

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA SONİC HEDGEHOG, MÜSİN ve
HER-2(CERBB2) EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BAYRAM YILMAZ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NEŞE ÇALLI DEMİRKAN**

DENİZLİ - 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA SONİC HEDGEHOG,
MÜSİN ve HER-2(CERBB2) EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BAYRAM YILMAZ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NEŞE ÇALLI DEMİRKAN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2014TPF041 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan danışmanlığında Dr. Bayram Yılmaz tarafından yapılan "Mide Adenokarsinomlarında Sonic Hedgehog Müsin ve HER-2 (CerbB2) Ekspresyonlarının Prognostik Önemi" başlıklı tez çalışması 10/02/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından patoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Neşe ÇALLI DEMİRKAN



ÜYE: Prof. Dr. Ferda BİR



ÜYE: Prof. Dr. Canten TATAROĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
17.05./2016



Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ilgaz AKDOĞAN

TEŞEKKÜR

Tıbbın en zor ve en çok disiplin, özveri gerektiren bölümlerinden birinde asistanlığım boyunca her türlü konuda bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, haklarını ödeyemeyeceğim değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan, Prof. Dr. Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Ferda Bir, Prof. Dr. Metin Akbulut, Doç. Dr. Nilay Şen Türk'e, ayrıca tez danışmanım olarak tez sürecinde bana her türlü yardımı esirgemeyen, benimle en zor şartlarda bile ilgilenen Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan'a ve tezimin istatistiklerinin yapılması ve değerlendirmesinde yardımları için Prof. Dr. Beyza Akdağ ve Hande Şenol'a, birlikte çalıştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin teknik kısmında yardımcı olan tüm laboratuvar personeline, sekreter arkadaşlarıma, bu süre içinde bana her anlamda destek olan, beni sabırla bekleyen hayat arkadaşım Filiz Yılmaz'a, bu günlere gelmem için her türlü fedakarlıkta bulunan anne, babama ve kardeşlerime ve bu süreçte kendilerini ihmal ettiğim minik kızlarım Fatma Betül ve Zeynep'ime teşekkür ederim.

Dr. BAYRAM YILMAZ

Denizli, 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
MİDE EMBRİYOLOJİSİ.....	4
MİDE ANATOMİSİ.....	4
MİDE HİSTOLOJİSİ.....	7
Yüzey Epiteli.....	7
Kardiak Pilorik Mukoza.....	8
Oksintik Mukoza.....	9
Endokrin Hücreler	10
Lamina Propria	11
Muskularis Mukoza.....	11
Submukoza.....	11
Muskularis Propriya.....	12
Seroza	12
MİDE FONKSİYONU.....	12
YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER.....	13
MİDE TÜMÖRLERİ.....	14
Mide Karsinomları.....	14
Epidemiyoloji ve İnsidans.....	14
Yaş ve Cinsiyet.....	15
Etiyoloji.....	15

Klinik	18
Tanı	18
Lokalizasyon	19
Makroskopik Görünüm	19
Prekürsör-Premalign Lezyonlar	21
<i>Kronik Atrofik Gastrit</i>	21
<i>İntestinal Metaplazi</i>	21
<i>Mide Displazisi</i>	22
Erken Mide Karsinomu	23
Histopatolojik Sınıflamalar	24
<i>Goseki Sınıflaması</i>	25
<i>Lauren Sınıflaması</i>	25
<i>Who Sınıflaması</i>	26
Histolojik Derece	29
Yayılmı	29
Mide Kanserinde Prognostik Faktörler	30
Tedavi	33
Genetik Yatkınlık	33
Moleküler Patoloji	34
Hereditör Diffüz Mide Kanseri (HDMK)	35
MÜSİN YAPISI	35
MÜSİN EKSPRESYONUNA GÖRE FENOTİP	37
SONİC HEDGEHOG	37
HER2(CERB-B2)	38
DOKU MİKROARRAY YÖNTEMİ	39
GEREÇ VE YÖNTEM	40
ETİK KURUL ONAYI	40
OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME	40
MİKROARRAY HAZIRLAMA	41
İMMÜNOHİSTOKİMYA	42
İSTATİSTİK	46
BULGULAR	47

KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR.....	47
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	55
SAĞKALIM ANALİZİ.....	61
TARTIŞMA	71
SONUÇLAR	93
KAYNAKLAR	95

SİMGELER ve KISALTMALAR

- DMA:** Doku Mikroarray
EKB: Enterokromaffin-benzeri
EBV : Ebstein-Barr virüs
FAP : Familyal adenomatöz polipozis
HCG : Human koryonik gonadotropin
HDMK : Herediter diffüz mide kanseri
H&E : Hematoksilen Eozin
HER2 : İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
HP: Helikobakter pilori
GLOBOCAN : Global kanser araştırmaları
İL1B : İnterlökin-1 beta
İL1RN : İnterlökin-1 reseptör antagonisti
İM : İntestinal metaplazi
LVE : Lenfovasküler embolüs
MAGE : Melanom antijen ailesi
MMR : Mismatch repair
MSI : Mikrosatellit instabilite
PAS: Periyodik asit-Schiff
PAS-AB : Periyodik asit Schiff-alcien blue
PNİ: Perinöral invazyon
PTCH-1 : Patched-1
SEER : Surveyans, epidemiyoloji ve sonuç programı
SHH : Sonic Hedgehog
SMO : Smoothened
SNCG : Synuclein- γ
SPEM: Spazmolitik Polipeptid Eksprese Eden Metaplazi
TNM : Tümör-Lenf nodu-Metastaz
TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Mide Anatomik Bölgeleri.....	4
Şekil 2 Mide makroskopik görünümü.....	5
Şekil 3 Pilorik mukoza histolojisi.....	8
Şekil 4 Oksintik mukoza histolojisi, mukozal girintiler şeklinde "area gastricea".....	9
Şekil 5 Mide karsinomlarının makroskopik görünümüne göre Borrmann sınıflaması.....	20
Şekil 6 Goseki sınıflaması şematik gösterimi.....	25
Şekil 7 SHH yolağı.....	38
Şekil 8 Doku mikroarray seti.....	42
Şekil 9 Mikroarray kesitlerin görüntüleri	42
Şekil 10 İmmünohistokimyasal marker pozitif kontrolleri.....	45
Şekil 11 Histopatolojik görüntüler	48
Şekil 12 İmmünohistokimyasal markerların görüntüleri.....	56

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	WHO 2010 displazi sınıflaması.....	23
Tablo 2	Mide kanseri WHO 2010 TNM Sınıflaması.....	31
Tablo 3	Mide kanseri WHO 2010 Evreleme.....	32
Tablo 4	Kullanılan immün belirleyicilerin klon ve markaları.....	43
Tablo 5	Müsin ve SHH antikoları immünohistokimyasal skorlama	44
Tablo 6	Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı.....	50
Tablo 7	WHO-Goseki sınıflamaları uyumu.....	51
Tablo 8	WHO-Lauren sınıflamaları uyumu.....	51
Tablo 9	Lauren-Goseki sınıflamaları uyumu.....	52
Tablo 10	Metastatik lenf nodu sayısı ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.....	53
Tablo 11	Lenf nodu metastazı ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.....	54
Tablo 12	İmmünohistokimyasal markırların dağılımı.....	55
Tablo 13	MUC1 lüminal boyanma ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.....	57
Tablo 14	MUC5AC ekspresyonu ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.....	58
Tablo 15	HER2 ekspresyonu ile ilişkili özellikler.....	60
Tablo 16	Sağkalım immünohistokimya ilişkisi	61
Tablo 17	Tümör çapı sağkalım ilişkisi.....	62
Tablo 18	Tümör derinliği sağkalım ilişkisi.....	63
Tablo 19	LVE sağkalım ilişkisi.....	64
Tablo 20	PNİ sağkalım ilişkisi.....	65
Tablo 21	Nodal evre sağkalım ilişkisi.....	66
Tablo 22	Sınıflamaların sağkalım özellikleri.....	67
Tablo 23	Klinikopatolojik özelliklerin sağkalım özellikleri.....	68
Tablo 24	Tek değişkenli cox regresyon analizi.....	69
Tablo 25	Çok değişkenli cox regresyon analizi.....	70

ÖZET

Mide Adenokarsinomlarında Sonic Hedgehog, Müsin ve HER-2 (CerbB2) Ekspresyonlarının Prognostik Önemi

DR. BAYRAM YILMAZ

Midenin malign epitelyal neoplazileri mide karsinomu adı altında toplanmaktadır. Çevresel ve genetik olmak üzere birçok etiyolojik faktör etkisiyle, heterojen özelliklere sahip bir tümör grubunu oluşturmaktadır. Dünya genelinde görülen kanserlerin %7-8'i mide kanseridir. Son 15 yılda insidansı giderek düşmesine rağmen halen kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerindedir. İleri evrede tanı alması, agresif davranışı ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle 5 yıllık sağkalım %20'in altındadır. Bu yüzden erken tanı koymak, sağkalım ve tedavi için yeni ajanlar geliştirmek önemlidir. Bu çalışmanın amacı mide adenokarsinomlarında farklı histopatolojik sınıflama yöntemlerini karşılaştırarak, hasta prognozu ve izlemi için en uygun sınıflamayı belirlemektir. Ayrıca mide adenokarsinomlarında immünohistokimyasal olarak müsin ve SHH antikor ekspresyonlarının prognozla ve CerbB2(HER2) düzeyleri ile ilişkisini araştırmak ve tedavide yeniliklere ışık tutmaktır. Çalışmaya 2008-2014 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda mide adenokarsinomu tanısı alan ve Dahiliye Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi gören 86 hasta dahil edildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, uzak metastaz ve sağkalım bilgilerine Dahiliye Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki hasta dosyalarından ulaşıldı. Olgulara ait tümör çapı, tek veya multipl kitle varlığı, makroskopik tümör tipi, tümör lokalizasyonu, tümör derinliği, lenfovasküler embolüs varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, çevre mukoza özellikleri gibi histopatolojik bilgiler ise patoloji preparatları ve patoloji raporlarının tekrar değerlendirilmesi sonucunda elde edildi. Patolojik tanıları WHO (2010), Lauren, Goseki sınıflamalarına göre tekrar sınıflandırıldı. MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 ve Sonic Hedgehog (SHH) ve HER2 antikorları ile immünohistokimyasal inceleme yapıldı. Aynı olguda birden fazla antikor araştırırken çalışmayı daha standart ve daha kolay yapabilmek için; bir kesitte birden fazla olgunun değerlendirilmesine imkan sağlayan ve yaygın olarak kullanılan doku mikrodizisi oluşturma (tissue mikroarray, TMA) tekniği kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen

toplam 86 olgunun 66 tanesi (%76,7) erkek, 20 tanesi (%23,3) kadındı. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/1 oranında saptandı. Ortalama hasta yaşı $62,43 \pm 13,3$ yıldır (ortanca 64). Çalışmaya katılan toplam 86 olgudan 31 olgu hayattaydı (%36). Genel sağkalım ortalama $28,8 \pm 3,2$ ay ve ortanca sağkalım 17 ± 3 ay saptandı. Histopatolojik sınıflamalar ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak Lauren sınıflaması diğer sınıflamalara göre prognozla daha ilişkili bulundu. Tümör çapı, tümör derinliği, lenfovasküler embolüs, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, nodal evre, TNM evresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. MUC1 lüminal boyanma erkeklerde daha sık saptandı. MUC1 ile lüminal boyanma ile HER2 aşırı ekspresyonu ilişkili bulundu. Çalışmamız MUC1 ile HER2 ilişkisini saptayan ilk çalışmadır. MUC2 ekspresyonu müsinöz tümörlerde daha sık izlenmesine rağmen anlamlı ilişki saptanmadı. MUC5AC ekspresyonu ile intraselüler müsin varlığı ve genç yaş ilişkili bulundu. Lenf nodu metastazı olmayan olgularda MUC6 ekspresyonu daha yüksek saptandı. SHH ekspresyonu iyi diferansiye tümörlerde daha yüksek oranda izlenmesine rağmen sınıflamalarla ilişkili saptanmadı. HER2 ekspresyonu ile SHH ekspresyonları karşılaştırıldığı zaman HER2 skoru aşırı ekspresyonu saptanan olguların tamamı SHH ile pozitif saptandı ve literatürde bu ilişkiyi saptayan ilk çalışmadır. HER2 aşırı ekspresyonu ile Lauren intestinal tip arasında anlamlı ilişki saptandı. HER2 aşırı ekspresyonu proksimal lokalizasyonda anlamlı derecede yüksek oranda bulundu. Sağkalımla ilişkisi anlamlı faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde tümör çapının büyük olması ve perinöral invazyon olması sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Sonuç olarak mide kanserinde çok sayıda farklı morfoloji olması ve coğrafi bölgelere göre klinik özelliklerin değişkenlik göstermesi, tek bir sınıflamanın dünya genelinde kullanışlı olmasını engellemektedir. HER2 ile ilişkisini saptadığımız SHH ve MUC1 ekspresyonlarının araştırılarak, mide karsinomlarında, malignite sürecinin farklı yollarının anlaşılmasına katkı sağlanmıştır ve bu yolların inhibisyonuna yönelik ajanların geliştirilerek, mide kanserinde tedavi oranının arttırılacağını düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Mide adenokarsinomu, sınıflandırma, müsin, sonic hedgehog, HER2

SUMMARY
Prognostic Significance of Sonic Hedgehog, Mucin and HER2 (Cerb-B2)
Expressions in Gastric Adenocarcinoma
DR. BAYRAM YILMAZ

Malignant epithelial neoplasms of the stomach are gathered under the name of gastric carcinoma. It forms a heterogeneous group of tumors due to several etiologic factors including genetic and environmental factors. 7-8% of all cancers worldwide are gastric cancer. Despite the ongoing decrease in the incidence of gastric cancer in the last 15 years, it is still the most common cause of cancer-related deaths. As it is diagnosed in advanced stage, aggressive behavior and limited treatment options make 5 year survival less than 20%. So early diagnosis and development of new agents for treatment and survival is important. The aim of this study was to compare the different histological gastric adenocarcinoma classifications to determine the most appropriate classification for patient prognosis and follow-up. Also, the relationship between the expressions of mucin and SHH antibody levels and prognosis and Cerb-B2 levels was investigated. 86 patients who were diagnosed as gastric adenocarcinoma between 2008 and 2014 were included in this study. Patient's age, gender, distant metastasis and survival data were accessed from the Department of Oncology patient archive. Histopathological information such as the tumor diameter, presence of single or multiple mass, macroscopic tumor type, tumor location, tumor depth, presence of lymphovascular embolus and perineural invasion, the number of lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, positive surgical margins, mucous membrane properties were obtained from pathology slides and as a result of re-evaluation pathology reports. Pathologic diagnosis WHO (2010), was reclassified according to Lauren and Goseki classification. The presence of MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 and Sonic Hedgehog (SHH) and HER2 antibodies were assessed by immunohistochemical staining. While investigating multiple antibodies in the same patient, to make the study more standard and easier; tissue microarray (TMA) technique was used widely and allowed more patients to be assessed in a cross section. A total of 86 patients was included in this study, 66 of them (76.7%) were male and 20 of them (23.3%) were women. The male / female ratio is about 3/1. Mean patient age was 62.43 ± 13.3 years (median 64). 31 of 86 patients (36%)

participated in the study were alive. The average overall survival were 28.8 ± 3.2 months and median survival was found 17 ± 3 months. There was no significant relationship between survival and histopathological classification. But Lauren classification was found to be related with the prognosis when compared to other classifications. Tumor size, tumor depth, lymphovascular embolus, perineural invasion, lymph node metastasis, nodal stage, TNM stage according to survival were found to be statistically significant. MUC1 luminal staining was detected more frequently in men. MUC1 luminal staining was significantly associated with HER2 overexpression. Our study was the first study that determine the relationship between HER2 and MUC1. Although MUC2 expression is seen in mucinous tumors more frequently, there was no significant relationship. MUC5AC expression was associated with the presence of intracellular mucin and young age. Patients without lymph node metastasis had significantly higher MUC6 expression. Although SHH expression was seen in well-differentiated tumors, was not correlated with the classification. When HER2 expression was compared with SHH expression, all cases who had high HER2 expressions were also positive for SHH and this is the first study in the literature that showed this relation. There was a significant correlation between HER2 overexpression and Lauren intestinal type. HER2 overexpression was found significantly high on the proximal location. When we evaluate the factors that have significant relation with survival, using multivariate analysis, big tumor diameter and perineural invasion were independent risk factors in terms of survival. In conclusion, many different morphological types and location related clinical changes limit to use of a single classification worldwide. SHH and MUC1 expressions were found be linked to HER2 in our study, we contributed to the understanding of the different pathways of the malignant process in gastric carcinomas and developing new agents that could inhibit this pathways, might increase the treatment rate of gastric cancer.

Key Words: Gastric adenocarcinoma, classification, mucin, sonic hedgehog, HER2

GİRİŞ

Midenin malign epitelyal neoplazileri mide karsinomu adı altında toplanmaktadır. Çevresel ve genetik olmak üzere birçok etiyolojik faktörün etkisiyle, heterojen özelliklere sahip bir tümör grubunu oluşturmaktadır. Dünya genelinde görülen kanserlerin %7-8'i mide kanseridir (1). Son 15 yılda insidansı giderek düşmesine rağmen halen kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerindedir (1). 30 yaşın altında nadir görülür, ancak yaşla beraber her iki cinsiyette insidansı artmaktadır (1). Mide karsinomlarının yüksek insidanda görüldüğü bölgeler arasında Kore, Japonya, Doğu Avrupa, Orta ve Latin Amerika yer almaktadır. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi ve Güneydoğu Asya'da düşük insidanda görülmektedir (1). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığının 2011 verilerine göre erkeklerde ve kadınlarda 5. sıklıkta görülen kanserdir. Erkeklerde 17,1/100.000 ve kadınlarda 7,9/100.000 insidansında görülmektedir (2). Mide kanserleri çoğunlukla sporadiktir ve patogenezinde genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. İlk kez Correa kaskadı olarak tarif edilen mide karsinogenezinde; önce kronik gastrit sonucu, atrofi geliştiği ve daha sonra intestinal metaplazi, displazi ve en sonunda adenokarsinoma ilerlediği düşünülmektedir (3). Mide karsinomları, semptomların genelde ileri evrede artması nedeniyle geç tanı almaktadır. Ancak yüksek çözünürlüklü endoskopiler, kromoendoskopi gibi tanı yöntemlerinin artması ile erken mide karsinomlarını yakalama oranları artmıştır. Bunun sonucunda da mortalite oranları giderek azalmaktadır. Erken mide kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. Bu oran ileri mide kanserlerinde %20'nin altındadır (4).

Mide kanserlerinde çeşitlilik gösteren morfolojik tiplerin etkisiyle çok sayıda histopatolojik sınıflama yöntemleri önerilmiştir. En sık kullanılanlar Lauren ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamalarıdır (1). Mide kanserleri Lauren'e göre intestinal, diffüz ve sınıflandırılmayan tip olarak üçe ayrılmaktadır (5). WHO sınıflaması en son 2010 yılında yayınlanmış olup, morfolojik tiplere göre adenokarsinomlar 5 alt tipe ayrılmıştır. Morfolojik paternlere göre yapılan bu sınıflamanın en önemli avantajı mide kanserlerini gastrointestinal sistemin diğer segmentlerinde görülen neoplazilerin sınıflaması ile uyum içerisine sokmaktır (1). Diğer bir sınıflama yöntemi olan Goseki sınıflaması da ilk kez 1974 yılında

tanımlanmıştır (6). Goseki sınıflaması mide kansinolarını intraselüler müsin miktarı ile tübüler diferansiyasyon derecelerine bağlı olmak üzere 4 gruba ayırır. Yapılan çalışmalarda bu sınıflamanın tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sistemi ile birlikte kullanımının ileri mide kanseri hastalarında daha doğru prognoz tahmini sağladığı bildirilmektedir (7). Mide kanserinde histopatolojik sınıflamaların amacı sadece bu heterojen histolojik görünüme sahip tümörleri ayırmak değil aynı zamanda prognozları ve klinik özellikleri ile uyumlu bağımsız prognostik faktör olabilecek sınıflama sistemi oluşturabilmektir.

Müsinler, ortasında santral polipeptid ve çevresinde tutunmuş çok sayıda karbonhidrat zinciri içeren yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir (8). Görevleri hücre yüzeyini jel şeklinde kaplayarak zararlı etkenlere karşı korumaktır (8) (9). Mide kanserlerinde ve diğer kanserlerde müsin ekspresyonlarını araştıran bir çok çalışma vardır. Mide kanserlerinde MUC1 ile yapılan çalışmalarda ekspresyon kaybının tümör diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, aşırı ekspresyonunun lenfatik ve venöz invazyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (8). MUC2 intestinal mukozada ve respiratuar sistemde sekrete edilen ana müsinidir. Normal mide mukozasında yoktur ya da çok az eksprese olur. Ancak intestinal metaplazi ve malignitelerde ekspresyonu izlenir (8). Yapılan alışmalarda MUC2 daha çok müsinöz adenokarsinom ve diffüz tip karsinom ile ilişkilendirilmektedir ve MUC2 ile güçlü ekspresyon saptanan olguların daha kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmektedir (9). MUC5AC ile ilgili çalışmalarda ekspresyonu pozitif saptanan olguların genel sağkalımı daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bağımsız prognostik faktör olarak da gösterilmektedir (8) (10). (8, 10). MUC6'nın yine MUC5AC gibi ekspresyonu olmaması kötü diferansiyasyon ve prognozla ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar vardır (10). Mide kansinolarının histopatolojik çeşitliliğini anlamak için ve klinik takipte yardımcı bilgi almak için müsin ekspresyon profillerini araştırmak yararlı olabilir.

Sonic hedgehog (SHH) sinyal yolağı, embriyonel dönemde özelleşmiş hücre büyümesinde, diferansiyasyonunda ve yetişkin dönemde kök hücreler ile onarım yanı sıra anjiogenez ve migrasyonda önemli rolü olan bir sinyal yolağıdır (11). Mide

kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda SHH ile ekspresyon kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (11). Çoğu çalışmada SHH aşırı ekspresyonu ileri evre, kötü diferansiyasyon, invazyon derinliği, nodal metastaz ile ilişkili bulunmuştur (12) (13) (14). SHH yolağı üzerinden yapılan çalışmalarda, inhibe edici ajanlar verildiği zaman tümör hücrelerinin büyümesinin durdurulduğu gösterilmektedir (15). İleri evre mide adenokarsinomunda SHH yolağı inhibisyonunun hedefe yönelik bir tedavi olabileceği tahmin edilmektedir (11) (16) (17) (18).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2(CerbB2)) geni HER ailesinin üyesi olup protoonkogendir. HER ailesi epidermal büyüme faktörü reseptörünü kodlayan genlerden meydana gelmektedir (19) (20). Kanserlerde onkogen olarak rol oynamaktadır ve yüksek düzeyde amplifikasyonu olması hücre membranında proteinin aşırı ekspresyonuna yol açmakta ve hücreye malignleşme yönünde avantajlı özellikler kazandırmaktadır. HER2 ekspresyonu mide adenokarsinomlarından başka en çok meme kansinomlarında çalışılmaktadır. Mide adenokarsinomunda yapılan çoğu çalışmada HER2 aşırı ekspresyonu negatif prognostik faktör olarak saptanmaktadır (20) (21). Özellikle ileri mide kanserlerinde hedefe yönelik tedavi şansı tanıdığı için prognozu iyileştirmektedir (22) (23). Ancak bazı çalışmalarda HER2 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında ilişki saptanmamıştır (24).

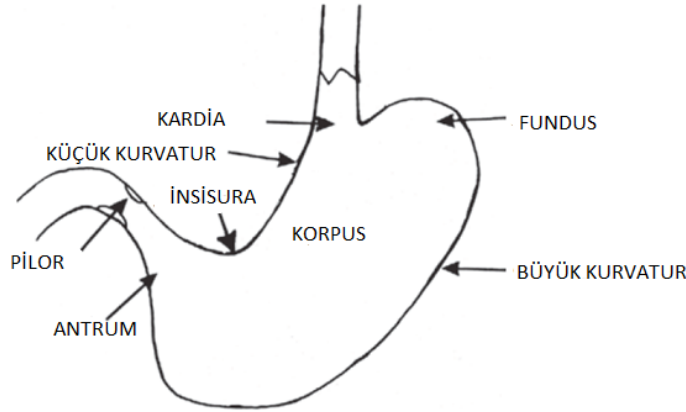
Mide adenokarsinomlarının çoğu tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen halen ileri evrelerde tanınmaktadır. Dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk 3 sırada yer almaktadır. Bu yüzden mide kanserli hastalar için en uygun histopatolojik sınıflama ve yeni prognostik faktörler belirlemek hastaların yeni gelişen yöntemlere uygun tedavi almaları için önemlidir. Bu çalışmanın amacı mide adenokarsinomlarında farklı histopatolojik sınıflama yöntemlerini karşılaştırarak, hasta prognozu ve izlemi için en uygun sınıflamayı belirlemektir. Ayrıca mide adenokarsinomlarında immünohistokimyasal olarak müsin ve SHH antikor ekspresyonlarının prognozla ve CerbB2(HER2) düzeyleri ile ilişkisini araştırmak ve tedavide yeniliklere ışık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ

Mide ön bağırsağın kuyruk kısmının özefagusa doğru fusiform genişlemesi ile oluşur. Embriyo 7 mm olduğu zaman gelişmeye başlar. Önce ventral mezogastriyumla dorsal mezogastriyum abdomen arka duvarına ve septum transversuma tutunur. Daha sonra mide genişler, dorsal mezogastriyum büyük omentumu ve ventral mezogastriyum küçük omentumu oluşturur. Mide endodermden gelişir ve mukozal çizgide erken glandüler diferansiyasyon fetus 80 mm olduğu zaman başlar. Enzim ve asid üretimi ilk kez fetal hayatın 4. ayında başlar ve doğumda tam gelişmiştir (25).

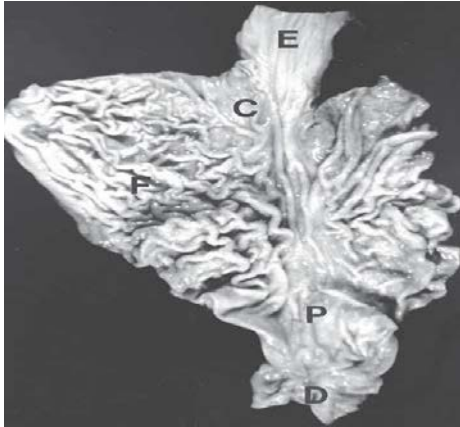
MİDENİN ANATOMİSİ



Şekil 1. Mide Anatomik Bölgeleri (25).

Mide abdomen sol üst kadranda basık J şeklinde yerleşmiştir. Üst ucu diafragmanın bir kaç cm altında özefagusla birleşir. Alt ucu orta hattın sağında duodenumla birleşir. Mide genişleyebilme kapasitesine sahip bir organdır ve hacmi içerisindeki yemek içeriğe göre değişir. Mide anatomik olarak 4 bölgeye ayrılır; kardia, fundus, korpus ve antrum (Şekil 1). Üst-iç kenarına küçük kurvatur ve alt-dış kenarına büyük kurvatur denir. Gastroözefagial bileşke anatomik olarak tübüler özefagusun kese şeklinde mide olduğu yer olarak tanımlanmaktadır. Kişiye göre değişmekle beraber kesici dişlerden yaklaşık 40 cm uzaklıktadır. Bu alan aynı

zamanda düz özefagus mukozasının, midenin katlantılı mukozasıyla (ruga) değiştiği yerdir. Kardial özefagusun hemen distalinde yer alan 1-3 cm arasında değişen sınırları belirsiz bölgedir. Fundus midenin gastroözefagial bileşkenin üzerine uzanan bölgesidir. Antrum midenin pilorik sfinkterin (pilor) distal üçte birinde yer alan kısmıdır ve geri kalan kısımda korpusdur. Bazı yazarlar aynı tip mukozaya sahip oldukları için fundus ve korpusu birlikte fundus diye adlandırmaktadır. Bu tanım, mukozal hastalıkları tartışırken kabul edilebilir ancak anatomik lokalizasyon belirtirken zorluk çıkarmaktadır. Antrum ile korpusu ayıran sınır belirgin değildir. Küçük kurvatur üzerinde distal mide üzerindeki çentikli kısım insisurayı kapsamaktadır. Rugalar organ boşken belirgindirler ancak organ genişleyince düzleşirler. Korpus ve fundusta rugalar daha belirgindir. Çünkü bu gıdaları karşılamak için ana genişlemenin olduğu yerdir. Antrumda mukoza daha düzdür ve altta uzanan submukozaya daha sıkı tutunmuştur (Şekil 2). Yukarıdan bakıldığında yüzeyin ince derin oluklarla ayrıldığı (area gastricea) izlenir. Bunlar yapısal olarak sabittirler ve mide gerildiği zaman düzleşmezler (25). Area gastricea atrofi lehine değerlendirilmemelidir. Çift-kontrastlı baryum tetkikiyle “area gastricea” radyolojik olarak gösterilebilir. Küçük kurvatur boyunca ilerleyen mukozal koridora “Magenstrasse” yani "mide caddesi" adı verilmiştir (26).



Şekil 2. Mide makroskopik görünümü (25).

E: Özefagus, C: Kardial, F: Fundus, P:Pilor, D: Duodenum

Arterleri ve venleri: Mide 5 arter tarafından beslenmektedir. Kardiak bölgeyi çölyak trunkustan çıkan sol gastrik arter besler. Küçük kurvaturu sağ gastrik arter ve büyük kurvaturu sağ gastroepiploik arter besler ve bu iki arter hepatik arterin dallarıdır. Sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler splenik arterden çıkarlar ve büyük kurvaturun beslenmesine katılırlar. Bütün arterler submukozada ve muskularis propriada serbest anastomoz yaparlar ve submukozada gerçek pleksuslar oluştururlar. Bundan dolayıda mide infarktları çok nadirdir. Mukozal arterler submukozadan çıkarlar, kör arter olarak sonlanırlar ve genellikle komşu mukozal arterden bağımsız olarak belirli mukozal alanı beslerler (25). Venleri aynı isimleri taşımaktadır ve arterleri takip ederler. Venöz sistem vena portaya boşalmaktadır (27).

Sinirleri: Mide sempatik sinirleri arterler gibi gastrik ve gastroepiploik arterleri takip ederek çölyak trunkustan gelirler. Sağ ve sol frenik sinirlerden dallar da alırlar. Parasempatikleri gastroözefagial bileşke üzerinde uzanan ana ön ve arka trunkus üzerinden vagus sinirinden alırlar. Abdomene girdiğinde ön vagus hepatik dalları verir ve arka vagus çölyak dalları verir. Bundan dolayı bu dalların üstünden yapılacak bir trunkal vagotomi sadece midede değil tüm gastrointestinal sistemde denervasyona neden olur. Bu sinirlerin altından yapılan kesilerde sadece gastrik denervasyon yapılmış olur. Yüksek seçici bir vagotomi (mide korpus denervasyonu) için iki ana gastrik sinirin küçük kurvatura giden lateral dalları kesilir ve vagusun terminal dalı ve antrum korunmuş olur. Mide subserozasında gerçek sinir pleksusu yokken, submukozada Meissner pleksusu ve muskularis propriyanın sirküler ve longitudinal kasları arasında Auerbach pleksusu yer almaktadır (25).

Lenfatikleri: Yapılan çalışmalarda lamina proprianın bütün seviyelerinde lenfatik kanallar olduğu gösterilmiştir. Eferent lenfatikler muskularis mukozayı geçerek submukozadaki geniş lenfatiklerle bağlantılıdır. Bu bilgiye dayanarak mide kanserleri muskularis mukozanın üstünde sınırlı bile olsa, lenf nodu metastazı yapabilmektedir. Lenfatik trunkuslar arter ve venleri takip ederler. Lenfatikler dört alana drene olmaktadır. En büyük alan olarak özefagusun alt ucu ile küçük kurvaturun büyük kısmı sol gastrik arter boyunca sol gastrik nodlara drene olur. Pilonun orta kısmından başlayan küçük kuvatur bölümü sağ gastrik ve hepatik nodlara drene olur. Büyük kurvaturun proksimal bölümü dalağın hilusundaki

pankreatikosplenik nodlara ve distal bölümü pankreas baş kısmındaki pilorik nodlara ve büyük omentumdaki sağ gastroepiploik nodlara drene olur. Bu dört gruptaki efferentler en sonunda ana çölyak aks etrafındaki çölyak nodlara geçerler (25).

MİDENİN HİSTOLOJİSİ

Mide duvarı tüm sindirim kanalına benzer olarak 4 tabakadan oluşur:

Mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza. Mukoza 3 tabakadan oluşmaktadır: Yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza. Yüzeyde değişik uzunluklarda lamina propria içine uzanarak gastrik çukurcuklar (foveola) oluşturan bir yüzey epiteli bulunur. Midenin her bölgesi için karakteristik bir yapı gösteren (kardiyak, gastrik ve pilorik) dallanmış tübüler bezler gastrik çukurcuklara açılır. Gastroözefagial bileşkeye yakın kardiyak mukozada bezler mukus sektere ederler. Pilora doğru uzandıkça pilorik mukoza (antral) da mukus sekrete eder. Diğer mide mukozaları korpus ve fundusta asit ve pepsin (oksintik mukoza) sektere ederler. Pilorik ve oksintik mukoza arasındaki histolojik geçiş ani olmayıp yavaş yavaş araya giren karışık histolojik görünüm şeklindedir. (1 ila 2 cm genişliğinde). Ancak özefagusun nonkeratinize skuamöz epiteliyle midenin kolumnar epiteli geçişi anidir. Skuamokolumnar bileşke pozisyonu değişkendir ve anatomik bileşkeye tam olarak rastlamayabilir. Bazı kişilerde 0,5 ile 2,5 cm arasında proksimalde yer alabilir. Bu hat düzenli bir çevresel hat yerine girintili çıkıntılı olabilir (Z çizgisi). Midenin mukozal katlantıları bu noktadan başlamaktadır ve katlantılardan önceki düz kolumnar mukozanın özefagusta yer aldığı ve metaplastik epitel olduğu düşünülmektedir (25).

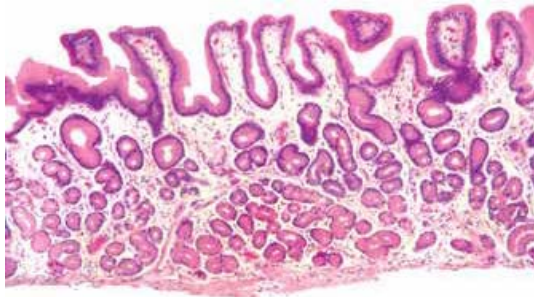
Yüzey Epiteli

Mide mukozası yüksek kolumnar, mukus salgılayan, ilişkili olduğu foveoladakilere benzer hücreler ile döşelidir. Yüzey ve foveolar epitel midenin bütün bölümlerinde aynıdır. Foveolanın tabanındaki mide bezleri boştur. Foveola ile mide bezlerini lamina propria ayırır. Kardiyak ve pilorik kısımlarda foveolalar diğer kısımlara göre daha geniştir ve bazen villöz görünüm verebilirler. Yüzey epitelinin hücreleri yüksek kolumnar, nükleusu bazale yerleşmiş ve üstte sitoplazmaları tamamen müsine dolu hücreler şeklindedir. Nükleuslarda dağınık kromatin, tek

belirsiz nükleolus izlenir. Hemeatoksilen-eozin (H&E) kesitlerinde mukusun görünümü kullanılan boyaya göre değişkendir. Örneğin alkolik eozinde mukus şeffaf veya hafif eozinofilik, tek bir vakuol şeklinde izlenir. Sulu eozinde ise mukus daha yoğun eozinofilik ve çok sayıda, küçük, sıkı agregat oluşturmuş vakuoller şeklinde izlenir. Histokimyasal olarak foveolar müsin nötraldir, periyodik asit-Schiff (PAS) pozitifdir, Alcian-blue ile pH 2.5 ve altında olduğu için negatifdir (25).

Kardiak ve Pilorik Mukoza

Kardiak ve pilorik bölgelerde foveola tabakası mukozal kalınlığın yaklaşık yarısıdır. Kardiak ve pilorik mukozanın ikisi de mukus sekrete ederler ve geniş, gevşek lamina propria ile bağlantılıdır. Nadiren kistik bezler kardiak mukozada bulunabilirler ama pilorik mukozada çok beklenmezler. Mukus bezlerinin hücrelerinin sınırları belirsizdir ve kabarcıklı sitoplazmalı olup yüzey ve foveolar epitelden farklıdır. Duodenumdaki Brunner bezlerine benzerler. Özellikle pilorik mukozada ve oksintik mukoza ile bileşke zonlarında tek veya küçük gruplar halinde izole parietal hücreler bulunabilir (Şekil 3). Ancak zimojenik (şef) hücrelerin oksintik mukoza ve bileşke zonu dışında bulunması beklenmez. Pilorik bezler sadece nötral müsin salgırlar. Kardiak bezler baskın olarak nötral müsin ve az miktarda sialomüsin salgırlar (25).

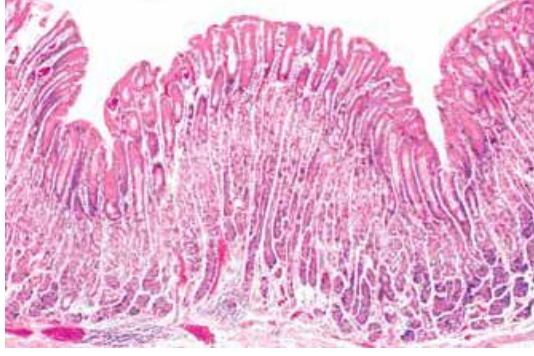


Şekil 3. Pilorik mukoza histolojisi (25).

Oksintik Mukoza

Oksintik mukozada foveola tabakası mukozal kalınlığın dörtte biri kadardır. Pilorik ve kardiak mukozaya göre bezler daha sıkı paketlenmiştir ve sarmal yerine daha düzdürler. Tanımlama amacıyla bezleri 3 kısma ayırabiliriz; taban, boyun ve

istmus. Bazal kısmında zimojenik (pepsinojen salgılayan) bezler yer alır. Bunlar küboidal ve bazalde yerleşmiş nükleusu olan, bir veya birkaç küçük nükleolu bulunan ve kullanılan hematoksilene göre değişkenlik göstermekle beraber soluk mavi-gri (bazofilik) sitoplazmalı hücrelerdir (Şekil 4).



Şekil 4. Oksintik mukoza histolojisi, mukozal girintiler şeklinde "area gastricea" (25)

Sitoplazmanın mavi renk alması, düz endoplazmik retikulumun içerdiği ribozomal ribonükleik asit nedeniyledir. İstmik kısımdaki bezler parietal hücrelerden (asid ve intrinsek faktör salgılayan) zengindir. Bunlar kabaca tabanları bazal membran boyunca uzanan üçgen şekindedirler. Nükleus ortada yerleşik, dağınık kromatin içerir ve sitoplazmaları koyu pembe (asidofilik) boyanır. Parietal hücrelerin bu boyanma prosedürü, sitoplazmanın tamamen proteinden oluşan geniş mikrokanalikülerinin varlığını yansıtır. Fundik bezlerin boyun kısmında ise zimojenik ve parietal hücreler üçüncü tip olarak muköz hücrelerle karışık şekilde bulunmaktadır. Bunları H&E boyasında ayırt etmek zor olabilir, ancak kardiak ve pilorik bezlerin mukus salgılayan hücrelerini taklit ettikleri zaman PAS boyası ile kolayca ayırt edilebilir. Bu hücreler özellikle sialomüsin şeklinde AB ile pH 2.5'te pozitif boyanan nötral ve asidik müsin salgırlar. Müköz boyun hücreleri bezlerin istmik kısımlarında daha az sayıda bulunurlar. Bazen bezlerin bazal kısımlarında parietal hücrelerle karşılaşılabilir. Müköz boyun hücreleri pilorik mukozada da bulunabilir.

Müköz hücreleri araştırmak için yapılan çalışmalarda bunların ana fonksiyonlarının, proliferasyon ve mukozal rejenerasyon olduğu bulunmuştur. Bu

andiferansiye hücrelerin kök hücre şeklinde rol oynadığı ve yüzeye doğru göçüp foveolar ve yüzey epitelini yenilediği, aşağıya doğru göçüp zimojenik, parietal veya nöroendokrin hücreleri yenilediği bulunmuştur. İnsanlarda mide yüzey epitelinin 4-8 gün arasında yenilendiği düşünülmektedir. Parietal ve zimojenik hücrelerin yenilenme süresi ise 2-3 yıl gibi daha uzundur (25).

Endokrin Hücreler

Mide çok sayıda hormon üreten hücrelerden oluşmaktadır. Pilorik mukozada endokrin hücre popülasyonunu % 50 oranında G hücreleri (gastrin üreten), %30 oranında enterokromaffin hücreler (EK-serotonin üreten hücreler) ve %15 oranında D hücreleri (somatostatin üreten hücreler) oluşturmaktadır. Oksintik mukozada çoğu endokrin hücre enterokromaffin-benzeri hücreden (EKB) oluşmaktadır ve histamin sekrete etmektedirler. Az sayıda salgıladıkları ürün bilinmeyen X hücreleri ve EK hücreler de bulunmaktadır. Oksintik mukozada bu endokrin hücreler özellikle bezlerin bazaline doğru yerleşirler. Bunlar belirsizdir ve özel boyalar olmaksızın belirlenmeleri zordur. Sayıları değişkendir ve genellikle kript başına 20'den azdır, çoğu bezde de 10 hücreden az bulunurlar. Pilorik mukozada endokrin hücreler sıklıkla foveolanın hemen altında boyun bölgesinde yer alırlar. Rutin kesitlerde yuvarlak düzgün nükleuslu, şeffaf nükleusludur (fiksasyon artefaktı). Pilorik mukozada endokrin hücreler daha çok olup kript başına 20-50 hücre izlenir. Bu da biyopsilerde G hücre hiperplazisinin varlığını tanımayı zorlaştırır. Endokrin hücrelerden üretilen hormonlar ya kana salınır yada çevre hücelere lokal etkilidirler (parakrin etki). EK hücreleri ve bazı EKB hücreler Masson Fontana veya diazo tekniğiyle boyanan arjentaffin granüller içerirler. Diğer hücreler arjirofiliktirler ancak arjentaffinik değildirler ve Grimelius tekniğiyle boyanabilirler. Gümüş boyaları artık yerini daha sensitif immünolojik yöntemlere bırakmaktadır (sinaptofizin ve kromogranin). Spesifik hormonlar örneğin gastrin ve somatostatin, özel antikorlar ile gösterilebilir. Epitelyal hücrelerdeki hormonlar bulunmasının yanında bazı hormonlarda mukoza ve mide duvarında sinirlerde ve sinir uçlarında bulunabilirler. Eğer G hücre hiperplazisi olursa genellikle çizgiseldir. Pernisyöz anemi sonucunda oluşan hipergastrinemiye sekonder fundik mukozada EKB hücreler çoğalabilirler. Bu

da 5 farklı büyüme paternine ayrılır; psödohiperplazi, hiperplazi, displazi, mikroi infiltrasyon ve neoplazi (25).

Lamina Propria

Yüzeydeki, foveoladaki ve bezlerdeki epitelyal hücrelerin hepsi bazal membrana tutunurlar. Mukozadaki lamina propria bazal membran altında yoğunlaşmış düzgün retikülin ağından, daha az oranda kollajen ve elastik liflerden oluşur. İyi gelişmiş lamina propria yapısal destek sağlamaktadır. Lamina propria süperfisyel kısımlarda özellikle pilorik mukozada daha geniştir. Fibroblast, histiosit, plazma hücresi, lenfosit gibi farklı hücreler içerir. Nadiren az sayıda lökositler ve mast hücreleri bulunabilir. Lamina propriada kapillerler, arterioller, non-miyelinize sinir lifleri bulunur. Birkaç adet muskularis mukozadan serbest sinir lifleri lamina propriaya uzanabilir.

Midede B hücre kökenli izole lenfositler ve Ig A sekrete eden plazma hücreleri bulunur. İntraepitelyal lenfositler de bulunabilir ancak ince barsaktaki intraepitelyal lenfositlerden daha az sayıdadır ve çevrelerinde formalin fiksasyon artefaktı içeren halo içerirler. Bu lenfositler ve az sayıdaki lamina propria lenfositleri T hücre orijinlidirler. Az sayıda lenfositten oluşan küçük lenfoid agregatlar şeklinde primer lenfoid foliküller normal mide mukozasında bulunabilir. Ancak sekonder lenfoid foliküller sadece gastritte izlenir (25).

Muskularis Mukoza

Muskularis mukoza 2 tabakalıdır. Arada elastik liflerle biraraya gelen, içte sirküler, dışta longitudinal tabakadan oluşur. İnce lifler ile lamina propriayı aşarak bazal membrana uzantılar gösterebilirler (25).

Submukoza

Muskularis mukoza ile muskularis propria arasında bulunur. Mide rugaları için çekirdek oluşturur. Çok sayıda elastik liften oluşan gevşek bağ dokudan oluşur. Submukozada otonomik sinir pleksusu (Meissner), venöz, arteriyel ve lenfatik pleksuslar bulunur (25).

Muskularis Propriya

Anatomi kitapları ana kas kitlesini muskularis eksterna olarak tanımlamaktadır ancak muskularis propria tanımı daha çok kullanılmaktadır. Bu tabakadaki lifler 3 kısımdır. Dışta longitudinal, içte sirküler, en içte oblik lifler vardır. Dış lifler özefagusun longitudinal lifleriyle devamlılık gösterir. İç sirküler kaslar pilorun sfinkter kaslarına katılır. Bu sirküler kaslarla duodenumun sirküler kasları arasında bağ dokudan oluşan keskin sınır vardır. Oblik kaslarda sirküler kasların içinde yer alan tam gelişimi tamamlanmamış bir tabakadır ve genelde kardia bölgesinde yoğunlaşırlar. Kardia bölgesindeki sfinkter tartışmalıdır.

Seroza

Mide en dışta ince bağ dokudan oluşan serozayla örtülüdür (28).

MİDE FONKSİYONU

Mide bir rezervuar gibi görev görür, yiyecekleri karıştırır ve beslenmenin devamını sağlar. Midede asit, pepsin, elektrolit sentezi kısmen sinirsel yolla vagus ve kısmen de antrumdaki G hücrelerinden salgılanan gastrin kontrolünde gerçekleşir. Gastrin salınımı antrumun gerilimi sonucu veya özellikle aminoasit ve peptidler olmak üzere sindirilen yiyeceğin doğrudan uyarısıyla gerçekleşir. Hidroklorik asit, hidrojen iyonlarının hücre membranından aktif taşıma ile geçmesiyle üretilir. Yüksek konsantrasyonda hidroklorik asit düzeylerine ulaştığı zaman sindirilen mikroorganizmalar öldürülür ve mide içeriği steril hale getirilir.

Mide mukus salgısı iki şekilde olur: Çözünür şekli mide bezleri tarafından ve çözünmeyen şekli yüzey ve foveolaları döşeyen hücrelerce üretilir. Biyokimyasal olarak müsin kompleks bir glikoproteindir ve ortada bir protein çekirdek etrafında dallanan karbonhidrat zincirlerinden oluşur. Histokimyasal olarak gastrik müsin neredeyse tamamen nötraldir ancak müköz boyun hücreleri az miktarda sialomüsin ve sülfomüsin salgırlar. İmmünohistokimyasal olarak MUC5AC, MUC1 ve MUC6 normal midede tespit edilebilir. Tipik olarak MUC5AC müköz boyun hücrelerinde ve foveolar epitelde boyanır. MUC1 foveolar epitel, şef ve parietal hücrelerde saptanır. MUC6 ise antral bezlerde ve müköz boyun hücrelerinde izlenir. Gastrik müsinin kesin fizyolojik rolü tayin edilememiştir. Ancak çözünür müsin yağlayıcı

madde olarak rol oynayabilir. Müsin, MUC5AC ve MUC6 müsin proteinlerinden oluşan değişen tabakalar şeklinde bir yüzey kaplaması oluşturur. Bu da yüzey epitelinden salgılanan bikarbonat ile birlikte midenin otosindirimini ve asitin geçişini engelleyen bariyer oluşturur. Gerçek yapısal bariyer mukozal hücrelerin devamlılık gösteren tabakası ve bu hücreler arasındaki sıkı bağlantılardır. Bu süreç mukozal kan akımını da düzenleyen prostoglandinler tarafından düzenlenir. Rutin tanısal süreçte müsinin karbonhidrat bileşimini göstermek için PAS-AB özel boyası kullanılabilir. Nötral müsin eflatun/pembe, asit müsin açık mavi ve kombinasyonlarında mor boyanır. Kombine boya sadece PAS yerine tercih edilmelidir çünkü bazı mide karsinomlarında müsin PAS negatiftir. Müsikarmen tercih edilmez çünkü müsin çeşidinin tanımlanmasına izin vermez ve bazı asit müsinlerde negatiftir. Sialomüsin ve sulfomüsin ayrımı yüksek demir diamin ve Alcian blue boyaları karışımı ile yapılabilir. Sialomüsin açık mavi ve sulfomüsin de siyah boyanır. Günümüzde bu ayrımın tanısal yararı sınırlıdır. Güzel bir H&E boyasında zimojenik (şef) ve parietal hücrelerin ayrımı kolaydır. Gerekirse Maxwell boyası veya human milk fat globulin antikoru kullanılabilir. Günümüzde metaplastik kardiak mukoza ile Barrett özefagusun mukozasını CK7 ve CK20 kullanarak ayırmak tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alındığı için rutin kullanımda önerilmemektedir (25).

YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Yaşa bağlı giderek gastrik asit salınımı azalmaktadır. Histolojik olarakta oksintik mukozada azalma ile pilorik mukozada genişleme izlenir. Sonucunda da pilorofundik bileşke proksimale gelir ve bu durum pilorik (psödopilorik) metaplazi olarak adlandırılır. Hipoklorhidrinin de yapılan çalışmalar sonucu yaşlanmayla değil kronik gastrite bağlı olarak geliştiği bulunmuştur (25).

MİDENİN TÜMÖRLERİ

Mide Karsinomları

Midenin malign epitelyal neoplazileridir. Çok çeşitli genetik ve çevresel etkenlerin yol açtığı, farklı klinik ve biyolojik özellikleri olan tümörlerdir. Büyüme ve yapısal paternleri, hücre diferansiyasyonu ve histogenezise göre geniş morfolojik çeşitlilik göstermektedirler (1).

Epidemiyoloji ve İnsidans

Dünya çapındaki kanserlerin %7-8'ini mide kanserleri oluşturmaktadırlar (1). Mide kanseri insidansı coğrafi olarak belirgin farklılıklar gösterir (4) (26). 60/100.000 insidansın üzerinde görüldüğü yerler; Asya (Kore ve Japonya), Doğu Avrupa, Orta ve Latin Amerika ve 15/100.000 insidansın altında görüldüğü yerler; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi, Güneydoğu Asya'dır. Japonya, Şili, Kosta Rika ve Doğu Avrupadaki insidansı Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve Güneydoğu Asyadaki insidansından 20 kat daha fazladır (4). Türkiye'de en sık görülen beşinci kanser türüdür. Mide kanseri görülme insidanslarına göre erkeklerde 17,1/100,000 ile beşinci sırada, kadınlarda 7,9/100,000 ile beşinci sırada görülen kanser türüdür (2). Türkiye halen düşük insidanda görülen yerler arasındadır. Ancak TÜİK verilerine göre mide kanseri sıklığı Türkiyede giderek azalmaktadır (2). Bölgelerin karşılaştırılması ile ülkemizin doğu bölgesinde kanser tanısı alan hastaların sosyoekonomik durumu batı bölgesine göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca HP gastriti ve intestinal metaplazi oranı doğu bölgemizde batı bölgesine göre daha yüksek bulunmuştur (29). İntestinal tip adenokarsinom yüksek insidanslı alanlarda daha sık görülmektedir. Diffüz tip ise düşük insidanslı alanlarda daha sık görülmektedir. Antrum ve pilor kanserleri yüksek insidanslı bölgelerde daha sık olup, proksimal (kardia) kanserleri düşük insidanslı bölgelerde daha sıktır. Mide kanserinin yüksek oranda görüldüğü yerlerde ve asemptomatik bireyleri tarayan yerlerde erken mide kanseri daha yüksek oranda görülmektedir (%30-50). Bunun yanında Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde erken mide kanseri oranı daha düşüktür (%16-24) (1).

Son 15 yılda mide kanseri insidansı ve mide kanseri ile ilişkili ölümler dünya genelinde azalma eğilimindedir. Ancak kesin insidans oranları yükselmeye devam etmektedir. Bunun da muhtemelen global popülasyonun yaşlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha spesifik olarak bazı alt tiplerin görülme oranında kaymalar saptanmaktadır. Örneğin genç yaş hastalarda tübüler adenokarsinom azalmaktadır. Mide kanserindeki genel düşüş oranlarına rağmen proksimal lokalizasyonda görülen diffüz karsinom oranı artmaktadır (1).

Yaş ve Cinsiyet

Sıklıkla 5-7. Dekatlarda tanı alırlar (7). Ortalama tanı yaşı 55'tir (4). Toplumda otuz yaş altı mide kanseri nadirdir (1). Mide kanseri hemen hemen tüm ülkelerde erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (4) (7). Gençlerde ailesel yatkınlıkla ilişkisi sık olmakla beraber daha çok diffüz tip saptanmaktadır ve genç yaşta kadınlar daha çok etkilenmektedir (1). İntestinal tipin diffüz tipe göre sıklığı yaşla birlikte daha çok artar. Türkiye'de elde edilen verilere göre tanı alma yaşı ortalama 57 yaş ve erkek/kadın oranı 2/1 olarak bulunmuştur (29).

Etiyoloji

Sporadik mide karsinomu gelişimi hem çevresel hem bireysel faktörleri içeren multifaktöriyel bir süreçtir. Önce kronik gastrit oluşur. Kronik gastriti hipoklorhidri veya aklorhidrinin eşlik ettiği atrofi gelişimi takip eder. Daha sonra intestinal metaplazi, displazi ve en son adenokarsinom gelişir (3).

Hipoklorhidri: Mide kanseri olgularının yaklaşık %85-90'ında hipoklorhidri eşlik eder. Mide kanseri tanısından yıllar önce hipoklorhidri geliştiği gösterilmiştir. Hipoklorhidri sonucu mide pH'sının yükselmesi ile bakterilerin arttığı ve bunların diyetdeki nitratı, nitrite çevirdiği ve sonra diyetdeki aminlere dönüştüğü kabul edilmektedir. Kronik atrofik gastrit ve karsinom birlikteliği sıktır ancak hipoklorhidri ile ilişkileri tartışmalıdır. Benzer şekilde pernisiyöz anemide de istatistiksel olarak kanser gelişme riski artmıştır ancak asemptomatik hastaları bu açıdan gözetim altında tutacak kadar yüksek değildir (26).

Sigara: Sigarayla mide kanseri ilişkisi, eğilim veya karıştırıcı etkenlerle açıklanamamıştır. Buna rağmen Cag-A pozitif Helikobakter pilori (HP) ile enfekte bireylerdeki karsinojenik etkisini arttırmaktadır (1).

Diet: Tuzlanmış ve/veya tütülenmiş yiyecekler ve taze meyve-sebze tüketiminin az olması gibi belli yeme alışkanlıkları özellikle intestinal tip mide kanseri riskini artmasıyla ilişkilidir. Kırmızı etin, işlenmiş etlerin fazla tüketilmesi kardial-dışı kanserleri arttırmaktadır. Ancak yeme alışkanlıklarının gerçek etkisini değerlendirmek araştırma çalışmalarında maruziyete kalmada yeterli doğruluğa ulaşamaması ve karıştırıcı faktörlerin kontrol edilememesinden dolayı zordur (1). İndidanda iyi bilinen coğrafik dağılım sonucu yapılan çalışmalar diette ve hijyenik şartlarda değişikliklerin intestinal tip karsinom gelişimini etkilediğini göstermiştir (7).

Antioksidanlar: Taze meyve ve sebzelerin tüketiminin koruyucu etkilerinin iddia edilmesine karşın vitamin A, vitamin C, vitamin E, selenyum, B-karoten gibi antioksidan katkılarıyla yapılan çalışmalarda mide kanseri insidansında anlamlı bir koruyucu etki saptanmamıştır. Elli beş yaşın altındaki bireylerde vitamin E, selenyum, B-karotenin mortaliteyi belirgin düzeyde azalttığı bildirilmiştir (1).

Safra reflüsü: Bu risk faktörü özellikle Billroth II ameliyatından sonra 5-10 yıl içinde artmaktadır. Ancak mekanizması anlaşılamamıştır. Bu hastalarda reflü sonucu Helikobakter pilorinin yaşaması zorlaştığı için bu hastalarda H. Piloni risk faktörü değildir.

HP enfeksiyonu: HP enfeksiyonu ile erken çocuklukta karşılaşmakta ve eradike edilmezse yetişkinlikte kalıcı olmaktadır. Distal mide kanserlerinin en önemli sebebidir (1). Dünya çapında helikobakter pilori enfeksiyonunun azaltılması, intestinal tip kanser ile ilişkili ana çevresel faktör olduğu gösterildiği için intestinal tip kanserlerin insidansında azalmaya yol açmıştır (7). HP gram negatif, spiral şekilli, flajellalı bir basildir, üreaz, katalaz, oksidaz üretebilir ve selektif olarak midede kolonize olur (30). HP uzun yıllar belirti vermeyebilir. HP ile uzun süre enfekte olan kişilerin bir kısmında aktif kronik gastrit, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve displazi basamaklarından oluşan bir dizi fenotipik değişiklik görülür (1). İntestinal

metaplazi ve displazi ilk olarak bezlerin boyun bölgelerinde gelişir ve prekürsör hücrelerin boyun bölgesinde yerleştiği hipotezini destekler (7). Özellikle çocukluktan itibaren HP infeksiyonu taşıyan hastalarda 4-9 kat mide lezyonu gelişim riski vardır (7). Zeminde atrofi veya metaplazi olmayan hastalarda antibiyotik tedavisinin kanserde önleyici rolü saptanmıştır. HP'nin tamamen ortadan kaldırılmasının prekanseröz lezyonlar açısından anlamlı derecede faydalı etkisi olduğu bulunmuştur. HP'nin kolonize ve patojenite etkilerinden BabA, SabA, OipA, AlpA/B, homB gibi dış membran proteinleri ile CagA virulans faktörleri ve vakuolize sitotoksin VacA sorumludur. VacA sitotoksininin ekspresyonunu etkileyen polimorfik bileşenler sinyal bölgesi (s1 ve s2), orta bölge (m1 ve m2), ara bölge (i1 ve i2) ve d bölgesini (d1 ve d2) içerir. Daha şiddetli inflamasyona sebep olan CagA proteinini üreten HP infeksiyonları, prekanseröz lezyonlar ve non-kardiya karsinomlarında artmış gelişme riski ile ilişkilidir. Ancak çoğu HP hastası bireyde mide kanseri gelişmez (7). Bazı Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da mide kanseri riski VacA genotipi ile ilişkilendirilirken, bu ilişki Doğu Asya ülkelerinde gözlenmemektedir. Bu da vakuolizasyon aktivitesinin coğrafi bölgeye göre değiştiğini düşündürmektedir. Hücre çoğalmasını uyaran amonyak, HP bakterisinin güçlü üreaz aktivitesi sayesinde bol miktarda üretilmektedir. Ayrıca HP, indüklenebilir nitrik oksit sentaz izoformlarını uyararak nitrik oksit gibi oksidan ve reaktif nitrojen ara ürünlerinin üretimine neden olur. Serbest radikaller, oksidanlar ve reaktif nitrojen türlerinin hepsi DNA hasarına sebep olurlar ve DNA onarımını ya da apoptozu uyarırlar. Ayrıca HP infeksiyonu CTNNB1 (β -catenin), CTND1 (cyclin D1), TP73 (p73), ve CDKN1B (p27) gibi spesifik onkogenler veya tümör-supresör genlerle ilişkilendirilmiştir.

Mide kanseri düşük sosyoekonomik düzeye sahip topluluklarda daha sık izlenmektedir. Peptik ülser mide kanserinde artışa neden olmaz ancak peptik ülser nedenli cerrahi yapılarda mide güdüğünde kanser gelişme riski artmıştır (4). Mide kanseri gelişiminde etkileri sınırlı da olsa diğer patogeneze rol oynayan faktörler; Menetrier hastalığı, gastrik polipler, gastrik peptik ülser, mide güdüğü olmasıdır (26). Başka kanserlere bağlı radyasyon ve kemoterapi maruziyeti, genç yaşlarda mide kanseri görülmesinin diğer nedenlerindedir. Bazı olgularda Epstein-Barr virüsü ile ilişkili adenokarsinomlar bildirilmiştir. EBV ilişkili adenokarsinom insidansı Avrupa

ve Japonya'da %6-7, Amerika'da %16 civarındadır (26). EBV ile ilişki tam olarak açıklanamamış olmakla beraber yapılan çalışmalarda EBV pozitif mide tümörlerinin moleküler patogenezinin diğer adenokarsinomlardan farklı olduğunu göstermektedir (4).

Klinik

Erken mide kanseri semptomları kronik gastrit semptomlarına benzer şekilde dispepsi, disfaji ve bulantı gibi nonspesifik semptomlardır. Mide kanserinin belirtileri genellikle ileri evrede kendini gösterir. Karın ağrısı, erken doyma hissi, hematemez, bulantı, kusma, kilo kaybı, kanama gibi şikayetler izlenir. Bu şikayetler ile hastalar tanı aldığında genelde ileri evrede saptanır (1) (4). Nadiren kadınlarda over metastazı (Krukenberg tümörü) şeklinde bulgu verir (7). Erken mide kanserleri genellikle 2-5 cm arasında çapa sahiptir ve sıklıkla küçük kurvatura, angulus çevresine yerleşirler. İleri mide kanserlerinin %50'si 2-6 cm arası çapta saptanırlar. %30'u 6-10 cm ve %15'i 10 cm'den büyüktür. %5'i de birden fazla kitle şeklinde saptanırlar (7). Erken mide kanserinde ise %3-13 arasında değişen oranda birden fazla odak izlenmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir (7).

Tanı

Mide kanseri tanısında dünya genelinde en sık kullanılan, spesifik ve sensitif yöntem endoskopidir. Modern video-endoskopiler ile mukoza yüzeyinin renk değişiklikleri, kabarıklıklar ve yapısal değişiklikleri tespit etmek mümkündür. Erken mide kanserleri ile ilişkili lezyonlar için ise kromoendoskopi ve darband görüntüleme kullanılarak yakalama oranları artırılabilir. Endoskopik olarak erken mide kanserleri büyüme paternlerine göre 3 tiptir. Tip 0-I fungating kabarık, tip 0-II yüzeysel, tip 0-III çökük.

Erken mide kanserlerinde en sık %80 oranında tip 0-II görülmektedir. Tip 0-II'de kendi içinde 3 tipe ayrılır. Tip 0-IIa elevated, Tip 0-IIb düz, Tip 0-IIc depresedir. Tip 0-II içinde ise en sık deprese tip izlenir. Derine doğru invazyon riski, submukozada multifokal penetrasyon ve lenfatik invazyon daha çok bu tipte ilişkilidir. Eğer invaziv hücreler mukoza altında yayılıyorsa çok sayıda "jumbo" biyopsiler gereklidir ve invazyon derinliği için ise endoskopik ultrasonografi

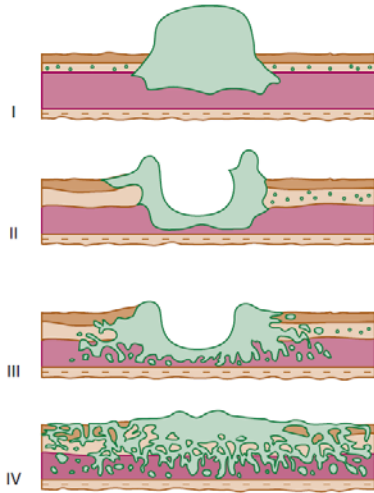
gereklidir. Histolojik olarak biyopsi alınan erken mide kanserlerinin çoğu tübüler ve papiller adenokarsinomdur (1). Baryumlu görüntüleme yöntemleri ise halen Japonya'da eğer endoskopide sorun varsa kullanılmaktadır. Endoskopik ultrasonografi ise operasyon öncesi primer kitlenin derinliği için yararlı olup nodal metastaz veya karaciğer metastazı için çok elverişli değildir. Bunlar için bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmelidir. Evreleme için gerekirse PET-BT'de yararlıdır. Peritoneal yayılımın tespiti için eğer asit yoksa laparoskopik evreleme yapılabilir (1). Japonya gibi mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde endoskopi, sitoloji ve biyopsi ile kitle tarama çalışmaları giderek artmaktadır. Bu durum vakaların üçte birinde erken evrede mide kanserin yakalanmasına ve yaşam süresi oranlarının artmasına neden olmuştur (26). Günümüzde serum pepsinojen düzeyi yüksek riskli hastaları belirlemek için kullanılmaktadır (1). Mide biyopsilerinde yanlış negatif tanı sıklıkla ülser lezyonlarda ve örnek sayısının yetersizliği ile ilişkilidir. Yanlış negatiflik oranı intestinal tipte kıyaslandığında submukozal yayılımından dolayı diffüz tipte daha fazladır (7).

Lokalizasyon

Mide kanserleri kardial dışı kanserler en sık antropilorik alana yerleşim gösterir (1). Ama bunun 2009 yılında değişen TNM evrelemesine göre adenokarsinom sınıflamasındaki düzenleme sonucu giderek değişeceği düşünülmektedir. Yapılan değişikliklerle eğer tümörün merkezi gastroözefagial bileşkedeki 5 cm çevresinde yer alıyorsa ve özefagusu uzanım gösteriyorsa özefagial karsinom gibi evrenmesi önerilmektedir. Ancak son yıllarda özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da kardial kanserleri insidansında artma olduğu bildirilmektedir (4) (7). Kuzey Amerika ve Avrupa'da da, dünyanın diğer bölgeleri gibi yine en sık antrum yerleşimli kanserler izlenmektedir. Kardial tümörlerinin artma sebebinde endoskopinin daha yaygın kullanılması ve kromoendoskop gibi yöntemlerdeki gelişmeler ile beraber artan obezite, Barrett özefagusu ve gastroözefagial reflü hastalığına bağlanmaktadır (4) (7). Korpusta gelişen tümörler ise sıklıkla büyük veya küçük kurvatur yerleşimlidir (1).

Makroskopik Görünüm

Non-invaziv neoplazi, intraepitelyal neoplazi veya displazi bazen düz lezyon şeklinde gelişir ve geleneksel endoskopi ile tespit edilmeyebilir. Ancak özel boyama yöntemleri kullanarak veya polipoid büyüme veya çökük kırmızımsı, renksiz mukoza gibi arada kalan özellikler ile belirlenebilir. Erken mide kanserleri makroskopik özelliklerine göre, endoskopik sınıflamaya benzer olarak sınıflandırılmaktadır. İleri mide kanserleri için ise Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada ekzofitik ve endofitik komponentlerin oranlarına bağlı olarak gastrik karsinomları 4 gruba ayrılmıştır (Şekil 5) (31). Tümör geniş tabana oturan nodüler ve kabarık kitleler şeklinde ise ve yüzeyde belirgin ülserasyon bulunmuyorsa Tip I (Polipoid Tip), kenarları kabarık, geniş ülser alanları içeren nodüler kitleler şeklinde ise Tip II (Fungatif-ülserovejetan tip), düzensiz ülserler şeklinde ise ve infiltratif ülser tabanına sahip ise Tip III (Ülsere infiltratif Tip) ve mukozada belirgin kitle oluşturmaksızın mukozada ve submukozada yayılım gösteriyorsa Tip IV (Diffüz İnfiltratif Tip) olarak değerlendirilir. Yaygın infiltrasyon varsa linitis plastica (matara mide) olarak adlandırılır (7). Endoskopide eğer mide duvarında genişleme kapasitesi sınırlı ise linitis plastikadan (matara mide) şüphelenilmelidir. En sık fungating ve ülsere tipler izlenir. Diffüz infiltratif (tip IV) tümörlerin yüzeyi ülserli veya ülsersiz düz, plak benzeri olabilir ve geniş infiltrasyonla linitis plastika gelişebilir. Müsinöz tümörlerin yüzeyi jelatinöz ve kesi yüzü parlak olabilir (1).



Şekil 5. Mide karsinomlarının makroskopik görünümüne göre Borrmann sınıflaması (7).

Prekürsör-Premalign Lezyonlar

Kronik Atrofik Gastrit

Özellikle mide kanserinin yüksek insidanda görüldüğü bölgelerde, HP-ilişkili kronik gastrit hastalarında zamanla atrofi gelişimi takiben intestinal metaplazi izlenmektedir. Bu da sonucunda neoplazi gelişen bir dizi olayların başlangıcıdır. Özellikle intestinal tip adenokarsinomlarda siktir. Sidney sınıflaması gibi gastrit sınıflamaları, topografik, morfolojik ve etiyolojik bilgileri kombine ederek gastritin derecelendirmesi ve evrelendirmesini içeren, bir raporlandırma sistemi oluşturmaya çalışmaktadır. Otoimmün gastritte, parietal ve şef hücrelerine karşı gelişen sekonder otoantikolar fundik mukozayı etkilemektedir. Bunun sonucunda intestinal metaplazi gelişmekte ve bu da genellikle intestinal tip olmak üzere mide karsinomu gelişimi için risk oluşturmaktadır (1).

İntestinal Metaplazi

İntestinal metaplazinin iki ana türü olup bunlar komplet (ince barsak tipi veya Tip I) ile inkomplet (tip II/IIA ve tip III/IIB) tip'tir (1). Komplet (Tip 1) İM'de epitel ince barsak epiteli görünümündedir ve bazen villus yapısı gözlenebilir. Glandların alt kısımlarında paneth hücrelerinin varlığı Tip 1 İM'nin karakteristik özelliğidir. Komplet tip İM'de asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri ile fırçamsı kenarlı olarak izlenen matür absortif hücreler mevcuttur (32). Yeni geliştirilmiş antikolar kullanılarak intestinal metaplazinin immünohistokimyasal olarak sınıflandırılması mümkündür. Komplet tip metaplazilerde "gastrik" (MUC1, MUC5AC ve MUC6) müsin ekspresyonunda azalma ve intestinal bir müsin olan MUC2 ekspresyonu izlenir. İnkomplet tip İM'de ise "gastrik" müsin ekspresyonu ile beraber MUC2 ekspresyonu izlenir. Bu ekspresyon paterni inkomplet intestinal metaplazilerin anormal bir diferansiyasyon durumunu yansıtarak gastrik ve intestinal fenotipin karışımına sahip olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda inkomplet intestinal metaplazinin derecesi ve intestinal metaplazinin yaygınlığı ile karsinoma progresyon riski arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir. Bazı yazarlar ise intestinal

metaplazinin prekanseröz yerine parakanseröz bir lezyon olduğunu iddia etmektedir (1).

İnkomplet İM’de mukozada kolonik gland yapıları belirgindir. İnkomplet İM, Tip IIA /II ve Tip IIB/III olmak üzere ikiye ayrılır (1).Tip IIA/II’de paneth hücreleri ve absortif hücreler izlenmez. Nötral müsün veya nötral müsün/sialomüsün salgılayan kolumnar hücreler ile asit sialomüsün salgılayan goblet hücreleri mevcuttur. Tip IIB/III’de ise sülfomüsün salgılayan az diferansiye kolumnar hücreler ile sialomüsün, sulfomüsün veya her ikisini birlikte sekrete edebilen goblet hücreleri izlenir (32).

Diğer bir metaplazi paternide spazmolitik polipeptid eksprese eden metaplazi (SPEM) olarak adlandırılır ve bunda TFF2 spazmolitik polipeptid ekspresyonu oksintik atrofiyle ilişkilidir. Karakteristik olarak midenin korpus ve fundusunda gelişen SPEM’in psödopilorik metaplaziyle bazı nitelikleri paylaştığı düşünülmektedir. SPEM’in kronik H. pilori enfeksiyonu ve gastrik adenokarsinomla kuvvetli ilişkisi vardır ve gastrik neoplazinin diğer bir yolağını temsil edebilir (1).

Mide Displazisi

Displazinin herhangi bir aşamasının mide karsinomlarına eşlik ettiği bilinmektedir ve sıklıkla kanser gelişimi öncesinde görülür. Bu yüzden gönderilen biyopsi materyalinde displaziden bahsedilmesi mide kanseri riskini belirtmek açısından önemlidir (4). Displazi hücre boyutunda, oryantasyonunda ve konfigürasyonunda anormalliklerin eşlik ettiği bir hücre proliferasyonudur. Mukus sekresyonu azalır veya kaybolur. Nükleus/sitoplazma oranı artmıştır ve psödostratifikasyon izlenir. Mitoz sık görülür, bazıları atipiktir. Hücre anomalilerine glandlardaki arşitektür bozulması eşlik eder. Mide displazisi intestinal(adenomatöz), gastrik (foveolar) ve kombine olarak alt tiplere ayrılmıştır. Displazinin derecelendirilmesi oldukça önemlidir. Düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere 2 kategoriye ayrılmıştır. Düşük dereceli displazi genellikle ilerlemez (%19-50) veya yavaş olarak yüksek dereceli displaziye dönüşür (%0-15), regresyonda izlenebilir (%38-78). Diğer taraftan yüksek dereceli displazinin %0-15’i regrese olur, %14-58’i ilerlemez ve %25-85’i ise invaziv karsinoma ilerler. Yüksek dereceli displazi, karsinoma in situ gibi kabul edilir (26) (33). Fakat bazal membranı aşmış ve sadece mukoza ile sınırlı olarak izlenen intramukozal karsinomdan ayırıcı tanısının

yapılması gerekir (26). Klasik sınıflandırmanın yanı sıra displazi derecesini beş farklı kategoriye ayıran Padova ve Viyana sınıflamaları önerilmiştir. Padova sınıflamasında beş kategoriye ayrılır; displazi negatif, displazi belirsiz, noninvaziv neoplazi (düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi), şüpheli invaziv karsinom, invaziv adenokarsinom (34). Viyana sınıflaması ise daha sonra önerilmiş olup yine beş farklı kategoriye ayrılır; displazi negatif, displazi belirsiz, düşük dereceli non invaziv neoplazi, yüksek dereceli non invaziv neoplazi, invaziv neoplazi (35). Gastrik intraepitelyal neoplazi (displazi) ile ilgili başlıca problemler tanı koymadaki yorumlama problemleridir. Özellikle displazinin aktif inflamasyonla ilişkili reaktif-rejeneratif değişikliklerle, intramukozal ve invaziv karsinomla ayrımı zordur. Displazi terminolojisinin Avrupa ve Kuzey Amerika literatürlerinde klinik pratikte yerleştiği kabul edildiğinden, intraepitelyal neoplazi ve displazi terimleri kabul edilen terimlerdir (1).

WHO 2010 sınıflaması ise displazi için 3 farklı kategori önermektedir: İntraepitelyal neoplazi (displazi) için negatif, İntraepitelyal neoplazi (displazi) için belirsiz, İntraepitelyal neoplazi (displazi) (Tablo 1) (1).

Tablo 1. WHO 2010 displazi sınıflaması.

Displazi/intraepitelyal neoplazi derecelendirilmesi (WHO 2010)	
İntraepitelyal Neoplazi (Displazi) için Negatif	
İntraepitelyal Neoplazi (Displazi) için Belirsiz	
İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)	Düşük Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
	Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
İntramukozal İnvaziv Neoplazi/İntramukozal Karsinoma	
İnvaziv Neoplazi	

Erken Mide Karsinomu

Erken mide karsinomu lenf nodu metastazına bakılmaksın mukoza veya mukoza ve submukozada sınırlı mide karsinomu olarak tanımlanır (1). Çoğu olgu 2-5

cm çapındadır ve küçük kurvatura yerleşmiştir. Erken mide karsinom vakaları lokal lenf nodu metastazı yapabilir. Erken gastrik karsinomları histolojik olarak en çok papiller ve tübüler adenokarsinom morfolojisinde olup daha az oranda taşlı yüzük hücreli ve az diferansiye karsinom morfolojisindedir (1). Erken gastrik karsinom genellikle antrum ve küçük kurvatürde izlenir. Eğer tedavi edilmezlerse çoğu aylar veya yıllar içinde ilerler. Bu nedenle endoskopik taramalar önem kazanır (1). Lenf nodu metastazı olmadığı zaman tedavi oranı %93, olduğu zaman ise %91'dir. Beş yıllık yaşam süresi %90'dan fazladır (33).

Histopatolojik Sınıflamalar

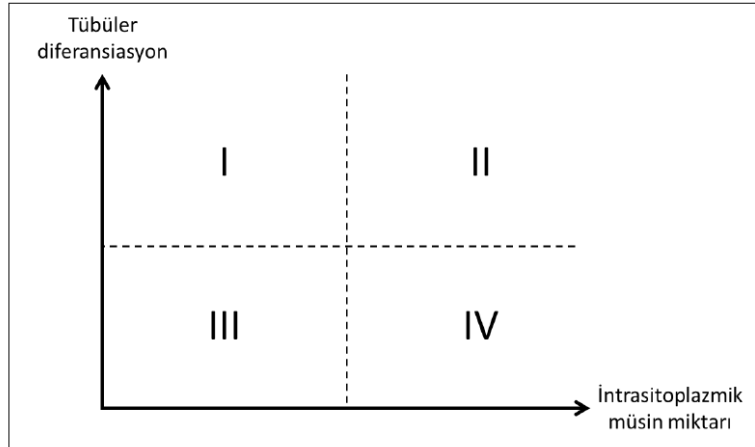
Mide kanserlerinde çok farklı histopatolojik tiplerin etkisi nedeniyle birçok histopatolojik sınıflandırma yöntemleri önerilmiştir. Mide kanserinde yapılan çok sayıda sınıflama çalışmalarına rağmen klinik kullanıma en uygun sınıflama sistemi halen tartışmalıdır. Dünya genelinde mide kanserinin patofizyolojik özelliklerini sistematik olarak sınıflayan ve sürekli kullanılan tek bir sınıflama sistemi yoktur. En sık kullanılanlar Lauren ve WHO sınıflamalarıdır (1) (33). Ming, Nakamura, Mulligan, Goseki ve Carnerio gibi birçok farklı sınıflamalar da önerilmektedir (1). Mide karsinomlarının hemen hemen tamamı foveolardaki kök hücrelerden kaynaklanır ve genellikle intestinal tipte sık olmak üzere kronik gastrit, intestinal metaplazi gelişimi sonucu ilerleyerek displazi ve karsinoma in situ gelişir (1) (26). Bunlar kansere öncü olabildiği gibi eşlik de edebilirler. Mide adenokarsinomları tübüler veya papiller yapılar şeklinde bez yapıları veya kohezyon kaybı gösteren diffüz infiltrasyon oluşturabilen malignitelerdir (1).

Ming sınıflandırması mide karsinomlarını büyüme paternine göre infiltratif tümör ve ekspansif tümör olmak üzere ikiye ayırır. Ming ekspansif tipi intestinal metaplazi ile ilişkilendirmektedir. İnfiltratif tipi ise tek tek hücreler şeklinde tarif etmektedir (36). Nakamura sınıflandırması tüm tümörleri diferansiye ve andiferansiye olarak kategorize eder (37). Mulligan sınıflandırması tümörleri mukus, intestinal ve pilorokardiak bez hücreli tip olmak üzere üç gruba ayırır (38). Carneiro sınıflandırması mide karsinomlarını morfolojik ve immünofenotiplerine göre 4 tipe

ayrılır; izole hücreli karsinom, glandüler karsinom, solid karsinom ve mikst karsinom olarak sınıflamıştır (39).

Goseki Sınıflaması

1974 yılında Goseki tarafından tanımlanmıştır. Mide karsinomlarını intraselüler müsin miktarı ile tubüllerin diferansiyasyon derecelerine göre 4 gruba ayırır (Şekil 6). Grup I tümörler iyi tubüler diferansiyasyon gösterirler ve müsin fakirdirler. Grup II tümörler iyi tubüler diferansiyasyon gösterip müsin zengindirler. Grup III tümörler tubüler diferansiyasyon kötüdür ve müsin fakirdirler. Grup IV tümörler ise tubüler diferansiyasyon kötüdür ve müsin zengindirler (6). Yapılan çalışmalarda Goseki sınıflamasında tümörün müsin içermesinin tübül diferansiyasyonundan daha fazla prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir (40) (41). Goseki sınıflamasına göre en iyi prognoz grade I tümörlerde en kötü prognoz grade IV tümörlerde saptanmıştır (42).



Şekil 6. Goseki sınıflaması şematik gösterimi (6).

Lauren Sınıflaması

İlk kez 1965 yılında Lauren tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre mide adenokarsinomları yapısal olarak intestinal tip, diffüz tip, sınıflandırılmayan tip olarak ayrılmaktadır (5). İntestinal tip daha çok yaşlılarda görülür. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal çalışmalar metaplastik epitelden çıktığını düşündürmektedir. Çevresel ve beslenme faktörlerinden etkilenmektedir. İntestinal metaplazi ve HP ile ilişkilidir (1). Diffüz tip ise intestinal

tipe göre daha genç yaşlarda görülür. Erkeklerde ve kadınlarda eşit dağılıma sahiptir. En belirgin tipleri linitis plastika ve iyi tanınan taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Düşük ve yüksek insidanslı bölgelerde insidansı değişkendir (4). İntestinal tip gland benzeri yapılar oluşturmuş koheziv hücreler şeklinde izlenirken diffüz tip tümör hücreleri hücre bağlantılarını kaybetmiş tek hücreler veya küçük gruplar halinde stromayı infiltre eden non-koheziv dağınık hücreler şeklinde izlenir. Bu iki gruba uymayan tümörler için üçüncü tip olarak sınıflandırılmayan tip kullanılmaktadır (43). Diffüz tipte çok az bez yapısı izlenebilir veya hiç izlenmez. Az diferansiye, diskoheziv hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücre tipindedir. İntestinal metaplazi ve HP ile ilişkileri intestinal tipe göre daha azdır (1). Yapılan çalışmalarda intestinal ve diffüz tipin etiyoloji, karsinogenez, epidemiyoloji, progresyon gibi klinik özellikleri yanında moleküler özellikleri bakımından birçok farklı özellikler içerdiği saptanmıştır (44).

WHO Sınıflaması

WHO 2010 yılında yaptığı son sınıflamada beş baskın tip adenokarsinom ve diğer nadir alt tipler yer almıştır. Morfolojik paternlere göre sınıflamanın en önemli avantajı GIS'in diğer segmentlerinde görülen neoplazilerle karşılaştırarak barsak karsinomlarının histolojik tiplerini uyum içerisine sokmaktır. Sık görülen alt tipler tübüler adenokarsinom, papiller adenokarsinom, müsinoz adenokarsinom, az koheziv karsinom (taşlı yüzük hücreli tip) ve mikst karsinomdur. Bunlar dışında WHO sınıflamasında; adenoskuamoz karsinom, skuamoz karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stromanın eşlik ettiği karsinom, koryokarsinom, paryetel hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom, undiferansiye karsinom, mikst adeno-nöroendokrin karsinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, pür gastrik yolk sak tümör ve onkositik adenokarsinom gibi nadir görülen diğer histolojik varyantlarda yer almaktadır (1).

Tübüler adenokarsinom; önemli derecede dilate, yarık benzeri ve farklı çaplarda dallanan tübüller içerir. Asiner yapılar bulunabilir. Tümör hücreleri intraluminal müsini içeren kolumnar, küboidal ve yassı şekildedir. Berrak hücreli varyantı tanımlanmıştır. Sitolojik atipi derecesi düşükten yükseğe kadar değişir. Az

diferansiye bir varyantı vardır ve solid karsinom olarak adlandırılabilir (1). Lenfoid stromalı tümörler bazen lenfoid stromalı karsinom, medüller karsinom veya lenfoepitelyoma-benzeri karsinom olarak adlandırılır. Desmoplazi derecesi değişkendir ve bazen belirsiz olabilir.

Papiller adenokarsinom; fibrovasküler kora sahip silindirik veya küboidal hücrelerle çevrili parmak benzeri uzantılar ile karakterize iyi diferansiye ekzofitik karsinomlardır. Hücreler polaritelerini korumaya eğilimlidir. Bazı tümörler aynı zamanda tübüler diferansiyasyon (papillotübüler) gösterirler. Nadiren mikropapiller patern izlenebilir. Sellüler atipi ve mitotik indeks değişkendir. Şiddetli nükleer atipi bulunabilir. Tümör genellikle invazyon sınırı keskin sınırlı olup, akut veya kronik yangısal hücrelerle infiltre olabilir (1).

Müsinöz adenokarsinom; malign bez yapılarına eşlik eden geniş müsin gölcükleri izlenir. Müsinöz karsinom demek için klasik olarak tümörün %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunmalıdır. İnterglandular stromada müsin bulunabilir. Histolojik olarak dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir (1).

Az koheziv karsinom (Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer varyantları içeren); küçük agregatlar halinde dizilen veya tek tek neoplastik hücrelerden oluşurlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar; tamamen veya çoğunlukla şeffaf sitoplazmasında küresel bir müsin damlacığı içeren, eksantrik yerleşimli nükleuslu hücrelerden oluşan tümörler şeklinde tanımlanır. Malign taşlı yüzük hücreleri mukozada kordon benzeri bezler veya ince mikrotrabeküler patern meydana getirebilir ya da mide duvarının daha derin seviyelerinde belirgin desmoplazi oluşturabilir. Bazı durumlarda, mide duvarının daha derin seviyelerinde az koheziv karsinomun diğer varyantları ile karışık olarak mukozada sınırlı taşlı yüzük hücreleri izlenebilir. Az koheziv karsinomlarının diğer sellüler varyantları histiyositlere veya lenfositlere benzeyen neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin yoğun eozinofilik sitoplazması vardır ve bazıları düzensiz bizaar nükleuslu, az koheziv hücreler içerebilir. Birkaç taşlı yüzük hücrelerini içeren farklı hücre tiplerinin karışımı şeklinde de izlenebilir (1).

Mikst karsinoma; Bu karsinomlar farklı morfolojilerin karışımı şeklinde tanımlanan glandüler (tübüler/glandüler) ve az koheziv/taşlı yüzük hücreli histolojik komponentleri içerebilmektedir. Herhangi bir farklı histolojik komponent varsa tanıda bildirilmelidir. Komponentlerin oranlarının prognostik önemleri henüz bilinmemektedir. Ancak az koheziv/taşlı yüzük hücreli histolojik komponentin kötü prognozla ilişkili olduğu önerilmektedir. Mikst karsinomlar klonaldır ve az koheziv/taşlı yüzük hücreli komponentinde saptanan E-kadherin geninde (CDH1) somatik mutasyon bağlı olarak fenotipik çeşitlilik izlenir (1).

Nadir histolojik varyantlar

Nadir histolojik varyantlar mide kanserlerinin %5'ini oluşturur. Bunlar, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stromalı karsinom, koryokarsinom, karsinosarkom, paryetal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, mikst adeno-nöroendokrin karsinomlar, endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom, pür mide yolk-sac tümörü ve onkositik adenokarsinomu içermektedir (1).

Hepatoid adenokarsinoma

Hepatoid adenokarsinoma, büyük poligonal eozinofilik sitoplazmalı hepatosit benzeri neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. α -Fetoprotein (AFP) in situ olarak ya da serumda saptanabilir. Safra ve periyodik asit Schiff (PAS) pozitif olabilir ve diastazla kaybolmayan intrasitoplazmik eozinofilik globüller izlenebilir. AFP üreten diğer nadir karsinomlar şeffaf sitoplazmalı papiller veya tübüler tip adenokarsinomlar ile yolk-sac tümör benzeri karsinomlardır (1).

Lenfoid stromalı mide karsinomu

Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom veya medüller karsinom olarak da isimlendirilir. Az diferansiye tübüler yapılar ile stromada belirgin lenfoid infiltrasyon tipik özelliğidir. Sıklıkla proksimal mideyi veya mide güdüğünü etkilemekte olup,

erkeklerde siktir ve %80 Epstein-Barr virüsü infeksiyonlarıyla ilişkilendirilir. EBV'nin karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır, ancak tümöre komşu displazi alanlarında EBV bulunması karsinogenezdeki rolünün erken dönemde olduğunu düşündürmektedir. Prognozları tipik mide kanseri bulunan hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir (1).

Gastrik Koryokarsinoma

Adenokarsinomla karışık halde sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastik elemanları içerirler. Yolk-sac ve hepatoid komponentler de görülebilir. Human chorionic gonadotropinleri (hCG) serumda ve in situ olarak saptanabilir. Bu tümörlerde sıklıkla hematojen yayılım ve nodal metastaz yaparlar (1).

Histolojik Derece

Mide adenokarsinomlarında derecelendirme WHO sınıflamasına göre tübüler ve papiller adenokarsinomlar için yapılmaktadır. Tümörün diferansiyasyon derecesi gland yapılarını taklit edebilme derecesi ile orantılıdır. İyi diferansiye tümörler bazen intestinal metaplaziyi taklit eden düzgün biçimli gland yapıları içerir. Orta derecede diferansiye tümörlerde iyi ve az diferansiye arasında yer almakta olup, irregüler glandlar ve kribriiform yapılar bulunur. Az diferansiye tümörler tanınması zor, oldukça düzensiz glandüler yapılar şeklindedir. İyi ve orta derece diferansiye tümörlere düşük dereceli olarak; az diferansiye tümörlerde yüksek dereceli olarak sınıflanmaktadır (1).

Yayılmı

Mide kanserleri komşu organlara direkt invazyon, metastaz veya peritoneal yayılım yapma eğilimindedir. Vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı sık görülür (1). Rezeksiyon materyallerinin %70 inden fazlasında mide büyük ve küçük kurvatür lenf nodlarında metastaz izlenir. Daha sonra ise porta hepatitis ve paraaortik lenf nodları tutulumu görülür. Mide tümörleri duktus torasikus aracılığıyla sol subklavikular lenf noduna metastaz yapabilir (Virchow nodu). İntestinal tip mide kanserleri genellikle hematojen yolla karaciğere metastaz yaparken diffüz tip

kanserler ise peritoneal yayılımı tercih eder. Antropilorik bölge yerleşimli diffüz tip kanserlerde serozal yüzeylere yayılım, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı siktir. Bu tümörlerde ayrıca submukozal veya subserozal yolla duodenum invazyonu siktir. Duodenum invazyonu makroskopik incelemede tahmin edilenden daha ileri düzeyde olabilir. Bu yüzden cerrahi sınırların intraoperatif konsültasyonu yapılmalıdır. Eğer seroza tutulumu varsa peritoneal büyüme implantlar izlenebilir. Transperitoneal ve hematojen yayılım sonucu bilaterel masif ovaryan tutulum izlenir. Bu duruma Krukenberg tümörü adı verilir (1). Mide kanserinde nodal diseksiyon; nodal metastatik hastalığın varlığı ve tedavisi için uygun evreleme için yapılmalıdır. Patolojik evrelemenin yeterliliği çalışılan bölgesel lenf nodu sayısı ve bunların anatomik lokalizasyonu ile ilişkilidir.

Mide Kanserinde Prognostik Faktörler

Evre; tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz gibi faktörleri bir arada değerlendirilmesiyle belirlendiğinden, hastalığın prognozunu tahmin etmede en etkili ve en yaygın kullanılan parametrelerden biridir. Evrelemede, Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sistemi kullanılır (1, 4, 15). (1) (4) (26)

Mide kanserinde tümör derinliği prognozu etkileyen diğer önemli faktördür. Erken mide kanserlerinde vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı düşük insidanda izlenir. 10 yıllık sağkalım %90'dır (1). Çok değişkenli analizlerde submukozal invazyon, tümör çapının 3-3,5 cm'den büyük olması, vasküler invazyon varlığı, lenfatik yayılım, deprese veya ülser lezyonlar ve andiferansiye histolojinin nodal metastaz için bağımsız faktörler olarak tanımlanmaktadır. Bu kriterleri karşılayan hastalarda endoskopik rezeksiyon yetersiz bir yöntem olarak kalmaktadır ve cerrahi prosedürler uygulanmalıdır (7).

İleri mide kanserleri için serozaya uzanım durumları ve nodal durumu (TNM) en güçlü prognostik belirteçtir. Muskularis propria tutulumu olan tümörler için 5 yıllık sağkalım %60-80'dir. Eğer subseroza tutulumu varsa bu oran %50'dir. Ne yazık ki birçok ileri mide kanseri hastasının tanı anında lenf nodu metastazı vardır ve cerrahi sadece palyatif amaçlı yapılmaktadır. Vasküler invazyon ve lenfatik invazyon yine kötü prognostik faktörlerdir. Yapılan bölgesel lenf nodu diseksiyonunun genişliği ve lenf nodu değerlendirilmesi ileri mide kanserleri için önemlidir. Olabilecek en yüksek sayıda lenf nodu incelemesi yapılmalıdır.

İmmünohistokimyasal olarak mikrometastaz varlığının gösterilmesinin de prognostik önemi vardır (26). WHO 2010 TNM Sınıflaması tablo 2-3'te gösterilmektedir.

Tablo 2. Mide kanseri WHO 2010 TNM Sınıflaması.

T	Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör yoktur.
Tis	Karsinoma in situ; Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör.
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır. T1a Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlıdır. T1b - Tümör submukozada sınırlıdır.
T2	Tümör muskularis propria sınırlıdır
T3	Tümör subserozayı invaze etmiştir.
T4	Tümör serozaya (visseral periton) veya komşu dokulara invazedir. T4a- Tümör serozaya (visseral periton) invazedir. T4b- Tümör komşu dokulara invazedir.
N	Bölgesel Lenf Nodları: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yoktur.
N1	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1-2 arasındadır.
N2	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7 ve daha fazladır.
M	Uzak Metastaz
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz vardır.

Tablo 3. Mide kanseri WHO 2010 Evreleme.

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Histolojik tipin tümör prognozu tahminindeki değeri tartışmalıdır. Lauren'e göre diffüz karsinomun intestinal karsinomdan daha kötü olup olmadığı tartışmalıdır (1). Tanısı geciken çocuk ve genç yetişkinlerde izlenen ve herediter diffüz mide kanseri sınıflamasına alınanlarda izlenen az koheziv karsinomların prognozu özellikle kötüdür (1,27). (26) Bazı araştırmacılar TNM'ye ek olarak sadece Goseki sınıflamasının müsinden zengin kanserler için (Goseki II-IV) ek prognostik bilgi sağladığını bulmuşlardır (26) (1,27). Carnerio sınıflamasının da prognostik değeri olduğuna inanılmaktadır. Bazı medüller karsinom hastalarının daha iyi prognozu olduğu bulunmuştur. Lynch sendromu taşıyıcılarında MSI-yüksek olanlar daha iyi

sağkalıma sahiptir. Stromal inflamatuvar yanıtın ve itici büyüyen tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu gösteren çalışmalarda vardır (1). Tümör çevresi yangısal infiltrasyon olması dejeneratif değişikliklerle ilişkili olup iyi prognoz göstergesidir (26). Tümör çapı büyük tümörlerde daha kötü prognoz saptanmakla beraber bunun sebebinin invazyon derinliği ile sıkı ilişkili olmasıdır (26). Ming sınıflamasına göre ekspanziv tümörler daha iyi prognozludur (26). Distal lokalizasyonlu karsinomların 5 yıllık yaşam süresi %80 olarak bildirilmiştir. Buna karşın son zamanlarda insidansında artma görülen proksimal lokalizasyonlu karsinomların yaşam süresi daha kısadır (26). İyi diferansiye tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren çok sayıda çalışmaya rağmen prognozla klasik histolojik grade arasında ilişki olmadığını iddia eden araştırmalar da mevcuttur (26). Rezeksiyon sınırında karsinom saptandığı zaman erken rekürrens beklenmektedir (26). Diffüz infiltrasyon gösteren tümörlerde yaşam süresini daha da düşüren bir parametredir (26).

Tedavi

Erken mide kanserleri, belli klinikopatolojik kriterlerin varlığı halinde, deneyimli kuruluşlarda endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile tedavi edilebilirler (2 cm'den düşük çaplı kabarıklık lezyonlar, 1 cm çapın altında deprese görünümde ve ülser olmayan lezyonlar ve lenf nodu metastazı olmayanlar) (7). Beş yıllık sağkalımları %90'ın üzerindedir (7). Daha ileri T değerlerine sahip tümörler gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonuna giderler. Gastrektomide operatif mortalite düşüktür, ancak morbiditesi yüksektir. Cerrahiye ek olarak radyoterapi ve kemoterapiye cevap alınabilmektedir. HER2 aşırı ekspresyonu saptananlarda da hedefe yönelik tedavi uygulanmaktadır (26).

Genetik Yatkınlık

Hereditör diffüz mide kanseri dışında LYNCH sendromu ve Familial adenomatöz polipozis (FAP) gibi kanser predispozan sendromlarında, TP53 germline mutasyonu içeren Li-Fraumeni sendromunda ve MSH-2 mutasyonu taşıyanlarda mide kanseri riski artmaktadır. STK11 geninde frameshift mutasyonu olan Peutz-Jeghers hastalarında agresif mide kanseri gelişebilmektedir. LKB1 genindeki germline mutasyon saptanan sporadik Peutz-Jeghers hastalarında erken başlangıçlı mide kanseri bildirilmiştir. Mide kanserinde genetik yatkınlık ve bunların

prekürsörleri bireye göre değişmektedir. Glutatyon S-transferaz enzimi ve N-asetil transferaz 1 kodlayan genlerde polimorfizm olmasının da mide kanserinde rolü olabileceğide söylenmektedir (1).

Moleküler Patoloji

Mide kanserleri onkogenler, tümör supresör genleri ve DNA mismatch repair genlerindeki genetik ve epigenetik değişikliklerle karakterizedir. Sonuç olarak adhezyonun, farklılaşmanın, sinyal aktarımının, telomeraz aktivitesinin, DNA tamirinin ve hücrel proliferasyonun deregülasyonu bildirilmiştir. Mide kanserinin histolojik tipleri için farklı genetik yollar tanımlanmıştır. Birçok genin aberan CpG adacık promotor metilasyonu mide kanserinde saptanmıştır. CDKN2A (p16) gen hipermetilasyonu mide kanserlerinde %12-30 oranında görülmektedir. Bazı çalışmalarda CDKN2A'nın azalmış ekspresyonunun tümörün invazyonu ve metastazın derinliği ile ilişkilidir. Retinoik asit beta reseptör geninin (RARβ) azalmış ekspresyonuyla hipermetilasyonu intestinal karsinomların %60- 65'inde izlenmiştir ama diffüz karsinomlarda izlenmemiştir. RUNX3'ün (TGF-β sinyalizasyonunda rol oynayan RUNX ailesinin bir üyesi) hipermetilasyonu mide kanserlerinin %45-65'inde gözlemlenmiştir. Bazen tümöre komşu non-neoplastik gastrik mukozadaki azalmış RUNX3 ekspresyonu izlenmektedir. Aberan asetilasyon, H3 ve H4 histon genlerinde, promotör ve kodlama bölgelerinde sıklıkla saptanmaktadır ve gastrik karsinomdaki CDKN1A'nın azalmış ekspresyonuyla ilişkilidir. Melanom antijen ailesi (MAGE) ve synuclein-γ (SNCG) gibi bazı genlerin demetilasyonu mide kanserinde tanımlanmıştır. MAGEA1 ve MAGEA3'ün promotörlerinin demetilasyonu ilerlemiş adenokarsinomlarda daha sık gözlemlenmiştir ve daha kötü prognozla ilişkilidir. SNCG metilasyonu lenf nodu metastazı olan kanserlerde daha siktir (1). Mikrosatellit instabilite (MSI), DNA replikasyonunda oluşan mismatch durumlarını düzeltmekten sorumlu mismatch repair (MMR) sistemindeki defektler sonucu oluşan durumlardır. MSI sıklıkla MLH1 geninde epigenetik susturmaya (promotor metilasyon) neden olur. MMR'de somatik mutasyonlar sporadik mide kanserlerinde nadirdir. MSI diffüz karsinomalarda %5-10 ve intestinal karsinomlarda %15-40 oranında görülür. Yüksek MSI içeren mide kanserleri sıklıkla distalde

yerleşimlidirler, intestinal fenotiptedir ve genişleyici büyüme paterni gösterirler. MSI yüksek tümörler, düşük tümörlere göre daha iyi prognozlidir (1).

Hereditör Diffüz Mide Kanseri (HDMK)

Otozomal dominant kalıtım gösteren, E-kadherin geninde mutasyon sonucu gelişen ailesel diffüz mide kanseri ilk kez 1998 yılında Guilford ve ark. tarafından tanımlanmıştır (45). Bu yeni sendrom hereditör diffüz gastrik kanser başlığı altında WHO 2010'da anlatılmaktadır. HDMK otozomal dominant kalıtılan E-kadherin/CDH1 geninde germline mutasyon ve taşlı yüzük hücreli (diffüz) mide kanseri ve lobuler meme kanseri ile karakterizedir. İlk defa Yeni Zelanda'da Maori ailesinde tanımlanmıştır. Tanı kriterleri; 1-iki veya daha fazla birinci ve ikinci derece akrabalarda diffüz mide kanseri saptanması ve bunlardan en az birinin 50 yaşından önce olması, 2-Üç veya daha fazla birinci veya ikinci derece akrabada yaştan bağımsız olarak diffüz mide kanseri saptanması.

Bu ailelerde kadınlarda lobuler meme kanseri riski artmıştır. Mide kanserinin çoğunluğu sporadik olmakla beraber %1-3 arasında kalıtsal yatkınlık saptanmıştır. HDMK prevalansı bilinmemektedir. Yaş dağılımı değişkendir, Maori ailesinde en küçük 14 yaş, en yüksek 85 yaşında saptanmıştır. Endoskopik olarak farkedilmeleri zordur. HDMK'de lokalizasyondan bağımsız olarak, multiple intramukozal taşlı yüzük hücreli karsinom saptanır. 20 yaş altında bireylere endoskopik tarama önerilmektedir. 20 yaş üstünde bireylerde mutasyon taşıyıcı ise profilaktik gastrektomi önerilmektedir (1).

MÜSİN YAPISI

Müsinler, ortasında santral polipeptid ve çevresinde tutunmuş çok sayıda karbonhidrat zinciri içeren yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir (8). Görevleri hücre yüzeyini jel şeklinde kaplayarak zararlı etkenlere karşı korumaktır (8, 42) (46). Müsin ilişkili genler 11. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (9). Müsinler epitelyal hücreler tarafından üretilirler. Epitelyal dokularda 13 tip müsin tanımlanmıştır. Bunlar sekretuar ve transmembranöz olarak ikiye ayrılırlar. MUC1 transmembran müsidir. MUC2, MUC5AC, MUC6 ise jel formunda müsidir (47).

Müsinler hücre membranlarının stabilizasyonu, protein yapılarının korunması, maddelerin intraselüler transportu, uzantılarındaki karbonhidrat bileşenleri sayesinde interselüler tanınma gibi mekanizmalardan sorumludurlar. Bu mekanizmalar sayesinde hücre maturasyonu ve diferansiyasyonu, doku oluşumu, organ morfogenezi, kontakt inhibisyon, hücre proliferasyonunda müsinler rol oynarlar (47).

MUC1 (episialin) membran-ilişkili müstindir ve meme, pankreas, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve üriner sistemde eksprese olmaktadır (48) (49) (50). (45-47). Normal mide mukozasında foveolar hücrelerde ve korpusta şef ve paryetal hücrelerde eksprese olmaktadır. Mide adenokarsinomları dışında meme, pankreas, kolonik ve pankreatik adenokarsinomlarda eksprese olmaktadır (8). İntestinal tip karsinomlarda özellikle iyi ve orta diferansiye adenokarsinomlarda MUC1 yüksek oranda eksprese olmaktadır (8) (48) (49). (10,45-46). Gastrik müsin olduğu için yüksek ekspresyonunun gastrik diferansiyasyonu gösterdiği düşünülmektedir. Tümör evresi, tümör derinliği, nodal evre ve TNM evresi arttıkça MUC1 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (8) (49) (51) (10,45,48). MUC1 ekspresyonu tübüler ve papiller karsinomlarda taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomlara göre daha yüksek bulunmuştur (49).

MUC2 intestinal mukozada ve respiratuar sistemde sekrete edilen ana müstindir. Normal mide mukozasında yoktur ya da çok az eksprese olur. Ancak intestinal metaplazi ve malignitelere ekspresyonu izlenir (8). MUC2 ekspresyonu meme, kolon, prostat gibi farklı organlarda izlenen müsinöz karsinomlarda sıktır (8) (52) (8, 38). Yapılan çalışmalarda MUC2 daha çok müsinöz adenokarsinom, Goseki Grup II ile ilişkilendirilmektedir (53). Bunun yanında intestinal tip karsinomlarda diffüz tipe göre daha sık MUC2 ekspresyonu olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (51) (49) (46,48). MUC2 ile güçlü ekspresyon saptanan olguların daha kötü sağkalıma sahip olduğunu gösterilmektedir (9).

MUC5AC mide mukozasında salınan ana müsin bileşenlerindendir. Süperfisyel ve foveolar epitelde müköz hücrelerde yüksek oranda eksprese olur (9). MUC5AC iyi diferansiye tümörlerde yüksek oranda ekspresyonu saptanmaktadır ve diferansiyasyon arttıkça ekspresyonu azaldığı bildirilmiştir. İyi prognostik belirteç

olarak önerilmektedir (8). Ancak kötü prognozla ilişkili bildiren çalışmalar da vardır (54).

MUC6 yine normal mide mukozası ana mûsin bileşenlerindedir. Kardia ve antrumda müköz hücrelerde ve boyun hücrelerde salınır (8) (8). Mide dışında duodenum, safra kesesi, bronş, endoserviks ve pankreasta MUC6 ekspresyonu saptanmıştır (55). MUC6 ile çoğu çalışmada mide kanseri sınıflamaları ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (8) (56) (10,53). Ancak intestinal tip karsinomlarda diffüz tipe göre daha sık eksprese olduğunu bildiren çalışmalar vardır (55).

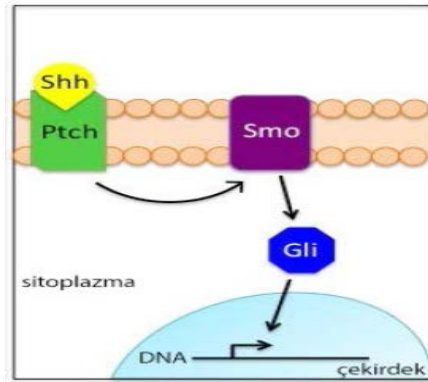
MÜSİN EKSPRESYONUNA GÖRE FENOTİP

Mûsinlerin normal mide mukozasında ve intestinal mukozada eksprese olmalarına göre MUC5AC, MUC6 gastrik fenotip, MUC2 ve CD10 ekspresyonuna göre intestinal fenotip olarak ayrılmaktadır. Eğer tümörde hem intestinal hem gastrik markerlar eksprese olursa gastrointestinal fenotip ve mûsinler ile ekspresyon izlenmezse null fenotip olarak ayrılmaktadır (57) (58). (71-72) Erken mide kanseri gastrik mûsin fenotipinde olma eğilimindeyken ileri mide kanserleri intestinal fenotip ekspresyonu yapma eğilimindedir (58). Lee ve ark. intestinal fenotipte mûsin içeren vakaların anlamlı derecede daha iyi prognozla ilişkili olduğunu yayınlamışlardır (59). Buna karşın Wakatsuki ve ark. intestinal fenotipin daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ve daha yüksek oranda karaciğer metastazı yaptığını yayınlamışlardır (60). Özellikle birçok farklı antikoron ve bunun yanında farklı cutoff değerlerinin mûsin ekspresyonunu değerlendirmede kullanılmasının, oluşan tutarsız sonuçlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (58).

SONİC HEDGEHOG

SHH ilk olarak *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) homologunda tanımlanmıştır. Diğer memeliler ve omurgalılarda da bulunmaktadır (61) (62) (75-76). SHH proteini 45kDa ve SHH geni tarafından kodlanır. SHH reseptörü 12-transmembran reseptör Patched-1'e (PTCH1) tutunduğu zaman 7-transmembran reseptör Smoothened (SMO) üzerindeki PTCH1'in inhibe edici etkisi ortadan kalkar ve SMO aktive olur. SMO, Gli-1 Ve Gli-2 transkripsiyon faktörlerini aktive eder.

Bu transkripsiyon faktörleri de hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyerek hücre büyümesini, sağkalımı, hücre diferansiyasyonunu kontrol eder (Şekil 7) (63) (64) (65). (77-79). SHH parmakların oluşması, beyin organizasyonu gibi organogenezin yerleşiminin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Yetişkin hücrelerinde hücre bölünmesini kontrol eder ve bazı kanserlerin gelişimini etkilemektedir (66). SHH yolağı mide kanserleri dışında bazal hücreli karsinom, medulloblastom, pankreas kanseri, kolon kanseri gibi diğer kanserlerde çalışılmıştır (67) (68) (69) (16) (70). (81-85). SHH midede yüzey epiteli, parietal hücreler, müköz boyun hücreleri, zimojenik hücrelerde üretilirler. Normal mide mukozasında SHH ekspresyonu izlenmez. Ancak yapılan çalışmalarda normal mukozaya göre intestinal metaplazi, gastrit gibi durumlarda ve neoplastik durumlarda ekspresyonu giderek artmaktadır (11) (71). (86-87) Yapılan bir çalışmada ülser içeren mukozada normal mukozaya göre daha yüksek ekspresyon saptanmıştır (72). Mide kanserinde hücre proliferasyonu ve büyümesinde önemli role sahiptir. Hedgehog yolağı mide kanserlerinin 1/3'ünde aktive olmaktadır (73).



Şekil 7: SHH yolağı (74).

HER2(CERB-B2)

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2(CerbB2)) geni HER ailesinin üyesi olup protoonkogendir. HER ailesi epidermal büyüme faktörü reseptörünü kodlayan genlerden meydana gelmektedir (19) (20). (20-21). HER2 geni 17. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. HER2, 185 kilo Dalton ağırlığında tirozin kinaz aktivitesi ve büyüme faktörü reseptörü fonksiyonu gösteren

transmembran glikoproteinini kodlar (19) (20). (20-21). HER-2 hücredeki etkisini MAPK yolu gibi sinyalleşme yollarını aktifleyerek sağlar. Aktifleşen HER-2 hücre büyümesi, hücre diferansiasyonu veya hücre migrasyonu gibi süreçlerde rol oynar (75). HER2 ekspresyonu mide adenokarsinomlarından başka en çok meme kanserlerinde çalışılmakla beraber mide, kolon, akciğer, mesane, baş-boyun ve over kanserlerinde ekspresyonu araştırılmıştır (20) (21) (76) (77) (88-92) Çoğu çalışmada HER2 aşırı ekspresyonu; serozal invazyon, lenf nodu metastazı, evre ve uzak metastaz ile ilişkili saptanmaktadır (19). HER2 immünohistokimyasal değerlendirilmesi mide adenokarsinomlarında heterojenite göstermesi ve inkomplet membranöz boyanma nedeniyle meme kanserlerinden farklıdır. Bu yüzden değerlendirmede farklı protokoller geliştirilmiştir (93-94). (78) (79).

DOKU MİKROARRAY YÖNTEMİ

Doku mikroarray yöntemi (DMA) mevcut parafin bloklardan çapları 0,6 mm ila 3 mm arasında değişen iğnelerle dokuların alınıp tek bir parafin bloğa dizin yapısında gömülme işlemidir. Bu işlem sayesinde tek bir parafin bloğa çok sayıda doku örneği yerleştirilebilmektedir. Böylece DMA yöntemi yüzlerce doku örneğinin moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler ile analizine imkan sağlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

ETİK KURUL ONAYI

‘Mide Adenokarsinomlarında Sonic Hedgehog, Müsin ve HER-2(CerbB2) Ekspresyonlarının Prognostik Önemi’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 29.04.2014 tarih ve 07 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME

Çalışmaya 2008-2014 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda mide adenokarsinomu tanısı alan ve Dahiliye Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi gören 86 hasta dahil edildi. Olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, uzak metastaz ve sağkalım bilgilerine Dahiliye Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki hasta dosyalarından ulaşıldı. Olgulara ait tümör çapı, tek veya multipl kitle varlığı, makroskopik tümör tipi, tümör lokalizasyonu, tümör derinliği, lenfovasküler embolüs varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, çevre mukoza özellikleri gibi histopatolojik bilgileri patoloji preparatları ve patoloji raporlarının tekrar değerlendirilmesi sonucunda elde edildi. Sağkalım değerlendirmesi için olgular tanı anından itibaren, çalışmanın bitiş tarihine kadar (31.11.2015) veya ölüm tarihine kadar izlendi. Seçilen olgulara ait preparatlar Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarılıp, çok başlı mikroskopta aynı anda 2 gözlemci tarafından yeniden değerlendirildi. Patolojik tanımlar WHO (2010), Lauren, Goseki sınıflamalarına göre tekrar sınıflandırıldı. WHO 2010 sınıflamasına göre olgular tübüler adenokarsinom, papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, az koheziv karsinom ve mikst karsinom olarak gruplandırıldı. Tübüler ve papiller karsinom olarak gruplanan olgular düşük-orta-yüksek grade olarak derecelendirildi (1). Lauren sınıflamasına göre olgular intestinal tip, diffüz tip, sınıflandırılmayan tip olarak 3 gruba ayrıldı (5). Goseki sınıflamasına göre incelenen tümöral kesitlerde tübül formasyonu ve intrasitoplazmik müsin varlığına göre tekrar incelendi. Müsin varlığı Periyodik asit Schiff-alcien blue (PAS-

AB) boyalı preparatlarda değerlendirildi. Arşivde PAS-AB boyalı preparatı olmayan olgularda, seçilen tümörlü bloktan tekrar PAS-AB boyandı. Goseki sınıflamasına göre grup I: iyi diferansiye tübül ve intrasitoplazmik müsinden fakir, grup II iyi diferansiye tübül ve intrasitoplazmik müsinden zengin, grup III kötü diferansiye tübül ve intrasitoplazmik müsinden fakir, grup IV kötü diferansiye tübül ve intrasitoplazmik müsinden zengin şeklinde gruplandırıldı (6). Çevre mukoza özellikleri ve Helikobakter pilori varlığı hastaya ait önceki biyopsi rapor bilgilerinden elde edildi. Eski raporunda belirtilmeyen özellikler için radikal rezeksiyon materyallerinden yapılan kesitler incelendi. İnflamasyon, basil varlığı, intestinal metaplazi ve atrofi Sidney kalsifikasyonuna göre derecelendirildi. Kronik gastrit, intestinal metaplazi, atrofi, displazi varlığına göre olgular; 1-normal mukoza, 2-kronik gastrit, 3-intestinal metaplazi ve kronik gastrit, 4-atrofi ve kronik gastrit, 5-atrofi, intestinal metaplazi ve kronik gastrit, 6- displazi, atrofi, intestinal metaplazi ve kronik gastrit birlikte olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

MİKROARRAY HAZIRLAMA

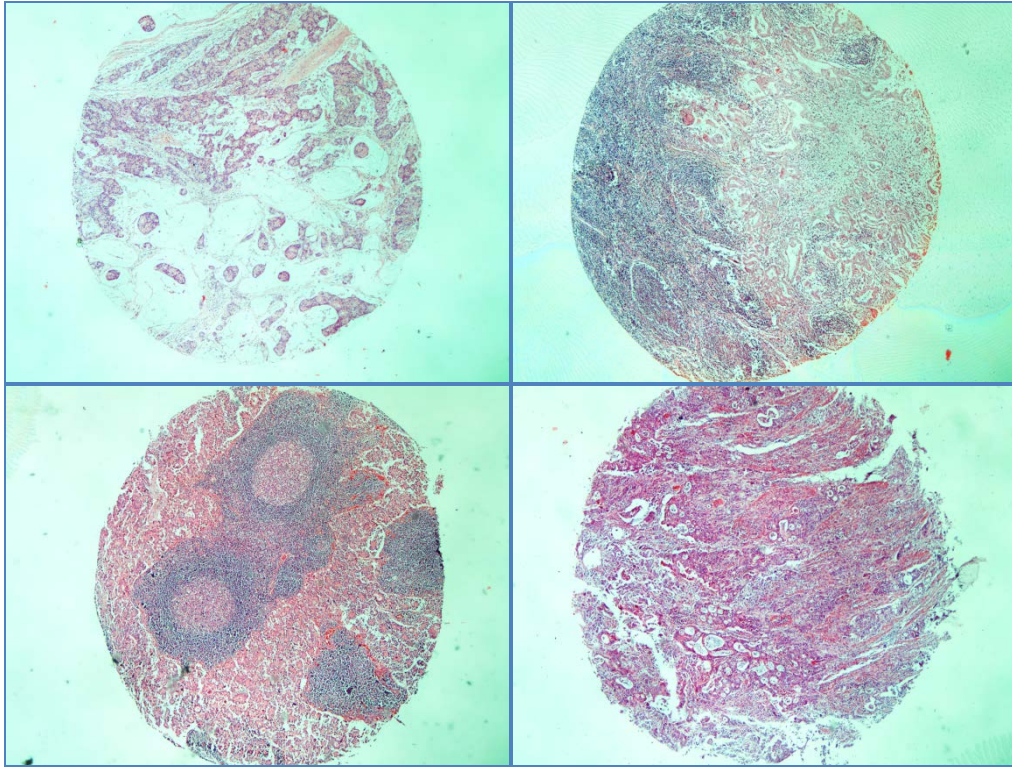
Aynı olguda birden fazla antikor araştırırken çalışmayı daha standart ve daha kolay yapabilmek için; bir kesitte birden fazla olgunun değerlendirilmesine imkan sağlayan ve yaygın olarak kullanılan doku mikrodizisi oluşturma (doku mikroarray, DMA) tekniği kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen 86 olgunun tümöral preparatları seçildi. Seçilen preparatlardan cam kalemi ile tümörü en iyi temsil eden alanlar işaretlendi. İşaretli alanı içeren bloklar (donör) arşivden çıkarıldı. 3DHistech manuel doku mikroarray hazırlama setindeki blok-tutucu ile 2mm çapında 24 gözenek içeren alıcı parafin blok hazırlandı (Şekil 8). Hazırlanan alıcı bloğa işaretli alanları içerecek şekilde 2 mm çapında punch aparatıyla örnekler tümörlü bloktan alındı. Alınan örnekler alıcı bloklara gömüldü. Alıcı bloklar hazırlandıktan sonra 60°de 10 dk etüvde bekletildi. Daha sonra alıcı bloklardan immünohistokimyasal ve hematoksilin&eosin boyama için 3-4 mikron kalınlığında kesitler alındı (Şekil 9). İmmünohistokimyasal boyamada takip ve tespit artefaktı nedeniyle veya immünohistokimyasal boyama aşamasındaki teknik nedenlerden dolayı dökülen veya seri kesitlerde tümörü

kaybolan olgulara donör parafin bloklardan tekrar immünohistokimyasal inceleme yapıldı.



Şekil 8. Doku mikroarray seti.



Şekil 9. Mikroarray kesitlerin görüntüleri (40X).

İMMÜNOHİSTOKİMYA

İmmünohistokimyasal boyamalar için hazırlanan mikroarray bloklarından poly-L-lizini elektrostatik yüklü lamlara 4-5 μm kalınlığında kesitler alınarak deparafinizasyon için etüvde 60°C’de en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm boyama süreci Ventana,

BechMark LT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünohistokimya boyama protokolü tamamlandı. MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 ve SHH antikoru ile immünohistokimyasal boyamalar yapıldı. MUC1 için Spring firmasının rabbit poliklonal antikoru (SPM492 klonu), MUC2 için Spring firmasının mouse monoklonal antikoru (SPM512 klonu), MUC5AC için Dako firmasının kullanıma hazır mouse monoklonal antikoru (clone CLH2), MUC6 için Cell Marque firmasının mouse monoklonal antikoru (MRQ-20 klonu) ve SHH için Spring firmasının rabbit poliklonal antikoru kullanıldı. İmmünohistokimyasal markerların firma, klon, dilüsyon ve kontrol bilgileri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kullanılan immün belirleyicilerin klon ve markaları.

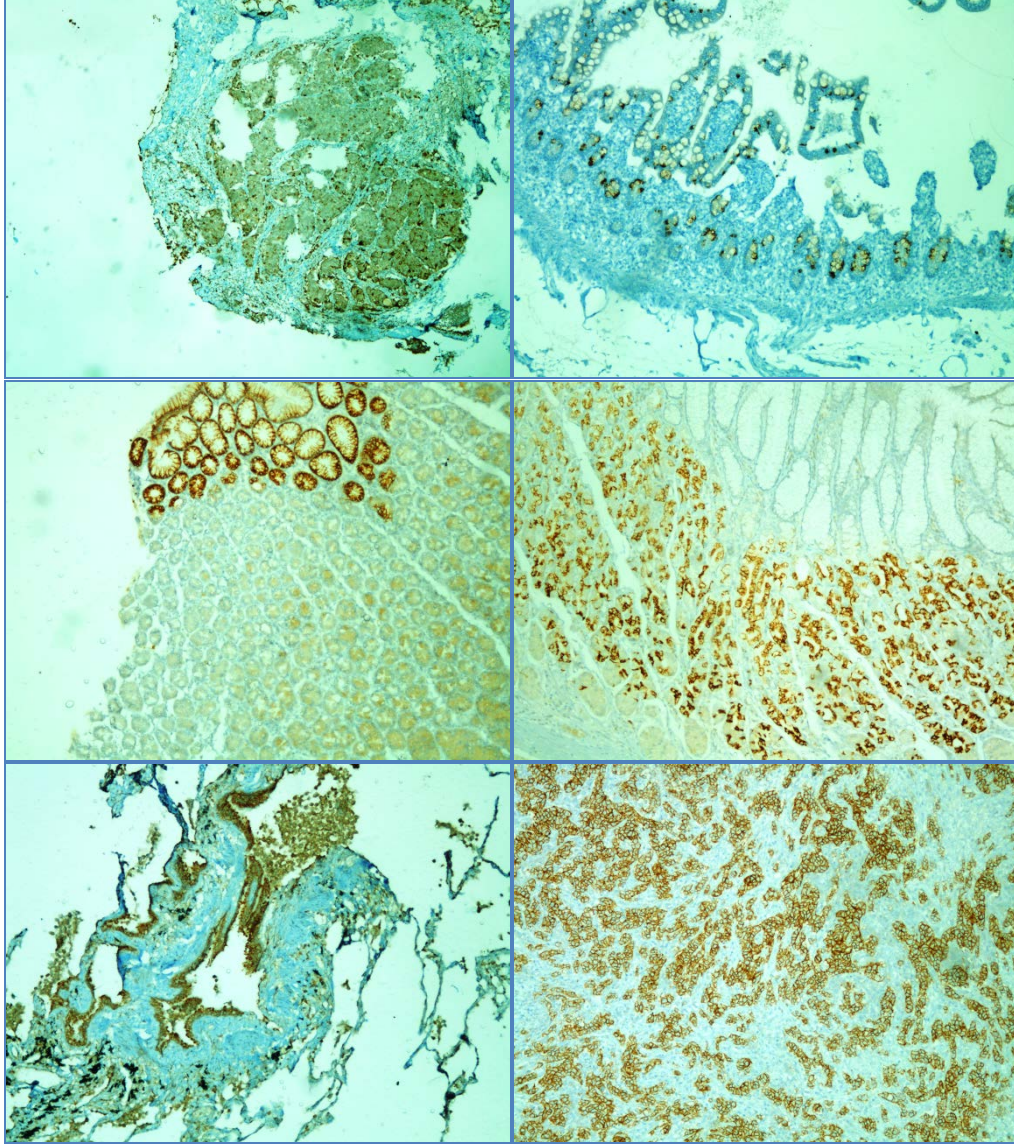
İmmünohistokimyasal marker	Klon	Marka	Dilüsyon	Pozitif Kontrol
MUC1	SPM492	Spring	1/100	İnvaziv duktal karsinom
MUC2	SPM512	Spring	1/100	Normal ince barsak mukozası
MUC5AC	CLH2	Dako	Hazır antikor 1200 test	Normal mide mukozası
MUC6	MRQ-20	Cell Marque	1/250	Normal mide mukozası
SHH	Poliklonal	Spring	1/100	Normal akciğer dokusu
HER2(Cerb-B2)	SP3	Cell Marque	1/100	Skor 3 invaziv duktal karsinom

Tablo 5. Müsin ve SHH antikorları immünohistokimyasal skorlama.

SKORLAMA	
NEGATİF	BOYANMA YOK
+	%0-5 boyanma
++	%5-25 boyanma
+++	%25 üzeri boyanma

Pozitif kontrol olarak MUC1 invaziv duktal karsinom dokusu, MUC2 için normal ince barsak mukozası, MUC5AC ve MUC6 için normal mide mukozası ve SHH için normal akciğer dokusu kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirilirken her olguda her bir antikor için kesitin tamamı ışık mikroskopunun (Olympus Bx51) x4, x10, x20, x40 büyütmesinde tarandı. Her bir antikor için uygun skorlama yapıldı. MUC1 ile sitoplazmik ve luminal boyanma, MUC2, MUC5AC, MUC6 SHH için sitoplazmik boyanma değerlendirildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmede müsin antikorları için sitoplazmik boyanma yoğunluğuna bakıldı (0-boyanma yok; +-%0-5 altı; ++-%5-25; +++-%25 üzeri) (Tablo 5) (80). MUC1 için luminal boyanan olgularda not edildi. SHH antikorunu değerlendirilmesinde benzer yöntem kullanıldı ve sitoplazmik boyanma yüzdesine bakıldı (0-boyanma yok; +-%0-5 altı; ++-%5-25; +++-%25 üzeri) (Tablo 5). İmmünohistokimyasal olarak HER2(CerbB2) değerlendirmesi 61 olguda rezeksiyon materyalinde, 7 olguda biyopsi materyalinde yapıldı. HER2(CerbB2) çalışılmamış 18 olgu tespit edildi. 18 olgunun rezeksiyon materyalinden seçilen tümörlü bloklarından tekrar immünohistokimyasal olarak rutinde kullanılan HER2(CerbB2) çalışılıp değerlendirildi. HER2(CerbB2) için (SP3) rabbit monoclonal primer antikorunu kullanıldı. Mide adenokarsinomalarının HER-2/neu için heterojen boyanma özelliğinin daha belirgin olmasından dolayı bu olgularda DMA yerine tümör doku

örnekleri içeren parafin blokların tamamı HER-2/neu araştırılması için kullanıldı. İmmünohistokimyasal marker pozitif kontrolleri şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10. İmmünohistokimyasal marker pozitif kontrolleri (40X): A) MUC1; B) MUC2; C) MUC5AC; D)MUC6; E) SHH; F) HER2.

HER2(CerbB2) skorlaması için meme kanserlerinde uygulanan Hercep-Test™ skorlama sisteminin mide kanserleri için modifiye edilmiş formu kullanıldı (78). Lateral/basolateral inkomplet membranöz boyanma, komplet membranöz boyanmayla eşit değerlendirildi. Rezeksiyon materyalleri Hercep-Test™ skorlama sistemine göre farklı skorlandı. Rezeksiyon materyallerinde skorlama sisteminde %10 eşik değeri kabul edildi. Boyanma olmaması veya %10 altında boyanma skor 0

kabul edildi. Tümör hücrelerinin %10' undan fazlasında fark edilebilir, zayıf inkomplet membranöz boyanma skor 1; tümör hücrelerinin %10' undan fazlasında, zayıf-orta şiddette, tam ya da basolateral membranöz boyanma skor 2; tümör hücrelerinin %10' undan fazlasında orta şiddette-kuvvetli, tam ya da basolateral membranöz boyanma skor 3 olarak değerlendirildi. Endoskopik biyopsi materyalleri de modifiye Hercep-TestTM skorlama sistemine göre skorlandı. Boyanma olmaması skor 0 kabul edildi. En az 5 hücrelik bir klonda belli belirsiz/zorlukla fark edilebilen parsiyel membranöz boyanma skor 1; en az 5 hücrelik bir klonda zayıf/orta şiddette komplet/basolateral/lateral membranöz boyanma skor 2; en az 5 hücrelik bir klonda kuvvetli komplet/basolateral/lateral membranöz reaktivite skor 3 olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİK

Tüm analizler, SPSS programı (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sağkalım incelemelerinde; Kaplan Meier sağkalım analizi ve bağımsız gruplar arasındaki sağkalımların farklılıklarını incelemek için log rank yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca sağkalım üzerinde etkili olan faktörleri belirlemek için de Cox regresyon yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 86 olgunun 66 tanesi (%76,7) erkek, 20 tanesi (%23,3) kadındır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/1'dir.

Ortalama hasta yaşı $62,43 \pm 13,3$ yıldır (ortanca 64). En küçük yaş 33, en yüksek yaş 88'dir.

Olguların 85 tanesinde (%98,8) mide tümörü tek kitle, sadece bir olguda iki kitle (%1,2) şeklinde saptanmıştır.

Tümör çapı ortalama $5,2 \pm 2$ cm'dir (ortanca 5 cm). En büyük tümör çapı 10 cm, en küçük tümör çapı 2 cm'dir.

Olguların lokalizasyonlarına göre dağılımına bakıldığında 45 olgu (%52,3) proksimal yerleşimli, 35 olgu (%40,7) distal yerleşimli ve 6 olguda (%7) linitis plastica olarak saptanmıştır.

Makroskopik tiplerine göre 8 olgu (%9,3) polipoid, 35 olgu (%40,7) fungating, 27 olgu (%31,4) ülser infiltratif, 16 olgu (%18,6) diffüz infiltratif olarak saptanmıştır.

Tümör derinliklerine göre 7 olgu T1 (%8,1), 3 olgu T2 (%3,5), 19 olgu T3 (%22,1) ve 57 olgu T4 (%66,3) olarak saptanmıştır.

WHO 2010 sınıflamasına göre olguların dağılımına bakıldığında 39 olgu (%45,3) tübüler adenokarsinom, 6 olgu (%7) papiller adenokarsinom, 6 olgu (%7) müsinöz karsinom, 32 olgu (%37,2) az koheziv karsinom ve 3 olgu (%3,5) mikst tip karsinom olarak saptanmıştır.

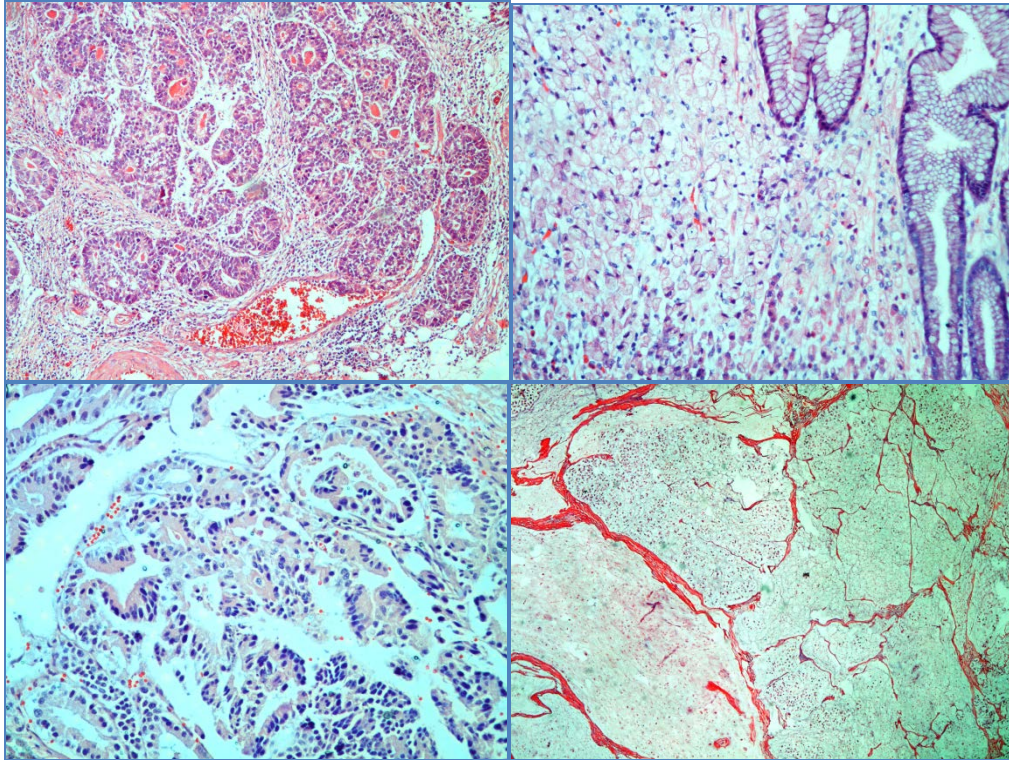
Papiller ve tübüler karsinomlar diferansiyasyonlarına göre derecelendirilmiş olup, 3 olgu düşük dereceli (%3,5), 19 olgu (%22,1) orta dereceli ve 23 olgu (%26,7) yüksek dereceli olarak saptanmıştır. Düşük dereceli saptanan 3 olgunun tamamı

tübüler karsinom olarak değerlendirilmiştir. Diğer tübüler karsinomlardan 14 olgu (%35,9) orta dereceli, 22 olgu (%56,4) yüksek dereceli olarak saptanmıştır. Papiller karsinom olarak değerlendirilen

6 olgudan 5 olgu (%83,3) orta dereceli ve 1 olgu (%16,7) yüksek dereceli olarak saptanmıştır.

Lauren sınıflamasına göre 43 olgu (%50) intestinal tip, 34 olgu (%39,5) diffüz tip ve 9 olgu da (%10,5) sınıflandırılmayan tip olarak değerlendirilmiştir.

Goseki sınıflamasına göre on bir olgu (%12,8) grup I, otuz beş olgu (%40,7) grup II, iki olgu (%2,3) grup III ve otuz sekiz olgu (%44,2) grup IV şeklinde dağılım göstermektedir. Örnek histopatolojik görüntüler şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Histopatolojik görüntüler: A) WHO:Tübüler adenokarsinom, Lauren: İntestinal tip, Goseki: Tip I (40X H&E); B) WHO:Az koheziv karsinom, Lauren: Diffüz tip, Goseki Tip IV (200X H&E); C) WHO: Papiller adenokarsinom, Lauren: İntestianal tip, Goseki: Tip II (40X H&E); D) WHO: Müsinöz adenokarsinom, Lauren: Diffüz tip, Goseki: Tip IV (40X H&E).

Müsin fenotiplerine göre olguların dağılımına bakıldığında 60 olgu gastrik fenotip (%69,8), 24 olgu (%27,9) gastrointestinal fenotip ve 2 olgu (%2,3) null fenotip olarak saptanmıştır. Pür intestinal fenotipte olgu görülmemiştir.

Lenfovasküler embolüs varlığı 69 olguda (%80,2) ve perinöral invazyon 62 olguda (%72,1) saptanmıştır.

Tümör çevresi mukoza değişiklikleri açısından değerlendirildiğinde; 6 olguda mukoza doğal görünümündedir. Diğer olgularda sıklık sırasına göre 80 olgu kronik gastrit, 53 olguda intestinal metaplazi, 38 olguda atrofi ve 9 olguda displazi olarak değerlendirilmiştir.

Helikobakter pilori varlığı; endoskopik biyopsisi olan 37 olguda değerlendirilebilmiştir. Bu olgular arasında; 25 olgu (%67,6) negatif, 4 olgu (%10,8) +, 3 olgu (%8,1) ++ ve 5 olguda (%13,5) +++ saptanmıştır.

Olgulardan disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı $18,42 \pm 9,3$ olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazı 66 olguda (%76,7) izlenmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı ortalama $7,88 \pm 7,9$ olarak saptanmıştır.

Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

WHO 2010 TNM evrelemesine göre yirmi olgu (%23,3) N0, dokuz olgu (%10,5) N1, on sekiz olgu (%20,9) N2, otuz dokuz olgu (%45,3) N3 olarak saptanmıştır. Evrelerine göre ise yedi olgu (8,1) evre 1, on beş olgu (%17,4) evre 2, elli beş olgu (%64) evre 3 ve dokuz olguda (%10,5) evre 4 olarak saptanmıştır.

Cerrahi sınırdaki devamlılık gösteren 9 olgu (%10,5) saptanmıştır. Hastaların yapılan taramaları sonucunda 9 olguda (%10,5) uzak metastaz izlenmiştir.

Çalışmaya alınan olgular ortalama $19,15 \pm 16,4$ ay izlem süresine sahiptir (ortanca 14 ay). En uzun izlem süresi 74 ay, en kısa izlem süresi 1 aydır. Çalışma süresi boyunca 86 olgunun 55'i (%64) kaybedilmiştir.

Tablo 6. Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı.

DAĞILIMLAR		SAYI	%
Cinsiyet	Erkek	66	76,7
	Kadın	20	23,3
Yaş	62 ve altı	37	43
	62 üstü	49	57
Tümör çapı	5 cm altı	52	60,5
	5cm üstü	34	39,5
Makroskopik tip	Polipoid	8	9,3
	Fungating	35	40,7
	Ülsere infiltratif	27	31,4
	Diffüz infiltratif	16	18,6
Lokalizasyon	Proksimal	45	52,3
	Distal	35	40,7
	Linitis plastika	6	7
Tümör derinliklerine	T1	7	8,1
	T2	3	3,5
	T3	19	22,1
	T4	57	66,3
Grade	Düşük	3	6,7
	Orta	19	42,2
	Yüksek	23	51,1
Lenfovasküler embolüs	+	69	80,2
	-	17	19,8
Perinöral invazyon	+	62	72,1
	-	24	27,9
Cerrahi sınır	+	9	10,5
	-	77	89,5
Uzak metastaz	+	9	10,5
	-	77	89,5
Lenf nodu metastaz	+	66	76,7
	-	20	23,3
Nodal evre	NO	20	23,3
	N1	9	10,5
	N2	18	20,9
	N3	39	45,3
TNM evresi	Evre 1	7	8,1
	Evre 2	15	17,4
	Evre 3	55	64
	Evre 4	9	10,5

Histolojik sınıflamaların birbirleriyle uyumu Tablo 7, 8, 9'da gösterilmiştir.

Tablo 7. WHO-Goseki sınıflamaları uyumu.

	ALT TİP	WHO					MİKST TİP	TOPLAM
		TÜBÜLER	PAPİLLER	MÜSİNÖZ	AZ KOHEZİV KARSİNOM			
GOSEKİ	GRUP I	9 %81,8 %23,1	2 %18,2 %33,3	0 %0 %0	0 %0 %0	0 %0 %0	11 %100 %12,8	
	GRUP II	29 % 82,9 %74,4	3 %8,6 %50	3 %8,6 %50	0 %0 %0	0 %0 %0	35 %100 %40,7	
	GRUP III	1 %50 %2,6	0 %0 %0	0 %0 %0	0 %0 %0	1 %50 %33,3	2 %100 %2,3	
	GRUP IV	0 %0 %0	1 %2,6 %16,7	3 %7,9 %50	32 %84,2 %100	2 %5,3 %66,7	38 %100 %44,2	
	TOPLAM	39 %100 %45,3	6 %100 %7	6 %100 %7	32 %100 %37,2	3 %100 %3,5	86 %100 %100	

Tablo 8. WHO-Lauren sınıflamaları uyumu.

	ALT TİP	LAUREN				TOPLAM
		İNTESTİNAL TİP	DİFFÜZ TİP	SINIFLANDIRILAMAYAN TİP		
WHO	TÜBÜLER	36 %92,3 %83,7	1 %2,6 %2,9	2 %5,1 %22,2	39 %100 %45,3	
	PAPİLLER	5 %83,3 %11,6	0 %0 %0	1 %16,7 %11,1	6 %100 %7	
	MÜSİNÖZ	1 %16,7 %2,3	1 %16,7 %2,9	4 %66,7 %44,4	6 %100 %7	
	AZ KOHEZİV KARSİNOM	1 %3,1 %2,3	31 %96,9 %91,2	0 %0 %0	32 %100 %37,2	
	MİKST TİP	0 %0 %0	1 %33,3 %2,9	2 %66,7 %22,2	3 %100 %3,5	
	TOPLAM	43 % 50 %100	34 %39,5 %100	9 %10,5 %100	86 %100 %100	

Tablo 9. Lauren-Goseki sınıflamaları uyumu.

SINIFLAMALAR	ALT TİP	LAUREN			TOPLAM
		İNTESTİNAL TİP	DİFFÜZ TİP	SINIFLANDIRILAMAYAN TİP	
GOSEKİ	GRUP I	11 %100 %25,6	0 %0 %0	0 %0 %0	11 %100
	GRUP II	31 %88,6 %72,1	2 %5,7 %5,9	2 %5,7 %22,2	35 %100 %40,7
	GRUP III	0 %0 %0	0 %0 %0	2 %100 %22,2	2 %100 %2,3
	GRUP IV	1 %2,6 %2,3	32 %84,2 %94,1	5 %13,2 %55,6	38 %100 %44,2
	TOPLAM	43 %50 %100	34 %39,5 %100	9 %10,5 %100	86 %100 %100

Histopatolojik sınıflamalar birbirleriyle karşılaştırıldığında Lauren'e göre intestinal tip karsinomlar (%72,1) Goseki grup II ile istatistiksel olarak uyumludur. Lauren'e göre diffüz tip karsinomlar ise (%94,1) Goseki grup IV ile istatistiksel olarak uyumludur (p=0,0001). WHO sınıflamasına göre tübüler adenokarsinomlar %74,4 oranında grup II, papiller karsinomlar %50 oranında grup II, müsinöz karsinomlar %50 oranında grup II ve %50 oranında grup IV ve az koheziv karsinomlar %100 grup IV ile istatistiksel olarak uyumlu saptanmıştır (p=0,0001). Lauren'e göre intestinal tip karsinomlar WHO sınıflamasına göre %95,4 oranında tübüler ve papiller karsinom ile uyumludur. Diffüz tip karsinomlar ise %96,9 oranında az koheziv karsinomlarla ile uyumludur (p=0,0001).

Cinsiyete göre lenfovasküler embolüs değerlendirildiğinde erkeklerde %86,4, kadınlarda %60 oranında lenfovasküler embolüs izlenmiştir (p=0,01). Diğer klinikopatolojik özellikler ile cinsiyet arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tümör çapı ve tümör derinliği arttıkça ortalama metastatik lenf nodu sayısı artmaktadır (p=0,002 ve p=0,007). 5 cm üzeri olguların %56,4'ü N3 saptanmıştır (p=0,01). Lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı arttıkça nodal evre

artmaktadır (p=0,0001). Metastatik lenf nodu sayısının arttıkça evre de artmaktadır (p=0,0001). Metastatik lenf nodu sayısı ile tümör çapı, tümör derinliği, histolojik derece, perinöral invazyon, lenfovasküler embolüs, nodal evre ve TNM evresi doğru orantılı saptanmıştır. Lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısının cinsiyet, makroskopik tip, tümör lokalizasyonu gibi diğer klinikopatolojik özellikler ve histopatolojik sınıflamalar ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Metastatik lenf nodu sayısı ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi tablo 10'da gösterilmiştir.

Tümör çapına göre değerlendirildiğinde Lauren'e göre sınıflandırılmayan tipte 9 olgudan 6 tanesi (%66,7) büyük çapa sahiptir (p=0,02).

Tablo 10. Metastatik lenf nodu sayısı ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.

Metastatik lenf nodu sayısı		Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (min - maks)	p
Evre	1	0,14±0,37	0 (0-1)	0,0001
	2	0,6±1,12	0 (0-3)	
	3	10,8±7,8	9,5 (0-32)	
	4	7,88±6,3	9 (0-17)	
Nodal evre	N1	1,4±0,5	1 (1-2)	0,004
	N2	4,4±1	5 (3-6)	
	N3	15±6,3	13 (7-32)	
Perinöral invazyon	-	2,92±4,4	0 (0-15)	0,0001
	+	9,81±8,1	8,5 (0-32)	
Lenfovasküler embolüs	-	1,4±3,5	2 (0-14)	0,0001
	+	9,4±7,9	8 (0-32)	
Tümör derecesi	Düşük	3,2±6,4	0,5 (0-24)	0,0001
	Yüksek	9±6	10 (0-23)	
Tümör derinliği	T1	0,5±1,1	0 (0-3)	0,002
	T2-4	8,5±7,9	6 (0-32)	
Tümör çapı	5 cm ve altı	6,1±7,2	3 (0-32)	0,007
	5 cm üstü	10,6±8,2	9 (0-30)	

Histopatolojik derecelerine göre olgular değerlendirildiğinde yüksek dereceli olgularda %82,6 oranında perinöral invazyon saptanmıştır (p=0,02). Yüksek dereceli olgular %60,5 oranında ileri mide kanseri olarak saptanmıştır (0,02). Yüksek dereceli olgularda N3 oranı %56,5 oranında izlenmiştir. Yüksek dereceli olguların tamamı (%100) evre 2, 3, 4 olarak saptanmıştır. Cerrahi sınır ile ilişkisine bakıldığında cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı gösteren 4 olguda derecelendirilme yapılmış olup, tamamı yüksek dereceli olarak saptanmıştır.

Lenf nodu metastazı varlığı ile klinikopatolojik bulgular değerlendirildiğinde (Tablo 11) lenf nodu metastazı olan olguların %66,7'si yüksek dereceli saptanmıştır (p=0,0001). Benzer olarak lenf nodu metastazı olan olgularda lenfovasküler embolüs ve perinöral invazyonda daha sık izlenmektedir (sırasıyla %93,9, %83,3) (p=0,0001). Lenf nodu metastazı saptanan olguların %87,7'si T4 olarak saptanmıştır (p=0,0001). Lenf nodu metastazı varlığına göre bakıldığında Lauren'e sınıflandırılmayan tipte %100 oranında lenf nodu metastazı saptanmıştır (p=0,05).

Tablo 11. Lenf nodu metastazı ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.

	Lenf nodu metastazı saptanmayan	Lenf nodu metastazı saptanan	Toplam	p
Düşük dereceli	3/3 (%100)	0/3 (%0)	3/3(%100)	0,0001
Orta dereceli	8/19 (%42,1)	11/19 (%57,9)	19/19 (%100)	
Yüksek dereceli	1/23 (%4,3)	22/23 (%95,7)	23/23 (%100)	
Lenfovasküler embolüs varlığı	7/20 (%35)	62/66 (%93,9)	69/86 (%80,2)	0,0001
Perinöral invazyon varlığı	7/20 (%35)	55/66 (%83,3)	62/86 (%72,1)	0,0001
T1	5/7 (%71,4)	2/7 (%28,6)	7/7 (%100)	0,0001
T2	1/3 (%33,3)	2/3 (%66,7)	3/3 (%100)	
T3	7/19 (%36,8)	12/19 (%63,2)	19/19 %100)	
T4	7/57 (%12,3)	50/57 (%87,7)	57/57 (%100)	
Lauren instestinal tip	13/43 (%30,2)	30/43 (%69,8)	43/43 (%100)	0,05
Lauren diffüz tip	7/34 (%20,6)	27/34 (%79,4)	34/34 (%100)	
Lauren sınıflandırılmayan tip	0/9 (%0)	9/9 (%100)	9/9 (%100)	

Erken mide kanserinde lenfovasküler embolüs oranı %28,5'tir. İleri mide kanserinde lenfovasküler embolüs oranı %84,8'dir (p=0,0001). Erken mide kanserinde perinöral invazyon oranı %14,3, ileri mide kanserinde perinöral invazyon oranı %77,2 olarak saptanmıştır (p=0,0001). Erken mide kanserinde ileri mide kanserine göre nodal ve TNM evresi daha küçük saptanmıştır ancak istatistiksel olarak sayı yetersizliğinden dolayı değerlendirme yapılamamıştır.

Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde; linitis plastica saptanan 6 olgunun tamamı (%100) makroskopik olarak diffüz infiltratif tipte (Borrmann tip 4) saptanmıştır ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir. Lokalizasyona göre sınıflamalar ve diğer klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yaş, Helikobakter pilori varlığı ve çevre mukoza özelliklerine göre değerlendirildiğinde; klinikopatolojik özelliklerle ve sınıflamalarla ilişki saptanmamıştır.

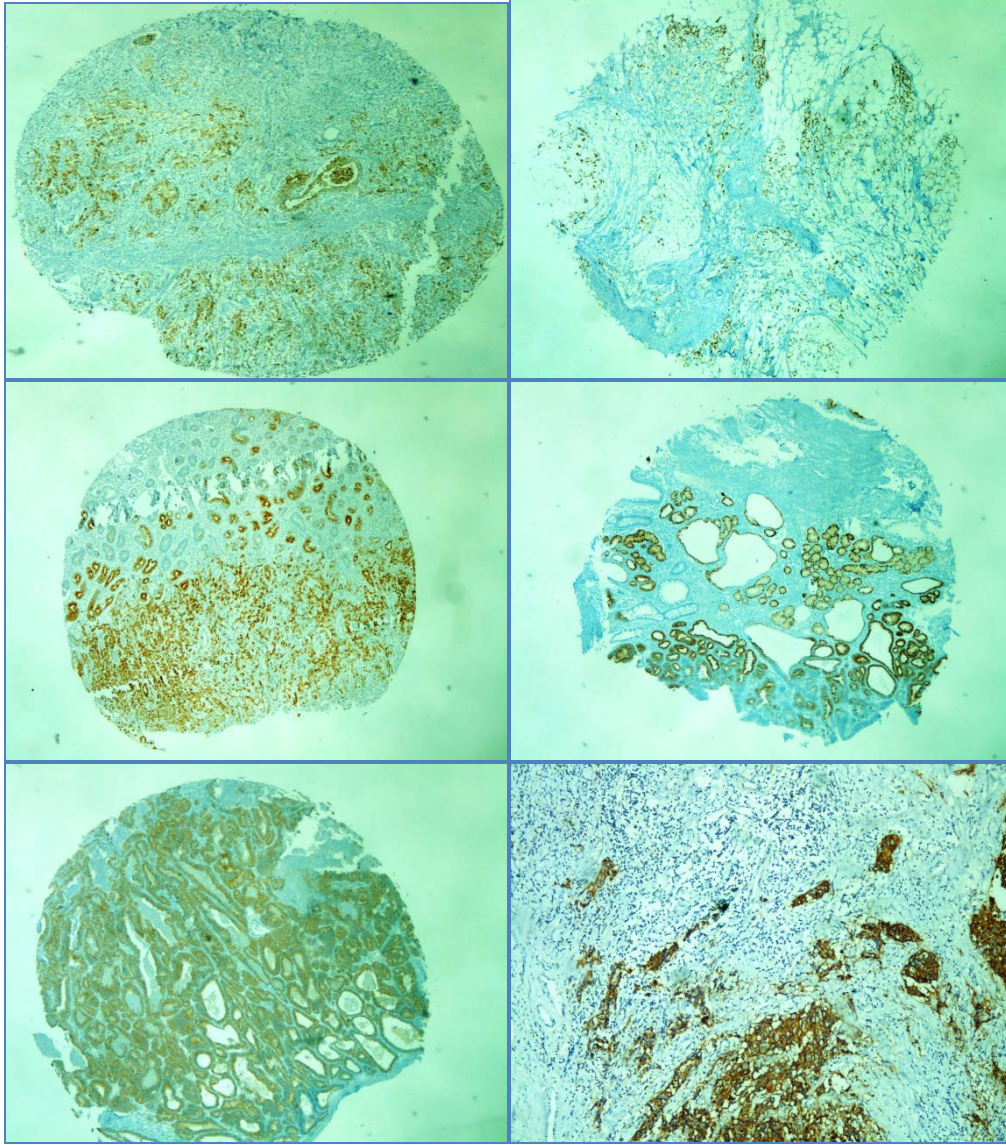
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 86 olgudan 1 tanesinde teknik nedenlerden dolayı immünohistokimyasal değerlendirme yapılamamıştır. Diğer 85 olguda yapılan immünohistokimyasal inceleme sonucunda (Tablo 12) MUC1 olguların 13'ünde (%15,5) negatif, 9'unda (%10,7) +, 23'ünde (%26,2) ++, 40'ında (%47,6) +++ saptanmıştır. Olgulardan 16'sında (%18,6) MUC1 ile luminal boyanma izlenmiştir.

MUC2 olguların 63'ünde (%74,1) negatif, 12'sinde (%14,1) +, 3'ünde (%3,5) ++, 7'sinde (%8,2) +++ saptanmıştır. MUC5AC olguların 33'ünde (%38,8) negatif, 11'inde (%12,9) +, 15'inde (%17,6) ++, 26'sında (%30,6) +++ saptanmıştır. MUC6 olguların 32'sinde (%37,6) negatif, 14'ünde (%16,5) +, 10'unda (%11,8) ++, 29'unda (%34,1) +++ saptanmıştır. SHH olguların 3'ünde (%3,5) negatif, 5'inde (%5,99) +, 21'inde (%24,7) ++, 56'sında (%65,1) +++ saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak HER2 olguların 58'inde (%67,4) negatif, 8'inde (%9,3) skor 1, 7'sinde (%8,1) skor 2, 13'ünde (%15,1) skor 3 saptanmıştır. Şekil 12'de immünohistokimyasal markerların görüntüleri yer almaktadır.

Tablo 12. İmmünohistokimyasal markerların dağılımı.

İmmünohistokimyasal dağılımlar	Negatif sayı (%)	+ sayı (%)	++ sayı (%)	+++ sayı (%)
MUC1	13 (15,5)	9 (10,7)	23 (26,2)	40 (47,6)
MUC2	63 (74,1)	12 (14,1)	3 (3,5)	7 (8,2)
MUC5AC	33 (38,8)	11 (12,9)	15 (17,6)	26 (30,6)
MUC6	32 (37,6)	14 (16,5)	10 (11,8)	29 (34,1)
SHH	3 (3,5)	5 (5,99)	21 (24,7)	56 (65,1)



Şekil 12. İmmünohistokimyasal markerların görüntüleri (40X): A) MUC1 +++, B) MUC2 +++, C) MUC5AC +++, D) MUC6 +++, E) SHH +++, F) HER2 skor 3.

İmmünohistokimyasal bulgular ile cinsiyet, yaş, tümör çapı, makroskopik tip, tümör lokalizasyonu, tümör derinliği, tümör derecesi, histopatolojik sınıflandırma, lenfovasküler embolüs, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, intrasitoplazmik müsin varlığı, tübül varlığı, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı, uzak metastaz varlığı istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Proksimal tümörlerde MUC1 daha düşük oranda pozitif saptanmıştır (%63,6- %82,9) (p=0,04).

Sidney sınıflamasına göre HP +++ saptanan 5 olgunun tamamında(%100) MUC1 +++ ekspresyon dikkati çekmiştir.

MUC1 ile luminal boyanma erkeklerde (%22,7), kadınlara göre daha yüksektir (p=0,04). 16 luminal boyanma gösteren olgudan 15'i (%93,8) erkektir (Tablo 13).

MUC1 luminal boyanma gösteren olgular tübül formasyonu ile ilişkisine bakıldığında luminal boyanma gösteren 16 olgudan 13 olguda (%81,3) tübül formasyonu izlenmiştir (Tablo 13) (p=0,0001).

MUC1 luminal boyanan olgularda HER2 skor 2-3 oranı %50 dolayında saptanmış olup luminal boyanma olmayanlarda HER2 skor 2-3 oranı %17,1 oranında saptanmıştır (p=0,0001) (Tablo 13).

Tablo 13. MUC1 luminal boyanma ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.

MUC1 LÜMİNAL	Var	Yok	Toplam	p
Erkek	15/66 (%22,7)	51/66 (%77,3)	66 (%100)	0,04
Kadın	1/19 (%5,4)	18/19(%94,6)	19 (%100)	
Tübül formasyonu	13/16 (%81,3)	32/69(%45,7)	45/86 (%52,3)	0,0001
HER2 skor 2-3	8/16 (%50)	12/69 (%17,1)	20/86 (%23,3)	0,0001

MUC2 WHO'ya göre müsinöz karsinomlarda (6 olgudan 3 tanesinde) ve Goseki'ye göre müsinden zengin gruplarda (7 olgunun tamamı grup II, grup IV) olduğu dikkati çekmiştir. Lauren'e göre de sınıflandırılmayan tip karsinomlarda 9 olgudan 4 tanesinde (%44,4) MUC2 aşırı ekspresyonu izlenmiştir.

İntraselüler müsün varlığı izlenen olgularda MUC5AC %56,2 oranında pozitif izlenirken, intraselüler müsün izlenmeyen olgularda %25 oranında pozitif saptanmıştır (%5 üzeri ekspresyon) (p=0,04).

MUC5AC pozitifliği genç yaşta daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır. (%43,2-%20,4) (p=0,02).

MUC5AC perinöral invazyon saptanan olgularda daha düşük oranda pozitiflik saptanmıştır (%55,7-%75) (p=0,01).

MUC5AC ekspresyonu ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14.MUC5AC ekspresyonu ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.

MUC5AC		Pozitif	Negatif	Toplam	p
İntraselüler müsin	+	41/73 (%56,2)	32/73 (%43,8)	73/73 (%100)	0,04
	-	3/12 (%25)	9/12 (%75)	12/12 (%100)	
Perinöral invazyon	+	34/61(%55,7)	27/61 (%44,3)	61/61 (%100)	0,01
	-	18/24(%75)	6/24 (%25)	24/24 (%100)	
Yaş	62 ve altı	27/37 (%63)	10/37 (%27)	37/37 (%100)	0,02
	62 üzeri	25/48 (%61,2)	23/48 (%38,8)	48/48 (%100)	

MUC6 lenf nodu metastazı olmayan olgularda %55 oranında +++ saptanmıştır (p=0,02).

İntraselüler müsin izlenmeyen olgularda (%100-%60,3) ve tübül formasyonu izlenen olgularda (%97,7-%82,9) daha yüksek oranda SHH ile aşırı ekspresyon saptanmıştır.

Lenfovasküler embolüs izlenen 68 olgunun tamamında (%100) SHH ++ ve +++ saptanırken; lenfovasküler embolüs izlenmeyen 17 olgunun 15 tanesinde (%88,3) ++ ve +++ saptanmıştır.

SHH ekspresyonu ile histopatolojik tipler karşılaştırıldığı zaman tübüler adenokarsinomlarda 39 olgunun 29'u (%74,4), papiller karsinomlarda 6 olgunun tamamı (%100), müsinöz karsinomlarda 6 olgunun 2'si (%33,3), az koheziv karsinomlarda 32 olgunun 17'si (%53,1) ve mikst tip karsinomlarda 3 olgunun 2'si

(%66,7) +++ saptanmıştır. SHH tübüler, papiller ve mikst tip karsinomlarda daha yüksek oranda pozitif olduğu dikkati çekmiştir.

Lauren intestinal tipte 43 olgunun 33'ü (%76,7) SHH ile aşırı ekspresyon göstermektedir.

SHH ekspresyonu Goseki grup I (11 olgunun tamamı) ve grup III (2 olgunun tamamı) olgularda %100 oranında +++ saptanırken; grup II olgularda %65,7 (35 olgunun 23'ü) ve grup IV olgularda (38 olgunun 20'si) %52,6 oranında saptanmıştır. SHH müsinden fakir karsinomlarda daha yüksek oranda eksprese olmaktadır.

HER2 ekspresyonu ile SHH ekspresyonları karşılaştırıldığı zaman HER2 skoru 2-3 saptanan 19 olgunun tamamı (%100) SHH ile pozitif (%5 üzeri) saptanmıştır (p=0,03).

HER2 skor 2-3 saptanan olguların %80'i (20 olgunun 16'sı) tübüler ve papiller karsinomdur. Literatür ile uyumludur ancak olgu sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Goseki sınıflaması ile HER2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Tübül formasyonu izlenen olgularda 45 olgunun 15'inde (%33,3) HER2 aşırı ekspresyonu saptanmıştır (p=0,01).

Lauren sınıflamasına göre ise intestinal tipte HER2 skor 2-3 oranı %34,9, diffüz tipte %11,8, sınıflandırılmayan tipte %11,1 oranında saptanmıştır (p=0,03).

Tümör lokalizasyonuna göre proksimallerde distallere göre daha yüksek skor 2-3 oranı saptanırken linitis plastica saptanan 6 olgunun tamamı HER2 skor 0 saptanmıştır. Proksimal lokalizasyonda (%33,3) daha yüksek HER2 skor 2-3 saptanmıştır (p=0,02).

Tümör derinliği ile HER2 ekspresyonu değerlendirildiğinde HER2 aşırı ekspresyonu saptanan 20 olgunun 17'si (%85) T4 olduğu dikkati çekmiştir ancak istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır.

HER2 ekspresyonu ile ilişkili özellikler tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. HER2 ekspresyonu ile ilişkili özellikler.

HER2		Skor 0-1	Skor 2-3	Toplam	p
SHH	++, +++	58/66 (%87,9)	19/19 (%100)	77/86 (%90,6)	0,03
Lauren	İntestinal tip	28/43 (%65,1)	15/43 (%34,9)	43/43 (%100)	0,03
	Diffüz tip	30/34 (%88,2)	4/34 (%11,8)	34/34 (%100)	
	Sınıflandırılmayan tip	8/9 (%88,9)	1/9 (%11,1)	9/9 (%100)	
Lokalizasyon	Proksimal	30/45 (%66,7)	15/45 (%33,3)	45/45 (%100)	0,01
	Distal + Linitis plastika	36/41(%87,8)	5/41 (%12,2)	35/35 (%100)	
Tübül formasyonu	Var	30/45 (%66,7)	15/45 (%33,3)	45/45 (%100)	0,01
	Yok	36/41 (%87,8)	5/41 (%12,2)	35/35 (%100)	

SAĞKALIM ANALİZİ

Sağkalım İmmünohistokimya İlişkisi

İmmünohistokimyasal incelemeler ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 ve SHH ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sağkalım immünohistokimya ilişkisi tablo 16’da gösterilmiştir.

Müsinlerin ve HER2 ekspresyonunun ortalama sağkalım, ortanca sağkalım süreleri ve p değerleri tablodadır.

Tablo 16. Sağkalım immünohistokimya ilişkisi.

İmmünohistokimyasal- Sağkalım İlişkisi	SKOR	ORTALAMA SAĞKALIM(Ay±SS)	ORTANCA SAĞKALIM(Ay±SS)	p
MUC1	Negatif	26,7±7,4	18±4,2	0,563
	+	16±3,6	16±3,6	
	++	34±6,02	28±7,4	
	+++	24,9±4,1	13±7,4	
MUC2	Negatif	29±3,7	17±2	0,916
	+	20,1±5,2	10±5,4	
	++	28,3±10	37	
	+++	23,3±5,1	24±8,5	
MUC5AC	Negatif	30,9±4,5	28±8,3	0,262
	+	20,8±4,3	18±2,8	
	++	19,4±6,4	8±2,7	
	+++	28±5,5	17±6,3	
MUC6	Negatif	29±5,1	17±2,9	0,667
	+	37,6±8,8	24±9,8	
	++	19,7±4,3	17±6,9	
	+++	20,7±3	13±2,9	
SHH	Negatif	39±14	31±13,8	0,762
	+	28,4±13,6	17±4,7	
	++	29,5±5,3	27±9,2	
	+++	26,4±4	15±3	
HER2	Negatif	29,9±3,9	17±2,5	0,839
	Skor1	20,8±5,7	8	
	Skor2	27,8±3,7	27±5,2	
	Skor3	15,9±3,6	15±2,8	

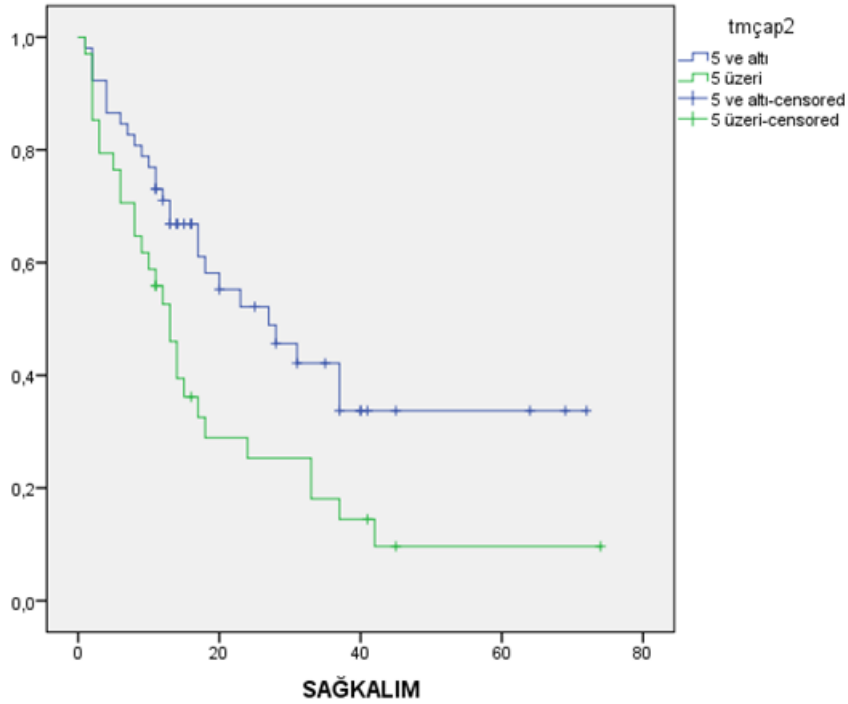
Klinikopatolojik Özelliklerin Sağkalım İlişkisi

Çalışmaya katılan toplam 86 olgudan 31 olgu hayattadır (%36). Genel sağkalım ortalama $28,8 \pm 3,2$ ay ve ortanca sağkalım 17 ± 3 aydır.

Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, makroskopik tip, histopatolojik derece, uzak metastaz, cerrahi sınır pozitifliği, TNM evresi, WHO, Lauren, Goseki sınıflamalarına göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tümör çapına göre 5 cm ve altı olgularda ortalama sağkalım $35 \pm 4,4$ ay, ortanca $27 \pm 6,6$ ay; 5 cm üzeri tümörlerde ortalama sağkalım $19,9 \pm 3,8$ ay, ortanca sağkalım $13 \pm 1,5$ aydır (Tablo 17) ($p=0,01$).

Tablo 17. Tümör çapı sağkalım ilişkisi.

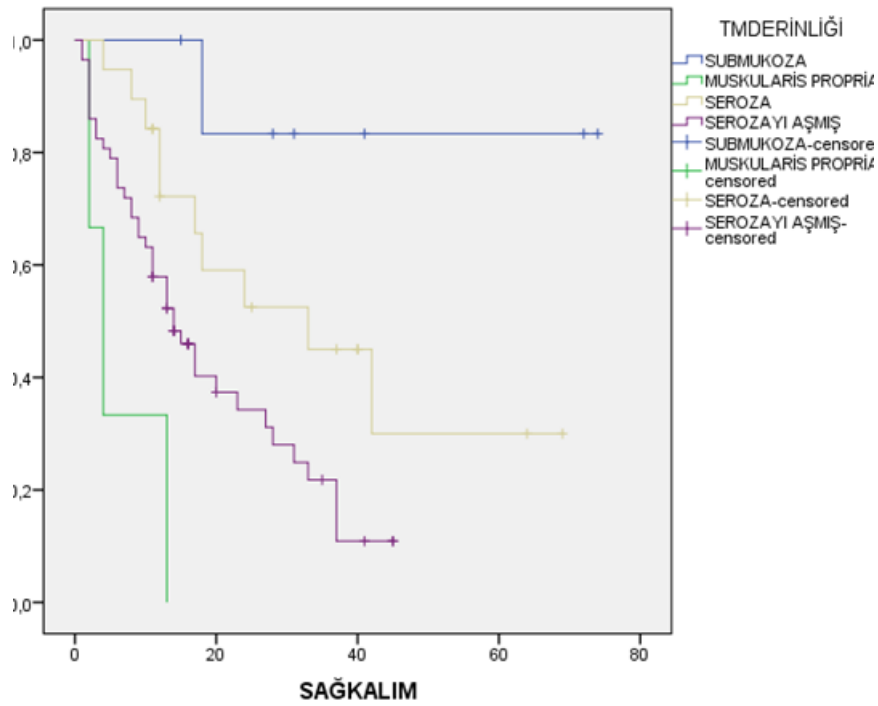


Makroskopik tipe göre sağkalım değerlendirildiğinde polipoid tipe ortalama sağkalım $44,9 \pm 12,4$ ay; fungating tipe ortalama sağkalım $27,1 \pm 4,6$ ay, ortanca sağkalım $18 \pm 3,9$ ay; ülser infiltratif tipe ortalama sağkalım $22,6 \pm 3,4$ ay, ortanca sağkalım $23 \pm 6,5$ ay; diffüz infiltratif tipe ortalama sağkalım $17,9 \pm 3,08$ ay, ortanca sağkalım $13 \pm 0,9$ aydır ($p=0,31$).

Tümör lokalizasyonu ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde proksimalde ortalama sağkalım $28,1\pm 4,5$ ay, ortanca sağkalım $17\pm 2,4$ ay; distalde ortalama sağkalım $31,7\pm 5,1$ ay, ortanca sağkalım $31\pm 6,8$ ay; linitis plastica da ortalama sağkalım $13,6\pm 4,1$ ay, ortanca sağkalım $11\pm 4,08$ aydır ($p=0,11$).

Tümör derinliğine göre T1 olgularda ortalama sağkalım $64,6\pm 8,5$ ay, T2 olgularda ortalama sağkalım $6,3\pm 3,3$ ay, ortanca sağkalım $4\pm 1,6$ ay; T3 olgularda ortalama sağkalım $35,9\pm 6,5$ ay, ortanca sağkalım $33\pm 13,5$ ay; T4 olgularda ortalama sağkalım $18,8\pm 2,07$ ay, ortanca sağkalım $14\pm 2,2$ ay ($p=0,0001$) Erken mide kanseri olgularında ortalama sağkalım $64,6\pm 8,5$ ay; ileri mide kanserlerinde ortalama sağkalım $24,7\pm 2,9$ ay, ortanca sağkalım $17\pm 1,8$ aydır (Tablo 18) ($p=0,008$).

Tablo 18. Tümör derinliği sağkalım ilişkisi.

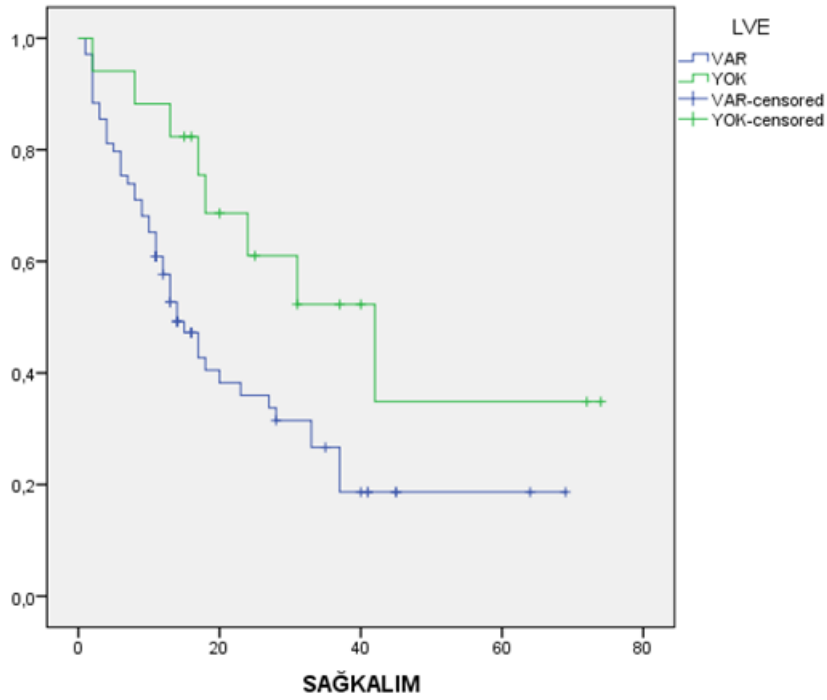


Tümör derecesine göre sağkalımlarına bakıldığında grade 1 olgularda ortalama sağkalım $55,3\pm 15,2$ ay; grade 2 olgularda ortalama sağkalım $25,03\pm 4,03$ ay, ortanca sağkalım $24\pm 5,05$ ay; grade 3 olgularda ortalama sağkalım $19,6\pm 4,4$ ay, ortanca sağkalım $14\pm 2,3$ aydır ($p=0,27$). Grade 1 ve grade 2 olgularla grade 3 olgular sağkalım açısından karşılaştırıldığında düşük ve orta dereceli tümörlerde ortalama

sağkalım $31,5 \pm 6,9$ ay, ortanca sağkalım $23 \pm 10,9$ ay; yüksek dereceli tümörlerde ortalama sağkalım $19,6 \pm 3,4$ ay, ortanca sağkalım $14 \pm 2,3$ aydır ($p=0,21$).

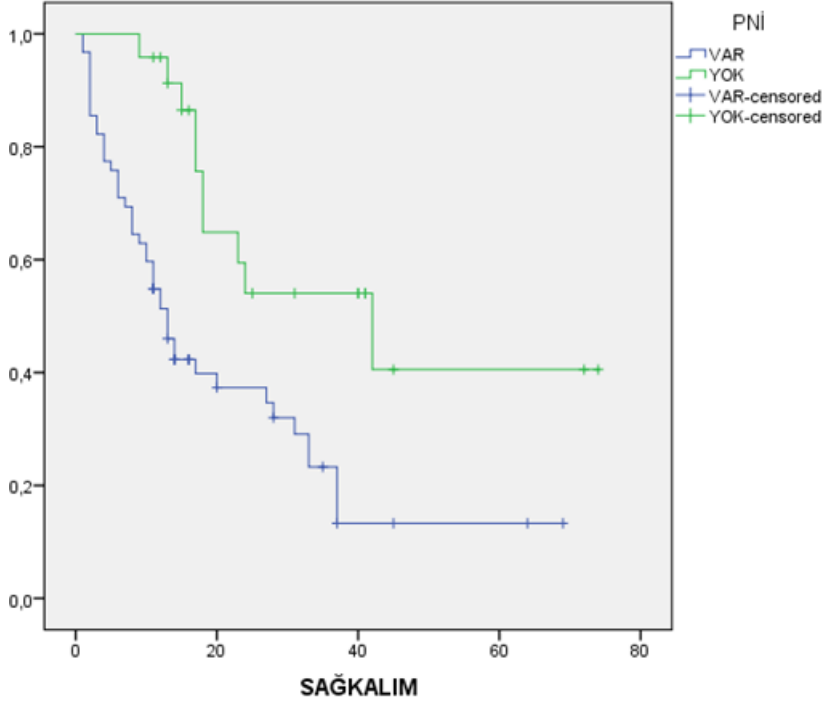
Lenfovasküler embolüs saptanan olgularda ortalama sağkalım $24 \pm 3,2$ ay, ortanca sağkalım $14 \pm 2,07$ ay; lenfovasküler embolüs saptanmayan olgularda ortalama sağkalım $41,4 \pm 7,7$ ay, ortanca sağkalım $42 \pm 11,6$ aydır (Tablo 19) ($p=0,02$).

Tablo 19. Lenfovasküler embolüs sağkalım ilişkisi.



Perinöral invazyon saptanan olgularda ortalama sağkalım $22,12 \pm 3,1$, ortanca sağkalım $13 \pm 1,4$ ay; lenfovasküler embolüs saptanmayan olgularda ortalama sağkalım $43,6 \pm 6,6$ ay, ortanca sağkalım $42 \pm 14,5$ aydır (Tablo 20) ($p=0,01$).

Tablo 20. Perinöral invazyon sağkalım ilişkisi.



Uzak metastaz olan olgularda sağkalım $16,6 \pm 3,9$ ay, ortanca sağkalım $17 \pm 1,4$ ay; uzak metastaz olmayan olgularda ortalama sağkalım $31,2 \pm 3,6$ ay, ortanca sağkalım $18 \pm 5,1$ ay saptanmıştır ($p=0,112$).

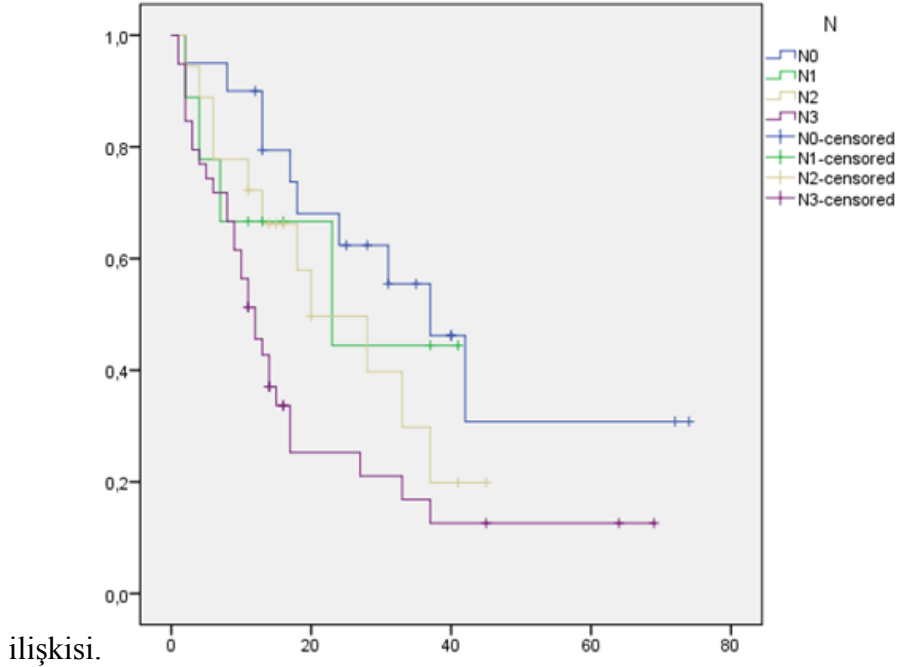
Cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı saptanan olgularda ortalama sağkalım $29,6 \pm 10,1$ ay, ortanca sağkalım $13 \pm 1,4$ ay; cerrahi sınırdaki tümör izlenmeyen olgularda ortalama sağkalım $28,2 \pm 3,3$ ay, ortanca sağkalım $18 \pm 4,2$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,945$).

Lenf nodu metastazı olmayan olgularda ortalama sağkalım $40,06 \pm 6,8$ ay, ortanca sağkalım $37 \pm 5,8$ ay; lenf nodu metastazı olan olgularda ortalama sağkalım $24,1 \pm 3,2$ ay, ortanca sağkalım $14 \pm 2,2$ aydır ($p=0,01$).

Nodal evrelerine göre N0 olgularda ortalama sağkalım $40,06 \pm 6,8$ ay, ortanca sağkalım $37 \pm 5,8$ ay; N1 olgularda ortalama sağkalım $34,7 \pm 5,8$ ay, ortanca sağkalım $23 \pm 15,08$ ay; N2 olgularda ortalama sağkalım $24,2 \pm 3,8$ ay, ortanca sağkalım $20 \pm 7,2$

ay; N3 olgularda ortalama sağkalım $19,32 \pm 3,7$ ay, ortanca sağkalım $12 \pm 1,7$ aydır ($p=0,01$) (Tablo 21).

Tablo 21. Nodal evre sağkalım



WHO sınıflamasına göre sağkalımlar incelendiğinde tübüler adenokarsinomlarda ortalama sağkalım $27,2 \pm 4,7$ ay, ortanca $18 \pm 2,2$ ay; papiller adenokarsinomlarda ortalama sağkalım $25,3 \pm 6,4$ ay, ortanca sağkalım $23 \pm 6,7$ ay; müsinöz adenokarsinomlarda ortalama sağkalım $15 \pm 6,6$ ay, ortanca sağkalım $9 \pm 5,3$ ay; az koheziv karsinomlarda ortalama sağkalım $30,3 \pm 5,4$ ay, ortanca sağkalım $17 \pm 3,05$ ay; mikst tip karsinomlarda ortalama sağkalım $26,6 \pm 7,09$ ay, ortanca sağkalım $28 \pm 13,8$ aydır ($p=0,708$). Tübüler ve papiller karsinom olgularının diğer tiplerle sağkalım açısından karşılaştırıldığı zaman yine anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,741$).

Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte ortalama sağkalım $28,8 \pm 4,7$, ortanca sağkalım $20 \pm 4,8$ ay; diffüz tipte ortalama sağkalım $26,7 \pm 4,9$ ay, ortanca sağkalım $13 \pm 2,9$ aydır; sınıflandırılmayan tipte ortalama sağkalım $24,3 \pm 5,1$ ay, ortanca sağkalım 18 ± 4 ay (Tablo 22) ($p=0,729$).

Goseki sınıflamasına göre grup I olgularda ortalama sağkalım $26,3\pm4,7$ ay, ortanca sağkalım $23\pm10,3$ ay; grup II olgularda ortalama sağkalım $22,6\pm4,6$ ay, ortanca sağkalım $15\pm3,3$ ay; grup III olgularda ortalama sağkalım $29,5\pm8,1$ ay; grup IV olgularda ortalama sağkalım $30,5\pm4,7$ ay, ortanca sağkalım $17\pm8,4$ aydır ($p=0,552$). Goseki sınıflamasına göre grup I-II olgularla, grup III-IV olgular arasında sağkalım açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Goseki grup I-III ve grup II-IV arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 22) ($p=0,500$ ve $p=0,314$).

Tablo 22. Sınıflamaların sağkalım özellikleri.

Sınıflama	Histopatolojik tip	Ortalama (Ay)	Ortanca (Ay)	p
Lauren	İntestinal tip	$28,8\pm4,7$	$20\pm4,8$	0,72
	Diffüz tip	$26,7\pm4,9$	$13\pm2,9$	
	Sınıflandırılmayan tip	$24,3\pm5,1$	18 ± 4	
Goseki	Grup I	$26,3\pm4,7$	$23\pm10,3$	0,55
	Grup II	$22,6\pm4,6$	$15\pm3,3$	
	Grup III	$29,5\pm8,1$		
	Grup IV	$30,5\pm4,7$	$17\pm8,4$	
Who	Tübüler	$27,2\pm4,7$	$18\pm2,2$	0,70
	Papiller	$25,3\pm6,4$	$23\pm6,7$	
	Müsinöz	$15\pm6,6$	$9\pm5,3$	
	Az koheziv	$30,3\pm5,4$	$17\pm3,05$	
	Mikst	$26,6\pm7,09$	$28\pm13,8$	

Klinikopatolojik özelliklerden tümör çapı, tümör derinliği, lenfovasküler embolüs varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, nodal evresine göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 23).

Tablo 23. Klinikopatolojik özelliklerin sağkalım özellikleri.

Sağkalım	Genel	Ortalama (Ay) 28,8±3,2	Ortanca (Ay) 17±3	P
Cinsiyet	Erkek Kadın	25,9±3,4 37,5±7,03	17±2,09 31±10,8	0,18
Yaş	62 yaş ve altında 62 yaş üzeri	28,17±4,6 26,95±3,7	18±3,3 17±2,6	0,98
Tümör çapı	5 cm ve altı 5 cm üzeri	35±4,4 19,9±3,8	27±6,6 13±1,5	0,01
Makroskopik tip	Polipoid tip Fungating tip Ülsere infiltratif tip Diffüz infiltratif tip	44,9±12,4 27,1±4,6 22,6±3,4 17,9±3,08	18±3,9 23±6,5 13±0,9	0,08
Tümör lokalizasyonu	Proksimal Distal Linitis plastika	28,1±4,5 31,7±5,1 13,6±4,1	17±2,4 31,7±5,1 11±4,08	0,11
Histopatolojik derece	Düşük dereceli Orta dereceli Yüksek dereceli	55,3±15,2 25,03±4,03 19,6±4,4	24±5,05 14±2,3	0,27
Lenfovasküler embolüs	+ -	24±3,2 41,4±7,7	14±2,07 42±11,6	0,02
Perinöral invazyon	+	22,12±3,1 43,6±6,6	13±1,4 42±14,5	0,01
Uzak metastaz	+ -	16,6±3,9 31,2±3,6	17±1,4 18±5,1	0,11
Cerrahi sınır	+ -	29,6±10,1 28,2±3,3	13±1,4 18±4,2	0,94
Lenf nodu metastazı	+ -	24,1±3,2 40,06±6,8	37±5,8 14±2,2	0,01
Nodal evre	N0 N1 N2 N3	40,06±6,8 34,7±5,8 24,2±3,8 19,32±3,7	37±5,8 23±15,08 20±7,2 12±1,7	0,01
Tümör derinliği	T1 T2 T3 T4	64,6±8,5 6,3±3,3 35,9±6,5 18,8±2,07	4±1,6 33±13,5 14±2,2 ay	0,008

Sağkalım ile anlamlı ilişkisi saptanan faktörler tek değişkenli cox regresyon analizine göre değerlendirildiğinde (Tablo 24); perinöral invazyon olan olguların sağkalımı 2,94 kat daha olumsuz yönde etkilemektedir. Lenfovasküler embolüs sağkalımı 2,23 kat olumsuz yönde etkilemektedir. Tümör derinliği submukozayı aşmış (ileri mide kanseri) olguların sağkalımı 8,75 kat daha kötüdür. Tümör çapı 5 cm üstü olguların sağkalımı 1,95 kat kötüdür. Lenf nodu metastazı izlenen olguların sağkalımı 2,21 kat daha kötüdür. Nodal evrelerine göre değerlendirildiğinde N3 olgular 2,88 kat daha kötü sağkalıma sahiptir.

Tablo 24. Tek değişkenli cox regresyon analizi.

Faktör	Özellik	p	Hazard ratio	Güven aralığı (%95)
Perinöral invazyon	+	0,002	2,94	1,474-5,866
Lenfovasküler embolüs	+	0,036	2,23	1,052-4,754
Tümör derinliği	T2-4	0,032	8,75	1,203-63,270
Nodal evre	N0	0,22		
	N1	0,63	1,33	0,416-4,253
	N2	0,26	1,63	0,692-3,855
	N3	0,004	2,88	1,394-5,963
Tümör çapı	5 cm üstü	0,013	1,95	1,151-3,322
Lenf nodu metastazı	+	0,024	2,21	1,108-4,419

Sağkalımla ilişkisi anlamlı faktörler çok değişkenli cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde (Tablo 25); tümör çapının büyük olması ve perinöral invazyon olması sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Tümör çapının büyük olması 1,98 kat, perinöral invazyon varlığı 2,98 kat sağkalımı olumsuz olarak etkilemektedir.

Tablo 25. Çok değişkenli cox regresyon analizi.

Faktör	Özellik	p	Hazard ratio	Güven aralığı (%95)
Tümör çapı	5 cm üstü	0,011	1,98	1,169-3,384
Perinöral invazyon	+	0,002	2,98	1,495-5,971

TARTIŞMA

Mide kanseri insidansı ve mortalitesi dünya genelinde giderek azalmaktadır. Buna rağmen erkeklerde en sık görülen dördüncü, kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir (81). Mide kanseri görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerindendir. İleri evrede tanı alması, agresif olması ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle 5 yıllık sağkalım %20'in altındadır (4) (82). Bu yüzden erken tanı koymak ve tedavi için yeni ajanlar geliştirmek önemlidir. Son yıllarda dünya genelinde insidansının azalmasında; beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, soğutucular, taze sebze meyve ile beslenme, sigara ve tuzlanmış yiyecek tüketiminin azaltılması, HP enfeksiyonu tedavisi gibi durumların etkili olduğu düşünülmektedir. Genel olarak mide kanserinde azalmaya rağmen kardiala tümörleri ve özefagogastrik bileşke tümörleri görülme sıklığı artmaktadır (82).

Erkeklerde akciğer ve karaciğer kanserinden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni iken kadınlarda meme, akciğer, kolorektal, serviks kanserinden sonra beşinci en sık ölüm nedenidir (81). İnsidansı ülkeler arasında farklılık göstermekte olup, gelişmiş ülkelerde erkeklerde 15,6/100,000 ve kadınlarda 6,7/100,000 insidans; az gelişmiş ülkelerde erkeklerde 18,1/100,000, kadınlarda 7,8/100,000 insidans izlenmektedir. Ölüm oranı, gelişmiş ülkelerde erkeklerde 9,2/100,000 ve kadınlarda 4,2/100,000; az gelişmiş ülkelerde erkeklerde 14,4/100,000, kadınlarda 6,5/100,000'dir (81). GLOBOCAN 2008 verilerine göre bakıldığında az gelişmiş ülkelerde erkeklerde ve kadınlarda ölüm oranı giderek artmaktadır ancak insidansı azalmaktadır (83). Surveyans, epidemiyoloji ve sonuç programı (SEER) çalışmasında da genel insidans 11,9/100,000'den 8/100,000'e düşmektedir (84). Türkiye'de 2012 istatistiklerine göre; mide kanseri görülme insidansları erkeklerde 16,4/100,000 ile beşinci sırada, kadınlarda 7,8/100,000 ile altıncı sıradadır (2). Ülkemizde insidansı giderek azalma eğilimindedir (2). Türkiye'de insidans Uzak doğuya göre daha düşük, Batıya göre daha yüksektir (85).

Mide kanseri 30 yaş altında nadiren görülmekle beraber yaşla insidansı giderek artmaktadır. Yedinci dekatta pik yapmakla beraber en sık 50-70 yaş aralığında izlenmektedir. 70 yaş üstü insidans düşüktür ancak Kore ve Japonya'da 70 yaş üstü insidans yüksektir. Son zamanlarda 40 yaş altı bireylerde mide kanseri görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (82). Dünya genelinde yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı giderek yükselmektedir. Hayat ve ark.'nın yaptığı SEER çalışmasında 1975'lerde ortalama yaş 69 iken 2003'te ortalama yaş 72'ye çıkmıştır (84). Lazar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama yaş 59,34 olarak saptanmıştır (86). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Tural ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1999-2010 arası ortalama hasta yaşı 58 olarak saptanmıştır. 1999-2002 arasında 57 iken, 2007-2010 arasında hasta yaşı 59'a yükselmiştir. Yine bu çalışmada 70 yaş insidansı %9,8'den %20'ye yükselmiştir (87). Tural ve ark.'nın çalışması SEER ile karşılaştırılınca Amerika'ya göre ortalama görülme yaşı 14 yaş daha gençtir (87). Yalçın S ve ark yaptığı çalışmada ise ülkemizde ortalama yaş 56 olarak saptanmıştır (85). Türk Onkoloji Grubu çalışmasında ortalama hasta yaşı 57 ve 19-87 yaş aralığında değişmektedir (88). Çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 62 yaşdır (ortanca 64). En küçük yaş 33 ve en yüksek yaş 88'dir. Otuz yaş altında olgumuz yoktur. 28 olgu (%32,5) 70 yaş üzerinde saptanmıştır. Çalışma grubumuz yaş dağılımları açısından literatürle uyumludur. Literatürde ileri yaştan daha kötü prognostik faktör olarak bildiren çalışmalar olmasına rağmen (86) (89) (90) (91) (69,72-74), yaştan prognostik faktör olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (92) (93) (94) (75-77). Yaş ile sağkalım ilişkisine bakıldığında genç yaş ve ileri yaş arasında çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Mide kanserleri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Alıcı ve ark çalışmasında erkek kadın oranı 1,8/1 oranındadır (91). Yassıbaş ve ark yaptığı çalışmada ise erkek kadın oranı 1,65/1 oranında saptanmıştır (95). Tural ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise erkek kadın oranı 2,3/1'dir (87). Türk Onkoloji Grubu çalışmasında erkek kadın oranı 2/1'dir (88). Lazar ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek kadın oranı 2,39/1 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yaş gruplarına göre incelendiğinde, yaşlı hastalarda erkek kadın oranı eşit olarak saptanırken, diğer yaş gruplarında erkeklerde daha siktir (86). Literatürde bu oran 1,8-2,6/1 arasında

değişmektedir (86). Bizim çalışmamızda ise erkek kadın oranı 3,3/1 olarak saptanmıştır. Literatürden farklı olarak daha yüksek erkek kadın oranı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda erkeklerde daha kötü prognoz bildiren çalışmalar olmasına rağmen, cinsiyet arasında fark bildirmeyen çalışmalar da vardır. Lazar ve ark.'nın çalışmasında erkek ve kadın cinsiyet arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır (86). Ancak Kanada merkezli bir çalışmada aynı evre hastalarda erkeklerde daha yüksek mortalite bildirilmektedir (96). Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada da erkeklerde daha kötü prognoz saptanmıştır (97). İngiltere merkezli bir çalışmada ise cinsiyetin sağkalımla ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (98). Bizim çalışmamızda ise cinsiyetle sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır, ancak erkeklerde LVE daha yüksek oranda saptanmış olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Çalışmada erkek oranının fazla olmasından dolayı ve LVE oranının yüksek oranda saptanmasına bağlı ilişki saptanmış olabilir.

Çalışmamızda sadece 1 olguda (%1,2) senkron/metakron tümör saptanmıştır. Literatürde de %5 dolayında olgular midede birden fazla kitle şeklinde tanı almaktadır (7). Bizim serimizdeki senkron/metakron özellikte tümörü saptanan olgu; serozayı aşmış, lenf nodu metastazı olan, az koheziv karsinomdur. On dört ay takip sonucunda halen hayattadır. Literatürde multipl kitle olması kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (7).

Ortalama tümör çapı çalışmamızda $5,2\pm 2$ cm'dir. Olguların %60,5'i 5cm altındadır. En büyük çap 10 cm, en küçük çap 2 cm'dir. Literatürde mide kanserlerinin yaklaşık yarısı 2-5 cm arası, %30'u 6-10 cm ve %15'i 10 cm'den büyüktür (7). Çalışmamızda 10 cm üstü çapa sahip tümör saptanmamıştır. Ve ortalama çap literatür ile uyumludur. Mide kanserlerinde tümör çapının prognostik etkisi tartışmalıdır. Tümör çapı büyük tümörlerde daha kötü prognoz saptanmakla beraber bunun sebebi büyük tümörün invazyon derinliğinin de fazla olmasıdır (26). Tümör çapı yapılan çalışmalarda genellikle bağımsız prognostik faktör olarak saptanırken prognozla ilişkisini saptanmayan çalışmalar da vardır (99) (100). (83-84). Bizim çalışmamızda tümör çapı daha yüksek nodal evre, metastatik lenf nodu sayısı artışı ile ilişkili saptanmıştır. Tümör çapı literatür ile uyumlu olarak kötü prognostik

faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Tümör çapı tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde en sık antropilorik lokalizasyonlu kanserler izlenmektedir (1). Literatürde yapılan çoğu çalışmada antrum lokalizasyonu saptanmaktadır. Lazar ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık antrum lokalizasyonlu kanserler izlenmektedir (86). Yalçın B ve ark.'nın Türkiye'de yaptığı çalışmada mide adenokarsinomları sıklıkla antrumda lokalize (%44,5), ikinci korpus (%41,3) ve en az kardiada lokalizedir (%7,5). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışma da mide adenokarsinomu %71 distal, %19 proksimal, %10 linitis plastica dağılımında saptanmıştır (95). Tural ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise mide adenokarsinomlarında proksimal yerleşim %18 ve proksimal dışı yerleşim %82 olarak saptanmıştır. Ancak 1999 yılından 2010 yılına kadar proksimal kanserler %7,2'den %22,5'e yükselmiştir (87). Son yıllarda özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da da kardial kanserleri insidansında artma olduğu bildirilmektedir (7). Yapılan çoğu çalışmada proksimal kanserlerde artış olduğu gösterilmiştir (87) (101). (70,87). Çalışmamızda olguların çoğunluğu proksimal (%52,5) yerleşimlidir. Distal yerleşimli olgular %40,7, linitis plastica saptanan olgular %7 olarak saptanmıştır. Literatürde distal tümörler azalmakta olup proksimal tümörler artma eğilimindedir. Distal mide tümörlerinin azalmasında HP enfeksiyonu, beslenme gibi iyi bilinen risk faktörlerinin düzeltilmesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Proksimal yerleşimli tümörler distallere göre daha agresif olarak bildirilmektedir (82) (87) (101). (65,70,87). Endüstriyel olarak gelişmiş ülkelerde proksimal tümörlerin artması özefagogastrik reflü, obezite, karsinojenler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir ancak henüz ilişkisi gösterilememiştir (87) (102) (103). (70,88-89). Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda proksimal tümörler çoğunluktadır. Bunun Türkiye'de henüz beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin yeterli düzeyde iyileştirilememesine bağlı geliştiği düşünülmüştür. Bulduğumuz bölgenin endüstriyel açıdan gelişmiş bölge olması da proksimal kanserlerin yüksek olmasını etkilemiş olabilir.

Literetürde Borrmann'a göre en sık tip II (%36), daha sonra tip I ve tip III eşit sıklıkta bildirilmektedir (%25) (7). Yapılan bir çalışmada Borrmann makroskopik tiplere göre tip I %8,9, tip II %35,7, tip III %39,3, tip IV %16,1 oranında saptanmıştır ve genç yaşta ülser infiltratif ve diffüz infiltratif tipler daha sık saptanmıştır (86). Bizim çalışmamızda ise 8 olgu (%9,3) tip I, 35 olgu (%40,7) tip II, 27 olgu (%31,4) tip III, 16 olgu (%18,6) tip IV olarak saptanmıştır. Literetürle uyumlu olarak en sık tip II olgular saptanmıştır. Makroskopik tip ile sağkalım arasında Chen ve ark.'nın çalışmasında tip I-II'in, tip III-IV'e göre prognozunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (104). Bizim çalışmamızda sağkalımla makroskopik tip arasında anlamlı ilişkisi saptamadık (p= 0,08) ancak oldukça yakın bir p değeri elde etmemiz, vaka sayımızın az olmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda tümör çevresi mukoza değişikliklerine bakıldığında en sık kronik gastrit (%93) , ikinci sıklıkta intestinal metaplazi (%53), üçüncü sıklıkta atrofi (%44) izlenmiştir. Literatürde tümör gelişiminde Correa kaskadına göre önce kronik gastrit, daha sonra sırasıyla atrofi ve intestinal metaplazi geliştiği ve son olarak displazi ve invaziv karsinoma ilerlediği düşünülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada %24,9 oranında intestinal metaplazi, % 19,7 oranında atrofi izlenmiştir (88). Başka bir çalışmada tüm olgularda gastrit saptanırken (%100), intestinal metaplazi %50 olguda, atrofi %47 olguda saptanmıştır (105). Literetürde atrofik gastrit (%9,4-63,8) ve intestinal metaplazi (%7,1-42,5) değişken oranlarda bildirilmektedir (106). Mide kanseri öncül lezyonları oldukları için kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi tümör olgularında çevre mukozada sık görülen değişiklikler olup bizim çalışmamızda da yüksek oranda izlenmektedirler. Ancak istatistiksel olarak klinikopatolojik verilerle ve sınıflamalarla anlamlı ilişki saptanmamıştır.

HP ile uzun süre enfekte olan kişilerde aktif kronik gastrit, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve displazi basamaklarından oluşan bir dizi fenotipik değişiklik görülür (1). HP infeksiyonları, prekanseröz lezyonlar, distal karsinomlarda ve intestinal tip karsinomlarda artmış gelişme riski ile ilişkilidir (7). Zeminde atrofi veya metaplazi olmayan hastalarda antibiyotik tedavisiyle HP eradikasyonunun

kanserde önleyici rolü saptanmıştır. Literatüre göre HP infeksiyonu taşıyan hastalarda 4-9 kat mide lezyonu gelişim riski vardır (8). Japonya’da yapılan çalışmada intestinal metaplazi HP pozitif hastalarda %37 oranında, HP negatif vakalarda %2 dolayında saptanmıştır (107). Hollanda merkezli bir çalışmada da HP pozitif hastalarda intestinal metaplazi daha sık saptanmıştır (108). Bir çalışmaya göre kardial dışı mide kanserlerinin %90’ında en güçlü risk faktörü kronik HP enfeksiyonu olarak saptanmıştır (103). HP’nin distal mide karsinomlarının riskini 6 kat arttırdığı ve HP eradikasyonunun distal mide kanseri insidansında azalmayı sağladığı bildirilmektedir (109). İntestinal tipe göre diffüz tipte HP daha düşük oranda saptanmaktadır. Yalçın S ve ark.’nın yaptığı çalışmada Türkiye’de diffüz karsinomlarda HP varlığı %19 dolayında saptanmıştır (85). Türkiyede yapılan çalışmalarda HP insidansı %27,2-81,3 arasında değişmektedir (88) (95) (110) (111). (71,78,96-97). Bizim serimizdeki 37 olguda %32,4 oranında literatür ile uyumlu olarak HP pozitifliği saptanmıştır. HP pozitif vakalarda klinikopatolojik özellikler açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenfovasküler embolüsün izlenmesi mide kanserlerinde diğer çoğu kanserde olduğu gibi kötü prognostik faktördür (7) (101). (82,87). Lenfovasküler embolüs saptanan hastalarda lenf nodu metastaz riskininde belirgin arttığı ve daha erken nüks geliştiği bildirilmektedir (112) (113). (98-99). Yapılan çalışmalarda mide kanserlerinde LVE oranı %7,2 ila %86 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda %80,2 düzeyinde lenfovasküler embolüs izlenmiştir ve LVE saptanan olguların sağkalımı anlamlı olarak düşüktür. Çok değişkenli analizde sağkalımı 2,23 kat olumsuz etkilediği saptanmıştır. Mide karsinomlarında lenfovasküler embolüs düzeyi raporlamada belirtilmesi gereken önemli prognostik faktör olduğu çalışmamızda da saptanmıştır.

Perinöral invazyon mide kanserinde hastalığın invaziv ve ilerleyici özellikte olduğunu göstermesinden dolayı belirtilmesi gereken bir prognostik faktördür (4). Çoğu çalışmada sağkalımla ilişkili saptanmaktadır (101). Bilici ve ark.’nın çalışmasında PNİ varlığı %75,6 oranında izlenmiş olup, hastalık evresini arttırdığı belirlenmiştir (114). Tianbang ve ark.’nın çalışmasında perinöral invazyon peritoneal invazyonla ilişkili bulunmuş, prognozu kötü yönde etkilediği belirtilmiştir (115).

Bizim çalışmamızda da PNI %72,1 oranında yüksek olarak izlenmiştir. Çalışmamızda PNI sağkalımla ilişkili saptanmıştır ve tek başına 2,98 kat sağkalımı olumsuz olarak etkilemektedir. Mide adenokarsinomları için bağımsız risk faktörüdür. LVE gibi PNI'de mide karsinomlarında dikkat edilmesi gereken ve raporda belirtilmesi gereken önemli bir prognostik faktördür.

Cerrahi sınır pozitifliği erken nüks ve kötü prognozla ilişkilidir. Çalışmamızda 9 olguda (%10,5) cerrahi sınırdaki tümörün devamlılık gösterdiği saptanmıştır. Ancak cerrahi sınır pozitif hastalarda sağkalım açısından, cerrahi sınır negatif hastalarla yakın sağkalıma sahip oldukları belirlenmiştir. Çalışmamızda olguların yüksek oranda ileri evrede olmasından dolayı ve az sayıda olgu olmasından dolayı anlamlı ilişki saptanmadığı düşünülmektedir.

Uzak metastaz 9 olguda saptanmış olup, bunlardan 4 tanesi karaciğere (%44), birer olguda over, akciğer, kolon, kemik (vertebra) ve peritona metastaz yapmıştır. Literatürle uyumlu olarak en sık karaciğer metastazı saptanmıştır. Metastatik olguların sağkalım süreleri metastatik olmayanlara göre belirgin düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (ortalama 16,6 ay- 31,2 ay; ortanca 13 ay- 18 ay). Bunun vaka sayımızın az olmasından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Mide adenokarsinomları WHO sınıflamasına göre tübüler ve papiller adenokarsinomlar düşük, orta, yüksek olmak üzere üç grupta derecelendirilirler. Bir çalışmada %17,7 vaka düşük dereceli, %29,8 orta dereceli, %52,5 vaka ise yüksek dereceli olarak belirtilmiştir (85). Bizim çalışmamızda ise %6,7 düşük dereceli, %42,2 orta dereceli, %51,1 yüksek dereceli olarak saptanmıştır. Bir çok çalışmada mide kanserlerinin histolojik derecesi ile prognoz, tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (116) (117) (103-104). İyi diferansiye karsinomların 5 yıllık yaşam süresi kötü diferansiye olanlardan daha yüksektir (116). Bizim çalışmamızda da yüksek dereceli olgularda PNI, lenf nodu metastazı ve tümör invazyonu anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yüksek dereceli olguların nodal evresi ve tümör evresi daha yüksek oranda saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı saptanan olgularda 4

olguda derecelendirme yapılmış olup, tamamının yüksek dereceli olduğu dikkatimizi çekmiştir. Sağkalım ile tümör derecesi arasında ortalama ve ortanca sağkalım giderek azalmaktadır ancak olgu sayımız az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serimizde tümör derecesi prognostik faktörlerle sıkı ilişkili saptanmıştır ve literatür ile uyumlu olarak tübüler ve papiller adenokarsinomların derecesi raporda belirtilmelidir.

Lenf nodu metastazı varlığı mide karsinomlarında önemli prognostik faktörlerdendir. Son yayınlarda en az 15 lenf nodu incelenmesi önerilmektedir (118). Bazı çalışmalarda ileri evre mide kanserlerinde %65 oranında lenf nodu metastazı olduğunu belirtmektedirler (119). Genellikle lenf nodu ile ilişkili olan faktörler, yaş, cinsiyet, tümörün klinik evresi, tümör invazyon derinliği, tümör boyutudur. LVE ile lenf nodu metastazı arasındaki bir çalışmada %100 ilişki bulunmuştur (120). Lenf nodu metastazı bulunan vakalara PNİ'nun eşlik ettiği gösterilmiştir (121). Bizim serimizde %76,7 oranında lenf nodu metastazı saptadık. Disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı çalışmamızda 18,42'dir. Ortalama metastatik lenf nodu sayısı 7,88'dir. Verilerimiz disseke edilmesi gereken toplam lenf nodu sayısından yüksek olması, merkezimizde yeterli cerrahi lenf nodu disseksiyonu olduğunu göstermektedir. Literatür ile uyumlu olarak serimizde lenf nodu metastazı ile LVE, PNİ, invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısı ile tümör çapı, invazyon derinliği, tümör derecesi, PNİ, LVE, nodal evre, tümör evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Mide kanserinde yeterli lenf nodu disseksiyonu metastatik lenf nodlarının saptanması için önemlidir. Lenf nodu metastazının çoğu prognostik faktörle ilişkisi olmasından dolayı da lenf nodu metastazlarının saptanması ve raporda belirtilmesi önemlidir.

Tümör invazyon derinliği mide adenokarsinomlarında en önemli prognostik faktörlerdendir (122) (123). (109, 110). Mide karsinomları halen tanı anında invazyon derinliği submukozayı aştığında tanı almaktadırlar. Japonya gibi mide kanseri rutin taramaları yapılan bölgelerde erken mide kanseri oranları arttırılmış olup sağkalım oranları da buna bağlı artmaktadır. Bundan dolayı mide kanserini erken dönemde yakalamak çok önemlidir. Türkiye'de erken mide kanser oranı %2,6-

3,6 arası değişmekteyken, Japonya %46 ve İngiltere’de %18 oranlarında bildirilmektedir (85).

Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım erken mide kanserinde %85-100, ileri mide kanserinde % 5-20 oranlarında bildirilmektedir (82). Lazar ve ark.’nın çalışmasında erken mide kanseri oranı %8,2, ileri mide kanseri oranı % 91,8 oranında ve yine erkeklerde daha sık olarak saptanmıştır. Ortalama sağkalım erken mide kanserlerinde 57,2 ay, ileri mide kanserinde 13,9 aydır (86). Bizim çalışmamızda erken mide kanseri %8,1, ileri mide kanseri %91,9 oranındadır. Bizim serimizde ileri mide kanserlerinde LVE ve PNİ erken mide kanserlerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Nodal evre ve tümör evresi erken mide kanserlerinde düşüktür ancak istatistiksel olarak sayımız az olduğu için anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erken mide kanserinde sağkalım yüzdemiz %85,7 ileri mide kanserinde sağkalım oranımız %31,6 olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalım süreleri erken mide kanserinde 64,6 ay, ileri mide kanserinde 24,7 aydır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bizim bulgularımız literatür ile uyumludur ancak olgu sayımız az olduğu için diğer klinikopatolojik parametrelerle erken-ileri mide kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Erken ve ileri mide kanseri arasındaki sağkalım farkı ve çalışmamızda erken mide kanseri oranlarımızın oldukça düşük olması ülkemizde ve bölgemizde erken mide kanseri yakalama oranlarının arttıracak çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Mide kanserlerinde evre; en önemli prognostik faktördür (4) (7). Türk Onkoloji Grubu çalışmasına göre Türkiye’de evre I hastalar %8,4, evre II hastalar %14,5, evre III hastalar %56,7, evre IV hastalar %14,5’tir (88). Tural ve ark.’nın çalışmasında evre 1 %9, evre 2 %16, evre 3 %25, evre 4 %50 oranında saptanmıştır (87). Evre 3-4 oranı yaklaşık %75’tir. Yalçın ve ark.’nın çalışmasında evre 1 %8,4, evre 2 %14,5, evre 3 %56,7, evre 4 %14,5 oranında bildirilmiştir (85). Türkiye’de halen hastalar ileri evrede tanı almaktalar. 2012 istatistiklerine göre mide kanseri tanı anında %26 lokalize, %46 bölgesel, %28 uzak organ tutulumu şeklinde saptanmaktadır (2). SEER çalışmasında ise yaklaşık %50 hasta tanı anında lokal bölgesel sınırları aşmış durumdadır (84). Çalışmamızda ise yedi olgu (8,1) evre 1, on beş olgu (%17,4) evre

2, elli beş olgu (%64) evre 3 ve dokuz olguda (%10,5) evre 4 olarak saptanmıştır. Evre 3-4 oranı %74,5 olarak, yüksek oranda saptanmıştır. Ülkemizde mide kanserlerinin tanı ve tarama yöntemlerinin gelişmesi ile erken tanının arttırılması gerekmektedir. Sağkalımlarına göre incelendiğinde ise Tural ve ark.'nın çalışmasında Türkiye'de 1999-2010 arasında sağkalım oranları evre 1 %67'den, %85'e çıkmış, evre 2'de %35'ten %65'e, Evre 3'te %15'ten %21'e çıkmıştır. Evre 4'te ise %4'te sabit kalmıştır (87). Türk Onkoloji Grubu çalışmasında ise sağkalım oranları evre I %91, evre II %65, evre III %33, evre IV %18'dir (88). Lazar ve ark.'nın çalışmasında evre I'de %66, evre II'de %28,6, evre III'te %9,1 ve evre IV'te % 3,8 olarak saptanmıştır (86). Bizim çalışmamızda evreye göre sağkalım arasında olgu sayımız az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmada sağkalım ile en belirgin ve kuvvetli ilişkisi bulunan parametreler nodal evre, PNİ, LVE, lenf nodu metastazı, tümör derinliği ve tümör çapıdır. Mide karsinomunun TNM sınıflandırması, en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda sağkalımla evre ilişkisi saptanmamış olmakla birlikte evre 4 olguların evre 1 olgulara göre prognozu 34 kat kötüleştirdiğini belirledik. Çok değişkenli analize göre ise bunlar arasından tümör çapı ve PNİ bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Nodal evre, PNİ, LVE, lenf nodu metastazı, tümör derinliği ve tümör çapı; literatür ile uyumlu olarak bizim serimizde de patoloji raporunda belirtilmesi gereken en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Müsinler gastrointestinal sistemde mukozal koruma ve fonksiyonlarda anahtar rol oynayan yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir (57). Müsin ile ilişkili genler 11p lokalizasyonunda bulunmaktadır ve 11p delesyonları ile mide karsinogenezi arasında sıkı ilişki saptanmıştır (124) (125). (112-113). İnsan genomunda 21 müsin geni bilinmektedir ve bu genler iki grup müsin salgılamaktadırlar; sekrete müsinler (MUC1, MUC4 vb) ve membran ilişkili müsinler (MUC2, MUC5AC, MUC6 vb). Müsin ekspresyonları ile mide kanserlerinde sağkalım ilişkisini araştıran bir çalışmada müsin ekspresyonlarının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (58). Ancak erken mide kanserlerinde gastrik

fenotipli olguların daha iyi prognozlu olduğunu saptamışlardır (58). Lee ark.'nın çalışmasında intestinal fenotipin daha kötü prognozu olduğu gösterilirken (59), intestinal fenotipin daha iyi sağkalıma sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (60). Diğer çalışmalarda da gastrik fenotipinin daha kötü sağkalıma sahip olduğu bildirilmektedir (126). Sağkalımla müsin fenotiplerinin ilişkisiz bulan çalışmalar da vardır (127) (128) (118-119). Müsin ekspresyonları ile sağkalım çalışmalarında anlamlı bulan çalışmalar olmasına rağmen müsin ekspresyonlarının sağkalıma etkileri halen tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda müsin ekspresyonları ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda hem skorlama olarak hem çalışılan antikolarlar açısından bir standart saptanmamıştır. Çalışmalarda hem klinikopatolojik özellikler hem sağkalım açısından tutarsızlık olmasının ana etkeni standart bir yöntem olmaması olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda DMA yöntemi kullanarak çalışmış olmamız tümör dokusunun tamamında boyanmayı değerlendiremediğimiz için sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Heterojen boyanma nedeniyle daha az oranda boyanma saptanmış olabilir. Buna karışıklık müsin ekspresyonlarını DMA yöntemi ile değerlendiren bir çalışmada anlamlı sonuçlar bildirilmiştir (55).

Müsin ekspresyonları çalışmalarda geniş bir dağılım göstermektedir. Yapılan bir çalışmada mide kanserlerinde MUC1 %67, MUC2 %40 ve MUC5AC %70 oranında pozitif saptanmışlardır (129). Yapılan çalışmalarda MUC1 düzeyi %24,3 ile %100 arasında değişmektedir (53). Bir çalışmada MUC1 ekspresyonu lenfatik ve venöz invazyonla ilişkili bulunmuş olup, kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir ve tümör derecesi ve tümör evresinin artmasıyla MUC1 ekspresyonu azalmaktadır (130). Bir çalışmada MUC1 ekspresyonu lenf nodu metastazı olan olgularda daha yüksek orandadır ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca MUC1 ile ileri yaş hastalarda daha yüksek oranda ekspresyon saptamışlardır (129). İntestinal tip mide kanserlerinde MUC1 ekspresyonu çoğu çalışmada daha yüksek bulunmuştur (131) (132) (133) (49). (46,122-126). Lazar ve ark. MUC1 pozitifliğini intestinal tipte anlamlı olarak yüksek oranda saptamışlardır. Tübüler ve papiller adenokarsinomlarda diğer tiplere göre daha yüksek oranda bulmuşlardır ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemişlerdir (129). İlhan ve ark.'larının

çalışmasında MUC1 ekspresyonu, kötü diferansiyasyon, artmış metastatik kapasite ve ileri tümör evresi ile ilişkilidir. Metastatik olgularda metastazı olmayan olgulara görede daha düşük yüzdede bulmuşlardır (8). MUC1'in aşırı ekspresyonunda onkoprotein olarak davrandığı ve ayrıca MUC1 sitoplazmik kuyruğunun HP'nin virulans faktör CagA ile ilişkili olduğu ve wnt- β katenin intraselüler sinyal kaskadının ana uyarıcı olduğu gösterilmiştir (57). MUC1 genleri ile ilişkili çalışmalarda, rekombinant HER2/neu antikoru transtuzumab'a karşı dirence aracılık ettiği bulunmuştur ve hedefe yönelik tedavide MUC1 gen susturulması bu nedenle önemlidir (57). Bir çalışmada MUC1 pozitifliği daha kötü prognostik faktör olarak belirtilmektedir (129). MUC1 ekspresyonu ile 5 yıllık sağkalım çalışmalarında kötü prognostik faktör olarak saptanmışlardır (132) (51) (129) (48,121,125) ancak sağkalımla ilişkili bulunmayan çalışmalar vardır (134). Yapılan bir çalışmada tümör diferansiyasyonu ve tümör evresi arttıkça MUC1, MUC2 ve MUC5AC ekspresyonunun azaldığı bildirilmektedir (57). Bizim çalışmamızda proksimal lokalizasyonda MUC1 ekspresyonu anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Literatürde MUC1 ile tümör lokalizasyonu arasında ilişki bildirilmemiş olup bir çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde proksimal lokalizasyonda MUC1 ile ekspresyon kaybı bildirilmiştir (135). Çalışmamızda MUC1 ile olguların % 18,6'sında luminal boyanma dikkatimizi çekmiştir. Luminal boyanma gösteren olguların çoğunluğunun anlamlı olarak yüksek oranda tübül formasyonu gösteren olgulardan ve erkeklerden oluştuğunu saptadık. Literatürde MUC1 ile luminal boyanma ilgili çalışma yoktur. Çalışmamız bu konuda anlamlı sonuca ulaşan ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda HP +++ saptanan 5 olgunun tamamında MUC1 ile %30 üzerinde ekspresyon saptadık. HP enfeksiyonunda MUC1 ekspresyonunun arttığı ve wnt- β katenin yolağı üzerinden HP ilişkili mide kanserlerinde MUC1'in intraselüler sinyal yolağı rolü üstlendiği belirtilmektedir (136). Çalışmamızda MUC1 ile HP +++ olguların ilişkisi bu görüşü desteklemektedir. MUC1 geni ile ilgili çalışmalarda HER2 tedavisinde direnç geliştiği ve buna yönelik MUC1'e yönelik hedef tedaviler geliştirilmesi HER2 ekspresyonu saptanan hastalar için tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir (137). Çalışmamızda da MUC1 luminal boyanma gösteren olgularda %50 oranında HER2 aşırı ekspresyonu saptadık. Literatürde MUC1 immünohistokimyasal ekspresyonu ile HER2 ilişkisini bildiren çalışma

yoktur. MUC1 luminal boyanma gösteren HER2 aşırı ekspresyonu saptanan olguların tedavi protokolleri açısından araştırılabilir.

MUC2 ile ilgili yapılan bir çalışmada kardiyak tümörlerinde, intestinal ve sınıflandırılmayan histolojik tipte daha yüksek oranda MUC2 ekspresyonu saptanmıştır (129). Müsinöz karsinomlarda MUC2 ile %87 oranında ekspresyon bildirilmiştir, ancak istatistiksel olarak sınıflamalar ile anlamlı ilişki izlenmemiştir (129). Müsinöz karsinomlarla MUC2 ekspresyonunun kolon, meme, pankreas, periton gibi organlarda izlenen müsinöz karsinomlarla da anlamlı ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (53) (138) (52) (122,131,132). Yapılan bir çalışmada MUC2 ekspresyonu gösteren olgularda daha düşük tümör invazyonu ve daha iyi diferansiyasyon saptanmıştır ve MUC2 ekspresyonunun iyi prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir (139). Başka bir çalışmada tek başına MUC2 pozitif olgularda lenf nodu metastazı, venöz invazyon, metastatik yayılımın daha yüksek oranda olduğu ve kötü prognostik faktör olabileceği bildirilmektedir (60). Peritoneal metastaz izlenmeyen olguların peritoneal yıkama sıvılarında PCR ile MUC2 ekspresyonu gösterilen olgularda peritoneal rekürrens için belirteç olduğu bildirilmektedir (140). MUC2 diffüz tip karsinomlarda %97,5 oranında eksprese olurken, intestinal tip karsinomlarda %89,4 oranında eksprese olmaktadır. Bütün mide müsinöz tümörlerde ekspresyon saptanmıştır (129). Leteurtre ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise intestinal ve diffüz tip arasında ekspresyon farkı saptamamışlardır (9). MUC2 ekspresyonu ile diffüz ve özellikle müsinöz karsinomları ilişkili bulan çalışmalar olmasına rağmen (48) (50) (9), (9, 45, 47), ilişki saptamayan çalışmalar da vardır (49) (51) (46, 48). MUC1 ile iyi diferansiye tümörler, MUC2 ile müsinöz tümörler ve MUC5AC ile grup IV taşlı yüzük hücreli karsinomlar ilişkilidir (53). MUC6 ile sınıflandırmalar arasında ilişki saptanmamıştır (53).

Leteurtre ve ark.'nın çalışmasında MUC2 ile yüksek pozitif olanların daha kötü prognoza sahip olduğunu belirtilmiştir. MUC2 ile %30 üstü ekspresyon olanlarda daha kötü sağkalım bildirilmiştir (9). Lazar ve ark.'ları MUC2 ekspresyonu ile sağkalımı ilişkisiz bulmuşlardır (129). MUC2 ile literatürde yapılan çalışmalarda

müsinöz karsinomlar arasında ilişki bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürle uyumlu olarak Lauren sınıflandırılmayan tipte, WHO müsinöz adenokarsinomda ve Goseki'ye göre müsinden zengin tiplerde yüksek oranda ekspresyon saptadık. Normalde midede eksprese edilmeyen MUC2 ile müsinöz karsinom ilişkisi müsinöz karsinomların daha farklı bir yolağı izlediğı görüşünü desteklemektedir.

Lazar ve ark.'nın çalışmasında MUC5AC ile kardialar tümörlerinde yüksek ekspresyon saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamsızdır (129). Diffüz tip karsinomlarda daha yüksek oranda ve diferansiyasyon arttıkça daha az oranda ekspresyon saptamışlardır (129). Pinto ve ark.'ları da diffüz tip ile MUC5AC'yi ilişkili saptamışlardır (134). Gürbüz ve ark.'nın çalışmasında infiltratif paternde gelişen tümörlerle MUC5AC ekspresyonunu ilişkili bulmuşlardır (53). MUC5AC'yi erken ve ileri mide kanserleri arasında, erken kanserlerde daha yüksek oranda ekspresyon saptayan çalışmalar vardır (132) (141). (125,136). Leteurtre ve ark.'nın çalışmasında MUC5AC Lauren'e göre diffüz tipte, Goseki grup IV ve WHO'ya göre taşlı yüzük hücreli karsinomda yüksek oranda ekspresyon saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (9). Prognostik parametre olarak MUC2 ve MUC5AC'yi önemli bulan çalışmalar vardır (142) (54). (51,137). MUC2 ve MUC5AC ekspresyonunun gastrik karsinomlarda azaldığını gösteren çalışmalar vardır (143). İlhan ve ark.'nın çalışmasında MUC5AC ekspresyonunun invazyon derinliğı ve tümör diferansiyasyonu ve metastatik lenf nodu sayısı ile ters orantılı olarak azaldığını saptamışlardır (8). İyi diferansiye tümörlerde %92,6, az diferansiye tümörlerde %13 oranında ekspresyon izlemişlerdir. İntestinal tipte %48,4, diffüz tipte %10 oranında ekspresyon saptamışlardır (8). İlhan ve ark. MUC1 ve MUC5AC'yi olumlu prognostik faktör olarak belirlemişler ve tümör prognozunu göstermede yararlı bulmuşlardır ancak sağkalımla anlamlı ilişki izlememişlerdir (8). MUC5AC ile literatürde yapılan çalışmalarda diffüz tip ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarla daha sık ilişkisi saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda farklı histolojik sınıflamalar ile ilişkisi izlenmemiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda PNİ olan olgularda MUC5AC ile ekspresyon kaybı izledik. Bizim serimiz MUC5AC ekspresyonunu genç yaşta daha yüksek saptayan ilk çalışmadır. MUC5AC

ekspresyonunun diffüz tip kanserlerde sık olması ve bizim çalışmamızda genç yaşta diffüz tipin intestinal tipe göre daha fazla olmasından dolayı anlamlı ilişki saptanmış olabilir.

MUC6 ekspresyonunu sağkalım ile ilişkisini saptamayan çalışmalar bulunmasına rağmen Zheng ve ark. ileri evrede MUC6 ekspresyonunu iyi prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (55). Zheng ve ark.'nın çalışmasında MUC6 ekspresyonunu normal mide mukozası, mide adenomu ve mide karsinomunda değerlendirmişlerdir ve MUC6 ekspresyonu mide karsinomlarında normal mukoza veya adenomlara göre daha düşük saptamışlardır. Tümör çapı, invazyon derinliği, lenfatik ve venöz invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile ters ilişkili olarak bulmuşlardır. MUC6 ekspresyonu diffüz tipte intestinal tipe göre daha düşüktür. Sağkalım analizine göre ise MUC6 ekspresyonu olmaması zayıf, az, kuvvetli ekspresyon olmasına göre anlamlı saptamışlardır (55). Çok değişkenli analizi göre ise 3 bağımsız prognostik faktör ile (invazyon derinliği, lenfatik ve venöz invazyon) MUC6 ekspresyonu ve prognoz arasında anlamlı ilişkisi saptamışlardır (55). MUC6 ekspresyonunun azalması malign transformasyona katkıda bulunduğunu ve bu nedenle prognoz belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (55). MUC6 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki bulmayan çalışmalarda olmakla birlikte (124) (131) (112,124), genelde MUC6 iyi prognostik belirteç olarak saptanmaktadır. Bizim serimizde klinikopatolojik parametrelerden sadece metastatik lenf nodu olmayan olgularda MUC6 ekspresyonu daha yüksek bulunmuş olup, iyi prognostik faktör lehine değerlendirilmiştir.

Mide adenokarsinomlarında yapılan çalışmalarda sonic hedgehog mide adenokarsinomlarında normal mide mukozasına göre daha yüksek oranda eksprese olmaktadır. Mide adenokarsinomlarında yapılan çoğu çalışmada SHH aşırı ekspresyonu ileri mide kanseriyle ve evre I'e göre evre II-III-IV kanserlerle ilişkili bulunmuştur (11) (12) (144) (139-141). Wang ve ark.'nın yaptığı SHH ekspresyonu ile normal mide mukozası ve neoplastik epitelin karşılaştırıldığı çalışmada; gastrit, intestinal metaplazi ile ilişki saptanmamışken, adenokarsinomlarda ve yüksek dereceli displazilerde SHH ekspresyonunda anlamlı derecede artış saptanmıştır (127). SHH aşırı ekspresyonu adenokarsinomlarda evre, tümör invazyonu,

diferansiyasyonla, makroskopik tipte ilişkili bulunmuştur. Ancak grade ile ilişkisine bakıldığında yüksek grade tümörlerde ekspresyon kaybı izlenmiştir (127) başka bir çalışmada ise adenokarsinomlarda evre, tümör invazyonu, diferansiyasyonla, makroskopik tipte ilişkili bulunmuştur (145). Diffüz tip karsinomlarda intestinal tipe göre daha düşük ekspresyon saptanmıştır (11). Çoğu çalışmada SHH aşırı ekspresyonu ileri evre, kötü diferansiyasyon, invazyon derinliği, nodal metastaz ile anlamlı bulunmuştur (12) (13) (14). (140, 143-144). SHH ile sağkalım ilişkisini araştıran bir çalışmada SHH aşırı ekspresyonu olan olguların daha kötü prognoza sahip oldukları saptanmıştır (146). SHH yolağıyla literatürde yapılan çalışmalarla SHH aşırı ekspresyonunun iyi prognostik faktör olarak bildiren tek çalışma Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada az diferansiye karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda, erken mide kanserlerinde, lenf nodu metastazı olanlarda daha düşük SHH ekspresyonu saptanmıştır. Aşırı ekspresyon olan vakalarda daha iyi sağkalım bildirmişlerdir (147). Bunun yanısıra Niu ve ark.'nın yaptığı normal mide mukozası ile adenokarsinomu karşılaştıran çalışmada, SHH aşırı ekspresyonu yaş, tümör diferansiyasyonu, invazyon derinliği, nodal metastaz ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak sağkalım ile anlamlı ilişki izlenmemiştir. Çok değişkenli cox regresyon analizinde ise bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır (12). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada Lauren intestinal tipte diffüz tipe göre daha yüksek oranda ekspresyon izlenmiştir (145). SHH yolağının tedavideki rolünü araştırmak için SMO spesifik inhibitörü (siklopamin) kullanılarak yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin proliferasyonunun durduğu saptanmıştır (15). Bai ve ark.'nın yaptığı çalışmada hücre kültüründe tümör hücrelerinin migrasyon oranının ve kapasitesinin azaldığı belirtilmiştir (148). İleri evre mide adenokarsinomunda SHH yolağı inhibisyonunun hedefe yönelik bir tedavi olabileceği tahmin edilmektedir (11) (16) (17) (18). (12, 148-150). HP enfeksiyonu ile SHH ilişkisini araştıran çalışmalarda HP pozitif olgularda SHH ekspresyonunun daha düşük olduğunu saptanmıştır (149) (150) (151, 152). Ancak bizim çalışmamızda SHH ekspresyonu ile HP arasında anlamlı ilişki belirlemedik. Serimizde LVE izlenen olgularda daha yüksek oranda SHH ekspresyonu (%100-%88,2) saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Lauren'e göre intestinal tipte SHH aşırı ekspresyonun olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bu da yapılan çalışmalarla uyumludur. Lee ve ark.'nın

çalışmasında SHH ile intestinal tip kanserlerde ve tübüler kanserlerde müsinöz ve taşlı yüzük hücreli kanserlere göre daha yüksek oranda bulmuşlardır (151). Kim ve ark.'nın çalışmasında ise diferansiye tümörlerde müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinoma göre daha yüksek oranda ekspresyon bulmuşlardır. Bizim serimizde ise tübüler, papiller ve mikst adenokarsinomlarda diğer tiplere göre daha yüksek oranda ekspresyon saptanmıştır ancak anlamlı ilişki izlenmemiştir. Çalışmamızda SHH ekspresyonu ile tübülden zengin ve müsinden fakir olgularda daha yüksek oranda ekspresyon izledik. Literatürde de benzer olarak diferansiye tümörlerde daha yüksek oranda SHH ekspresyonu bildirilmektedir. Literatürde SHH ile HER2 ekspresyonu arasında ilişki bildiren çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda HER2 ile aşırı ekspresyon gösteren olguların tamamında SHH ekspresyonu ++/+++ saptanmıştır. Bu bilgi ışığında, SHH ile HER2 gelişim yolları arasında ilişki saptanabilir ve hedgehog yolağı üzerinden geliştirilen hedefe yönelik tedavi çalışmalarına yeni fikir sunulabilir. Meme kanserinde yapılan bir çalışmada HER2 pozitif olgularda hedgehog yolağından GLI1 pozitif vakalarda transtuzumab ile neoadjuvant tedaviye direnç saptamışlar ve HER2 pozitif hastalarda yeni tedavi ajanı olabileceği belirtilmektedir (152). Tümör gelişiminde yeni bir yolağında inhibisyonu tedavi oranının arttıracığı için bu iki yolağa yönelik tedaviler araştırılmalıdır.

Mide kanserlerin HER2 ekspresyonunun belirlenmesi prognoz ve tedavi açısından önemlidir. Sekiz ayrı merkezin katıldığı bir çalışmada mide kanserlerinde HER2 pozitifliği %8,7 - %18,1 aralığında değişmekte olup ortalama %12,2 oranında saptanmıştır (153). Yapılan çok merkezli klinik bir çalışmada mide adenokarsinomlarında HER2 aşırı ekspresyonu ortalama %22,1 oranında saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda ise %32,6 oranında, yüksek oranda HER2 ekspresyonu izlenmiştir. HER2 aşırı ekspresyonu ise %23,2 oranında bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Yapılan çoğu çalışmada HER2 aşırı ekspresyonu negatif prognostik faktör olarak saptanmaktadır. Çoğu çalışmada HER2 durumu ile serozal invazyon, lenf nodu metastazı, evre ve uzak metastaz ile ilişkili saptanmaktadır (19). Ancak bazı çalışmalarda HER2 durumu ile klinikopatolojik özellikler ve sağkalım arasında ilişki belirlenmemiştir (24). Yapılan çalışmalarda klinikopatolojik özelliklerle HER2 proksimal lokalizasyon, intestinal tip, ileri evre tümörlerde daha yüksek oranda pozitif saptanmaktadır (23) (153) (154). (155-157). Bazı çalışmalarda

iyi diferansiye tümörlerde daha fazla HER2 ekspresyonu bildirilmektedir (155). HER2 aşırı ekspresyonu ile proksimal lokalizasyon, intestinal tip arasında anlamlı ilişki gösteren çalışmalar olmasına rağmen, Uprak ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi histolojik tip ve lokalizasyon açısından ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır (156). Başka bir çalışmada ise cinsiyet, yaş ve klinik evre ile bir ilişki bulunmamıştır (157). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak intestinal tipte diffüz tipe göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek HER2 ekspresyonu izlenmiştir. Bizim serimizde WHO sınıflamasına göre tübüler ve papiller adenokarsinomda oldukça yüksek oranda HER2 ekspresyonu saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak vaka sayımızın az olmasından dolayı ilişki bulunmamıştır. WHO tübüler ve papiller karsinom ile ilişkili olması Lauren'e göre intestinal tip ile uyumlu olmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada iyi diferansiye tümörlerde önemli derecede HER2 pozitifliği saptanırken, az diferansiye tümörler çoğunlukla HER2 negatif grupta izlenmiştir (158). Bizim çalışmamızda ise tübül formasyonu izlenen olgularda anlamlı derecede daha yüksek HER2 pozitifliği saptanmış olup, diferansiye tümörlerde daha yüksek oranda HER2 pozitifliği izlendiği görüşünü desteklemektedir. Literatürle uyumlu olarak HER2 pozitifliği ileri evre vakalarda daha fazla saptanmış, ancak evre ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. HER2 ile aşırı ekspresyon saptanan 20 olgunun 17 tanesinin (%85) serozayı aştığı saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olup HER2 aşırı ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkisini desteklemektedir. Son yapılan çalışmalarda, HER2 aşırı ekspresyonu kısa yaşam süresi ile korele olduğu saptanmıştır. HER2'nin gastrik kanserde prognostik parametre gibi rol oynadığı bu yayınlarla desteklenmekte olup, anti-HER2 ajanların tedavi protokollerinde yer alması ile tedaviyi yönlendirmede etkinliği artmaktadır (159). Yapılan bir çalışmada primer ve metastatik mide kanserlerinde HER2 ekspresyonları uyumlu olarak bulunmuştur (160) (161) (163, 164). Anti-HER2 monoklonal antikorunun (trastuzumab), gastrik kanser hücrelerinin büyümesini in vitro ve in vivo olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki, trastuzumab'ın kemoterapi ile kombinasyonunu zorunlu hale getirmektedir (153). Bu hastalara uygulanan kemoterapiye ek olarak transtuzumab tedavisi ile ortalama sağkalım 11.1 aydan 13.8 aya çıkarılmıştır (162). Çalışmamızda, HER2 ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri açısından belirgin fark saptamamıza rağmen olgu

sayımızdan dolayı istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Mide kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen, ileri evre hastalarda tedavi şansı sunup sağkalımı arttırmamasından dolayı mide kanserlerinde HER2 ekspresyonu hem klinik hem prognoz açısından oldukça önemlidir.

Mide kanserlerinde yapılan çok sayıda histopatolojik sınıflamalara rağmen halen en güvenilir sınıflama sistemi tartışmalıdır. Mide kanserlerinin ülkeler arası farklı insidansa ve farklı morfolojilere sahip olmasından dolayı kullanılan tek bir sınıflama yoktur. Ancak bir çok ulusal rehberler ve tedavi şemaları sunulmaktadır. Son zamanlarda moleküler özelliklere dayalı sınıflamalar yapılarak, prognozu daha yüksek sınıflamaların geliştirilmesine çalışılmaktadır (7). 50 yıldan beri yapılan sınıflamalarda genel otoriteler tarafından kabul görmüş bağımsız prognostik faktör olarak sınıflama sistemi saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda WHO 2010 sınıflamasına göre en sık tübüler adenokarsinomlar, daha sonra sırasıyla papiller ve müsinöz adenokarsinomlar izlenmektedir (163). Bir çalışmada az koheziv karsinomlar ve müsinöz karsinomların, tübüler ve papiller karsinoma göre kötü prognozlu olduğu ve WHO sınıflamasının bağımsız prognostik faktör olduğunu saptanmıştır (164). Taşlı yüzük hücreli karsinomlar mide karsinomlarının %10'unu oluşturmaktadır. Yapılan çoğu çalışmada taşlı yüzük hücreli karsinomlar diğerlerine göre daha kötü prognoza sahiptir (165) (166) (167,168). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda taşlı yüzük hücreli karsinomların diğerlerinden farklı prognozu olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (167). Yapılan bir çalışmada papiller adenokarsinomların daha ileri yaşta görülme, daha sık metastaz yapma, üst 1/3 lokalizasyonunda görülme eğiliminde olduğu ve kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (168). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık tübüler adenokarsinomlar saptanmıştır. Ancak çalışmamızda az koheziv karsinomlar %37,2 oranında, oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Olgularımızın proksimal lokalizasyonda sık görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu durum coğrafik olarak etkilenmiş olabilir. Bizim serimizde WHO sınıflamaları ile klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Prognoz açısından WHO sınıflamaları arasında en kötü sağkalım

müsinöz tipte izlenmiştir. Az koheziv karsinom ve tübüler adenokarsinom arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Papiller adenokarsinomda sağkalım farklı değildir. Literatürden farklı olarak WHO sınıflaması alt tipleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki belirlenmemiştir. Olgularımızın çoğunluğunun ileri evrede olmasının, ilişki izlenmemesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Lauren sınıflamasına göre intestinal tip daha çok yaşlılarda görülür ve erkeklerde siktir (1). Diffüz tip ise intestinal tipe göre daha genç yaşlarda görülür ve erkek-kadın eşit sıklıktadır (1). Yapılan çoğu çalışmada intestinal tip daha sık görülmektedir. İntestinal tip daha çok intestinal metaplazi ile ilişkili saptanmıştır ve daha ileri yaşta, erkeklerde sık görülmektedir. Diffüz tip daha çok genç yaşta, kadınlarda ve proksimalde sık görülmektedir (169) (170) (171). (8, 169-170). Yapılan çalışmalarda diffüz tip karsinomların sağkalımı daha kötü bulunmuştur ancak çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar olmasından dolayı bu konu halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda prognoz ile Lauren sınıflaması arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmalara rağmen, uyumlu bulmayan çalışmalar vardır (169) (171) (169-170). Lauren sınıflama sistemini bağımsız prognostik faktör olarak gösteren çalışmalar da vardır (170). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Lauren'e göre intestinal tip kanserler daha sık olarak saptanmıştır. Genç yaşta ise diffüz tip ve intestinal tip eşit sıklıkta olup kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta bildirilmektedir (4). Bizim çalışmamızda ise yaşla birlikte intestinal tip artmasına rağmen anlamlı ilişki saptamadık. Genç yaşta her iki tip birbirine yakın yüzdede bulunmuştur. Ancak cinsiyete göre her iki tipte de erkeklerde daha siktir ancak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lauren'e göre sınıflandırılmayan tipe sahip 9 olgunun tamamının erkek cinsiyette, büyük çapta ve tamamında lenf nodu metastazı olduğu belirlenmiştir. Lauren'e göre sınıflandırılmayan tip diğer tiplere göre daha çok kötü prognozla ilişkili saptanmıştır. Literatürde diffüz tipin daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (26). Çalışmamızda ise ortalama sağkalım süreleri diffüz ve intestinal tipte birbirine yakın olup ortanca sağkalım diffüz tipte 7 ay daha kısa saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir.

Literatürde Goseki sınıflamasının prognostik faktör olarak bildiren çalışmalar (172) (42) (9, 33) olmasına rağmen, prognoza katkısı olmadığını belirten çalışmalar

da vardır (173). Martin ve ark. yaptığı çalışmada Gosekiye göre grade III tümörlerin grade IV tümörlere göre daha kötü prognozu olduğunu saptanmıştır (172). Songun ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise Goseki sınıflamasının sağkalımla ilişkisi izlenmemiştir (173). Çalık ve ark.'nın yaptığı çalışmada grade arttıkça daha kötü sağkalım bulunmuştur (42). Leteurtre ve ark.'nın yaptığı çalışmada Goseki II-IV daha kötü sağkalıma sahip, Goseki I-III daha iyi sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (9). Goseki sınıflaması ile yapılan çalışmalarda intraselüler müssinden zengin grupların daha kötü sağkalıma sahip olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda Goseki sınıflamasının mide adenokarsinomlarında raporda belirtilmesinin sağkalıma ek bilgi sağlaması açısından yararlı olacağı önerilmektedir (42) (9) (173). (9, 33, 179). Bizim çalışmamızda Goseki grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak ve yüzdesel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun her grupta yeterli sayıda olgu olmaması ve olgularımızın çoğunluğunun ileri evrede olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Goseki sınıflama sisteminin Lauren veya WHO sınıflamaları ile ilişkisi kısıtlıdır (7).

Bizim serimizde Lauren'e göre intestinal tip karsinomlar ile Goseki grup II; diffüz tip karsinomlar ile Goseki grup IV birbirleriyle anlamlı olarak uyumludur. WHO sınıflamasına göre tübüler ve papiller adenokarsinomlar, Goseki grup II ve az koheziv karsinomlar %100 grup IV ile uyumlu saptanmıştır. Lauren'e göre intestinal tip karsinomlar WHO sınıflamasına göre %95,4 oranında tübüler ve papiller adenokarsinomlar ile uyumludur. Diffüz tip karsinomlar ise %96,9 oranında az koheziv karsinomlarla uyumludur.

Çalışmamızda da çoğu çalışmada olduğu gibi bağımsız prognostik faktör olarak bir sınıflama saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda sınıflamalar arasından en fazla Lauren sınıflandırılmayan tip ile klinikopatolojik özellikler ilişkili saptanmıştır. WHO sınıflamasına göre müssinöz adenokarsinomlarda sağkalımın daha düşük olduğu dikkatimizi çekmiştir. Goseki sınıflaması ile ilişki saptanmasa da intraselüler müssin içeren olguların kötü prognostik faktörlerle ilişkisi saptanmıştır. Çalışmamızda olguların %75 oranında evre 3-4 olması, sınıflamalar ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılmasını sınırlandırmaktadır.

Çalışmamız sonucunda mide karsinomlarında histopatolojik sınıflamalar arasında bağımsız prognostik faktör olabilecek sınıflama saptamadık. Çalışmamıza göre en uygun klinik bilgiyi Lauren sınıflaması vermektedir. Mide kanserinde çok sayıda farklı morfoloji olması ve coğrafi bölgelere göre klinik özelliklerin değişkenlik göstermesi, tek bir sınıflamanın dünya genelinde kullanışlı olmasını engellemektedir. Bizim çalışmamıza göre mide kanserleri raporlamasında tümör çapı, invazyon derinliği, LVE, PNI, toplam ve metastatik lenf nodu sayısı, nodal evre, tümör derecesi raporda bulunması gereken prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise tek başına bağımsız prognostik faktör olarak tümör çapı ve PNI saptanmıştır. Çalışmamız MUC1'in HP enfeksiyonu ilişkili tümör gelişiminde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Mide kanseri gelişiminde ilişkisi kanıtlanan, HP enfeksiyonunun malign transformasyonunu önlemek adına MUC1 ekspresyonu araştırılması önemli bir bulgudur. Bu çalışma, MUC1 luminal ekspresyon saptanan olguların, HER2 aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğunu saptayan ilk çalışmadır. MUC1 luminal ekspresyonu ile HER2 aşırı ekspresyonu ilişkisi hedefe yönelik tedaviler açısından araştırılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. HER2 aşırı ekspresyon saptanan olguların tamamında, SHH aşırı ekspresyonu saptanması, SHH ile HER2 gelişim yolları arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bunun da hedefe yönelik tedavilerde araştırılmasını önermekteyiz. Sonuç olarak HER2 ile ilişkisini saptadığımız SHH ve MUC1 ekspresyonlarının araştırılarak, bir çok farklı mekanizmayla ilerlemesini sürdüren mide karsinomlarında, malignite sürecinin farklı yollarının anlaşılması sağlanabilir ve bu yolların inhibisyonuna yönelik yeni tedavi ajanları geliştirilerek, mide kanserinde tedavi oranları artırılabilir.

SONUÇLAR

- 1- Erkeklerde lenfovasküler embolüs daha yüksek oranda izlendi.
- 2- Tümör çapı ve tümör derinliği arttıkça ortalama metastatik lenf nodu sayısı arttığı bulundu.
- 3- Tümör çapına göre değerlendirildiğinde Lauren'e göre sınıflandırılmayan tipte daha büyük tümör çapı saptandı.
- 4- Histopatolojik derecelerine göre olgular değerlendirildiğinde yüksek dereceli olgularda %82,6 oranında perinöral invazyon saptandı.
- 5- Yüksek dereceli olgularda ileri mide kanseri oranı yüksek olarak saptandı.
- 6- Metastatik lenf nodu sayısı ile tümör çapı, tümör derinliği, histolojik derece, perinöral invazyon, lenfovasküler embolüs, nodal evre ve TNM evresi doğru orantılı saptandı.
- 7- Tümör çapının büyük olması tek başına sağkalımı 1,98 kat olumsuz etkilediği saptandı.
- 8- Perinöral invazyon varlığı tek başına sağkalımı 2,98 kat olumsuz etkilediği saptandı.
- 9- MUC1 ile luminal boyanma erkeklerde ve tübül formasyonu içeren olgularda daha yüksektir.
- 10- MUC1 luminal boyanan olgularda HER2 aşırı ekspresyonu daha yüksek oranda saptandı ve bu ilişkiyi saptayan ilk çalışmadır.
- 11- İntraselüler müsin varlığı izlenen olgularda MUC5AC daha yüksek oranda pozitif saptandı.
- 12- MUC5AC pozitifliğine genç yaşta daha yüksek oranda pozitif saptandı.

13- MUC5AC perinöral invazyon saptanan olgularda daha düşük oranda pozitif saptandı.

14- MUC6 lenf nodu metastazı olan olgularda daha düşük saptandı.

15- HER2 ekspresyonu ile SHH ekspresyonları karşılaştırıldığı zaman HER2 aşırı ekspresyonu saptanan olguların tamamı SHH ile pozitif saptandı ve çalışmamız literatürde bu ilişkiyi saptayan ilk çalışmadır.

16- HER2 aşırı ekspresyonu tübüler ve papiller karsinomda daha yüksek oranda saptandı.

17- Lauren sınıflamasına göre ise intestinal tipte HER2 aşırı ekspresyonu daha yüksek oranda saptandı.

18- Proksimal lokalizasyonda daha yüksek HER2 aşırı ekspresyonu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organisation Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC 2010.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri Ankara, 2015.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735–40.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robins Temel Patoloji*. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, Çev. Ed. 9. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2014.
5. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
6. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological types: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 1992; 33: 606 – 612.
7. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical pathology of the GI tract, liver, bilier tract and pancreas*. Philedelphia, SE 2009.
8. İlhan Ö, Han Ü, Önal B, Çelik SY. Prognostic significance of MUC1, MUC2, MUC5AC expressions in gastric carcinoma. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21(4):345-352.
9. Leteurtre E, Zerimech F, Piessen G, Wacrenier A, Leroy X, Copin MC et all. Relationships between mucinous gastric carcinoma, MUC2 expression and survival. *World J Gastroenterol* 2006; 7:12(21):3324-31.
10. Dae H K, Nari S, Gwang H K, Geum A S, Tae-Yong J ve ark. Mucin expression in gastric cancer reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:1047-1053.
11. Wang LH, Choi YL, Hua XY, et al. Increased expression of sonic hedgehog and altered methylation of its promoter region in gastric cancer and its related lesions. *Mod Pathol* 2006;19:675–83.
12. Niu Y, Li F, Tang B, Shi Y, Hao Y, Yu P. Clinicopathological correlation and prognostic significance of sonic hedgehog protein overexpression in human gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;15;7(8):5144-53.

13. Yoo YA, Kang MH, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF-beta-mediated activation of the ALK5-Smad 3 pathway. *Carcinogenesis* 2008; 29: 480-490.
14. Saze Z, Terashima M, Kogure M, Ohsuka F, Suzuki H and Gotoh M. Activation of the sonic hedgehog pathway and its prognostic impact in patients with gastric cancer. *Dig Surg* 2012; 29: 115-123.
15. Wan J, Zhou J, Zhao H, Wang M, Wei Z, Gao H. Sonic Hedgehog Pathway Contributes to Gastric Cancer Cell Growth and Proliferation. *BioReserch* 2014; 3:53-59.
16. Young AY, Myoung HK, Hyun JL, Baek-hui K, Jong KP, Hyun KK et all. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT and MMP-9 pathway in gastric cancer. *Cancer research* 2011; 71(22): 7061-7070.
17. Ju-Yeon K, Gyung HK, Young-Joon L, Woo-Sang H, Sang-Kyung C et all. Prognostic value of sonic hedgehog protein expression in gastric cancer *Japan J Clin Oncol* 2012;42(11)1054-1059.
18. Xiaoli M, Kai C, Shuhong H, Xiaoli Z, Patrick AA et all. Frrequent activation of hedgehog pathway in advanced gastric adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1698-1705.
19. Jorgensen JT. Role of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: Biological and pharmacological aspects. *World J Gastroenterol* 2014;20(16):4526-4535.
20. Liang J, Zhang J, Zhang T, Zheng Z. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumor Biol* 2014;35:4849-4858.
21. McKenzie SJ, DeSombre KA, Bast BS et all. Serum levels of HER-2 neu. (C-erbB-2) correlate with overexpression of p185neu in human ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 3942–3946.
22. Rajagopal I, Niveditha SR, Sahadev R, Nagappa PK, Rajendra SG. HER 2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. *JCDR* 2015; 9(3):6-10.
23. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et all. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA). :a phase 3 openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.
24. Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A, Minamiguchi S, Yoshimura K, Haga H, Sakai Y: HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013; 16(1):84–93.

25. Mills SE. Histology for Pathologist. 4th ed. Philadelphia:Lippincot Williams&Wilkins 2012.
26. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. New York, Elsevier; 2011.
27. Orhan Kuran. Systema Digestorum- Sindirim Sistemi, Ventriculus Gaster- Mide, Sistematik Anatomi 1983:388-396.
28. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S Çev. Ed, 10. Baskı, İstanbul: Nobel tıp kitapevleri, 2003:299-307.
29. Mehmet A, Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma. Ankara Medical Journal 2012; 12(4): 195-198.
30. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev 2010;23:713- 739.
31. Borrmann R. Geschwülste Des Magens und Des Duodenum. Vol. I. Berlin: Springer; 1926.
32. Genç AZ. Mide adenokarsinomlarında primer ve metastatik lenf düğümü tümör odaklarında HER-2/neu analizi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Tokat, Gaziosman Paşa Üniversitesi, 2015.
33. Stacey EM. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia Wolters Kluver Lippincott Williams Wilkins, Fifth Edition, Volume two, 2010: 1297-1301.
34. Rugge M, Correa P, Dixon MF et all. Gastric dysplasia: The Padova International Classification, Am J Surg Pathol 2000; 24(2): 167-76.
35. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al. The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47: 251-255.
36. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. Cancer 1977; 39: 2475-2485.
37. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. Gan 1968;59(3):251-8.
38. Mulligan RM. Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. Pathol Annu 1972;7:349-415.
39. Carneiro F. Clasification of gastric carcinomas. Curr Diagn Pathol 1997;4:51-59.
40. Dixon MF, Martin IG, Sue-Ling HM, Wyatt JI, Quirke P, Johnston D. Goseki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. Histopathology 1994; 25: 309-316.
41. Scilletta B, Lanteri R, Rapisarda C, Greco L, Lanzafame S, Torrisi A, Puleo S, Licata A. Gastric cancer: prognostic significance of the Goseki histological classification. Chir Ital 2002;54: 307-310.

42. Calik M, Calik I, Demirci E, Altun E, Gundogdu B, Sipal S, Gundogdu C. Goseki grade and tumour location influence survival of patients with gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(3):1429-34.
43. Leocata P, Ventura L, Giunta M, Guadagni S, Fortunato C, Discepoli S et al. Gastric carcinoma: a histopathological study of 705 cases. *Ann Ital Chir* 1998; 69: 331-337.
44. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P: Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006, 20:651–674.
45. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998 Mar 26;392(6674):402-5.
46. Sung M K, Chae H K, Nari S, Do Y P, Hyun J M et al. Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *International journal of cancer* 2014; 134:114-124.
47. Vernygorodskiy S. Immunohistochemical evaluation of mucin expression in precancerous tissue of stomach. *Exp Oncol* 2013;35,2;114-117.
48. Barresi V, Vitarelli E, Grosso M, et al. Relationship between immunoexpression of mucin peptide cores MUC1 and MUC2 and Lauren's histologic subtypes of gastric carcinomas. *Eur J Histochem* 2006; 50: 301-10.
49. Akyurek N, Akyol G, Dursun A, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: their relationship with clinicopathologic parameters and prognosis. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 665-74.
50. Zhang HK, Zhang QM, Zhao TH, Li YY, Yi YF. Expression of mucins and E-cadherin in gastric carcinoma and their clinical significance. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3044-7. .
51. Baldus SE, Zirbes TK, Engel S, et al. Correlation of the immunohistochemical reactivity of mucin cores MUC1 and MUC2 with histopathological subtype and prognosis of gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1998; 79: 133-8.
52. Hanski C, Hofmeier M, Schmitt-Graff A, et al. Overexpression or ectopic expression of MUC2 is the common property of mucinous carcinomas of the colon, pancreas, breast and the ovary. *J Pathol* 1997; 182: 385-91.
53. Gürbüz Y, Kahlke V, Klöppel G. How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a series of advanced gastric carcinomas. *Virchows Arch* 2002; 440: 505-511.
54. Tajima Y, Shimoda T, Nakanishi Y, Yokoyama N, Tanaka T, Shimizu K et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and its prognostic significance: immunohistochemical analysis of 136 lesions. *Oncology* 2001; 61:212-220.

55. Zheng H, Takahashi H, Nakajima T, Murai Y, Cui Z et al. MUC6 down-regulation correlates with gastric carcinoma progression and a poor prognosis: an immunohistochemical study with tissue microarrays. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(12):817-23.
56. Reis CA, David L, Nielsen PA, Clausen H, Mirgorodskaya K, Roepstorff P, Sobrinho-Simões M. Immunohistochemical study of MUC5AC expression in human gastric carcinomas using a novel monoclonal antibody. *Int J Cancer* 1997; 74: 112-121.
57. Boltin DI, Niv Y. Mucins in Gastric Cancer - An Update. *J Gastrointest Dig Syst* 2013; 3(123):15519.
58. Kim DH1, Shin N, Kim GH, Song GA, Jeon TY. Mucin expression in gastric cancer: reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(8):1047-53.
59. Lee OJ, Kim HJ, Kim JR, Watanabe H. The prognostic significance of the mucin phenotype of gastric adenocarcinoma and its relationship with histologic classifications. *Oncol Rep* 2009;21(2):387–393.
60. Wakatsuki K, Yamada Y, Narikiyo M, et al. Clinicopathological and prognostic significance of mucin phenotype in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98(2):124–129.
61. Fietz MJ, Concordet JP, Barbosa R, et al. The Hedgehog gene family in *Drosophila* and vertebrate development. *Dev Suppl* 1994;1994:43–51.
62. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog signaling. *J Cell Sci* 2007;120:3–6.
63. Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature* 2001;411:349–354.
64. Varnat F, Duquet A, Malerba M, et al. Human colon cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG-GLI signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion. *EMBO Mol Med* 2009;1:338–351.
65. Wickström M, Dyberg C, Shimokawa T, et al. Targeting the Hedgehog signal transduction pathway at the level of GLI inhibits neuroblastoma cell growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2013;7:1516–1524.
66. Samadani AA, Akhava-Niaki HA. Interaction of sonic hedgehog (SHH) pathway with cancer stem cell genes in gastric cancer. *Med Oncol* 2015;32-48.
67. Saqui-Salces M and Merchant JL. Hedgehog signaling and gastrointestinal cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803: 786-795.
68. Scales SJ and de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 303-312.

69. Evangelista M, Tian H and de Sauvage FJ. The hedgehog signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5924-5928.
70. Ju-Yeon K, Gyung HK, Young-Joon L, Woo-Sang H, Sang-Kyung C ve ark. Prognostic value of sonic hedgehog protein expression in gastric cancer. *Japan J Clin Oncol* 2012;42(11):1054-1059.
71. Watkins DN, Peacock CD. Hedgehog signaling in foregut malignancy. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1055–1060.
72. Tanaka T, Arai M, Minemura S, Oyamada A, Saito K, Jiang X et all. Expression level of sonic hedgehog correlated with the speed of gastric mucosa regeneration in artificial gastric ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(4):736-41.
73. Yoshikawa A, et all. Phenotypic shift in human differentiated gastric cancers from gastric to intestinal epithelial cell type during disease progression. *Gastric Cancer* 1998;1(2):134–41.
74. Ayrancı GK. Mide adenokarsinomlarında kanser kök hücre işaretçileri olan CD44, ALDH-1 VE LGR5’in klinikopatolojik değişkenler ile ilişkisi, sağkalıma etkisi ve mide karsinogenesindeki rolü (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Marmara Üniversitesi:2014.
75. Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. *Oncology* 2001; 61: 1-13.
76. Hirashima N, Takahashi W, Yoshii S et all. Protein overexpression and gene amplification of c-erb B-2 in pulmonary carcinomas: a comparative immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *ModPathol* 2001; 14: 556–562.
77. Cohen JA, Weiner DB, More KF et all. Expression pattern of the neu (NGL)gene encoded growth factor receptor protein (p185neu) in normal and transformed epithelial tissues of the digestive tract. *Oncogene* 1989; 4: 81–88.
78. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A et all. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805.
79. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F et all. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012; 25: 637-650.
80. Kim SM, Kwon CH, Shin N, Park do Y, Moon HJ et all. Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Int J Cancer* 2014; 134(1):114-24.
81. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.

82. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(2):211-7.
83. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
84. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
85. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3(1):29-32.
86. Lazăr D, Tăban S, Dema A, Cornianu M, Goldiș A, Rațiu I et al. Gastric cancer: the correlation between the clinicopathological factors and patients' survival (I). *Rom J Morphol Embryol* 2009;50(1):41-50.
87. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, Serdengeçti S, Büyükkunal E. Gastric cancer: a case study in Turkey. *J Cancer Res Ther* 2013;9(4):644-8.
88. Yalcin B, Zengin N, Aydın F, et al: The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group study. *Turk J Cancer* 2006;36:108–115.
89. Eguchi T, Fujii M, Takayama T. Mortality for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 2003; 84: 132-136.
90. Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Lui WY, P'eng FK. Surgical mortality, survival, and quality of life after resection for gastric cancer in the elderly. *World J Surg* 2000; 24: 465-472.
91. Alıcı S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Doğan E, Ozbek H et al. Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma, *Med Sci Monit* 2006;12(5): 221–229.
92. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1552-1555.
93. Piso P, Bektas H, Werner U, Becker T, Aselmann H, Schlitt HJ et al. Comparison between treatment results for gastric cancer in younger and elderly patients. *Zentralbl Chir* 2002; 127: 270-274.
94. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Park YK, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: a comparison with young patients. *World J Gastroenterol* 2005;7;11(1):22-6.
95. Yassibaş E, Arslan P, Yalçın S. Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(5):2291-7.

96. Dicken BJ, Saunders LD, Jhangeri GS, De Gara C, Cass C, Andrews S et al. Gastric cancer establishing predictors of biologic behavior with use of population-based data. *Ann Surg Oncol* 2004;11(6):629–635.
97. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer, *Gastric Cancer* 1998;1(2):125–133.
98. Damhuis RM, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31(6):928–933.
99. Wang H, Huang C, Zheng C, Li P, Xie J, Wang J, et al. Tumor size as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach. *World Journal of Gastroenterology* 2012;14: 18(38): 5470-5.
100. Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2006;192:296-300.
101. Calli Demirkan N, Tunçyürek M, Uğur Ertan E, Bülent Alkanat M, İçöz G. Correlation of histological classifications of gastric carcinomas with location and prognosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(6-7):610-5.
102. Rusch VW. Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? *Semin Oncol* 2004;31:444-9.
103. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to pylori. *Int J Cancer* 2015;136:487-490. .
104. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2016;22(1):197-202.
105. Ünlü O, Demiroglu Z, Dogan A, Alimoglu O, Behzatoglu K, Yıldırım OB. Peripheral mucosal changes in gastric carcinomas. *Genel Tip Derg* 2000;10(4): 157-60.
106. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20(1):25-40.
107. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11):784-9.
108. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33(1):16-20.
109. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79.

110. Özden A, Bozdayi G, Özkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15, 156-8.
111. Saruç M, Ozden N, Turkel N, et al. Functional dyspepsia:relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western Turkey. *Brazilian J Med Biol Res* 2003;36, 747-51.
112. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002;131:S85–91.
113. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, et al. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:562–567.
114. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2037–44.
115. Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1263–7.
116. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Pathology and prognosis of gastric carcinoma:well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000; 89(7): 1418-1424.
117. Wu CY, Chen JT, Chen GH et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer: a clinicopathological analysis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(47): 1465-1468.
118. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 7th ed. Wiley, Weinheim, 2009.
119. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition. American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the 'different disease' hypothesis. *Cancer* 2000;88:921–32.
120. Ren G, Chen YW, Cai R, Zhang WJ, Wu XR, Jin YN. Lymph node metastasis in gastric cardiac adenocarcinoma in male patients. *World J Gastroenterol* 2013 7; 19(37): 6245-57.
121. Zhou ZH, Xu GF, Zhang WJ, Zhao HB, Wu YY. Reevaluating significance of perineural invasion in gastric cancer based on double immunohistochemical staining. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):229-34.
122. Yasuda K, Shiraishi N, Inomata M, Shiroshita H, Ishikawa K, Kitano S. Prognostic significance of macroscopic serosal invasion in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2028-31.

123. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Prognostic significance of level and number of lymph node metastases in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1688-93.
124. Reis CA, David L, Carvalho F, Mandel U, de Bolos C et al. Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000;48:377–388.
125. Ranzani GN, Renault B, Pellegata NS, Fattorini P, Magni E, Bacci F et al. Loss of heterozygosity and K-ras gene mutations in gastric cancer. *Hum Genet* 1993;92:244–249.
126. Lee WA, Shu IS, Li YH, Eum JH, Yu WS, Bae HI. Genetic expression pattern of gastric carcinomas according to cellular mucin phenotypes. *Korean J Pathol* 2007;41(5):307–315.
127. Wang JY, Chang CT, Hsieh JS, et al. Role of MUC1 and MUC5AC expressions as prognostic indicators in gastric carcinomas. *J Surg Oncol* 2003; 83(4):253–260.
128. Toki F, Takahashi A, Aihara R, et al. Relationship between clinicopathological features and mucin phenotypes of advanced gastric adenocarcinoma *World J Gastroenterol* 2010;16(22):2764–2770.
129. Taban S, Lazar D. Immunohistochemical Profile of Mucins in Gastric Carcinoma, *Gastric Carcinoma - Molecular Aspects and Current Advances*, Prof. Mahmoud Lotfy (Ed.), 2011;978-953-307-412-2, InTech.
130. Tamura Y, Higashi M, Kitamoto S, Yokoyama S, Osako M, et al. MUC4 and MUC1 expression in adenocarcinoma of the stomach correlates with vessel invasion and lymph node metastasis: an immunohistochemical study of early gastric cancer. *PLoS One* 2012;7:4925.
131. Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim YI, Kim WH. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 expressions in gastric carcinomas: their roles as prognostic indicators. *Cancer* 2001; 92:1427–1434.
132. Reis CA, David L, Seixas M, Burchell J, Sobrinho-Simões M. Expression of fully and under-glycosylated forms of MUC1 mucin in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1998;21;79(4):402-10.
133. Machado JC, Nogueira AM, Carneiro F et al. Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6). *J Pathol* 2000; 190: 437-443.
134. Pinto-de-Sousa J, David L, Reis CA, Gomes R, Silva L, Pimenta A. Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation

and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. *Virchows Arch.* 2002;440(3):304-10.

135. Gürbüz E. Gastrik adenokarsinomlarda MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 α 'nın prognostik önemi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Kahramanmaraş, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, 2014.

136. Udhayakumar G, Jayanthi V, Devaraj N, Devaraj H. Interaction of MUC1 with beta-catenin modulates the Wnt target gene cyclinD1 in *H. pylori*-induced gastric cancer. *Mol Carcinog* 2007;46(9):807-17.

137. Deng M, Jing DD, Meng XJ. Effect of MUC1 siRNA on drug resistance of gastric cancer cells to trastuzumab. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(1):127-31.

138. O'Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol* 2002; 15.

139. Pyo JS, Sohn JH, Kang G, Kim DH1, Kim K, Do IG et al. MUC2 Expression Is Correlated with Tumor Differentiation and Inhibits Tumor Invasion in Gastric Carcinomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2015;49(3):249-56.

140. Satoh Y, Mori K, Kitano K, Kitayama J, Yokota H, et al. Analysis for the combination expression of CK20, FABP1 and MUC2 is sensitive for the prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:148–152.

141. Hattori T, Kushima, R. Gastric differentiated stomach adenocarcinoma. *Pathology* 2001; 22: 97-104.

142. Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T et al. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:727–734.

143. Kocer B, Soran A, Kiyak G, Erdogan S, Eroglu A, Bozkurt B et al. Prognostic significance of mucin expression in gastric carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004;49:954–64.

144. Yoo YA, e Kang MH, Lee HJ, Kim B, Park JK, Kim HK et al. Sonic Hedgehog Pathway Promotes Metastasis and Lymphangiogenesis via Activation of Akt, EMT, and MMP-9 Pathway in Gastric Cancer. *Cancer Res* 2011;71(22): 7061-7070.

145. Lee SJ, Do I, Lee J, Kim KM, Jang J, Sohn I et al. Gastric cancer (GC) patients with hedgehog pathway activation: PTCH1 and GLI2 as independent prognostic factors. *Targ Oncol* 2013; 8:271-280.

146. Yanyang N, Fang L, Bo T, Yan S, Yingxue H, Peiwu Y. Clinicopathological correlation and prognostic significance of sonic hedgehog protein overexpression in human gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):5144-5153.

147. Kim JY, Ko GH, Lee YJ, Ha WS, Choi SK, Jung EJ et al. Prognostic value of sonic hedgehog protein expression in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 1054-1059.

148. Bai R, Zhao H, Zhang X, DU S. Characterization of sonic hedgehog inhibition in gastric carcinoma cells. *Oncol Lett* 2014;7(5):1381-1384.
149. Shiotani A, Iishi H, Uedo N, et al. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 581-587.
150. Stasikowska-Kanicka O1, Wągrowaska-Danilewicz M, Białek I, Danilewicz M. The immunoeexpression of Shh, Smo and Gli2 in *Helicobacter pylori* positive and negative gastric biopsies. *Pol J Pathol* 2012;63(1):25-30.
151. Lee SY, Han HS, Lee KY, Hwang TS, Kim JH, Sung IK et al. Sonic hedgehog expression in gastric cancer and gastric adenoma. *Oncol Rep* 2007;17:1051–1055.
152. Liu S, Duan X, Xu L, Ye J, Cheng Y et al. Nuclear Gli1 expression is associated with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab-based neoadjuvant therapy. *Tumour Biol* 2015;2.
153. Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* 2010; 78: 26-33.
154. David L, Seruca R, Nesland JM et al. C-erbB-2 expression in primary gastric carcinomas and their metastases. *Mod Pathol* 1992; 5: 384–390.
155. Kimura M, Tsuda H, Morita D, et al. A proposal for diagnostically meaningful criteria to classify increased epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 gene copy numbers in gastric carcinoma based on correlation of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical measurements. *Virchows Arch* 2004;445:255-62.
156. Uprak TK, Attaallah W, Çelikel ÇA, Ayrancı G, Yeğen C. HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;18:31(4):207-13.
157. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16: 273-8.
158. Sripratum T, Piyanirund W, Angkathunyakul N. HER2 Protein Expression in Gastric Carcinoma of Thai Patients at Phramongkutkloa Hospital. *Thai J Gastroenterol* 2012;13(3):160-5.
159. Ananiev J, Gulubova M, Manolova I, Tchernev G. Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. *The Central European Journal of Medicine* 2011;123:450-4.
160. Marx AH, Tharun L, Muth J, Dancau AM, Simon R, Yekebas E et al. HER2 amplification is highly homogeneous in gastric cancer. *Hum Pathol* 2009;40:769-77.

161. Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1331–9.
162. Bang Y, Chung H, Xu J, Lordick F, Sawaki A, Lipatov O, et all. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009;27.
163. Berith F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moening S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 2014;20(19):5679-5684.
164. Zheng HC, Zheng YS, Xia P, Xu XY, Xing YN, Takahashi H et all. The pathobiological behaviors and prognosis associated with Japanese gastric adenocarcinomas of pure WHO histological subtypes. *Histol Histopathol* 2010;25: 445-452.
165. Ribeiro MM, Sarmiento JA, Sobrinho Simões MA, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 780-784.
166. Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T et all. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single center experience of 160 cases. *Onkologie* 2011; 34: 682-686.
167. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3493-3498.
168. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2000; 3: 33-38.
169. Garnier P, Vielh P, Asselain B, Durand JC, Girodet J, Pilleron JP et all. Prognostic value of the Lauren and Ming classifications in gastric adenocarcinoma. Multidimensional analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 553-558.
170. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, Wang ZQ, Wang DS, Li YH, Xu RH. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med* 2013; 11: 58 .
171. Yu CC, Levison DA, Dunn JA, Ward LC, Demonakou M, Allum WH, Hallisey MT. Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71(5):1106-10.
172. Martin IG, Dixon MF, Sue-Ling, et all. Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut* 1994; 35, 758-63.

173. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, Blok P, Grond AJ et al. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 1999; 85: 2114-2118 .