarda, midenin kraniokaudal eksende gerçekleştirdiği rotasyon ile birleşerek, embriyonik gelişimin genel büyüme paterni ile uyumlu bir şekilde midenin karakteristik anatomik formunu kazanmasına neden olur. Bu evrede mide, vertebral kolonun T10-L3 segmentleri ile aynı düzlemde yer alır. Midenin bu rotasyon hareketi sırasında, özofagusun sağ ve sol yanlarını takip ederek mideye ulaşan vagal sinirlerin pozisyonlarında da değişiklikler meydana gelir. Bu anatomik değişiklik sonucu sol vagal sinir midenin anterior yüzeyine, sağ vagal sinir ise posterior yüzeyine konumlanır. Rotasyonun son aşamasında, midenin kraniyal bölümü sola ve inferiora doğru hareket ederek pilorik bölümü oluştururken, kaudal bölümü sağa ve superiora doğru hareket eder ve bu hareketle fundus bölgesini meydana getirir. Mide, bu morfogenetik süreç sonunda vücudun koronal eksenine paralel bir konum kazanır (5-7). Gastrointestinal sistemin diğer bileşenleri ile karşılaştırıldığında, midenin gelişimsel anomalilerinin daha nadir görüldüğü bilinmektedir.

### 1.1.2. Midenin Anatomisi

Gastrointestinal sistem içerisinde özofagus ile duodenum arasında stratejik bir konumda bulunan mide, esas olarak besinlerin kimyasal sindirimi ve besin maddelerinin öğütülmesi için adaptasyon göstermiş bir organdır. Midenin anatomik konfigürasyonu, medialde (sağda) uzanan "küçük kurvatur" ve lateralde (solda) genişleyen "büyük kurvatur" olarak iki ana bölüme ayrılır.

Mide ile özofagusun birleşim bölgesi, özel bir terminoloji ile "kardiya" olarak adlandırılır. Midenin üst bölümü, genişleyebilen bir yapıya sahip olan "fundus" bölgesidir. Fundus, üst kısmıyla diyafragma ve lateralinde dalak ile anatomik sınırlarını belirler. Fundus ile özofagus arasındaki spesifik dar açıklık ise "His Açığı" veya bilinen diğer adıyla "Incisura Cardialis" olarak tanımlanır. Fundusun altında yer alan geniş bölge "korpus" olarak isimlendirilir. Küçük kurvaturun belirgin ve sert bir açıyla sağa doğru yön değiştirdiği bölgeye "incisura angularis" denir; bu noktadan itibaren mide "antrum" kısmına evrilir. Midenin en distal bölümünde "pilor" yer alır.

Midenin hem giriş hem de çıkış bölgesinde, besin maddelerinin kontrollü bir şekilde ilerlemesini sağlayan özel kas yapıları bulunur: sfinkterler. Giriş bölgesinde, özofagus ile mide arasındaki geçişi kontrol eden "alt özofagus sfinkteri" yer alırken, çıkış bölümünde, mide ile duodenumun bulbus kısmı arasındaki geçişi düzenleyen "pilor sfinkteri" bulunmaktadır(8,9).

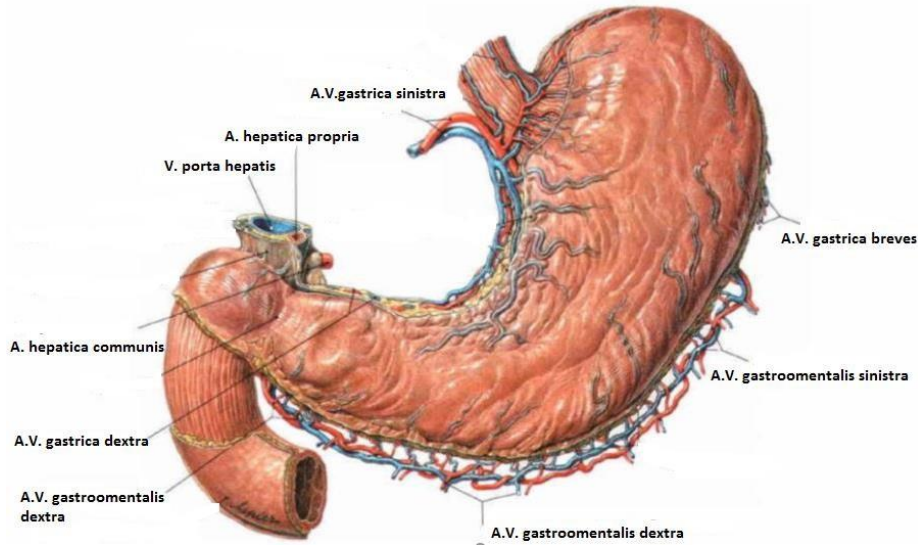


**Şekil 1.** Midenin anatomik bölümleri (1)

### 1.1.2.1. Midenin Arteriyel ve Venöz Dolaşımı

Gastrointestinal sistem içerisinde kritik bir rol üstlenen mide, yoğun ve kompleks bir kanlanma şemasına sahiptir, bu da onu vücuttaki en zengin kanlanan organlardan biri haline getirir. Arteriyel kanlanma bakımından mide, esasen çölyak aksından türetilen arterlerle beslenir. Bu kanlanma, dört primer arter aracılığıyla gerçekleştirilir: Hepatik arterin bir dalı olan ve midenin anteromedial yüzeyini besleyen sağ gastrik arter; çölyak trunkusunun bir dalı olan ve midenin sol anterior yüzeyini besleyen sol gastrik arter, bu arter midenin en büyük arteridir; gastroduodenal arterin bir dalı olan ve midenin sağ posterior yüzeyini besleyen sağ gastroepiploik arter, bu arter midenin en büyük ikinci arteridir ve son olarak splenik arterin bir dalı olan ve midenin sol posterior yüzeyini besleyen sol gastroepiploik arter. Bunlara ek olarak, fundus bölgesi, splenik arterden türeyen ve mide fundusunun üst kısmını besleyen kısa gastrik arterlerle kanlandırılır.

Midenin venöz drenaj şeması, genel olarak onun arteriyel dolaşım modelini takip eder. Sol gastrik ven, yaygın olarak koroner ven olarak da adlandırılır. Sol ve sağ gastrik ven ana olarak portal vene drene olur. Sağ gastroepiploik ven, superior mezenterik vene drene olurken, sol gastroepiploik ven ve kısa gastrik venler, genellikle splenik vene drenaj yaparlar.



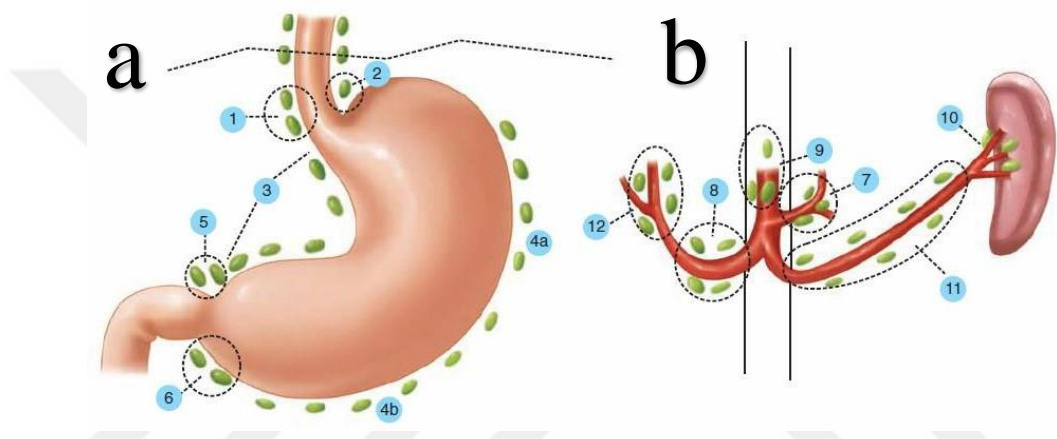
**Şekil 2.** Midenin arteriyel ve venöz damarlanması (10)

### 1.1.3. Midenin Lenfatikleri

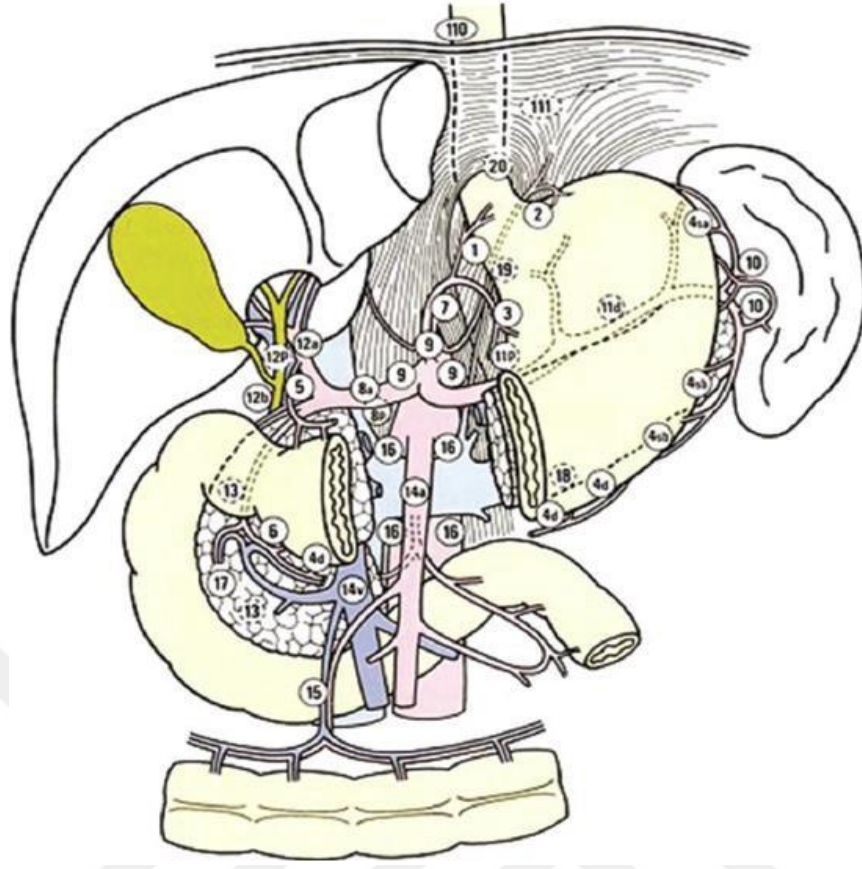
İnsan gastrointestinal sisteminin esansiyel bir bileşeni olan mide, lenfatik drenaj bakımından oldukça kompleks ve zengin bir yapıya sahiptir. Lenfatik dolaşım, midede öncelikle mukozal tabakada yer alan lenfatik damarlarla başlamakta ve ardından submukozal tabakaya ilerlemektedir. Bu drenaj süreci, muskuler tabakaya geçiş yaparak devam eder ve nihayetinde serozal tabakayı aşarak mideye komşu olan lenf nodlarına ulaşır. Bu lenf nodları, ardından mideyi kanlandıran arterlerin yakınlarındaki lenf nodlarına drenaj yaparlar. Sonraki aşamada, bu nodullar, çölyak artere yakın lenf nodlarına bağlantı kurarlar ve nihai olarak, aort çevresindeki lenf nodları aracılığıyla duktus torasikus yoluyla venöz sisteme entegre olurlar.

Mide, lenfatik nodulların varlığı bakımından zengindir ve bu nodullar, önceden tahmin edilemeyen bir anastomoz ağına sahiptir. Lenfatik dolaşımın ve venöz dolaşımın intramural bölgelerde gösterdiği zengin anastomoz bağlantıları nedeniyle, malign bir neoplazm, primer tümör lokalizasyonundan birkaç santimetre uzağa kadar mide duvarına yayılabilir. Bu kompleks drenaj şeması nedeniyle, bir tümöre yakın olan lenf nodları histolojik olarak negatif olabilirken, daha uzakta yer alan lenf nodullarında tümör invazyonunun varlığı saptanabilir (8).

Midenin lenf nodları temel olarak üç grupta incelenebilir. Bunlar N1 grubu olarak adlandırılan mide etrafındaki perigastrik lenf bezleri (Şekil 3-a), N2 grubu olarak adlandırılan ve arterleri takip eden perivasküler lenf bezleri (Şekil 3-b) ve N3 grubu olarak adlandırılan lenf bezleridir. Günümüzde batı ülkelerinde de kabul görmesiyle Japon Gastrik Kanseri Derneği'nin tanımladığı mide lenf nodları sınıflaması kabul anılmaktadır. Japon sistemine göre mideyi drene eden lenf nodları toplam 23 adet istasyondan oluşmaktadır (Şekil 4). 1-20'ye kadar istasyonlar ve 110-111-112 nolu istasyonlardan oluşmaktadır (Tablo 1). 19-112 nolu lenf nodları tümör özefagusu da invaze ettiği zaman önemlidir(11).



Şekil 3. a-b. Mideyi drene eden primer (N1) ve sekonder (N2) lenf nodları (8)



**Şekil 4.** Japon Mide Kanseri Araştırma Derneğinin mide lenf nodu sınıflamasına göre lenf nodlarının lokalizasyonu ve numaralandırması (11)

**Tablo 1:** Japon Gastrik Kanser Derneği'nin sistemine göre mide lenf nodlarının sınıflaması (11)

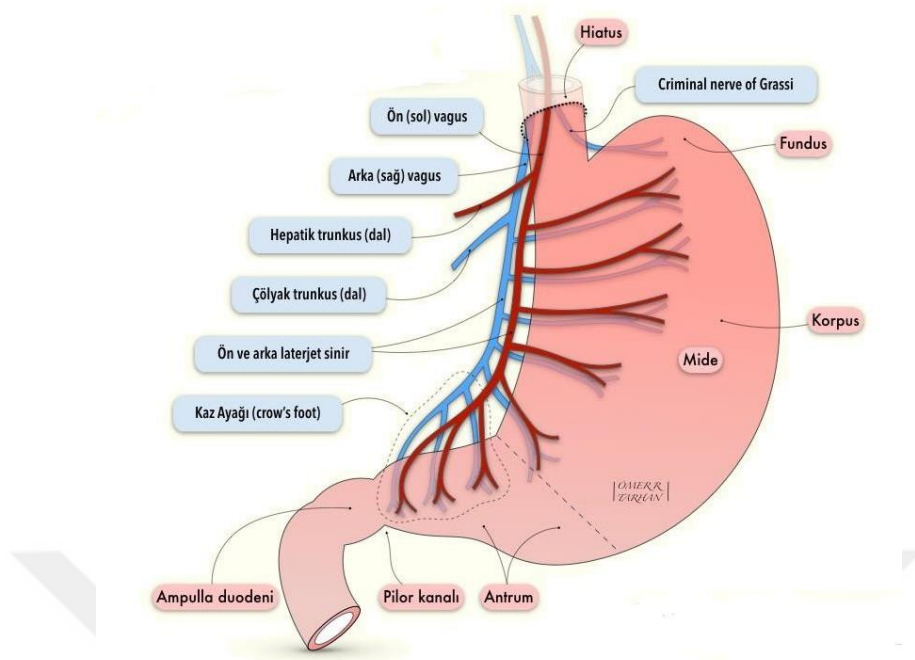
İstasyon no	İstasyon tanımı	
1	Sağ parakardiyak Lenf Nodları	
2	Sol parakardiyak Lenf Nodları	
3	Küçük kurvatur Lenf Nodları	
4	Büyük kurvatur Lenf Nodları	
	4 sb Sol gastroepiploik damar etrafı Lenf Nodları	
	4 d Sağ gastroepiploik bölge etrafı Lenf Nodları	N1
5	Suprapilorik Lenf Nodları	
6	İnfrapilorik Lenf Nodları	
7	Sol gastrik arter Lenf Nodları	
8	8 a Common hepatic arter anterosuperior Lenf Nodları	
	8 b Common hepatic arter posterior Lenf Nodları	N2
9	Çölyak arter Lenf Nodları	
10	Splenik hilum Lenf Nodları	
11	Proksimal splenik arter Lenf Nodları	
12	Hepatoduodenal ligaman Lenf Nodları	
	12 a Hepatoduodenal arter etrafı Lenf Nodları	
	12 b Koledok etrafı Lenf Nodları	
13	Retropankreatik bölge Lenf Nodları	
14	14 v Superior mezenterik ven etrafı Lenf Nodları	
	14 a Superior mezenterik arter etrafı Lenf Nodları	
15	Middle kolik damarlar etrafı Lenf Nodları	
16	16 a1 Aortik hilus Lenf Nodları	N3
	16 a2 Abdominal aorta etrafı Lenf Nodları (çölyak trunkus-sol renal ven arası)	
	16 b1 Abdominal aorta etrafı Lenf Nodları (sol renal ven- inferior mezenterik arter arası)	
	16 b2 Abdominal aorta etrafı Lenf Nodları (inferior mezenterik ven-aortik bifurkasyon arası)	
17	Pankreas başının anterior yüzü Lenf Nodları	
18	Pankreas inferior sınır Lenf Nodları	
19	İnfradiyafragmatik Lenf Nodları	
20	Diyafram özefageal hiatus Lenf Nodları	
110	Alt toraks paraözefageal Lenf Nodları	
111	Supradiyafragmatik Lenf Nodları	
112	Posterior mediasten Lenf Nodları	

#### 1.1.4. Midenin Sinirleri

Anatomik olarak, midenin ekstrinsik sinir sistemi, parasempatik aktivite sağlayan vagus sinirleri (nervus vagus) ve T5-T10 intervertebral seviyelerinden köken alan, sempatik aktivite sağlayan splanik sinirlerden oluşmaktadır. Bununla birlikte, midenin intrinsik sinir sistemini, submukozal tabaka içinde yerleşik Meissner pleksusu ile musküler tabaka içinde konumlanan Auerbach pleksusu temsil eder.

Nervus vagus, beyin sapında bulunan vagal nukleustan köken alır ve boyundaki karotis kılıfı içinde toraks bölgesine doğru ilerler. Mediasten içerisinde seyrederken rekürren larengeal sinir ve özofageal dalını verir. Özofagusun diyafragmayla birleştiği özofageal hiatus seviyesinde, vagal lifler konsolide olarak anterior (sol) ve posterior (sağ) vagal trunkusları meydana getirir. Anterior vagal trunkus, karaciğere bir dal vererek midenin küçük kurvaturu boyunca Laterjet'in anterior dalı olarak devam eder. Posterior trunkus ise, çölyak pleksusa bir dal verdikten sonra büyük kurvatur boyunca Laterjet'in posterior dalı olarak seyreder. Özellikle belirtmek gerekir ki, Laterjet siniri, mide bölgesinin antrum-pilorik kısmında, incisura angularis hizasında, pilordan yaklaşık 5-7 cm öncesinde Kaz Ayağı (Crow's Foot) olarak bilinen bir yapıda son bulur. Bazı bireylerde (%50 civarında) (8), posterior vagus, özofageal hiatus seviyesinde midenin fundus kısmına Grassi'nin kriminal siniri adında özel bir dal verir.

Midenin sempatik sinir kaynakları, T5-T10 vertebral seviyelerinden türeyen splanik sinirlerdir. Bu pre-ganglionik sinirler, çölyak gangliona ulaşarak sinaptik bağlantılarını gerçekleştirirler. Çölyak gangliyonundan türeyen postganglionik nöronlar, midenin damar yapısı boyunca seyrederek mide dokusuna dağılırlar.



**Şekil 5.** N.Vagus Siniri, kaz ayağı (crow's foot) ve Grassi'nin kriminal siniri

### 1.1.5. Mide Kanseri

#### 1.1.5.1. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji

Mide kanseri, büyük ihtimalle eski çağlardan bu yana var olan, ancak lümen yapısının varlığı ve semptomlarının ileri aşamalarda belirgin hale gelmesi nedeniyle geç tanı alabilen ve dolayısıyla literatürde kısıtlı bilgiye sahip olduğumuz bir kanser türüdür. Mide kanserinin olası ilk olgusuna M.Ö. 1660 yılında yazılan Ebers papirüslerinde rastlanmıştır (12). İbn-i Sina, 11. yüzyılın başlarında mide kanserinin semptomlarını ve klinik bulgularını tanımlayan ilk isimlerden biridir (13). Modern onkoloji alanının temellerinin atıldığı 1774 yılından bu yana, mide kanseri üzerine yapılan araştırmalar devam etmektedir (12).

Dünya genelinde mide kanseri, görülme sıklığı bakımından beşinci sırayı almakta ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü en yaygın ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (1). Distal mide kanserleri, gelişmekte olan toplumlarda ve düşük sosyoekonomik düzeylere sahip toplumlarda daha sık görülmektedir. Öte yandan,

proksimal mide kanserleri daha çok gelişmiş ülkelerde ve yüksek sosyoekonomik düzeylere sahip toplumlarda ortaya çıkmaktadır (14).

Japonya, dünya genelinde mide kanseri insidansında en yüksek seviyeye sahip olan ülkedir ve bu ülkeyi Çin izlemektedir (1). Ancak, insidansla ölüm oranları arasında güçlü bir korelasyon gözlenmemektedir. Batı toplumlarında mide kanserine bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmektedir (1). Bu farklılık, Doğu toplumlarında daha sık yapılan tarama programları nedeniyle erken tanının daha sık elde edilmesi ve buna bağlı olarak daha düşük ölüm oranlarıyla açıklanabilir.

Son yıllarda, batı toplumlarında mide kanseri insidansında önemli bir düşüş gözlemlenmektedir. Bu düşüş, özellikle kanserin intestinal formunda daha belirgindir (8).

Türkiye'ye bakıldığında, Batı toplumları ile karşılaştırıldığında yüksek, Doğu toplumları ile karşılaştırıldığında ise düşük bir mide kanseri insidansına sahip olduğu görülmektedir (15). Erkeklerde akciğer kanserinin ardından en yaygın ikinci kansere bağlı ölüm nedeni iken, kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir (15).

### 1.1.6. Etiyoloji

Mide kanserinin etiyojisine bakıldığında genetik ve çevresel birçok faktörün rol aldığı görülmektedir (Tablo 2). Mide kanseri birçok faktörün birden fazla basamakta etkinlik göstermesiyle oluşan patolojik değişiklikler ile gelişmektedir.

**Tablo 2:** Mide kanserinde risk faktörleri (16)

Genetik faktörler	Çevresel faktörler	Diğer
Cinsiyet	Helicobacter pylori Ebstein Barr	Gastrik adenomlar Barret's
A kan grubu	virüs Nitritler	özefagus Hamartomlar Menetrier
Familyal Adenomatozis Polipozis	Aşırı alkol tüketimi Diyet	hastalığı Kronik atrogik gastrit
Lynch 2 Genetik	Düşük fiber, sebze ve meyve alımı	Pernisiyöz anemi Gastrik
(E-cadherin-CDHI mutasyonu)	Sigara (kardia) Antioksidan	metaplazi High grade displazi
Genetik polimorfizm IL1 $\beta$	tüketiminde azlık	Benign gastrik ülser Fundagland
polimorfizmi Stem hücreler		polipler Hiperplastik polipler
Peutz-Jegher Sendromu		Subtotal gastrektomi (>20 yıl)

**1. Cinsiyet:** Mide kanseri prevalansı cinsiyete göre farklılık gösterir. Genel bir bakış açısından, mide kanseri erkeklerde kadınlara kıyasla iki kat daha sık

görülmektedir(14). Ancak, bu oran mide kanseri tiplerine göre değişiklik gösterebilir. Örneğin, mevcut literatüre göre, mide kanserinin diffüz tipinde kadınlarla erkekler arasında benzer oranlarda görülme eğilimi vardır. Buna karşın, intestinal tip mide kanseri erkeklerde daha yaygın olarak görülmektedir.

**2.Diyet ve İlaçlar:** Beslenme alışkanlıkları ve mide kanseri arasındaki ilişki, birçok epidemiyolojik çalışma ile doğrulanmıştır. Özellikle, belirli besin maddelerinin tüketimi, mide kanserinin etiyojisi ve progresyonu üzerinde önemli bir rol oynamaktadır.

Tuzla korunan ve tütsülenmiş et ürünlerinin tüketimi, nitratların varlığı nedeniyle mide kanseri riskini artırabilir. Bu nitratlar, midedeki bakteriler tarafından nitrite dönüştürülür. Nitritler, mide epitelinde intestinal metaplazi gibi prekanseröz değişikliklere yol açabilen kimyasal maddelerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu metaplazik değişiklikler, mide kanseri gelişimine zemin hazırlayabilir.

Karbonhidrat ağırlıklı bir diyetin, mide kanserinin gelişiminde etkili olabileceği de öne sürülmüştür. Ancak, bu ilişkinin mekanizması ve tam etkisi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Öte yandan, C vitamini zengini besinlerin tüketimi, mide kanseri riskini azaltabilir. C vitamini, antioksidan özellikleri nedeniyle serbest radikalleri nötralize edebilir ve DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasına yardımcı olabilir. Bu, C vitamini zengini taze meyve ve sebzelerin tüketiminin, mide kanseri riskini azaltıcı potansiyel etkisini açıklamaktadır.

Sonuç olarak, beslenme alışkanlıkları, mide kanseri riskini etkileyebilir. Düşük nitrat ve tütsülenmiş et içeren gıdaların yanı sıra yüksek taze meyve ve sebze tüketiminin teşvik edilmesi, mide kanseri riskini azaltabilir. Ancak, bu önerilerin bireysel risk değerlendirmesi ve genel sağlık hedefleriyle uyumlu olması için bir sağlık uzmanının tavsiyesi esastır (8, 17).

Sigara kullanımı ve mide kanseri riski arasındaki ilişki, literatürde tartışmalı bir konudur ve bu konudaki çalışmalardan elde edilen sonuçlar çoğu zaman birbiriyle uyumlu değildir. Bu çelişkili sonuçların arkasında yatan sebepler, çalışma popülasyonunun çeşitliliği, veri toplama yöntemlerindeki farklılıklar, kontrol gruplarının seçimi, sigara tüketiminin süresi ve miktarı, ve diğer çevresel ve genetik risk faktörlerinin dikkate alınıp alınmaması gibi birçok faktördür (18).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) uzun süreli kullanımının, pnömoni, Clostridium difficile enfeksiyonu ve kronik böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirildiği literatürde belirtilmiştir. Ayrıca, bu ilaçların gastrointestinal sistemde bazı malignitelerle ilişkili olabileceği, fakat Barret adenokarsinomu ve melanoma gibi bazı kanser türleri için koruyucu etkiye sahip olabileceği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, bazı bilimsel çalışmalar, PPI'ların kemoterapi sırasında ilaç direncini azaltabileceğini göstermektedir. Prolonge PPI kullanımının yol açtığı hipoasidik ortam, midedeki Helicobacter pylori varlığı ve prekanseröz durumlar olan atrofik gastrit ile intestinal metaplazi varlığında mide kanseri riskini artırabileceğine dair bulgular mevcuttur. Bununla birlikte, PPI kullanımı ve mide kanseri arasındaki kesin ilişki henüz net bir şekilde belirlenmemiştir (19).

Aspirin kullanımının mide kanseri açısından koruyucu olabildiği düşünülmektedir (8).

**3.Radyasyon Maruziyeti:** Radyasyonun kanserojenik etkileri, bilimsel literatürde detaylı olarak incelenmiş ve birçok kanser türünün etiyolojisinde potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Özellikle pediatrik hastalarda, radyasyona maruz kalma sonrası uzun dönemde kanser riski artışı konusunda endişeler bulunmaktadır. Yürütülen bir araştırmada, Hodgkin lenfoma tedavisi için radyoterapi gören çocuklarda, tedaviden 12-14 yıl sonrasında mide kanseri insidansında artış gözlemlenmiştir (20).

**4.Helicobacter Pylori Gastriti:** 1984 yılında Marshall ve Warren'in Helicobacter pylori'yi tanımlamalarının ardından, bu bakterinin mide kanseri ile potansiyel ilişkisini inceleyen pek çok bilimsel araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmaların ışığında, CagA proteini kodlayan H. pylori suşlarının mide kanseri riskiyle daha yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında, H. pylori tarafından üretilen VacA adında bir toksinin de mide kanserine yatkınlığı artırabileceği saptanmıştır. Dahası, bu bakterinin sentezlediği peptidoglikanın hücrel genetik sinyal yollarını tetikleyerek mide kanserinin oluşumunda kilit bir rol oynayabileceği ortaya konmuştur. Nihai olarak, H. pylori'nin, sebep olduğu inflamatuvar tepkilerin yanı sıra hücrel moleküler sinyal yollarına olan etkileşimi sayesinde mide kanseri patogeneğinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (21).

### **5.Epstein-Barr Virüs (EBV) İnfeksiyonu:**

Epstein-Barr virüsü (EBV), insanlarda hem lenfoid hem de epitel doku kökenli bazı malignitelerin oluşumunda rol oynamaktadır. EBV'nin özellikle B hücrelerine ilişkili kanser gelişiminde etkili olduğu bilinmekle birlikte, mide kanseri gelişimine olan spesifik katkısı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. EBV'nin indüklediği inflamatuvar yanıtın sonucunda mide epitel hücrelerinin, EBV ile enfekte B lenfositleriyle olan etkileşiminin artabileceği ve bu etkileşimin, mide epitelindeki EBV enfeksiyon prevalansını artırabileceği belirlenmiştir. Dahası, EBV antikorlarına pozitif olan bireylerin, mide kanseri geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, ARID1A gen kaybının veya IL-10 veya TNF- $\alpha$  gibi belirli sitokinlerin polimorfizmlerinin EBV ilişkili mide kanseri gelişiminde önemli onkogenik yollar olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu yolların spesifik rolleri ve etkileşimleri hakkında daha detaylı bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (22).

**6.Genetik Faktörler:** Mide kanserlerinin etiyolojisinde hem ailesel kalıtım hem de sporadik faktörler rol oynamaktadır. Ailesel kalıtımla meydana gelen mide kanserleri daha nadir görülse de, karsinogenezi daha iyi tanımlanmıştır. Öte yandan, sporadik mide kanserlerinin daha yaygın olmasına rağmen, bunların etiyolojik kökenleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kalıtsal sendromlardan kaynaklanan mide kanserleri, tüm mide kanseri vakalarının sadece %1-3'ünü oluşturmaktadır. Bu kalıtsal sendromlar arasında herediter diffüz gastrik kanser, familial adenomatöz polipozis ve Peutz-Jeghers sendromu bulunmaktadır. Bu sendromlar otozomal dominant şekilde kalıtılır. Bunun yanında, mide kanseri riskini artıracak tek nükleotid polimorfizmleri de tanımlanmıştır.

Aile öyküsü, mide kanseri riskini artıran önemli bir faktördür. Yapılan çeşitli çalışmalarda, aile öyküsünün mide kanseri riskini %2 ila %20 oranında artırdığı saptanmıştır. Bu artmış riskin nedeni, aile bireyleri arasında paylaşılan yaşam alışkanlıkları ve benzer genetik faktörlerin bulunmasına atfedilmektedir.

Mide kanseri ile ilişkilendirilen genetik değişiklikler oldukça çeşitlidir. Bunlar arasında onkogen aktivasyonları, tümör supresör genlerinin inaktivasyonları, hücre sel adezyonunun azalması, telomeraz aktivitesinin değişiklikleri, DNA tamir mekanizmalarında bozulmalar ve mikrosatellit instabilitesi yer almaktadır. Sporadik

mide kanserlerinde en sık rastlanan genetik değişiklikler, bir tümör supresör geni olan p53'ün mutasyonu ve COX-2'nin aşırı ekspresyonudur (8) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Mide kanserinde saptanan genetik anomaliler(16)

Anormallik	Gen	Sıklık
DNA		%70
Tümör süpresör gen	P53	%60
(Allelik kayıp)	APC MCC	%30
		%30
	DCC	%25
Mikrosatellit instabilite		%25
Onkogen amplifikasyonu	k-sam	%15
	c-met	%7
	Erb-B2	%7
Onkogen mutasyonlar	ras	%5

\*APC: Adenamatöz polipozis coli \*DCC: Deleted colorectal cancer \*MCC: Mutated in colorectal cancer

İnvaziv mide kanserlerinin patogenezi, genetik ve moleküler düzeydeki birçok değişikliğe bağlıdır. İntestinal metaplazi ve displazi durumlarında k-ras geninde mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyonlar, özellikle intestinal tip mide kanserlerinde belirginken, diffüz tip mide kanserlerinde bu tür mutasyonlara rastlanmaz. Diffüz tip mide kanserlerinin yaklaşık yarısında E-kadherin proteininin kaybı gözlenir. E-kadherin, CDH1 geni tarafından kodlanan bir hücre adezyon molekülüdür ve bu genin germline mutasyonu herediter diffüz gastrik kanserle ilişkilendirilmektedir. Bu mutasyona sahip bireyler için profilaktik gastrektomi önerilmektedir.

Mikrosatellitler, tekrar eden kısa DNA dizimleridir. Mikrosatellit instabilitesi, bu tekrar eden dizilerin sayısındaki bir artışı ya da azalışı olarak tanımlanır. Bu instabilite, DNA'nın hatalı tamirini kodlayan genlerde (örn. MLH1, MSH2) mutasyonların varlığını gösterir. Özellikle invaziv intestinal tip mide kanserlerinde bu mutasyonların varlığı sıkça gözlemlenir.

Son yıllarda, miRNA'ların (mikro RNA) kanser biyolojisi üzerindeki etkileri giderek daha fazla önem kazanmıştır. miRNA'lar, gen ekspresyonunu mRNA üzerinden düzenleyerek, onkogenik veya tümör baskılayıcı roller oynayabilirler. Apoptoz, metastaz, diferansiyasyon, hücre proliferasyonu ve

anjyogenez gibi biyolojik süreçlerde aktif olarak görev alırlar. Gelecekte miRNA'ların, mide kanserinin tanı, tedavi stratejileri ve prognoz tahmininde kritik bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (8, 16).

### **1.1.7. Patogenez**

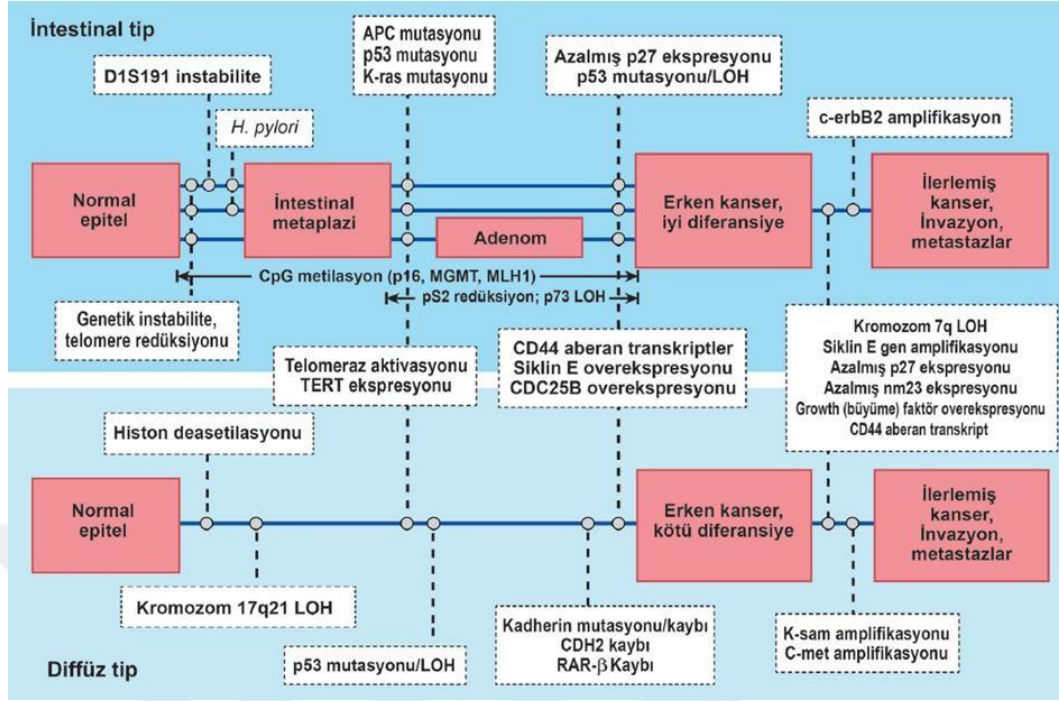
Mide kanseri, mide epitelinde, çeşitli faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkan bir patolojidir. Kanser gelişim süreci, çok aşamalıdır ve bu süreçte hem genetik hem de çevresel etkenler rol alır (Bkz. Şekil 6). Mide kanserinin öncülleri arasında midedeki polip oluşumları, atrofik gastrit, gastrik ülserler ve remnant mide bulunmaktadır.

Mide polipleri, yapılarına bağlı olarak neoplastik (adenomatöz ve fundik gland polipleri) ve non-neoplastik (hiperplastik, hamartomatöz, inflamatuvar) olarak sınıflandırılır. İnflamatuvar ve hamartomatöz poliplerde kanser gelişme riski oldukça düşükken, 2 cm'den büyük hiperplastik poliplerde displazi ve karsinoma in situ gelişme riski daha yüksektir, bu yüzden bu polipler pre-malign olarak kabul edilir (8).

Atrofik gastrit, mide kanseri gelişiminin bilinen bir öncülüdür. Bu durum, çoğunlukla *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak gelişir; ancak, aşırı tuz tüketimi ve taze meyve-sebze eksikliği gibi diyet faktörleri de atrofik gastrit gelişimine katkıda bulunabilir. Atrofik gastrit varlığında, en yaygın gelişen kanser türü intestinal tip kanserdir (24). Gelişmekte olan ülkelerde, risk faktörlerinin azalması ile birlikte bu kanser türünün görülme sıklığı da azalmaktadır.

Midede en yaygın olarak gözlenen metaplazi türü, intestinal metaplazidir. Genellikle, ya *H. pylori* enfeksiyonu sonucu ya da safra reflüsü sonucu ortaya çıkar. İntestinal metaplazi, mide kanseri gelişim riskini artıran prekanseröz bir lezyondur (25).

Mide displazisi, mide kanserinin bir başka ön belirtisidir. Şiddetli displazi durumunda, cerrahi müdahale olan rezeksiyon önerilebilir.



Şekil 6. İntestinal ve diffüz tip mide kanserinde patogenezi(16)

### 1.1.8. Klinik Özellikler

Mide kanserinin belirgin semptomları genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar, bu da erken teşhisin zor olmasına yol açar. İleri evreye gelindiğinde en yaygın olarak karşılaşılan semptom, kilo kaybı ve iştah azalmasıdır. Bu semptomlar, tümörün midede obstrüksiyona, invazyona veya kanamaya yol açmasından kaynaklanmaktadır. Hastalarda sıklıkla kilo kaybı, erken doyma hissi ve üst karın-epigastrik bölgede ağrı gibi belirtiler görülür. Ayrıca bulantı, kusma, iştah kaybı ve şişkinlik de yaygın semptomlardandır. Özellikle mide giriş bölgesinde yerleşik tümörlerde yutma güçlüğü (disfaji) yaygın bir belirtidir.

Erken evre mide kanseri genellikle minimal klinik belirtilerle seyrederek ve sıklıkla sindirim sistemiyle ilgili genel yakınmalar (dispeptik yakınmalar) ile karakterizedir. İleri evre mide kanserinde ise karında hissedilebilir bir göbek nodülü (Sister Joseph nodülü), boyunda hissedilebilir bir lenf nodu (Virchow nodülü), malign peritonit nedeniyle karında sıvı birikimi (asit) ve rektal muayene

sırasında Douglas boşluğunda hissedilebilen metastatik bir kitle (Blumer'in rektal rafi) gibi bulgularla karşılaşılabılır.

### **1.1.9. Tam Yöntemleri**

Erken evrede tipik olarak semptomsuz olan mide kanserinin teşhisi, predispozan belirtileri ya da dispeptik belirtileri bulunan bireylerde rutin taramalar sonucu ortaya çıkar. Özellikle Japonya, Venezuela ve Şili gibi mide kanserinin içeriden yüksek olduğu düzenli tarama programları devreye alınmıştır.

Endoskopik inceleme sırasında lezyonların tanımlanması ve alınan doku örneği üzerinden patolojik tanının konulması, teşhis için kabul görmüş altın standart prosedür. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi kullanılarak yapılan incelemelerde malign karakterdeki lezyonların %95 oranında tespit edildiği bilinmektedir.

Günümüzde mide kanserinin tanısı için kullanılan spesifik bir kan testi veya kanser türüne özgü bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Kanser geç evrede semptom göstermesi ve tıbbi onkolojik tedavi yöntemlerinin ilerlemesine rağmen beş yıllık sağ kalım sadece %25 olması, kırsal erken evrede tanımlanmış kırıklık %80'e varan tedavi mümkün olup olmadığında, erken tanının kritik önemi daha da belirginleşmektedir. Ancak şu an için mide kanserinin kesin tanısı yalnızca endoskopik inceleme ile mümkündür. Endoskopik işlemin gerçekleştirilmesi için gereken personel eksikliği, teknik altyapının her bölgedeki mevcut bolluğu, bu işlemin zorlu olması ve mevcut olması nedeniyle alternatif tarif yöntemlerinin sunulabileceği modeller haline getirilmiştir. Mevcut genetik ve tamamlayıcı bilgiler,

Cerrahi öncesi doğru evrelemenin gerçekleştirilmesi için günümüzde çeşitli testlerde uygulanan prosedürler bulunmaktadır. Bu testler içerisinde kolay erişilebilir olması ve invaziv olmaması nedeniyle sıklıkla Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılmaktadır. BT ile karaciğerdeki ve adneksiyal bölgedeki metastazlar, asit oluşumları ve lenf nodu metastazları değerlendirilebilir. Ancak BT değerlendirmesinde 5 mm'den daha küçük metastazlar ve peritoneal metastazların tespit edilmesi zor olabilir. Metastatik olmayan BT ile değerlendirilen ve operasyon için uygun kabul edilen hastaların %20 ile %30 arasında, güvenli inceleme sırasında metastatik olarak rastlandığı literatürde belirtilmiştir (27-29).

Endo ultrasonoskopikografi (EUS), özellikle T1 evresi olarak sınıflandırılan erken evre mide kanser lezyonlarında invazyon derinliğinin belirlenmesi için en etkili, invaziv olmayan yöntem olarak kabul edilmektedir (30). Ancak EUS'nin lenf nodu değerlendirmesi için optimal bir yöntemin belirtilmesi gerekir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ise onkolojik vakalarda değerlendirme yöntemi olarak giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. BT veya EUS ile şüpheli görünen lenf nodlarını malignite yönlerini değerlendirme ve uzak metastazların saptanması kritik bir rol oynamaktadır.

Serumda ölçülen serolojik belirtilerden CEA, CA125, CA19-9 ve CA72-4, mide kanseri olan ayrılabılır yüksek değerler gösterebilir. Ancak bu belirteçlerin değişimi ve özgüllükleri oranları düşük olduğundan, amaçlanan olarak başvurulmamaktadırlar. Ayrıca bazı mide kanseri tiplerinin yüksek AFP salgılanması ile çeşitliliği olduğu literatürde belirtilmiştir.

Evreleme laparoskopisi, invaziv bir yöntem olmasına rağmen, diğer evreleme yöntemlerine hesaplama, peritoneal yüzeyler ve lenf nodlarını doğrudan görselleştirme olanağından, özellikle bazı klinik durumlardan yanadır. Evreleme laparoskopisi sırasında peritoneal tutulumun ya da pozitif peritoneal sitolojinin belirlenmesi halinde, hastaya doğrudan neoadjuvan tedavi yönlendirilmelidir. Bu yaklaşıma yönelik savunan klinik merkezler bulunmaktadır.

#### **1.1.10. Mide Kanseri Sınıflaması**

Mide kanserine ilişkin etiyolojik, patolojik ve prognostik incelemeler sonucunda tarih boyunca çeşitli seçenekler önerilmiştir. Bu değişiklikler, tedavi talimatlarının çeşitliliğinde kritik bir rehberlik rolü oynamaktadır.

Mide kanseri oluşumları; anatomik konum, patolojik özellikler ve histolojik bozulma temel merkezde kanserin üç farklı kategoriye ayrılabilceği belirlenmiştir (31). Bu ayrıma dayanarak, cerrahi müdahale stratejisinin belirlenmesi, optimal tedavi yaklaşımının seçiminde esas teşkil etmektedir.

7Tip 1: Proksimal non-diffüz Tip 2: Diffüz

Tip 3: Distal non-diffüz

**1.Makroskopik Sınıflama-Bormann Sınıflaması-1926:** Günümüzde hala kullanılan bu makroskopik sınıflandırma, özellikle endoskopik görüntünün eşliğinde başarıyla yapmaktadır. Makroskopik görüntüye göre mide kanserini beş tipe ayırmaktadır.

Tip 1: Polipoid tip

Tip 2: Kenarları kalkık, keskin sınırlı ülser lezyon, ülserovegetan tip Tip 3: Kenarları mide duvarını infiltre eden ülser lezyon, ülseratif tip Tip 4: Diffüz infiltratif tip, linitis plastica

Tip 5: Sınıflandırılmayan

**2.Lauren Sınıflaması-1965:** 1965 yılından bu yana, mide adenokarsinomlarının histopatolojik olarak sınıflandırılmasında Lauren sınıflaması, bu kapsamlı araştırmada en yaygın olarak tercih edilen metodoloji olmuştur. Lauren, temel olarak mide kanserlerini ayırarak bunları "bağırsak" ve "diffüz" türleri olarak tanımlamıştır. Ancak, bu iki ana kategoriye tam olarak uymayan bazı histolojik hastalıklara sahip kanserlerin varlığı nedeniyle "indeterminate" yani sınıflandırılmayan tip de eklenmiştir. Mevcut literatürde yayın yapan çalışmalar, bağırsak tipinin en yaygın olarak uygulandığını ve ardından diffüz ve belirsiz tiplerin geldiğini belirtmektedir.

Bağırsak ucu, genellikle bağırsak metaplazisi ve gastrik atrofinin zemininde gelişir. Bu tip daha çok erkek bireylerde ve ileri yaş grubunda ortaya çıkıyor. Etiyolojisinde aktivitede önemli bir rol oynar. APC genindeki kusurlar, p53 ve p16'nın inaktivasyonu bu kanser tedavisinin etkili olduğu bilinen genetik değişikliklerdendir. H. pylori enfeksiyonunun, özellikle bağırsak ucu mide kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Diffüz tip mide kanseri, genetik yatkınlığı olan bireylerde daha sık rastlanan bir türdür. Bu tip daha çok tercih edilen ve genç yaşta ortaya çıkar. E-cadherin ekspresyonundaki azalmalar bu tip için özelliklerdir. Bir kan grubu olan bireylerde diffüz tip mide kanserine daha sık rastlanır.

Lauren sınıflamasının, mide tedavisi tedavisi ve yönetimi açısından prognostik değer konusunda fikir birliği olmasa da, bu sınıflamanın risk faktörleri, öncül lezyonlar, cinsiyet ve yaş gelişimi gibi sonuçlarla mide kanserini değerlendirmede oldukça faydalı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bu

sınıflamanın prognostik açıdan tam bir kesinlikle kullanılıp kullanılmayacağına dair literatürdeki bulgular henüz kesinleşmemiştir (32).

**3.WHO Sınıflaması-2010** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2010 yılında mide kanserinin morfolojik özelliklerine dayalı kapsamlı bir sınıflandırma oluşturuldu. Bu, sadece mide adenokarsinomlarını değil, aynı zamanda mide kanserinin daha nadiren görülen diğer türlerini de kapsamaktadır. DSÖ'nün sınıflamasına göre, mide adenokarsinomları, histolojik özelliklerine göre beş farklı alt kategoriye ayrılır Mide adenokanserleri kendi içinde papiller, tübüler, müsinöz, mikst, poorly cohesive tip olarak ayrılmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4:** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması (32)

---

Papiller adenokanser
Tübüler adenokanser
Müsinöz adenokanser
Poorly koheziv adenokanser
Mikst tip kanser
Adenosquamos kanser
Skvamöz hücreli kanser
Hepatoid adenokanser
Lenfoid stromalı kanser
Koriokanser
Karsinosarkom
Parietal hücreli kanser
Malign rhabdoid tümör
Mukoepidermoid kanser
Paneth hücreli kanser
Undiferansiye kanser
Miks adeno-nöroendokrin kanser
Endodermal sinüs tümörü Embriyonal kanser
Pür gastrik yolk sac tümör
Onkositik adenokanser

---

**3.Japon Sınıflaması-1981:** Japon sınıflandırması, mide kanserinin makroskopik tiplerini daha ayrıntılı bir şekilde belirtme amacıyla düzenlenmiştir. Bu sınıflama sistemi, lezyonların invazivlik düzeylerine dayalı ve mide kanserinin klinik seyri ve prognozunu tedavi etmek için kritik bir araçtır.

**Yüzeyel Tip Mide Kanseri:** Yüzeyel tipte, tümörler genellikle orta duvarın yüzeyel tabakalarını etkiler ve sıklıkla T1 evresi olarak sınıflandırılırlar.

Bu tümörler, mukozayı veya submukozayı invaze edebilirler, ancak derin dokulara ayrılırlar. Yüzeysel tipteki tümörler, genellikle erken teşhiste başarılı bir şekilde tedavi edilme potansiyeline sahiptir. Bu tipteki tümörler genellikle erken mide kanseri olarak adlandırılır.

**İleri Tip Mide Kanseri:** Bu tip, tümörlerin daha derin mide dokularına invaze olduğu ve genellikle T2, T3 veya T4 evrelerine karşılık geldiği durumları kapsar. T2 tümörler, orta duvarının kas tabakalarına; T3 tümörler, serozaya; ve T4 tümörler, komşu organlara veya dokulara yayılabilir. İleri tip mide kanserleri genellikle daha agresif seyreder ve tedavi yöntemleri bu sayede daha karmaşıktır.

Japon sınıflaması, mide cerrahisi cerrahisi ve endoskopik tedavilerde lider olan bir ülke olan Japonya'da klinik pratiği yönlendirmek için geliştirilmiştir. Bu çalışmanın, mide kanserinin tanı ve tedavisinin kritik bir yönetime sahip olduğu ve dünya genelinde birçok klinik ve araştırmacı tarafından benimsenmektedir. Ancak, tümörün biyolojik davranışını ve prognostik özellikleri değerlendirmede diğer sınıflamalarla birlikte kullanılabilir (Tablo 5).

**Tablo 5:** Japon sınıflamasında makroskopik sınıflama (33)

<b>Tip 0</b>	Yüzeysel	Tip0-1 Tip0-2a Tip0-2b Tip0-2c Tip0-3	Protrüde tip Yüzeysel kabarık Yüzeysel flat Yüzeysel deprese Deprese
<b>Tip 1</b>	Kitle	Polipoid tümörler	
<b>Tip 2</b>	Ülseratif	Ülsere tümörler, düzgün sınırlı	
<b>Tip 3</b>	Ülseroinfiltratif	Düzensiz sınırlı ülsere tümörler	
<b>Tip 4</b>	Diffüz- infiltratif	Net sınırları olmayan tümörler	
<b>Tip 5</b>	Sınıflandırılmayan	Diğer tanımlar uymayan	

**4.Moleküler Bazlı Sınıflama:** Kanser Genom Atlası Araştırma Grubu (TCGA) ve Asya Kanser Araştırma Grubu (ACRG) tarafından 21. yüzyılın başlarında yenilikçi bir yaklaşım önerilmiştir. Bu çözümün amacı, tedavide verilen yanıtları optimize etmek, terapötik amacı belirlemek ve klinik karar verme sürecini bilgilendirmektir.

Bu sürecin şu altı analitik yöntemi temel alınmıştır:

- Tohum dizi analizi (Ekzom rutinleme)

- Somatik gen kopya sayı çoğalmaları
- DNA'nın metilasyon deseni
- İletici RNA (Messenger RNA) dizileme profili
- mikroRNA dizilim analizi
- Proteomik değerlendirme

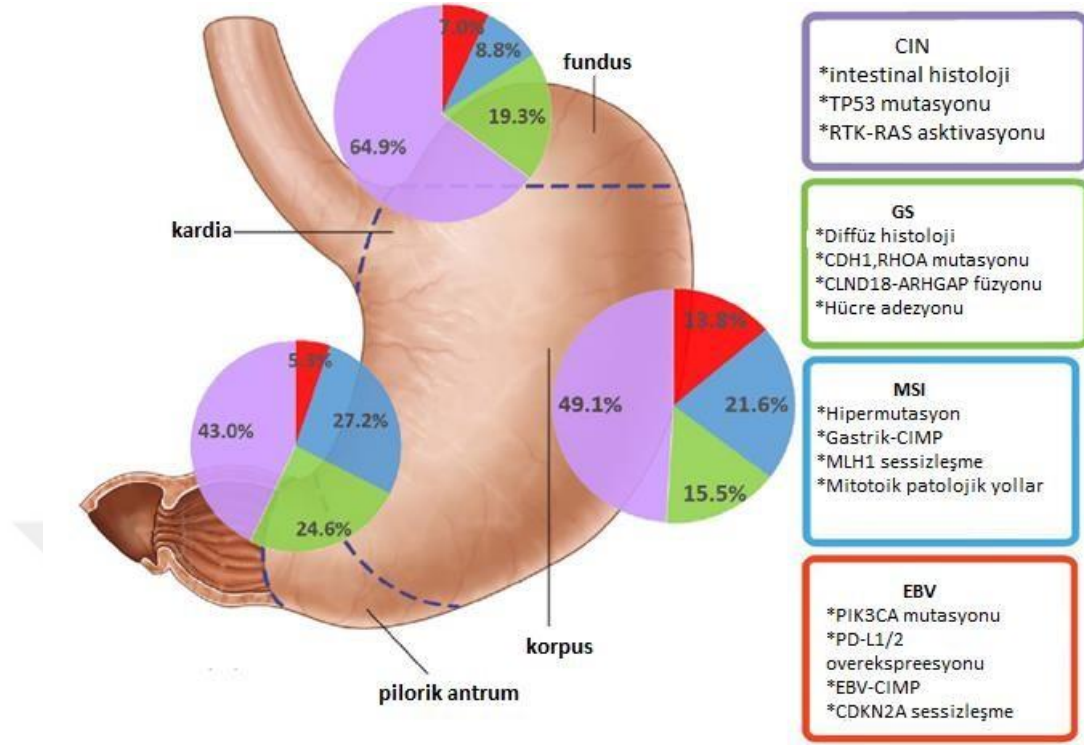
Elde edilen çeşitli veri setlerinin özet analizinden sonra, mide kliniği dört ayrı bölüm alt kategorilere ayrılmış tür ve her birinin karakteristik özellikleri belirlendi. Ancak TCGA ve ACRG sınıflamaları arasında bazı heterojeniteler bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, Singapur-Duke yaklaşımıyla bilinen alternatif bir terapide literatürde yer almıştır (Bkz. Tablo 6)

Moleküler temelli sınıflandırmaların uygulanmaya başlanması, mide kanseri tedavilerinin daha etkin bir biçimde gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Mevcut literatürde yapılan araştırmalara göre, mide kanserinin yüksek mortalite oranlarına karşı etkili bir mücadele için genetik ve moleküler temelli tedavi yaklaşımlarının zorunluluk haline geldiği anlaşılmıştır. Özellikle son on yıl içerisinde bu genetik-moleküler çalışmaların ivmesi belirgin bir şekilde artmıştır.

**Tablo 6:** Mide kanserinde moleküler sınıflama sistemleri (34)

<b>CANCER GENOME ATLAS RESEARCH GROUP</b>	<b>EBV</b> *EBV- CIMP *PIK3CA mutasyon *PD-L1/2 ekspresyonu	<b>MSI</b> *Gastrik-CIMP *İleri yaş *MLH1 kesilme	<b>GS</b> *Diffüz histoloji *Erken yaş *CDH1, RHOA mutasyonları	<b>CIN</b> *İntestinal histoloji *Genelde kardiya *TP53 mutasyonu	
<b>SINGAPUR E- DUKE GROUP</b>			<b>MEZENKİMAL DİFFÜZ</b> *TP53 mutasyonu az *CDH1 (E-cadherin) seviyesi düşük *Lauren diffüz tip	<b>PROLİFERATİF DİFFÜZ</b> *Yüksek oranda TP53 mutasyonu *Lauren intestinal tip	<b>METABOLİK DİFFÜZ</b> *TP53 mutasyonu az *Eksprese olan genler normal mukoza genleri *Histolojik korelasyon yok
<b>ASIAN CANCER RESEARCH GROUP</b>		<b>MSI</b> *Antrumda *İntestinal tip *Erken evre *En iyi prognoz *ARID1A, KRAS, PIK3CA zengin	<b>MSS/EMT</b> *CDH1 kaybı *Genç yaş *Diffüz tip *En kötü prognoz	<b>MSS/TP53-</b> *Erkeklerde *İntestinal tip *İleri evre *Ortalama prognoz *APC, SMAD4, ARID1A, PIK3C, KRAS zengin	<b>MSS/TP53+</b> *Erkek *İntestinal tip *Ortalama prognoz *ERBB2, EGGFR, *CCND1 zengin

\*CIN: kromozal instabilite \* EBV: Ebstein Barr virüs \* EMT: Epitelyal mezenkimal transisyon \*MSI: mikrosatellit instabilite \*MSS: mikrosatellit stabilite \*CIMP: CpG adacıklı metilator fenotip



Şekil 7. TCGA sınıflaması (35)

### 1.1.11. Evreleme Sistemleri

Kanserin progresyon düzeyini, tedavi protokollerinin ne şekilde uygulanması gerektiğini ve ortalama prognozu belirlemek için kanser evreleme sistemleri esas alınmaktadır. Bu sistemlerin kullanılması, tedavi protokollerinin standartlaşmasına da katkı sağlar. Mide kanseri evrelemesinde, özellikle Batı ülkelerinde ve ülkemizde, en yaygın olarak Amerika Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kansere Savaş Örgütü (UICC) tarafından 2002'de tanımlan ve 2018'de sekizinci baskısıyla güncellenen TNM sınıflaması ve bu sınıflamaya dayanan evreleme sistemi tercih edilmektedir. Bununla birlikte, Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği'nin kullandığı ayrı bir evreleme sistemi mevcuttur. Bu sistem, lenf nodlarına verdiği önemle bilinir ve TNM sınıflamasıyla belirgin benzerlikler gösterir.

Güncel çalışmalar, ileri teknolojik yöntemler ve tedavi protokollerinin yaygınlaşmasına karşın, mevcut evreleme sistemleri temelinde uygulanan

tedavilerin her zaman olumlu sonuçlar vermeyebileceğini ortaya koymuştur. Mide kanserinin etiolojisi incelendiğinde, birçok faktörün hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ve birçok mekanizmanın bu süreci tetiklediği görülmektedir. Moleküler bazlı çalışmaların artması ve kullanılan tedavi ajanlarının bireysel etkilerinin değerlendirilmesiyle, hastalığın makroskopik ve histolojik olarak benzerlik göstermesine rağmen, farklı moleküler mekanizmalara ve genetik yapıya sahip olabileceği anlaşılmıştır. Bu bulgular ışığında, tedavi yaklaşımlarını belirleyen evreleme sistemlerinin revizyonu gerektiği düşünülmektedir. Asya kökenli araştırmacılar tarafından öne sürülen bu teoriye dayanarak, son yıllarda moleküler ve genetik temelli yeni evreleme sistemlerinin kullanılmaya başlandığı gözlemlenmiştir.

**1. TNM Evrelemesi:** TNM evreleme sistemi tümörün invazyon derinliği (T), tutulmuş olan lenf nodu sayısı (N) ve kanserin metastaz durumu (M) dikkate alınarak yapılmış bir evreleme sistemidir (Tablo 7-8) (36).

**Tablo 7:** AJCC 8. Baskı Mide Kanseri TNM evrelemesi

<b>TÜMÖR İNVAZYON DERİNLİĞİ (T)</b>
Tx: Primer tümör değerlendirilemez
T0: Primer tümöre ait bulgu yok
Tis: Karsinoma in situ
T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı tutar
T1b: Tümör submukozayı tutar
T2: Tümör muskularis mukozayı tutar
T3: Tümör subserozal bağ dokuda, visseral periton ve komşu yapılarla ilişkisiz
T4a: Tümör serozayı tutar (visseral periton tutulumu)
T4b: Tümör çevre doku ve organları tutar
<b>REJYONEL LENF NODU TUTULUMU (N)</b>
Nx: Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez
N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1: 1-2 rejyonel lenf nodu metastazı
N2: 3-6 rejyonel lenf ndu metastazı
N3a: 7-15 rejyonel kenf nodu metastazı
N3b: >16 rejyonel lenf nodu metastazı
<b>UZAK METASTAZ VARLIĞI (M)</b>
M0: uzak metastaz yok
M1: uzak metastaz var
*Büyük veya küçük omentum invazyonu, gastrokolik veya gastrohepatik ligamantin periton tutulmadan tutulumu T3 olarak değerlendirilir.
*Periton tutulumu T4'dür
*Özefagus ve duodenuma intramural yayılım komşu organ tutulumu olarak değerlendirilmez.
*Karaciğer, kolon, pankreas ve diyafragmaya direkt invazyon T4b olarak değerlendirilir, metastaz olarak değerlendirilmez.
*Peritoneal sitoloji pozitifse M 1 kabul edilir.

Bu evreleme sistemi zamanla revize edilmiştir ve doğru bir evrelemenin gerçekleştirilmesi için en az on beş lenf nodunun değerlendirilmesi esas alınmıştır. Bununla birlikte, optimal olarak kabul edilen durum, 30 ya da daha fazla lenf nodunun eksiz edilmiş olmasıdır. Ancak, bu evreleme yönteminin göz önünde bulundurmadığı bazı faktörler vardır. Bunlar arasında tümörün anatomik lokalizasyonu (kardia ile distal bölge arasında), pozitif lenf nodu yüzdesi ve pozitif lenf nodunun spesifik anatomik konumu gibi prognoz üzerinde belirleyici etkisi olduğu bilimsel çalışmalarla tespit edilen faktörler yer almaktadır.

**Tablo 8:** AJCC 8. Baskı Mide Kanseri patolojik prognostik evre grupları (36)

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T1 T2	N1 N0	M0 M0
2A	T1 T2	N2 N1	M0 M0
	T3	N0	M0
2B	T1 T2 T3	N3a N2 N1	M0 M0 M0
	T4a	N0	M0
3A	T2 T3	N3a N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0
	T4a T4a	N0	M0
	T4b		
3B	T1 T2 T3	N3b N3b N3a N3a N1	M0 M0 M0 M0 M0
	T4a T4b	N2	M0
	T4b		
3C	T3	N3b N3b N3a	M0 M0 M0
	T4a	N3b	M0
	T4b T4b		
4	Herhangi T	Herhangi N	M1

**2.Japon Evrelemesi:** Japon evreleme metodolojisi, temel yapı olarak TNM evreleme sistemine benzerlik göstermektedir. Ancak bu sınıflandırmada, lenf nodlarının anatomik lokalizasyonuna özel bir vurgu yapılmaktadır. 1'den 14v'ye kadar olan lenf nodu istasyonları, bölgesel lenf nodu kategorisinde değerlendirilmekte ve bu istasyonlardaki lenf nodu metastazları N kategorisi içerisinde sınıflandırılmaktadır. Belirtilen bölgeler dışında kalan lenf nodlarında varlık gösteren metastazlar, uzak metastaz (M1) kategorisinde değerlendirilmektedir (33).

### 1.1.12. Tedavi

Mide kanserinin tedavisinde çağdaş yaklaşımlar, hastalığın klinik özelliklerine ve hastanın tercihlerine göre farklılık gösterebilir. Bu bağlamda, multidisipliner bir tedavi stratejisi benimsenmesi yaygın bir yaklaşımdır.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından 14 Mart 2019 tarihinde yayımlanan 1.2019 sürümüne göre mide kanseri tedavi algoritması belirli bir protokolü takip etmektedir (37). Başlangıçta, hastalığın klinik evrelemesinin belirlenmesi için önerilen bir dizi tetkik gerçekleştirilmektedir (Bkz. Tablo 9).

**Tablo 9:** Klinik evreleme için yapılan tetkikler

Öykü	EUS (erken evre hastalık mı değerlendirmek için)
Fizik muayene	Endoskopik rezeksiyon (erken evre hastalıkta evreleme için T1a-T1b)
Tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirme	Klinik olarak gösterilmiş metastatik hastalıktan biyopsi Metastatik hastalık olduğu tespit edilen veya şüphelenen hastalardan MSI-H/dMMR testi Siewert kategorisinin belirlenmesi
Üst gastrointestinal sistem endoskopisi	Beslenmenin değerlendirilmesi
Bilgisayarlı Tomografi (iv ve oral kontrastlı, torakoabdominal)	Sigara kul anımı varsa bırakılmalı
PET/BT (gerekli görülürse)	Aile öyküsü?

\* MSI-H/dMMR: High levels of Microsatellite Instability or deficient Mismatch Repair

Gerçekleştirilen bu tetkikler temelinde hastalığın klinik evrelemesi belirlenmektedir. Klinik evreleme sonuçlarına göre, hastalığın Tis veya T1a evresinde olduğu saptanan hastalarda, eğer hasta medikal açıdan operasyona uygunsa cerrahi veya endoskopik rezeksiyon seçenekleri düşünülebilir. Ancak, hasta medikal olarak operasyon için uygun olmadığında ya da cerrahi müdahaleyi tercih etmediğinde, tedavi olarak endoskopik rezeksiyon yöntemi uygulanabilir.

Yapılan tetkiklerde lokorejyonel tutulum saptanan ve metastazı olmayan hastalar için evreleme laparoskopisi ve sitolojik inceleme düşünülmelidir. Eğer hasta klinik evre olarak T1b olarak saptanırsa, doğrudan cerrahi müdahale önerilmektedir. T2 veya daha ileri evrelerdeki hastalar, direkt cerrahi prosedürlere yönlendirilebileceği gibi perioperatif kemoterapi veya preoperatif kemoradyoterapi yaklaşımları için de değerlendirilebilir. Medikal durumu iyi olmasına karşın preoperatif tetkikler unrezektabl bir hastalığı işaret ediyorsa, bu hastalar kemoradyoterapi protokolüne alınmalıdır. Medikal durumu cerrahi müdahale için uygun olmayan hastalar için palyatif tedavi stratejisi benimsenmelidir

Klinik evre olarak Evre 4 olarak saptanan hastalar palyatif tedavi protokollerine alınmalıdır.

NCCN yönergelerine göre, unrezektablitenin tanımlanma kriterleri şunlardır:

Lokorejyonel hastalıkta tümörün mezenter köküne, paraaortik lenf nodlarına veya splenik damarlar hariç ana vasküler yapıya invazyon göstermesi.

Uzak metastazın varlığı, peritoneal yayılım veya pozitif peritoneal sitolojik bulguların mevcudiyeti.

Mevcut bilgiler ışığında, mide kanserinin bilinen küratif tedavi yöntemi cerrahi olarak kabul edilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi, ana tedavi modülü olarak değil, adjuvan (yardımcı) tedavi stratejileri olarak kullanılmaktadır.

**1. Neoadjuvan Kemoterapi:** T2N0 evresindeki ve bu evreden daha ileri rezektabl tümörler için neoadjuvan tedavi öneren bazı klinik yaklaşımlar bulunsa da, klinik evrelemesi detaylı olarak gerçekleştirilmiş, perigastrik lenf nodu tutulumu saptanmamış ve rezektabl T2 tümörler için cerrahi prosedür en optimum yaklaşım olarak kabul edilmektedir (38).

Neoadjuvan tedavilerin ana amacı, küratif bir rezeksiyon öncesinde ileri evreli hastalıklarda evreyi deeskalasyon (aşağıya çekmek) için uygulanmaktadır. T3 ve T4 evre tümörlerde, bölgesel lenf nodu metastazı saptanan tümörlerde ve yüksek metastaz riski taşıyan linitis plastica varlığında neoadjuvan kemoterapi, post-kemoterapi değerlendirmesinde uzak bir metastatik hastalığın belirlenmesi durumunda, hastanın gereksiz bir gastrektomi morbiditesinden korunmasını hedeflemektedir.

**Erken Mide Kanseri:** Erken mide kanserlerinin tanımı, lenf nodu metastazının varlığına bakılmaksızın mukozal ve submukozal tabakaları etkileyen mide kanserlerini kapsar (T1, herhangi bir N seviyesi). Erken mide kanseri tedavisi; endoskopik rezeksiyon, H.pylori'nin eradikasyonu, cerrahi müdahale ve adjuvan tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır. Lenf nodu metastazı riski minimal olan vakalarda, endoskopik mukozal ya da submukozal rezeksiyon tercih edilebilir. Mukozal tümöre sahip, ülserasyon belirtisi göstermeyen, çapı 20 mm'yi aşmayan, iyi diferansiye olup lenfovasküler invazyon göstermeyen hastalarda endoskopik rezeksiyon prosedürü uygulanabilir (39).

**Cerrahi Tedavi:** Cerrahi müdahalenin amacı, R0 rezeksiyonunu elde etmektir. Küratif rezeksiyon gerçekleştirmek adına, peritoneal ve uzak metastazı bulunmayan vakalarda, metastaz yapmış patolojik lenf nodlarının mideyle birlikte temiz sınırlarla eksizyonu gereklidir. NCCN rehberleri, mide kanserinde 4 cm'lik negatif sınır önerirken; Japon mide kanseri tedavi kılavuzları, T1 ve T2 kanserler için 3 cm, T3 ve T4 kanserler için ise 5 cm'lik negatif sınırı tavsiye etmektedir (37, 40).

Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak, proksimal subtotal gastrektomi, distal subtotal gastrektomi ya da total gastrektomi gerçekleştirilebilir. Korpus ve antrumu tutan tümörlerde, cerrahi marj negatifliği sağlanabiliyorsa distal gastrektomi uygulanırken, proksimal tümörlerde mevcut literatürde, 5 yıllık sağkalım oranlarında proksimal subtotal gastrektomi ile total gastrektomi arasında belirgin bir fark olmadığını; ancak proksimal gastrektomide nüks oranının ve postoperatif reflü semptomlarının daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Bu yüzden, birçok cerrah proksimal tümörlerde total gastrektomiyi tercih etmektedir (41).

NCCN rehberlerine göre; perigastrik (D1) lenf nodları ile birlikte sol gastrik arter, ana hepatik arter, çölyak trunkusu, splenik hilus ve splenik arter lenf nodlarının, toplamda 15 veya daha fazla lenf nodu olacak şekilde eksizyonu (D2) tavsiye edilmektedir.

D1 diseksiyon, N1 grubu lenf bezlerinin eksizyonunu; D1+ diseksiyon, N1 grubu lenf bezleri ve 8a, 9 ve 11p numaralı lenf bezi istasyonlarının eksizyonunu; D2 diseksiyon, N1 ve N2 grupları lenf bezlerinin eksizyonunu; D3 diseksiyon ise

N1, N2 ve N3 grupları lenf bezlerinin tamamının eksizyonunu ifade eder.

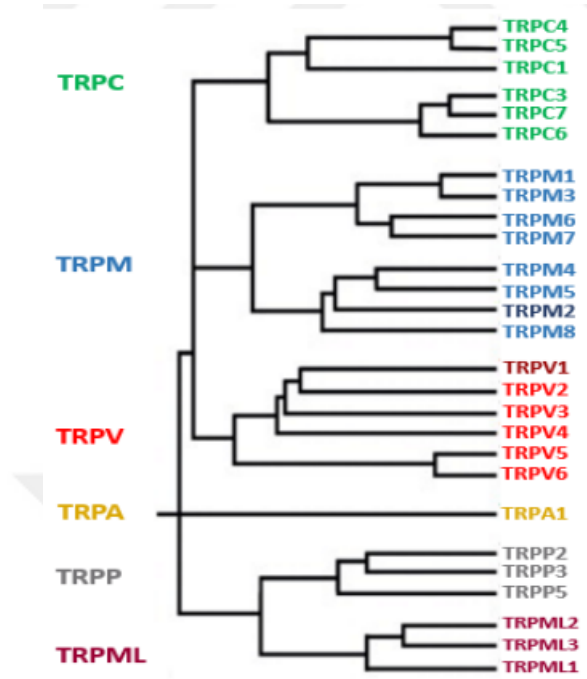
Lenfadenektomi tercihleri söz konusu olduğunda, çoğu merkezin ilk tercihi D2 lenfadenektomidir. Mevcut araştırmalar, D2 diseksiyonun daha yüksek perioperatif morbidite ve mortaliteye sahip olmasına rağmen, 15 yıllık sonuçlarda azalan mortalite oranı ve lokal nüks oranının düşüklüğüyle daha iyi sonuçlar sunduğunu göstermektedir (42).

#### **1.1.12.1. Transient Receptor Potential (TRP) Kanalları**

TRP kanalları, transmembran yapıda  $Ca^{2+}$  geçirgenliğine sahip iyon kanallarıdır ve ilk defa *Drosophila* cinsi meyve sineklerindeki fotoreseptör hücrelerde tespit edilmiştir (43). Ekstrasellüler sıvının, intrasellüler ortama kıyasla yaklaşık 20.000 kat daha yüksek  $Ca^{2+}$  konsantrasyonuna sahip olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda, sitozolik  $Ca^{2+}$  konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak aktifleşen bu kanalların iyon geçişleri, hücrenin vital fonksiyonlarını icra etmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Memelilerde, TRP iyon kanalının süperailesi, spesifik ligand bağlama bölgelerine göre 29 farklı alt tipi barındıran altı farklı alt aileden oluşmaktadır (44). Bu alt aileler; Ankyrin (TRPA), Vanilloid (TRPV), Canonical (TRPC), Melastatin (TRPM), Polycystin (TRPP) ve Mucolipin (TRPML) şeklinde sıralanabilir.

TRP kanal süperailesinde yer alan her bir alt aile, spesifik karakteristik bölgelere göre tanımlanmış özgül alt birimlere sahiptir. Bu alt birimler, aynı zamanda kendi alt ailelerinin spesifik üyeleri olarak işlev görmektedir. Örneğin, TRPA alt ailesi sadece bir alt birime sahipken; TRPV alt ailesinin altı, TRPC'nin yedi, TRPM'nin sekiz, TRPP'nin dört ve TRPML'nin ise üç tanınmış alt birimi vardır (43). Son dönemdeki araştırmalar, TRP iyon kanallarının, apoptozis (45), kanser (46) ve diyabet (47) gibi çeşitli patolojik durumların yanı sıra, AH (48) ve migren (49) gibi nörolojik bozukluklarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

### 1.1.12.2. Memelilerde trp kanal aileleri



### 1.1.12.3. TRPM Kanal Alt Ailesi

"TRPM alt ailesinin ilk tanınan üyesi TRPM1'dir, ve bu, ilk olarak melanoma hücrelerinde tespit edilmiştir. Ailenin bu spesifik isimlendirmesinde 'M' harfinin kullanılmasının nedeni, "melanoma" kelimesinin baş harfinden esinlenilmiştir (50, 51). TRPM alt ailesi toplamda sekiz alt tipe sahiptir ve bu alt tipler aminoasit dizilerinin benzerlikleri temel alınarak dört kategoriye ayrılmıştır.

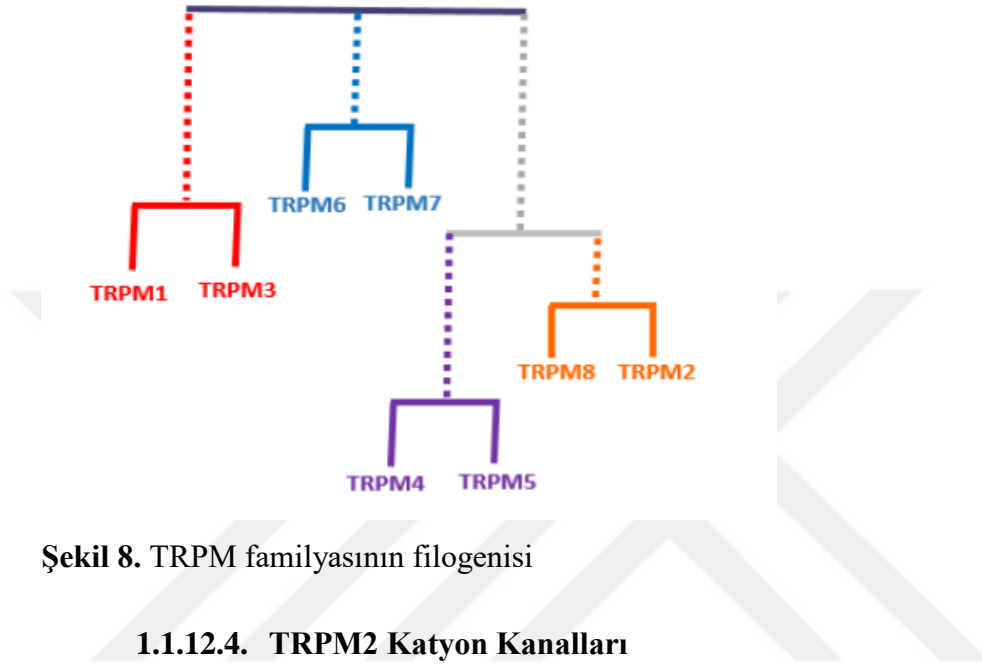
1.Grup, TRPM1 ve TRPM3 kanallarını içerir. TRPM1'in tam olarak neyle aktive olduğu henüz belirlenmemiştir, ancak TRPM3'ün pregnenolon sülfat gibi steroidlerle ve  $Ca^{2+}$  ile aktive edildiği literatürde bildirilmiştir (50).

2.Grup, TRPM6 ve TRPM7 kanallarından oluşur. Bu iki kanalın, karboksi terminal bölgesinde bulunan kinaz aktivite bölgesindeki serin/treonin kalıntıları aracılığıyla ATP kullanarak aktive edildiği belirtilmiştir (51).

3.Grup, TRPM4 ve TRPM5 kanallarını kapsar. Bu kanalların  $Ca^{2+}$  geçirgen olmadığı, ancak aktivasyonlarının sitosolik kalsiyum konsantrasyonu ile modüle edildiği literatürde vurgulanmıştır (52).

4.Grup ise TRPM2 ve TRPM8 kanallarından oluşmaktadır. TRPM2'nin

karboksi terminalinde yer alan NUDT9-H bölgesinin ADP-Riboz pirofosfataz aktivitesi aracılığıyla ADP-Riboz ve deneysel olarak ROT (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile aktive edildiği belirtilirken; TRPM8 kanalının mentol ve düşük sıcaklıklarla aktivasyon gösterdiği tespit edilmiştir (53, 54).



Şekil 8. TRPM familyasının filogenisi

#### 1.1.12.4. TRPM2 Katyon Kanalları

"TRPM ailesinin ikinci üyesi olarak sınıflandırılan TRPM2, karakteristik olarak 6 transmembran segmentine sahip katyon kanallarıdır, bu yapısal özelliği voltaja duyarlı sodyum kanallarıyla benzerdir (55, 56). İyon geçişi, 5. ve 6. segmentler arasında bulunan por aracılığıyla gerçekleşir (57). Kanalın amino ve karboksi terminal bölümleri sitozola doğrudur. Özellikle karboksi terminalinde 'nudix domain' olarak bilinen NUDT9-H bölgesi yer alır. Bu domain, ADP-Riboz pirofosfataz enzim aktivitesine sahiptir, bu sayede ADP-Riboz ile etkileşime girerek ADP-Riboz'un adenosin monofosfat ve Riboz 5-fosfata dönüşümünü katalizler ve bu süreç kanalın aktivasyonunu tetikler (58). Bu reaksiyon sonucunda oluşan adenosin mono fosfat (AMP) birikiminin, kanalın negatif geribildirim yoluyla inaktivasyonunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (59).

TRPM2, Ca<sup>2+</sup> geçirgenliğine sahip non-selektif katyon kanalları olarak tanımlanır. Bu kanalın varlığı, beyin ve kemik iliği başta olmak üzere çok sayıda

doku ve hücrede saptanmıştır. TRPM2'nin esasen hücreye kalsiyum girişinde kritik bir role sahip olduğu belirtilmiştir (45). TRPM2'nin dört farklı alt tipi olduğu belirtilmiştir. Hücre içi serbest  $Ca^{2+}$  düzeyi dikkate değer derecede düşük olup (80-100 nM), ekstrasellüler alana kıyasla yaklaşık 20.000 kat daha azdır. Metabolizma sonucu üretilen  $H_2O_2$ 'nin hücre içerisine girişiyle TRPM kanalını aktive ettiği ve bunun sonucunda hücre içi  $Ca^{2+}$  iyonu girişinin arttığı bilinmektedir. Ancak, bazı araştırmacıların sonuçlarına göre  $H_2O_2$ , hücre içi organellerde ADP-riboz üretimini artırarak kanalın aktivasyonuna neden olabilir (60). Hücre içi  $Ca^{2+}$  iyonu seviyelerindeki artış, hücre ölümüne kadar giden patofizyolojik olayların başlangıcını oluşturabilir. Mevcut  $Ca^{2+}$  kanal inhibitörleriyle TRPM2 kanalları tam anlamıyla bloke edilmez (47). Bu bağlamda, TRPM2 kanalının aktivasyon ve inhibisyon mekanizmalarının detaylı incelenmesi, Alzheimer başta olmak üzere, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında kritik bir öneme sahiptir. Son dönem araştırmalar, TRPM2 kanal aktivasyonunun modülasyonunda 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) ve antranilik asidin (ACA) potansiyel etkilerine işaret etmektedir (62). ACA'nın etkisinin, fosfolipaz A2 aktivitesini baskılayarak gerçekleştiği öne sürülmüştür (63).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 2015-2023 yılları arasında tanı alan 20 kontrol 20 intestinal metaplazi ve 60 ‘‘Mide Adenokarsinom ‘‘ tanısı alan hastalar(20 grade I, 20 grade II ve 20 gradeIII) çalışmaya dâhil edildi.

İyopsi örneklerine ait hematoksilen eozin kesitler ışık mikroskopisi altında tekrar incelendi. Tüm olgularda histolojik dereceleme ve evreleme DSÖ 2016 sınıflamasına göre yapıldı.

### 2.1. İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 15 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen primer antikor (Anti-Neuropeptide Q/NPQ SPX Antibody, A04088-1, Boster Biological technology, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate,

TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskobunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4:%26-50, 0.6:%51-75, 0.9:%76-100) ve şiddeti (0:yok, +0.5: çok az, +1:az, +2: orta, +3:şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu.

Histoskor= yaygınlık x şiddet

## **2.2. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı.  $P<0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

TRPM2 immünreaktivitesi

TRPM2 immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; TRPM2 immünreaktivitesi, Kontrol (Şekil 1) ve İntestinal metaplazi (Şekil 2) gruplarında benzer olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,979$ ).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TRPM2 immünreaktivitesinde, iyi diferansiye (Şekil 3) ( $p=0,130$ ) mide adenokarsinom grubunda istatistiksel olarak anlamsız bir azalma saptanırken orta diferansiye (Şekil 4) ( $p<0,001$ ) ve az diferansiye (Şekil 5) ( $p<0,001$ ) mide adenokarsinom gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlendi.

İyi diferansiye mide adenokarsinom grubu ile karşılaştırıldığında ise TRPM2 immünreaktivitesi, orta diferansiye ( $p<0,001$ ) ve az diferansiye ( $p<0,001$ ) mide adenokarsinom gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı.

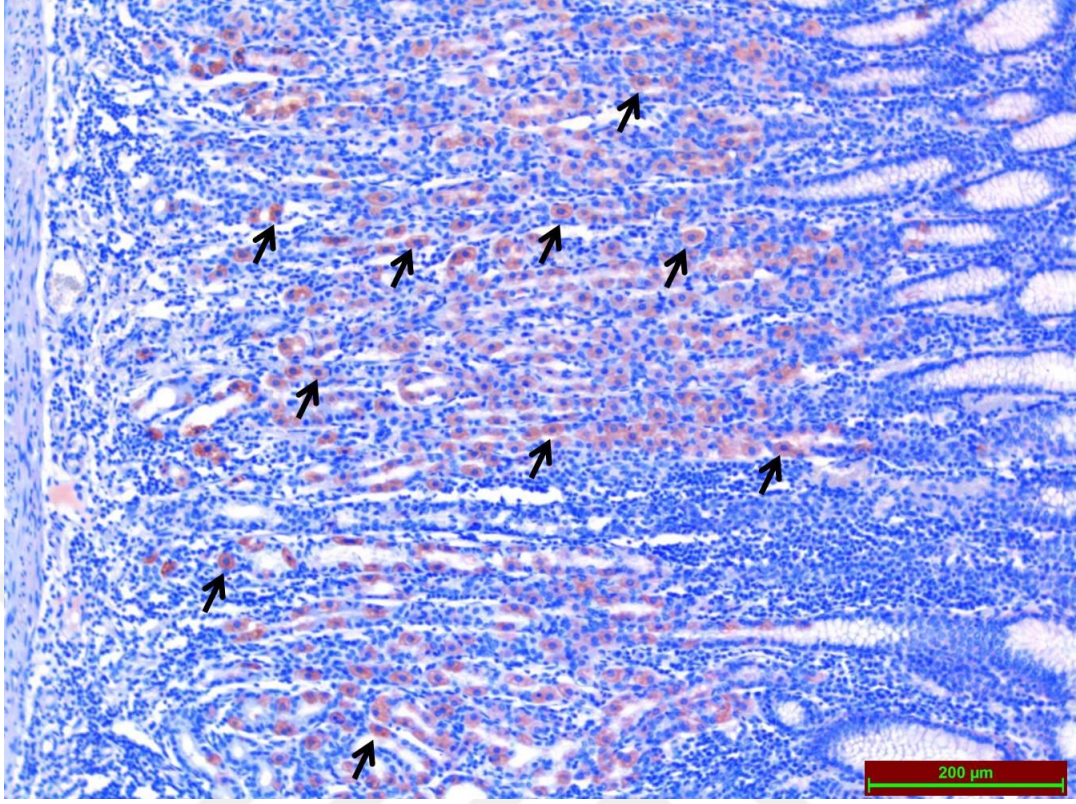
Bununla birlikte orta diferansiye ve az diferansiye mide adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,9783$ ). (Tablo 10).

**Tablo 10.** TRPM2 immünreaktivitesi histoskoru

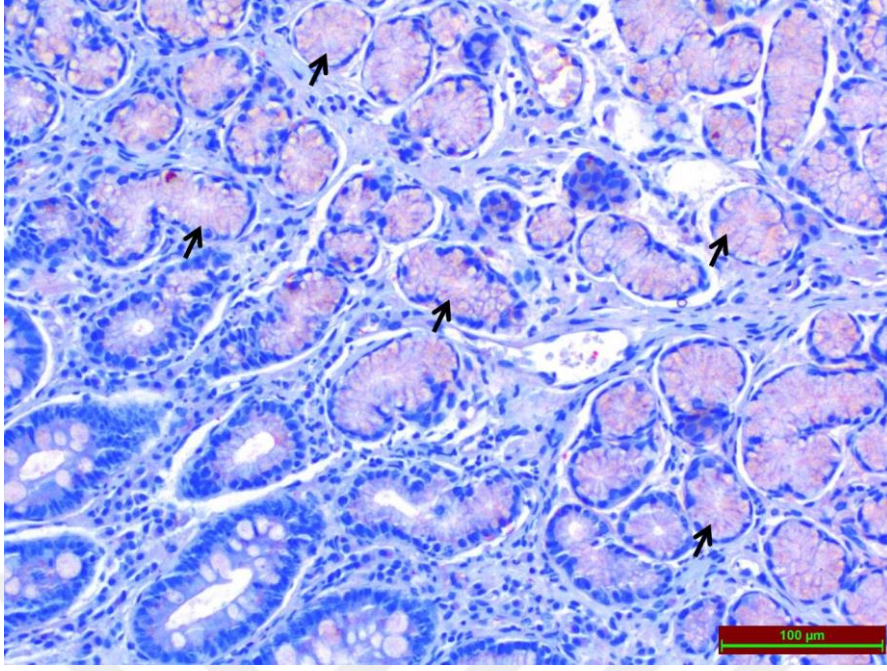
	TRPM2 immünreaktivitesi histoskoru
Kontrol	1,510±0,340
İntestinal metaplazi	1,485±0,528
İyi diferansiye	1,270 ±0297
Orta diferansiye	0,282±0.107 <sup>ab</sup>
Az diferansiye	0,305±0.116 <sup>ab</sup>
P*	<0,001

Değerler ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

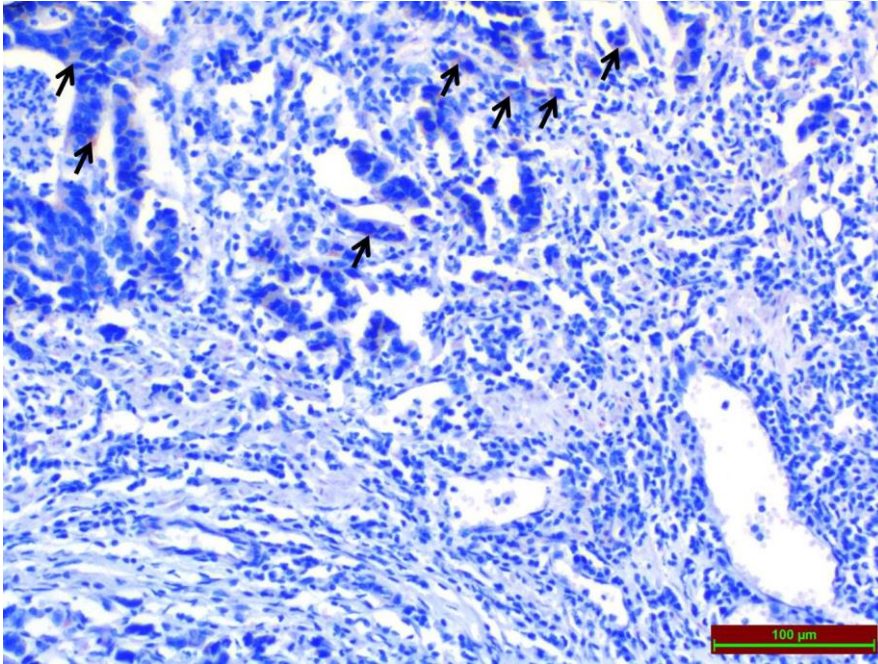
- Oneway Anova testi
- Kontrol grubu ile karşılaştırma
- İyi diferansiyel grubu ile karşılaştırıldığında ( $p- 0.05$ ).



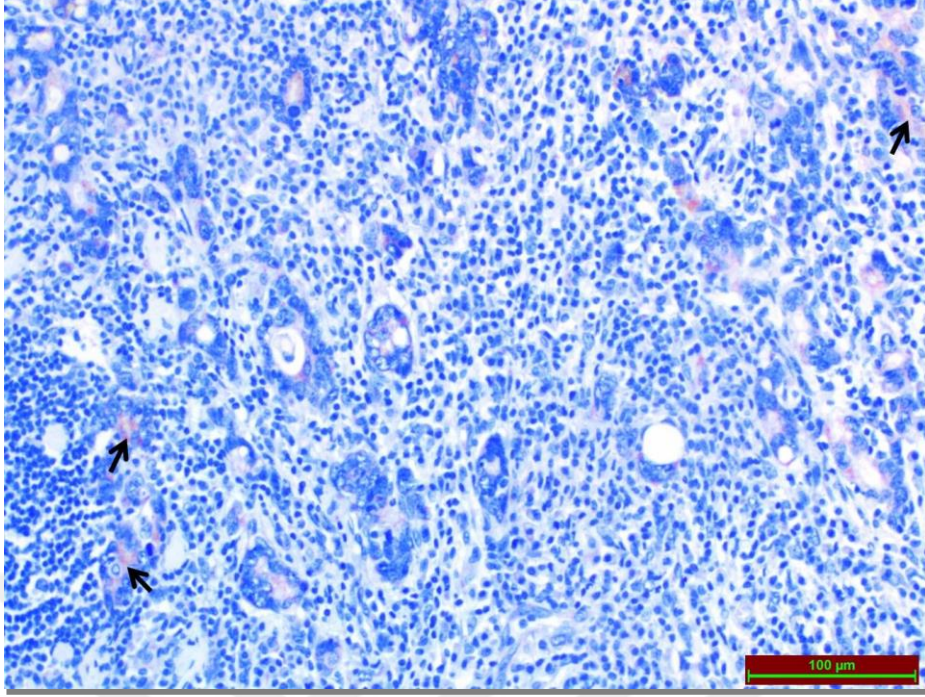
**Şekil 9.** Kontrol Grubunda TRPM2 İmmünreaktivitesi



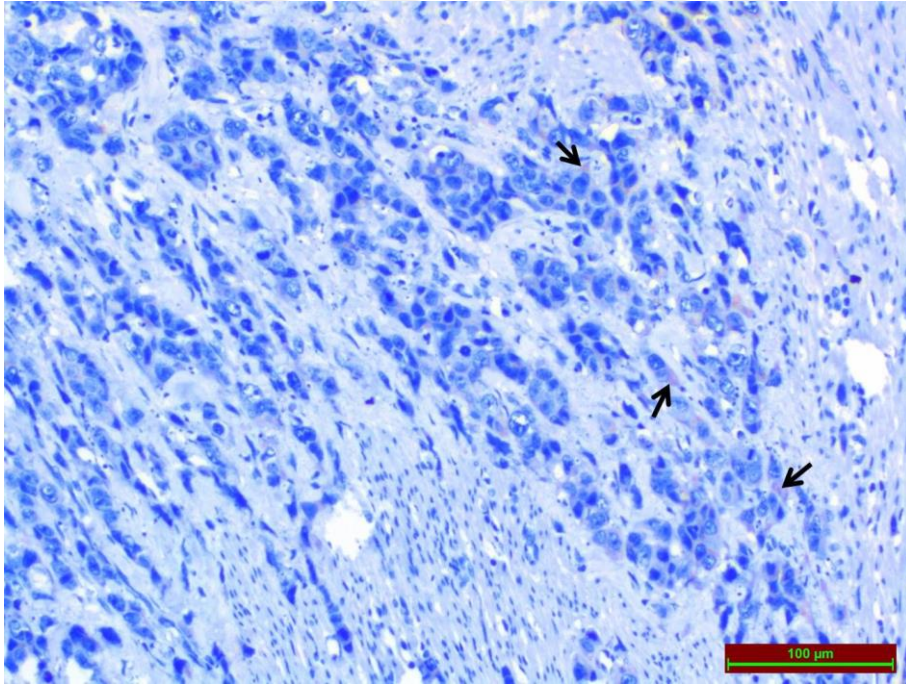
Şekil 10. İntestinal Metaplazide TRPM2 İmmünreaktivitesi



Şekil 11. İyi diferansiye mide adenokarsinomlarda TRPM2 immünreaktivitesi



Şekil 12. ORTA diferansiye mide adenokarsinomlarda TRPM2 immünreaktivitesi



Şekil 13. AZ diferansiye mide adenokarsinomlarda TRPM2 İmmünreaktivitesi

#### 4. TARTIŞMA

Gastrik karsinom (GC), küresel çapta en sık rastlanan beşinci kanser türüdür ve her yıl yaklaşık 700.000 ölüm vakasıyla sonuçlanmaktadır. Bu hastalığın neden olduğu hasta sağkalım oranlarının düşüklüğü, genellikle kanserin metastatik evrede geç fark edilmesindedir. Kanserın metastaz yapması, mevcut tedavi yöntemlerinin ciddi şekilde kısıtlanmasına neden olur, bu da yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir.

Son yirmi yılda, iyon kanalları kanser tedavisinde büyük ilgi görmüş ve çeşitli kanser türlerinde hem moleküler biyobelirteç hem de terapötik hedefler olarak kullanılmıştır(64).

TRP kanalları, çeşitli uyarılarla aktiveşebilmektedir. Bu uyarılar kimyasal, mekanik veya fiziksel uyarılar olabilir. Çoğu TRP kanalı kalsiyuma geçirgendir ve bu sebeple de kalsiyumun düzenleyici olarak rol aldığı çoğu yolakta rol alırlar(65).

TRP kanal aktivitesi ile genel olarak hücrede depolarizasyon oluşmaktadır. Bu depolarizasyon; ekstrasellüler kalsiyum girişi veya hücre içi kaynaklardan hücre sitoplazmasına kalsiyum salınımı ile olmaktadır böylece proliferasyon, apoptozis ve çeşitli genlerin transkripsiyonu gibi önemli hücrenel süreçler tetiklenmektedir(66).

Kalsiyum iyonunun hücrelerin döngüsünü düzenlemede önemli olduğu bilinmekteydi. Son yıllardaki çalışmalarla kalsiyumun kompartımanlar arasındaki dağılımı ve bunun zamansal düzenlemesini, hücrenel döngünün devamı veya apoptozise gidişatının belirlemesi açısından son derece önemli olduğu saptanmıştır. Bu da bize hücrelerdeki kalsiyum kanallarının artan önemini vurgulamaktadır(67,68).

TRP iyon kanalı ailesinden olan TRPM2, hücrenin canlılığını sürdürme konusunda kritik bir role sahiptir ve oksidatif strese maruz kalan kalan birçok hücre tipinin korunmasını sağlar. Meme, prostat, pankreas kanseri, melanom, lösemi ve nöroblastoma gibi birçok kanser türünde yüksek ekspresyon göstermesi, bu kanalın kanser hücresinin canlılığının sürdürülmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. TRPM2'nin aktivasyonu, oksidatif stres sonrasında TRPM2'nin

C-terminali ile bağlanarak üretilen ADP-riboz (ADPR) sayesinde gerçekleşir ve bu mekanizma kanalın açılmasına yol açar. Nöroblastoma da dahil olmak üzere birçok kanser türü TRPM2'nin hücre canlılığını korumasında etkili olduğu belirlenmiş ve bu korumanın mekanizmaları aydınlatılmıştır.

TRPM2'nin aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve hayatta kalma mekanizmalarında kritik olarak sahip olunan transkripsiyon faktörleri ve kinazların ekspresyonunu tetikler. Bu faktörler arasında HIF-1/2a, CREB, Nrf2 (eritroid türevli 2 ile nükleer faktör) ve Pyk2 ve Src fosforilasyonları bulunmaktadır. Aktivasyon, aynı zamanda HIF-1/2a, FOXO3a, CREB ve Nrf2 tarafından düzenlenmiş antioksidan ekspresyonunun korunmasına katkı sağlayan, mitokondriyal ROS üretiminin azaltılmasında da etkilidir. Mitokondriyal fonksiyonda, ATP üretiminde görev alan elektron taşıma kompleksinin bileşenleri de bu süreçte önemlidir. CREB, otofaji sürecinde kritik proteinlerin ekspresyonunu kontrol ederken, TRPM2 sayesinde kapasite dağılımında azalmaya neden olur ve mitokondriyal fonksiyon bozulur, enerji üretimi azalır, ROS üretimi artar, otofaji ve DNA onarımı aksar. TRPM2 ekspresyonunun veya fonksiyonunun inhibisyonu, meme, mide, pankreas, prostat, baş ve boyun kanserleri, melanom, nöroblastoma ve T hücresi ve akut miyeloid lösemi dahil olmak üzere birçok malignitede tümör çoğalmasının ve/veya canlılığının azalmasıyla sonuçlanır. Bununla birlikte, az sayıda malignitede, TRPM2'nin inhibisyonu yerine aktivasyonunun, tümör hücresinin hayatta kalmasını azalttığı rapor edilmiştir. Burada TRPM2 aracılı  $Ca^{2+}$  transfer mekanizmasının kanser hücresi büyümesi ve hayatta kalması üzerindeki etkileri gözden geçirilmekte ve tartışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalar, TRPM2'yi hedeflemenin birçok kanserde yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini göstermektedir(69).

Gastrointestinal (GI) sistemdeki iyon kanallarının işlevleri, çoğu kanserin bu belirtileriyle örtüşen çeşitli hücrel süreçleri etkiler.  $Ca^{2+}$  hücre döngüsünün kontrolü, apoptoz ve göç gibi çeşitli hücrel süreçler için bir sinyal molekülü olarak görev yapan, her yerde bulunan bir ikinci habercidir. TRPM8, TRPM7, TRPM6 ve TRPM2 dahil olmak üzere TRP süper ailesinin çeşitli üyelerinin, özellikle pankreas adenokarsinomlarında aşırı ekspresyon ve kolon kanserinde aşağı regülasyon yoluyla GI kanserlerinde rol oynadığı gösterilmiştir (70).

TRPM2'nin mide kanserinde aktif rol oynadığı ilk kez 2018 yılında Almasi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yazarlar mide kanseri hücre dizilerindeki ekspresyonunu ve fonksiyonunun negatif regülasyonu için TRPM2'ye karşı iki shRNA kullanmışlardır. Sonuçlar, TRPM2'nin mide kanseri hücrelerinde  $Ca^{2+}$  a geçirgen bir plazma zarı iyon kanalı olarak işlevsel olarak ifade edildiğini ve bunun inhibisyonunun hücre biyoenerjisini azalttığını, hücre istilasını bastırdığını ve hücre sağkalımını azalttığını gösterilmiştir. Bu sonuçlar ayrıca bir SCID faresi kullanılarak in vivo olarak da ispatlanmış olup TRPM2 kaybının tümör büyümesinde azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Yazarlar, TRPM2'nin mide kanserinin hayatta kalmasına aracılık etmek için bir otofaji yoluyla çalıştığını göstermişlerdir (64).

Ayrıca yazarlar, TRPM2 ekspresyon seviyelerinin özellikle ileri evrelerde olmak üzere kötü hasta sağkalımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir; böylece TRPM2'nin geç evre mide kanseri için prognostik bir belirteç olarak potansiyel bir rol oynama olasılığını ortaya koymuştur.

Benzer şekilde, diğer çalışmalar TRPM5'in yüksek ekspresyonunun mide kanseri hastalarında daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuştur (71).

Ancak TRPM2 ve TRPM5'in mide kanseri hastasının hayatta kalmasındaki önemini ve klinik uygulanabilirliğini belgelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mide kanserinin patogenezi üzerine yapılan literatür incelemelerinde, birçok Transiyon Reseptör Potansiyeli (TRP) kanalının bu süreçte etkin bir rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Spesifik olarak, TRPC6 kanalının ekspresyon gösterdiği, normal mide epiteliyle karşılaştırıldığında, insan mide kanseri epitelinde hem protein hem de mRNA seviyelerinde anlamlı bir yukarı regülasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu yükselme, TRPC6 aracılığıyla gerçekleşen kalsiyum akışının, hücre bölünmesinin G2/M fazında durdurulmasını tetikleyerek hücre proliferasyonunu inhibe ettiği hipotezi ile uyumludur. TRPC6 iletkenliğinin hücre döngüsü düzenlemesine dahil olduğu, TRPC6 dominant-negatif mutantın eksprese edildiği deneylerde de doğrulanmıştır (72). Ek olarak, yeni geliştirilen bir TRPC6 inhibitörü, ksenogreflenmiş insan mide tümörü olan farelerde anti-tümör

etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (73).

Kapsaisinın insan mide epitelyal hücre dizisinde ve mide kanseri hücre dizisi AGS'de apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, AGS hücrelerinin, mitokondriyal geçirgenliğin artması ve Bax ile p53'ün aktivasyonu yoluyla indüklenen kapsaisin kaynaklı apoptozu karşı daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Şaşırtıcı bir şekilde kapsaisin kaynaklı apoptoz, bilinen bir kapsaisin reseptörü olan TRPV1'den ziyade TRPV6'nın aracılık ettiği  $Ca^{2+}$  akışına bağlı olduğu gösterilmiştir (74).

Mide kanseri hastalarında TRPM2'nin mRNA düzeyinde eksprese edildiği ve yüksek ekspresyonunun hastaların genel sağkalımı ile olumsuz ilişkili olduğu bulunmuştur. Fonksiyonel TRPM2, mide kanseri hücre dizileri AGS ve MKN-45'te eksprese edilir ve shRNA bazlı yıkımı, proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozun arttırılmasıyla sonuçlanır. Ek olarak, TRPM2 yıkımının AGS hücrelerinde otofajiyi değiştirdiği ve bunun da mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir. TRPM2'nin yıkılması ayrıca AGS ve MKN-45 hücrelerini paklitaksel ve doksorubisin ile tedaviye duyarlı hale getirerek hücre canlılığında daha fazla azalmaya neden oldu. Bu bulgular, standart kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon halinde TRPM2'yi hedeflemenin mide kanseri hastalarının tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir (75).

TRPM7 kanalının mide kanseri hücrelerinde mRNA ve protein düzeyinde eksprese edildiği gösterilmiştir. AGS mide kanseri hücreleri TRPM7 benzeri akımlar sergiler ve bu akımların spesifik olmayan TRPM7 inhibitörleri La 3+ veya 2-APB tarafından baskılanması, hücre canlılığında bir azalmaya ve daha yüksek apoptoz oranlarına neden olduğu gösterilmiştir (76).

Cerrahi uzun süredir mide kanseri hastaları (veya herhangi bir kanser türü), özellikle de lokalize tümörleri olan ve hastalığın erken evreleri olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Bununla birlikte, geç evredeki hastalar sıklıkla kemoterapi, radyasyon veya cerrahi, kemoterapi veya radyasyon kombinasyonu ile tedavi edilir. Belli bir dereceye kadar başarılı olmasına rağmen, bu yaklaşımlar her zaman tedavi edici değildir ve büyük ölçüde tümör heterojenliğine atfedilen değişken klinik sonuçlara ulaşır. Yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açan da bu zorluklardır. Gelişmekte olan kanser tedavileri, her

hastanın tümör ekspresyon profiline ve genetik yapısına göre tedavi edildiği kişiselleştirilmiş ilaçlara doğru ilerlemektedir. Bu yeni tedavi seçenekleri şunları içerir: Mide kanseri hastalarının tedavisinde iyi etkinlik gösteren immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi, ancak çeşitli sınırlamalar hala bunların etkinliği üzerinde önemli bir baskı oluşturmaktadır. Kanser tedavisinin etkinliğini artırma çabalarında iyon kanallarının mide kanseri patofizyolojisindeki rolünü değerlendirmek için çalışmalar yürütülmektedir. Şimdiye kadar TRP iyon kanalı ailesinin mide kanseri hücresinin hayatta kalmasında önemli roller oynadığı gösterilmiştir ve şu anda mide kanseri hastaları için potansiyel terapötik hedefler olarak araştırılmaktadır (77).

Bu çalışmalar TRP kanallarının tümör hücreleri üzerindeki etkileri bakımından önemli çalışmalardır. TRP kanallarının immünreaktivitesinin belirlenmesinin tanı, prognoz ve tedavi açısından ışık tutabileceği düşüncesi ile mevcut çalışmamızı gerçekleştirdik.

Bizim çalışmamızda, TRPM2 immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubu ile intestinal metaplaziler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Kontrol grubuna ait mide dokusu ile karşılaştırıldığında; Grade I ve Grade II mide adenokarsinomlarında TRPM2 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Grade III mide adenokarsinolarında ise TRPM2 immünreaktivitesi azalmıştır fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdır. Yaptığımız çalışmada mide adenokarsinomları ile TRPM2 immünreaktivitesi arasında pozitif bir korelasyon vardı ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı. Bununla birlikte grade 3 adenokarsinomlar ile grade 1 ve 2 adenokarsinomlar karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma izlenmiştir. Grade 1 ve 2 adenokarsinomların kendi aralarındaki karşılaştırmasında ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu çalışmanın temel kısıtlılıkları arasında hasta sayısının sınırlı olması sayılabilir. Ek olarak çalışmamızın retrospektif olması başka bir kısıtlılık nedeni olarak düşünülebilir. Mide adeokarsinomlarında TRPM2 hakkında daha önce yapılmış bir çalışma bulunmadığından prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızın gelecekteki çalışmalar için yol gösterici bir rol oynayacağını düşünüyoruz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Page, M.R. and S. Patel, Gastric Cancer: Understanding its Burden, Treatment Strategies, and Uncertainties in Management. *AJMC Evidence-Based Oncology*, 2017. **June**: 6-12.
2. Mansfield, P.F., D.I. Soybel, and W. Chen, Surgical management of invasive gastric cancer. 2015.
3. Mansfield, P.F., Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. Up to Date. Up to Date. MA: Waltham, 2018.
4. Manchester, U.o., <http://www.mirbase.org/index.shtml>. 2018.
5. Williams, P., et al., *Gray's Anatomy*. In: Collins P. *Embryology and Development*. ThirtyEighth Edition ed. 1995, New York: Churcill Livingstone Inc.
6. Larsen, W., *Human Embryology*. In: *Development of the Gastrointestinal Tract*. 1993, New York: Churcill Livingstone Inc.
7. Persaud, K.M.a.T., *The Developing Human (Clinically Oriented Embryology)*. In: *The Digestive System*. Sixth Edition ed. 1998: WB Saunders Company.
8. Kitagawa, Y. and D.T. Dempsey, Mide, in *Schwartz Cerrahinin İlkeleri*, F.C. Brunicardi, Editor. 2016, Güneş Tıp Kitabevleri: 1035-1098.
9. Tarhan, Ö.R. Mide Anatomisi. Available from: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>.
10. Putz, R. and R. Pabst, Sobotta, *Atlas of Human Anatomy*. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: 131.
11. Association, J.G.C., Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition—. *Gastric cancer*, 1998. **1**(1): 10-24.
12. Mihmanlı, M., Mide Kanseri Tarihçe, in *Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi*. 2004, Avrupa Tıp Kitapçılık: İstanbul : 1-4.
13. Dinçtürk, C., *Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide Kanseri*. 1989, Türk Tarih Kurumu Basımevi: Ankara: 9-10.
14. Crew, K.D. and A.I. Neugut, Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2006. **12**(3): 354.
15. Yalcin, S., Gastric cancer in Turkey—a bridge between West and East. *Gastrointestinal cancer research: GCR*, 2009. **3**(1): 29.

16. GÖRAL, V., Mide Kanserinde Etyopatogenez.
17. Teitelbaum, E.N., E.S. Hungness, and D.M. Mahvi, Mide, in Sabiston Cerrahi-Modern Cerrahi Pratiğinin Biyolojik Temeli, C. M.Townsend, R.D. BEauchamp, and B.M. Evers, Editors. 2018, Güneç Tıp Kitabevleri: Ankara. : 1188.
18. Trédaniel, J., et al., Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 1997. **72**(4): 565-573.
19. Joo, M.K., J.-J. Park, and H.J. Chun, Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World journal of gastroenterology*, 2019. **25**(17): 2058.
20. Tarbell, N.J., et al., Sex differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in childhood. *The Lancet*, 1993. **341**(8858): 1428-1432.
21. Shimizu, T., et al., Molecular pathogenesis of Helicobacter pylori-related gastric cancer. *Gastroenterology Clinics*, 2015. **44**(3): 625-638.
22. Iizasa, H., et al., Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses*, 2012. **4**(12): 3420-3439.
23. Karimi, P., et al., Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2014. **23**(5): 700-713.
24. Park, Y.H. and N. Kim, Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *Journal of cancer prevention*, 2015. **20**(1): 25.
25. Etik, D.Ö. and N. Turhan, Gastrik İntestinal Metaplaziye Gastroenterolog ve Patolog Gözü ile Bakış. *Güncel Gastroenteroloji*, 2016. **aralık**(20/4): 375-382.
26. Kim, S.J., et al., Peritoneal metastasis: detection with 16-or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*, 2009. **253**(2): 407-415.
27. Lowy, A.M., et al., Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*, 1996. **119**(6): 611-614.
28. Feussner, H., et al., Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy*, 1999. **31**(05): 342-347.
29. Power, D.G., et al., Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. **208**(2): 173-178.
30. Yoshida, S., et al., Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe

- sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdominal imaging*, 2005. **30**(5): 518-523.
31. Shah, M.A., et al., Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clinical cancer research*, 2011. **17**(9): 2693-2701.
  32. Berlth, F., et al., Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. **20**(19): 5679.
  33. Association, J.G.C., Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric cancer*, 2011. **14**(2): 101-112.
  34. Setia, N., et al., A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Modern Pathology*, 2016. **29**(7): 772.
  35. Strand, M.S., A.C. Lockhart, and R.C. Fields, Genetics of gastric cancer. *Surgical Clinics*, 2017. **97**(2): 345-370.
  36. McLeod, D. Gastric Cancer Staging AJCC eighth edition. 2017; Available from: [agps.org.au/resources/AGM\\_Staff/2017\\_AGM/Update on Gastric AJCC 8th Ed.pdf](http://agps.org.au/resources/AGM_Staff/2017_AGM/Update%20on%20Gastric%20AJCC%208th%20Ed.pdf).
  37. Ajani, J.A., et al., Gastric cancer, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2019.
  38. Mamon, H. and P.C. Enzinger (2019) Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. **Jan 18**.
  39. Morgan, D. (2019) Early gastric cancer: Treatment, natural history, and prognosis. *UpToDate* **Apr 24, 2018**.
  40. Association, J.G.C., Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric cancer*, 2011. **14**(2): 113-123.
  41. Pu, Y.-W., et al., Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Saudi Med J*, 2013. **34**(12): 1223-1228.
  42. Coburn, N., et al., Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*, 2018. **63**: 104-115.

43. Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(6):387-396.
44. Liedtke WB. TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades: CRC Press; 2006.
45. Sun L, Yau H-Y, Wong W-Y, Li RA, Huang Y, Yao X. Role of TRPM2 in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell apoptosis in endothelial cells. *PLoS One.* 2012;7(8):e43186.
46. Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(8):937-946.
47. Nazıroğlu M, Dikici DM, Dursun Ş. Role of oxidative stress and Ca<sup>2+</sup> signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels. *Neurochem Res.* 2012;37(10):2065-2075.
48. Yamamoto S, Wajima T, Hara Y, Nishida M, Mori Y. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(8):958-967.
49. Öz A, Cihangir A. Migren patogenezinde oksidatif strese duyarlı TRP kanallarının rolleri. *Med J SDU/SDÜ Tıp Fak Derg.* 2015;22(4):144-150.
50. Wagner TF, Loch S, Lambert S, Straub I, Mannebach S, Mathar I, et al. Transient receptor potential M3 channels are ionotropic steroid receptors in pancreatic  $\beta$  cells. *Nat Cell Biol.* 2008;10(12):1421-1430.
51. W Runnels L. TRPM6 and TRPM7: A Mul-TRP-PLIK-cation of channel functions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(1):42-53.
52. Guinamard R, Sallé L, Simard C. The non-selective monovalent cationic channels TRPM4 and TRPM5. *Transient Receptor Potential Channels: Springer; 2011.: 147-171*
53. Clapham DE. Mammalian TRP channels. *Cell.* 2007;129(1):220.
54. Nazıroğlu M, Özgül C. Effects of antagonists and heat on TRPM8 channel currents in dorsal root ganglion neuron activated by nociceptive cold stress and menthol. *Neurochem Res.* 2012;37(2):314-320.
55. Perraud A-L, Fleig A, Dunn CA, Bagley LA, Launay P, Schmitz C, et al. ADPribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature.* 2001;411(6837):595-599.

56. Sano Y, Inamura K, Miyake A, Mochizuki S, Yokoi H, Matsushime H, et al. Immunocyte Ca<sup>2+</sup> influx system mediated by LTRPC2. *Science*. 2001;293(5533):1327-1330.
57. Nilius B. Transient receptor potential (TRP) cation channels: rewarding unique proteins. *Bull Mem Acad R Med Belg*. 2006;162(3-4):244-253.
58. Fliegert R, Gasser A, Guse A. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(1):109-114.
59. Kolisek M, Beck A, Fleig A, Penner R. Cyclic ADP-ribose and hydrogen peroxide synergize with ADP-ribose in the activation of TRPM2 channels. *Molecular cell*. 2005;18(1):61-69.
60. Kühn FJ, Heiner I, Lückhoff A. TRPM2: a calcium influx pathway regulated by oxidative stress and the novel second messenger ADP-ribose. *Pflugers Arch*. 2005 Oct;451(1):212-9. Review. PubMed PMID: 15952035.
61. Kheradpezhoh E, Barritt GJ, Rychkov GY. Curcumin inhibits activation of TRPM2 channels in rat hepatocytes. *Redox Biol*. 2016 Apr;7:1-7. doi: 10.1016/j.redox.2015.11.001. PubMed PMID: 26609559; PubMed Central PMCID: PMC4683391.
62. Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, Takahashi N, Wajima T, Hara Y, Negoro T, Hiroi T, Kiuchi Y, Okada T, Kaneko S, Lange I, Fleig A, Penner R, Nishi M, Takeshima H, Mori Y. TRPM2-mediated Ca<sup>2+</sup>influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nat Med*. 2008 Jul;14(7):738-47. doi: 10.1038/nm1758. PubMed PMID: 18542050; PubMed Central PMCID: PMC2789807.
63. Kraft R, Grimm C, Frenzel H, Harteneck C. Inhibition of TRPM2 cation channels by N-(p-amylocinnamoyl)anthranilic acid. *Br J Pharmacol*. 2006 Jun;148(3):264- 73. PubMed PMID: 16604090; PubMed Central PMCID: PMC1751561.
64. Almasi, Shekoufeh, et al. "TRPM2 ion channel promotes gastric cancer migration, invasion and tumor growth through the AKT signaling pathway." *Scientific reports* 9.1 (2019): 4182.
65. Shapovalov G. TRP channels in cell survival and cell death in normal and transformed cells. *Cell Calcium*. 2011;50:295-302.

66. Roderick H L. Ca<sup>2+</sup> signalling checkpoints in cancer: remodelling Ca<sup>2+</sup> for cancer cell proliferation and survival. *Nature Reviews of Cancer*. 2008;8:361-75.
67. M.J. Berridge M J. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003;4:517–529
68. Rizzuto R. Calcium and apoptosis: facts and hypotheses. *Oncogene*. 2003; 22:8619- 8627
69. Miller, Barbara A. "TRPM2 in Cancer." *Cell Calcium* 80 (2019): 8-17.
70. Anderson, Kyle J., Robert T. Cormier ve Patricia M. Scott. "Gastrointestinal kanserde iyon kanallarının rolü." *Dünya Gastroenteroloji Dergisi* 25.38 (2019): 5732.)
71. ( Maeda, Toyonobu, et al. "TRPM5 mediates acidic extracellular pH signaling and TRPM5 inhibition reduces spontaneous metastasis in mouse B16-BL6 melanoma cells." *Oncotarget* 8.45 (2017): 78312.
72. Cai R., Ding X., Zhou K., Shi Y., Ge R., Ren G., Jin Y., Wang Y. Blockade of TRPC6 channels induced G2/M phase arrest and suppressed growth in human gastric cancer cells. *Int. J. Cancer*. 2009;125:2281–2287
73. Ding M., Wang H., Qu C., Xu F., Zhu Y., Lv G., Lu Y., Zhou Q., Zhou H., Zeng X., et al. Pyrazolo(1,5-a)pyrimidine TRPC6 antagonists for the treatment of gastric cancer. *Cancer Lett*. 2018;432:47–55. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.041.
74. Chow J., Norng M., Zhang J., Chai J. TRPV6 mediates capsaicin-induced apoptosis in gastric cancer cells-Mechanisms behind a possible new “hot” cancer treatment. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res*. 2007;1773:565–576. doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.01.001
75. Almasi S., Kennedy B.E., El-Aghil M., Sterea A.M., Gujar S., Partida-Sánchez S., El Hiani Y. TRPM2 channel-mediated regulation of autophagy maintains mitochondrial function and promotes gastric cancer cell survival via the JNK-signaling pathway. *J. Biol. Chem*. 2018;293:3637–3650. doi: 10.1074/jbc.M117.817635.

76. ( Kim B.J., Park E.J., Lee J.H., Jeon J.H., Kim S.J., So I. Suppression of transient receptor potential melastatin 7 channel induces cell death in gastric cancer. *Cancer Sci.* 2008;99:2502–2509. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00982.x.
77. Sterea, Andra M., Emmanuel E. Egom, and Yassine El Hiani. "TRP channels in gastric cancer: new hopes and clinical perspectives." *Cell Calcium* 82 (2019): 102053.

