

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTRİK ADENOKARSİNOMLARDA MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$ 'nın  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. ESMA GÜRBÜZ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Harun ÇIRALIK**

**KAHRAMANMARAŞ - 2014**

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTRİK ADENOKARSİNOMLARDA MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$ 'nın**  
**PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. ESMA GÜRBÜZ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Harun ÇIRALIK**

**Bu araştırma, 2013/2-37 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam**  
**Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.**

**KAHRAMANMARAŞ-2014**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama süresi boyunca desteğini esirgemeyen, yapıcı eleştirileri ile araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Doç. Dr. Harun Çıralık**'a, öneri ve destekleriyle her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım **Doç. Dr. Sevgi Bakariş** ve **Yrd. Doç. Dr. Hamide Sayar**'a, istatistiki değerlendirmeler için **Dr. Melike Erkoç** ve **Yrd. Doç. Nurten Serinçeç**'e, her türlü ricamı bıkmadan yerine getiren laboratuvar teknisyenlerimize ve sekreterlerimize, bugünlere gelmemde beni maddi ve manevi olarak sonsuz destekleyen sevgili anneme, rahmetli babama, eşime, aileme ve bana bu süre boyunca en çok sabreden biricik yavrularıma ve desteklerinden dolayı **Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyon Başkanlığı**'na teşekkür ederim. Bu araştırma, **2013/2-37 D** kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Mayıs-2014

Dr.Esma GÜRBÜZ

# **GASTRİK ADENOKARSİNOMLARDA MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$ 'nın PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr.ESMA GÜRBÜZ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Mayıs-2014**

## **ÖZET**

Gastrik adenokarsinom, tüm çalışmalara ve tedavi protokollerine rağmen dünya genelinde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır.

Çalışmamıza, 2006– 2012 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçüİmam Tıp Fakültesi patoloji arşivinde gastrik adenokarsinom tanısı almış 40 rezeksiyon ve 20 biyopsi materyali dahil edildi. Bu vakalara ait preparatlar tekrar incelenerek, hasta dosyaları ve ölüm kayıtlarına ait bilgiler saptandı. Vakaların sahip oldukları patolojik parametreler belirlenerek, immünohistokimyasal olarak MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$  markırları ile ilişkileri ve sağkalım üzerine etkileri araştırıldı. Patolojik parametreler; yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, diferansiyasyon derecesi, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve diseke edilen lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, evre, metastaz ve operasyon tipi olarak belirlendi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre; yaş ile metastatik lenf nodu; tümör tipi ile diferansiyasyon; tümör boyutu ile lokalizasyon; invazyon derinliği ile evre ve perinöral invazyon; evre ile metastatik lenf nodu ve lenfovasküler invazyon; metastatik lenf nodu ile perinöral invazyon; operasyon tipi ile lenf nodu sayısı, lokalizasyon, tümör boyutu, invazyon derinliği tümör tipi gibi patolojik parametrelerin birbiriyle olan anlamlı istatistiksel ilişkisini saptadık. İmmünohistokimyasal olarak yaptığımız çalışmada ise, MUC1 ekspresyonu ile tümör boyutu ve cinsiyet, MUC5AC ekspresyonu ile metastatik lenf nodu ve lenfovasküler invazyon, HER2 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Çalışmamızın sağkalım analizlerinde, tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, diseke edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve operasyon tipi ile sağkalım süreleri arasında Kaplan-Meiyer yöntemi ve Log Rank testi ile anlamlı sonuç elde ettik.

Sonuç olarak, daha fazla sayıda vakanın çalışıldığı araştırmalarla gastrik adenokarsinomlarda, tedaviyi yönlendirmede daha etkin ve daha iyi sağkalım sağlayacak bilgiler saptanacaktır.

**Anahtar Kelimeler :** Gastrik adenokarsinom, HER2, HIF1 $\alpha$ , MUC1, MUC5AC.

**Sayfa Adedi:** 154

**Danışman:** Doç. Dr. Harun ıralık

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE of MUC1, MUC5AC, HER2 and HIF1 $\alpha$  in GASTRIC ADENOCARCINOMAS**

**Specialization Thesis**

**MD. ESMA GÜRBÜZ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**May-2014**

**ABSTRACT**

Gastric adenocarcinoma is second deadly cancer type in the world despite of improving studies and treatment methods.

In our study, we scrutinized KSU Hospital's Pathology archives between the years 2006 – 2012 for gastric adenocarcinoma events, studied 40 gastric resections and 20 biopsy materials. Preparations for those events were re-examined and information regarding patient files and their death registrations were obtained. Pathological parameters of those events were cleared, their relations with immunohistochemical MUC1, MUC5AC, HER2 and HIF1 $\alpha$  markers and those markers influences over survival rates were studied. Pathological parameters were decided according to: age, sex, tumor type, tumor localisation, tumor size, level of differentiation, depth of invasion, lenf node metastasis, number of dissected lenf nods, lenfovacular invasion, perineural invasion, stage, distant metastasis and type of operation.

According to statistical evolutions, there are distinguished ties between age and metastatic lymph nodes, tumor type and differentiation, tumor size and localization, depth of invasion and stage and perineural invasion, stage and metastatic lymph node and lenfovacular invasion, metastatic lymph node and perineural invasion, operation type and number of lymph nodes, localization, tumor size, invasion depth and tumor type. There are also meaningful relations between MUC1 expression and tumor size and sex, MUC5AC expression and metastic lymph node and lenfovacular invasion, HER2 expression and tumor differentiation according to our immunohistochemical studies. In our survival analyses, we reached to important result regarding tumor differentiation, lenfovacular invasion, number of dissected lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, operation type and survival rate, applying Kaplan-Meiyer method and Long Rank test.

In sum, we reached some important points for better treatments and survival rates but, at the same time, we believe that more researches must be conducted to find advanced treatment paths and survival.

**Key Words:** Gastric adenocarcinoma, HER2, HIF1 $\alpha$ , MUC1, MUC5AC.

**Page Number:** 154

**Advisor:** Ph.D. MD. Harun ıralık

## İÇİNDEKİLER

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| TEŞEKKÜR.....   | i               |
| ÖZET.....   | ii              |
| İNGİLİZCE ÖZET.....   | iv              |
| İÇİNDEKİLER.....  | vi              |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                      | viii            |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....   | 1               |
| 2. GENEL BİLGİLER.....  | 3               |
| 2.1. MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ.....                                   | 3               |
| 2.2. MİDENİN ANATOMİSİ.....                                       | 3               |
| 2.3. MİDENİN FİZYOLOJİSİ.....                                     | 5               |
| 2.4. MİDENİN HİSTOLOJİSİ.....                                     | 6               |
| 2.5. MUKOZAL BARİYER OLARAK MİDE.....                             | 9               |
| 2.6. GASTRİTLER.....  | 9               |
| 2.7. METAPLAZİ.....   | 11              |
| 2.7.1. İntestinal Metaplazi.....                                  | 11              |
| 2.7.2. Pilorik Metaplazi.....                                     | 12              |
| 2.7.3. Pankreatik Asiner Metaplazi.....                           | 12              |
| 2.7.4. Silyalı Metaplazi.....                                     | 13              |
| 2.8. GASTRİK POLİPLER.....  | 13              |
| 2.8.1. Non-neoplastik Polipler.....                               | 13              |
| 2.8.2. Neoplastik Polipler.....                                   | 13              |
| 2.9. PREKÜRSÖR LEZYONLAR.....                                     | 14              |
| 2.9.1. Gastrit ve Metaplazi.....                                  | 14              |
| 2.9.2. Displazi.....  | 15              |
| 2.10. İNTRAMUKOZAL İNVAZİV NEOPLAZİ/İNTRAMUKOZAL<br>KARSİNOM..... | 17              |
| 2.11. İNVAZİV NEOPLAZİ.....                                       | 17              |
| 2.12. ERKEN GASTRİK KANSER.....                                   | 18              |
| 2.13. GASTRİK ADENOKARSİNOM.....                                  | 19              |
| 2.13.1. Etyoloji.....   | 20              |
| 2.13.2. Lokalizasyon.....   | 23              |



|         |  |     |
|---------|--|-----|
| 2.13.3. | Histopatoloji.....                     | 24  |
| 2.13.4. | Gradeleme.....                         | 28  |
| 2.13.5. | Klinikopatolojik değerlendirme.....    | 29  |
| 2.13.6. | Tümör yayılımı ve evreleme.....        | 31  |
| 2.13.7. | Prognostik faktörler.....              | 32  |
| 2.13.8. | Karsinogenezis.....                    | 35  |
| 2.14.   | İmmünohistokimyasal markırlar.....     | 37  |
| 2.14.1  | MUC1 .....                             | 37  |
| 2.14.2  | MUC5AC .....                           | 37  |
| 2.14.3  | c-erbB2/HER2.....                      | 38  |
| 2.14.4  | HIF 1Alfa .....                        | 39  |
| 3.      | GEREÇ VE YÖNTEM.....                   | 41  |
| 3.1.    | ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI.....     | 41  |
| 3.2.    | HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME.....     | 41  |
| 3.3.    | İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM.....        | 42  |
| 3.4.    | İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME..... | 44  |
| 3.5.    | İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....              | 45  |
| 4.      | BULGULAR.....                          | 46  |
| 5.      | TARTIŞMA .....                         | 97  |
| 6.      | SONUÇLAR.....                          | 122 |
| 7.      | KAYNAKLAR.....                         | 126 |
| 8.      | ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....       | 147 |
| 9.      | TABLolar DİZİNİ.....                   | 148 |
| 10.     | EKLER .....                            | 149 |
| 11.     | ÖZGEÇMİŞ.....                          | 154 |

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

|                |   |
|----------------|---|
| <b>EC</b>      | : Enterochromaffin                              |
| <b>ECL</b>     | : Enterochromaffin-like                         |
| <b>MAG</b>     | : Multifokal atrofik gastrit                    |
| <b>SPEM</b>    | : Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia |
| <b>PAS</b>     | : Periodic-acid-Schiff                          |
| <b>FAP</b>     | : Familial Adenomatous Poliposis                |
| <b>H&amp;E</b> | : Hematoksilen-eosin                            |
| <b>IARC</b>    | : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı          |
| <b>JRSGC</b>   | : Japon Gastrik Kanser Araştırma Derneği        |
| <b>AJCC</b>    | : Amerikan Ortak Kanser Komitesi                |
| <b>UICC</b>    | : Uluslararası Kanser Karşıtı Derneği           |
| <b>MSI</b>     | : Mikrosatellit instabilite                     |
| <b>HER</b>     | : Human epidermal growth factor receptor        |
| <b>PI3K</b>    | : Fosfatidil inozitol-3-kinaz                   |
| <b>PNI</b>     | : Perinöral invazyon                            |
| <b>LVI</b>     | : Lenfovaskuler invazyon                        |
| <b>WHO</b>     | : Dünya Sağlık Örgütü                           |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrik adenokarsinom, son yıllarda sıklığı azalmakla birlikte dünya genelinde dördüncü en sık görülen ve kanser nedeni ölümlerde ikinci sırada yer alan malign tümördür (1). Her yıl 900.000 yeni vaka ve 700.000 gastrik kansere bağlı ölüm görülmektedir (2). Radikal rezeksiyon esas tedavi seçeneği olup, kemoterapiye rağmen 5-yıllık sağkalım yaklaşık %28'dir (3).

Gastrik adenokarsinomların görülme sıklığı 30 yaşından sonra artar ve yedinci dekatta pik yapar. Erkek/ kadın oranı yaklaşık 2/1'dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre son yıllarda Türkiye'de gastrik kanser, hem kadınlarda hem de erkeklerde artma eğilimindedir. Ülkemizde, bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, 2011 verilerine göre erkeklerde 21,6/100000 ile 5. sırada, kadınlarda ise 8,6/100000 oranı ile gastrik kanser 7. sırada yer almaktadır (4). Bazı çalışmalar, Doğu Anadolu Bölgesinde gastrik kanserin daha yüksek oranda bulunduğunu ortaya koymaktadır (5). Genetik faktörlerin yanında beslenme şekli, HP enfeksiyonu, aşırı tuz tüketimi, karsinojenlere maruziyet gibi çeşitli faktörler etyopatogeneizde rol almaktadır (6,7). Fazla tuz alımı, turşu gibi gıdalarla tütsülenmiş etin aşırı tüketimi ile gastrik kanser arasında güçlü bir korelasyon vardır. Helikobakter Piloni'nin (HP) kronik ve atrofik gastrit, displazi ve sonuçta artmış gastrik kanser riski ile ilişkisi bilinmektedir. H. pilori %50'den fazla yeni gastrik kanser vakasını açıklamaktadır. Gastrik kanserde diğer bir önemli sebep sigaradır. İçmeyenlere oranla sigara içenlerde %50-60 oranında artmış risk söz konusudur (8).

Gastrik malign tümörlerinin %95'i adenokarsinom, %5'i lenfoma, nöroendokrin ve gastrointestinal stromal tümör gibi midenin diğer tümörleridir (9). Laurén sınıflamasına göre intestinal tip (%53) ve diffüz tip (%33) olarak ayrılır. Kalan %14 ise mikst veya unklasifiye olarak kabul edilir (10,11). Coğrafi ve çevresel farklılıklar gösteren gastrik karsinomda, intestinal tip yüksek insidansın izlendiği bölgelerde, daha çok yaşlılarda, midenin distal kısmında ve sıklıkla karaciğer metastazı ile birlikte. Diffüz tip ise daha kötü prognozlu olup, insidansın düşük olduğu bölgelerde, sıklıkla gençlerde ve özellikle kardiada ortaya çıkar ve intra ve transmural yayılım göstererek duvarda kalınlaşmayla beraber peritoneal yayılıma neden olur (12-14).

Gastrik adenokarsinomlar, en sık distal (antrum/pylor) lokalizasyonunda izlenir. Proksimal ve distal adenokarsinomlar arasında etyolojik ve prognostik farklılıklar

bulunmaktadır. Patogenezinde genetik ve epigenetik değişikliklerin önemli rol oynadığı gastrik kanserde, prognostik faktörler olarak hastalığın klinikopatolojik karakteristikleri, tümör boyutu, tümörün evresi ve tümör diferansiyasyonu olarak bilinmektedir (15). Ancak, bu prognostik faktörler hastalığın gidişatını belirlemede yeterli olmamaktadır. Gastrik adenokarsinomlarda geç tanı, agresif klinik gidiş, halen uygulanmakta olan medikal ve cerrahi tedavilerin başarısızlığı araştırmacıları tümör etyopatogenez ve progresyonu üzerinde daha etkin çalışmalara yönlendirmiştir. Benzer morfoloji gösteren gastrik tümörlerde farklı biyolojik davranış, prognoz ve tedaviyi değiştirebilmektedir (16). Bu nedenle gastrik kanserin erken tanısını koyabilmek, prognozu belirleyebilmek, tedaviye yanıtı ve rekürrensi öngörmek için pek çok immünohistokimyasal markır kullanılmış ve yenileri de araştırılmaktadır.

Bu tez çalışmasında, 2006-2012 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçüİmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalına gelen adenokarsinom tanısı almış 40 adet mide total veya subtotal rezeksiyon materyali ile 20 adet biyopsi materyali tekrar gözden geçirildi. Bu olgularda MUC1, MUC5AC, HER2 (c-erbB2) ve HIF1 $\alpha$  immünohistokimyasal markırlarının ekspresyonlarının yaş, cinsiyet, tümör tipi, diferansiyasyon, lokalizasyon, patolojik evre, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, operasyon tipi, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) gibi parametrelerle karşılaştırılarak prognoz ve sağkalım üzerindeki etkileri araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Midenin Embriyolojisi:

Mide, başlangıçta basit bir t p yapısındaki pre-enteron'un distal parçasından, dördüncü haftanın ortalarında oluşan küçük bir dilatasyondan gelişir. Orta hatta ve pre-enteronun kavdalinde bulunan iÇ biŐimindeki bu dilatasyon, kısa sürede ventrodorsale doğru geniŐler. Sonraki iki hafta boyunca curvatura ventriculi majoru oluşturmak iÇin primitif midenin dorsal kenarı ventral kenarından daha hızlı büyür ve uzun ekseni etrafında saat yönünde 90 derecelik bir dönüŐ yapar. Bunun sonucunda midenin ventral kenarı (curvatura minor) sağa, dorsal kenarı (curvatura major) sola yer deĐiŐtirir. Sol taraf paries anterior, sağ taraf paries posterior olur. Rotasyondan önce kraniyal ve kavdal uŐları orta hatta olan midenin geliŐmesi ve rotasyonu boyunca kraniyal sola ve biraz aŐaĐıya, kavdali sağa ve yukarıya hareket eder. Böylece rotasyondan sonra midenin uzun ekseni, gövdenin uzun eksenini enine keserek son duruŐunu alır. Midenin bu gelişimi ve rotasyonu n.vagus sinister'in  n yüzü, n.vagus dexter'in de arka yüzü innerve etmesini aŐıklar (17).

### 2.2. Midenin Anatomisi

Esas fonksiyonu sindirim olan mide, aynı zamanda yiyecekler iÇin depo görevi yapar. Yiyecekler duodenuma, kimus (chyme) haline gelmeden geŐemez.

Midenin Şekli; iŐeriĐine, mide hareketlerine, dolu veya boŐ olmasına ve komşu organların durumuna göre deĐiŐiklik gösterir. Midenin 4 bölümü ve iki kenarı vardır.

Pars cardiaca,  zefagusdan Z  izĐisi ile ayrılır ve ostium cardiacum ile özefagus mideye bağlanır. Bu kısım histolojik olarak kardiak glandları iŐerdiĐinden diğer bölümlerden ayırt edilebilir. Fundus gastricus, midenin incisura cardiacasından geÇen horizontal düzlemin üzerinde kalan kubbe Şeklinde genellikle hava ile dolu kısımdır. En geniş bölüm olan corpus gastricus, fundus ile antrum pyloricum arasındadır. Huni Őeklindeki pars pylorica, antrum

pyloricum (geniş) ve canalis pyloricus (dar) olmak üzere iki bölüme ayrılır. Pilorik glandlar içeren bu bölüm midenin diğer kısımlarından ayırt edilebilir. Pilor etrafında normal durumlarda kontraksiyon yapan m. sphincter pylori vardır. Bu kas, sindirim esnasında yavaş yavaş gevşeyerek kimusun mideden duodenuma geçişine izin verir. Mide, duodenuma ostium pyloricum ile bağlanır. Curvatura minor, midenin sağ tarafına bakan kısa konkav kenar, curvatura major ise midenin konveks uzun kenarıdır. Incisura angularis, curvatura minorun pyloris ile korpus arasındaki keskin açıdır (18).

Midenin kontraksiyonu ile ortaya çıkan longitudinal yerleşimli plica gastricalar, yutma esnasında geçici olarak curvatura minorda bir gastrik kanal oluşur. Bu kanalla tükürük salgısı, küçük gıdalar ve sıvılar pilora geçer (12).

Mide, kan damarlarının girdiği alan ve ostium cardiacumun arkasında kalan küçük bir alan hariç periton ile kaplıdır. Curvatura minorda, omentum minusun iki yaprağı birbirinden ayrılarak midenin yüzlerini örter ve curvatura majorda tekrar birleşip, omentum majus olarak devam eder. Mide, önde diafragma açıklığı ile karaciğerin sol lobu ve karın ön duvarı ile arkada bursa omentalis ve pankreas ile komşudur (18).

Midenin arterleri truncus coeliacus ve dallarından oluşur. Truncus coeliacusdan çıkan a. gastrica sinistra, a. gastrica dextra ile anastomoz yapar. A. gastro-omentalis dextra (a. gastroepiploica dextra), a. gastroduodenalisin terminal dalı olarak çıkar a. gastro-omentalis sinistra ile anastomozlaşır. A. gastro-omentalis sinistra, a. lienalisin distal bölümünden çıkar ve a. gastro-omentalis dextra ile anastomoz yapar. A. gastrica brevis, a. lienalisin distal bölümünden çıkar ve midenin fundusuna uzanır (18).

Midenin venleri, arterler ile birlikte seyreder. V. gastrica dextra ve v. gastrica sinistra direkt olarak v. portae hepatis'e açılırken, v. gastrica brevisler ve v. gastro-omentalis sinistra v. splenicaya, v. splenica da v. mesenterica superiora açılır (18).

Midenin lenf damarları, midenin curvatura major ve minoru boyunca arterler ile birlikte seyreder. Alt özefagus ve küçük kurvatürün büyük kısmından gelen lenfatikler, sol gastrik lenf nodlarına drene olur. Pilor, sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına drene olur. Kardiayı drene eden lenfatikler, perikardial lenf nodlarına ve çölyak lenf nodlarına katılır. Büyük kurvatürün proksimal kısmı pankreatikosplenik lenf nodlarına, distal kısmı ise büyük omentumdaki sağ gastroepiploik lenf nodlarına ve pankreas başındaki pilorik lenf nodlarına

drene olur. Küçük kurvatürün pilorik kısmının lenf akımı ise sağ gastrik lenf nodlarına katılır (19).

Midenin sinirsel innervasyonu, sempatik ve parasempatik sistem ile peptiderjik sinir sistemi tarafından sağlanır. Sempatik lifler, spinal kordun T6-T8 segmentlerinden başlar ve çölyak ganglionuna gelir. Buradan çıkan postganglionik lifler sol gastrik, hepatik ve splenik arterleri çevreleyen sinir pleksusları şeklinde mideye ulaşır. Ayrıca sağ ve sol frenik sinirlerden de sempatik uyarımlar gelir. Sempatik uyarım afferent yollar ile ağrıyı iletir ve ayrıca sfinktere motor lifler verir. Midenin parasempatik uyarımı, vagus ve dalları tarafından gerçekleştirilir (19).

### **2.3. Midenin Fizyolojisi**

Ağıza alınan ilk lokma ile başlayan sindirim, mekanik ve kimyasal etkilerle veya refleks olarak ilerleyen kompleks bir mekanizmadır. Mide sekresyonu üç evrede gerçekleşir. Gıdanın görüntüsü, tadı, kokusu ile uyarılan ve vagusla etki gösteren sefalik evre; vagovagal refleks, lokal enterik refleksler ve gastrin salınımı ile kontrol edilen mide evresi; az miktarda salgıya neden olan duodenuma kimusun geçişi ile barsak evresi oluşur (20).

Midede, tüm yüzeyi kaplayan mukus salgılayan hücrelerin yanısıra oksintik ve pilorik glandlar bulunur. Mide proksimalinde bulunan oksintik (gastrik) glandlar; hidroklorik asit, pepsinojen, intrinsek faktör ve mukus salgılayıcılar. Pilorik glandlar ise, antrumda bulunur ve gastrin salınımından sorumludurlar. Oksintik gland, mukus salgılayan müköz boyun hücreleri, pepsinojen salgılayan peptik (esas) hücreler ve hidroklorik asit ve intrinsek faktör salgılayan pariyetal hücrelerden oluşur (Şekil 1). Pariyetal hücreler uyarıldığında, pH'sı yaklaşık 0.8 olan asit salgılanır. Bu yüksek asit ve proteolitik enzim etkisinden mideyi, alkali özellikte olan mukus tabakası korur. Bu asit salgısının kontrolü, hormonal ve sinirsel uyarılarla sağlanmaktadır. Pariyetal hücreler, histamin salınımından sorumlu enterokromafin benzeri hücreler (ECL) ile yakın ilişkiindedir. Gastrik glandların derin kısımlarına yerleşen bu hücrelerden salınan histamin miktarı ile pariyetal hücrelerde hidroklorik asit yapımı ve salınım hızı direkt ilişkilidir. Et veya protein içeren gıdalar, antrumdaki G hücrelerinden gastrin salınımını uyarır. Mide içeriğindeki gastrin, ECL hücreleri uyarıp histamin salgılatır ve sonuçta pariyetal hücrelerden hidroklorik asit salınımı gerçekleşir. Midede, müköz ve peptik hücrelerden aynı işleve sahip birkaç tip pepsinojen salgılanır. Salındığında aktif

olmayan pepsinojen, hidroklorik asitle temas edince aktif form olan pepsine dönüşür. Pepsin, yüksek asit konsantrasyonlarında aktif olan proteolitik bir enzimdir (20).

Alınan besinlerin duodenuma geçmeden depolanması, 'kimus' adı verilen mide içeriği ile bu besinlerin yarı sıvı halde karıştırılması ve ince barsaklarda sindirim ve emilim için yeterli sürenin sağlanması midenin motor işlevleridir. Mide boşalması, antrumun şiddetli peristaltik hareketleri ile başlar. Pilor, sirküler kas tabakası ile bir sfinkter oluşturarak mide boşalmasının hızını yavaşlatır. Bu şekilde sadece sıvı ve su geçişine izin vererek kimusun içindeki gıdaların tamamen parçalanmasına katkıda bulunur. Mide içeriğinin artması, mide duvarının gerilmesine neden olur ve bu sayede hem pilor baskılanır hem de antrumdan gastrin salgılanır. Bu etkiler ve enterogastrik refleks, mide boşalmasını kontrol eden mekanizmalardır (20).



Şekil 1. Mide gövdesindeki oksintik gland şeması (20).

#### 2.4. Midenin Histolojisi

Mide dört major bölgeden oluşur. Kardial, distal özefagusla mide arasındaki ilk parçadır ve en geniş mukozal yüzeye sahip olan korpusla devam eder. Fundus, kardiadan geçen horizontal hattın üstünde kalan alandır. Distal bölüm olan antrum ve pilor ise duodenumun ilk segmenti ile devam eder (12).

Histolojik olarak mide 4 tabakadan oluşur: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mide mukozası, histolojik olarak yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısma ayrılır. Yüzeysel komponenti, tüm mide boyunca benzer görünümdeki mukus salgılayan uzun



kolumnar hücreler döşer. Bu hücreler küçük, bazale yerleşmiş, oval-yuvarlak nükleuslu, sitoplazmalarında bol müsin bulunan, düşük nükleositoplazmik orana sahiptir. Müsin ve bikarbonat salgılayan bu hücreler, mukozal bariyerinde bir komponentidirler. Luminal foveolar hücrelerin üçte birinde nötral glikoprotein içeren müsin bulunur. Derin tabaka, müköz boyun bölgesi ve gland yapılarından oluşur. Mide, histolojik olarak ayrıldığı dört bölgede gland yapıları ve kalınlıkları açısından değişkenlik gösterir. Fonksiyonel olarak mide mukozası, oksintik ve pilorik gland bölgesi olmak üzere ikiye ayrılır. Oksintik alan, midenin %80 proksimalini kapsayan, asit ve pepsinojen sekrete eden kısımdır. Fundus ve gövdeyi içeren bu alanda, ayrıca fundik glandlarda bulunur ve bu kısım kardiya ve pilordan daha kalındır. Antropilorik mukoza ise, midenin distal %20'sini oluşturur ve mukus sekrete eden glandlar ile endokrin hücreleri içerir (13,15).

Boyun bölgesi, yüzeysel ve derin tabaka arasına yerleşmiş, parietal hücreler arasında dağınık olarak bulunan müköz boyun hücreleri ve farklılaşmamış kök hücreleri de içerir.

Derin tabaka fundik, kardiyak ve pilorik olmak üzere üç tip glanddan oluşur. Kardiyak ve pilorik glandlar birbirlerine benzer, ancak bazı yapısal farklılıklar gösterirler. Kardia ve antrumdaki pitler, mukozal kalınlığın yaklaşık %50'sini oluşturur. Kıvrıntılı, bazen dallanmalar gösteren, mukus sekrete eden kardiyak glandlar, midenin 5-40 mm proksimalinde bulunurlar. Her iki glandda sitoplazma sınırları belirsiz, nötral müsin üreten vesiküler sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bazen incelmış epitelle döşeli kistler, gastrik kardiyak glandların karakteristik görünümü olabilir. Pilorik glandlar, iki majör hücreden oluşur. Bunlar, nötral müsin sekrete eden uzun kolumnar hücreler ve dağınık olarak bulunan gastrin sekrete eden G hücreleridir. Nadiren, parietal ve esas hücrelerde bulunabilir (12,13).

Pilorik ve kardiyak glandların aksine, oksintik glandlar daha düz olup, üç kısma ayrılır: taban, boyun ve istmus. Oksintik mukozada pitler, kısa ve glanduler kısım uzundur. Oksintik mukozada yüzeysel foveolar hücreler, isthmik mukus hücreleri, parietal veya oksintik hücreler, müköz boyun hücreleri, zimojenik veya esas hücreler ve endokrin hücreler olmak üzere altı farklı hücre bulunur. Glandın boyun kısmında farklılaşmamış hücreler, müköz boyun ve parietal hücreler bulunurken glandın tabanında parietal, esas ve endokrin hücreler yerleşir (13,15).

Normal midede, asit kapasitesiyle korele olarak yaklaşık bir milyon parietal hücre bulunur. Histolojik olarak kolaylıkla ayırt edilebilen büyük, piramidal şekilli, santral tek bazen çift nükleuslu, yoğun eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı hücrelerdir. Bol miktarda düz

endoplazmik retikulum ve mitokondri içerdiği için yoğun eozinofilik sitoplazma izlenir. Parietal hücreler, hidroklorik asit, intrinsik faktör, transforming growth faktörleri (TGF $\alpha$ ) ve katepsin B ve H üretirler. Müköz boyun hücreleri, pitlerin tabanındaki glandların orta-üst kısmına yerleşen, sitoplazmik müköz granüller içeren hücrelerdir. Boyun bölgesindeki farklılaşmamış kök hücrelerden oluşur. Uzun, düzensiz şekilli, asit glikoprotein üreten, Hematoksilen-eozin (H&E) kesitlerde tanınması zor ancak periodic-acid-Schiff (PAS) boyasında görülebilen hücrelerdir. Müköz boyun hücrelerinin esas fonksiyonu, proliferasyon ve rejenerasyondur. Esas hücreler, isthmusda bulunan kök hücrelerden doğrudan diferansiyasyon ile oluştuğu gibi müköz boyun hücrelerinin maturasyonu ve immatur esas hücrelerin mitotik bölünmesiyle de oluşabilir. Bu üçgen şekilli alçak kolumnar hücreler, kaba granül içeren, soluk gri-mavi renkte, bazofilik sitoplazmalı ve bir veya daha fazla küçük nükleollüdürler. Gastrik glandların derin kısmında yerleşen bu hücreler, pepsinojen ve lipaz salgırlar. Midede dağılık yerleşen ve mukozanın önemli komponentlerinden olan endokrin hücreler, en az yedi farklı tipden oluşur. Bunlar enterokromafin (EC), enterokromafin benzeri (ECL), D, D1, P, G ve X hücrelerdir. Endokrin hücreler, gastrik epitelde dağılık yerleşimli kuboidal veya kısa kolumnar hücreler olup birçok hormon üretiminden sorumludur. Bu hücrelerin %75'den fazlasını, fundusdaki histamin üreten ECL hücreleri, antrumdaki gastrin üreten G hücreleri ve somatostatin üreten D hücreleri oluşturur. Endokrin hücrelerin çoğu bazal membranda yerleşir ve diğer endokrin olmayan hücrelerce sarılarak lümenle bağlantısı engellenir (13,15).

Lamina propria, yüzeyi, gastrik pitleri ve glandları destekleyen, bazal membran altında arada kollajen ve elastik lifleri de içeren ince retikülin ağ yapısına sahip olup, fibroblastları, histiyositleri, plazma hücreleri ve lenfositleri içerir. Lenfositler, çoğunlukla IgA sentezleyen B hücreler ile ince barsakdakinden daha az oranda bulunan intraepitelyal T lenfositlerden oluşur. Lenfoid folikül varlığı, kronik gastriti destekler. PMNL ve mast hücreleri de bulunabilir. Lamina propria, aynı zamanda kapillerler, arterioller ve nonmyelinize sinir lifleri ve nadir endokrin hücreleri de içerir. Muskularis mukozanın kas lifleri, lamina propriaya, bazen yüzeye bile uzanabilir (12,13,15).

Muskularis mukoza, iki ya da üç katlı kas tabakasından oluşan, lamina propriaya dik uzanım gösteren ve bazal membranda sonlanan lifler gönderir. Bu düz kas lifleri, gastrik foldları oluşturduğu gibi glandların sekresyonunu boşaltmasını da sağlar. Muskularis propria, gastrointestinal sistemin diğer kısımlarından farklı olarak üç tabakadan oluşur. Dışta longitudinal, ortada sirkuler ve içte oblik olarak yerleşir. Distal ve proksimal sfinkter

kısımlarında hipertrofik görünümde olan sirkuler tabaka, üçü arasında en güçlü ve tam olan tabakadır. Dış longitudinal ve iç oblik tabakalar tam olmayıp, iç oblik tabaka kardia ve gövdede iyi gelişmiştir.

Seroza, midenin en dış kısmında yer alan, konnektif doku ve mezotel hücreleri ile döşeli peritonla devam eden tabakadır (15).

## **2.5. Mukozal bariyer olarak mide**

Mide, yüksek asit ve proteolitik enzim içeriği nedeniyle kompleks mukozal sitoprotektif sisteme sahip bir organdır. Bu, gastrik asit sekresyonundan bağımsız olarak gerçekleşen gastrik mukozal hasarı önleyen bir mekanizmadır. Bunlar:

1. Mukus sekresyonu,
2. Bikarbonat sekresyonu,
3. Epitelyal bariyer,
4. Mukozal kan akımı ve
5. Prostaglandin sentezidir.

Tüm mide mukozal yüzeyi, 2-6 günde bir yenilenir. Mukozal bariyerde bir hasar olduğunda, muskularis mukoza bu hasarı sınırlar. Yüzeysel hasar, mukozaya sınırlı kalır ve saatler-günler içerisinde iyileşir. Submukozaya ulaşan hasarın tamamen iyileşmesi haftalar alır (21).

## **2.6. Gastritler**

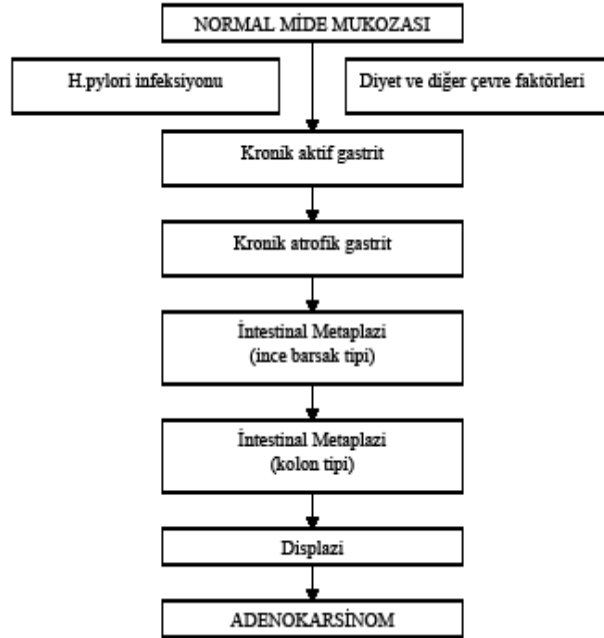
Gastritler, akut ve kronik gastrit olmak üzere ikiye ayrılır. Reaktif veya kimyasal gastropati olarak da tanımlanan akut gastrit, alkol, salisilat ve diğer antiinflamatuvar ilaçların alımı veya safra tuzlarının reflüsü sonucu gibi pek çok nedenle ortaya çıkar. Histolojisinde foveolar hiperplazi, ödem, hiperemi, fokal hemoraji ve nekroz izlenir (15).

Kronik gastritlerde, kronik alkolizm, ileri yaş, sigara kullanımı, safra ve alkali sekresyonların reflüsü, otoimmünite, hipersekresyon, gastrik rezeksiyon, diet gibi çevresel faktörler ve HP infeksiyonu kronik gastrit nedenleri arasındadır. Gastrik biyopsilerde, Sydney sınıflaması kullanılarak standardizasyon sağlanmıştır. Yeterli değerlendirme yapılabilmesi için iki adet antrumdan, iki adet fundustan ve bir adetde insisuradan olmak üzere en az beş biyopsi alınmalıdır. Bu sınıflamada, kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glanduler atrofi, intestinal metaplazi (İM) ve HP yoğunluğu parametreleri kullanılarak topoğrafik, morfolojik ve etyolojik olarak gastritlerin hafif-orta-ağır olarak derecelenmesi yapılır (13).

Kronik gastritlerde, histopatolojik olarak lamina propriada inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve gland epiteli atrofisi izlenir. Plazma hücreleri ve folikül oluşturan lenfositler baskın olsa da arada nötrofil ve eozinofiller de görülebilir. İnflamasyon, sadece foveolar alanda sınırlı ise ve atrofi izlenmiyorsa kronik süperfisiyel gastrit adını alır. Bu süreç devam ederse, kronik atrofik gastrit tablosu ortaya çıkar. Burada inflamasyon daha geniş bir alanda olup atrofi de birlikte izlenir. İnflamasyon olmaksızın mukoza incelmeye, gastrik atrofi adını alır ki, muhtemelen kronik atrofik gastritin son hali olarak karşımıza çıkmaktadır. Atrofik gastritin progresyonunda, HP önemlidir (12,13). Otoimmün gastritte, asit sekrete eden mukozanın (fundus ve gövde) devamlı olarak hasarı izlenir. Bu yıllar boyu devam ederek hipo veya aklorhidri ile sonuçlanır. Otoimmün gastritli hastalarda, parietal hücre membranlarına, intrinsek faktör ve gastrin reseptörlerine karşı antikolar mevcuttur. Multifokal atrofik gastrit (MAG), kronik atrofik gastritin en sık görülen formudur ve HP infeksiyonu ile ilişkilidir. Bu hastalık kompleksi, gastrit, atrofi, metaplazi, displazi ve karsinomu içerir (Şekil 2). Lezyon, ilk olarak küçük kurvaturun antral-korpal bileşkesinin her iki tarafında V şeklinde izlenir. Bu atrofik fokuslar birleşerek, geniş mukozal alanda kanser oluşur. Tüm mide mukozası, metaplazik epitelle yer değiştirebilir. MAG'in erken bulgusu, süperfisiyel gastrittir (12,13).

HP, kronik gastrit vakalarının çoğunun nedenidir. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da, HP infeksiyon vakalarının büyük kısmı belirgin aktif süperfisiyel gastrit şeklinde antrumda (diffüz antral gastrit) izlense de, kardial tüm mukozaya etkilenebilir. Gelişmekte olan ülkelerde, HP ile enfekte olan hastalarda atrofik gastrit, pilor, gövde ve kardiayı da içine alacak şekilde yama tarzında dağılım gösterir. Bu form gastritte, organizma dağınık olarak bulunabilir ve antrum-korpus bileşkesinde küçük kurvatur boyunca yerleşen gastrik peptik ülser ile ilişkilidir. Süperfisiyel gastritte, HP yüzey ve foveolar epitelle ilişkili iken gland epiteli ile bir bağlantı söz konusu değildir. Diffüz kronik HP gastritinde, en çok pilor etkilenmekle birlikte

inflatuar değişiklikler korpusda sınırlı olup, organizma kardia tüm gastrik yüzeylede saptanabilir. Mukozada belirgin plazma hücrelerini içeren yoğun kronik inflamatuar hücre infiltratı izlenir. Germinal merkezleri bulunan lenfoid foliküller, mukozanın derin kısımlarında yerleşir ve bu HP için patognomoniktir. H&E preparatlarda bakteri genellikle belirlenebilir ve giemza, modifiye Stainer veya Leung boyalarına gerek kalmaz (12,13).



Şekil 2. İntestinal tip mide kanserinin gelişimi (22).

## 2.7. Metaplazi

### 2.7.1. İntestinal metaplazi

İM, mukozal hasar sonucu ortaya çıkan bir reaksiyondur. İM, antrum-korpus bileşkesinden multifokal olarak başlayıp daha sonra proksimale ve distale ilerler. Sıklıkla gastrik kanser ve gastrik ülserle eşlik eder. İnce barsak tipi ve kalın barsak tipi olarak ikiye ayrıldığı gibi komplet (ince barsak tipi veya tipI) ve inkomplet (tipIIA/II ve tipIIB/tipIII veya kolonik tip) olarak iki şekilde görülür. Komplet tip metaplazide, goblet ve absorbtif hücreler görülür ve gastrik müsinler (MUC1, MUC5AC ve MUC6) azalır ve MUC2 intestinal müsin ekspresyonu olur. Normal nötral müsin, PAS-pozitif, Alcian blue negatiftir (pH 2.5 ve 0.5). İnce barsak

tipi metaplazide sadece sialomüsin (PAS-pozitif, Alcian blue pozitif pH 2.5, ancak pH 0.5 de negatif) sekrete edilirken, kalın barsak tipinde sialomüsin ve sulfomüsin (PAS ile zayıf pozitif ancak Alcian blue ile her iki pH değerinde de pozitif) birlikte bulunur. Morfolojik olarak komplet İM'de, mukus sekrete eden kolumnar hücre kaybı izlenir ve bu hücrelerin yerini goblet hücreleri ile absortif hücre içeren epitel alır. İnkomples metaplazide ise gastrik müsinler, MUC2 ile beraber eksprese edilirler. Bu durum inkomples İM'nin, mikst gastrik ve intestinal fenotipde anormal diferansiyasyonu sonucu oluştuğunu gösterir. Bazı yayınlarda inkomples metaplazinin derecesi ve boyutu ile karsinom progresyonu arasında bir ilişki saptanmıştır. Bazı yazarlar, İM'yi prekanseröz değil, parakanseröz bir lezyon olarak kabul etmektedir. Başka bir metaplazi paterni olarak adlandırılan spasmodic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM), oksintik atrofi ile ilişkili TTF2 spazmolitik polipeptid ekspresyonudur. Karakteristik olarak korpus ve fundusda gelişir ve pseudopilorik metaplazi ile benzer özellikleri gösterir. İM ve SPEM sıklıkla birlikte görülür. SPEM, kronik HP enfeksiyonu ve gastrik adenokarsinom ile arasında kuvvetli bir ilişki vardır (12-14).

### **2.7.2. Pilorik metaplazi**

Mide korpusunda bulunan asit ve enzim sekrete eden glandların, mukus salgılayan pilorik tip glandlarla yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. Bazen yaşla ilişkili olarak distalde başlayıp proksimale doğru ilerleyip asit üretimini engelleyebilir. Pilorik metaplazi, HP ve mukozal atrofi ile ilişkili otoimmün gastrite cevap olarak incisurada görülebilir (12,13).

### **2.7.3. Pankreatik asiner metaplazi**

Otoimmün gastritle ilişkili olan pankreatik asiner metaplazi, genellikle kardiada ve diğer metaplazilerle birlikte olabilir. Metaplazik pankreatik hücreler, gastrik glandların arasında olduğu gibi bu glandların taban kısmında tek veya çok sayıda grup halinde ve lobuller oluşturarak da bulunabilir. Bu adalar, ince fibröz ve kas içeren septa ile çevrilidir (12-14).

#### **2.7.4. Silyalı metaplazi**

Peptik ülser, displazi ve adenokarsinomlu hastaların İM gelişen mukozalarının derin kısmında silyalı hücreler ortaya çıkar. Bu silyalı hücreler, dilate antral glandları döşeyebilir. Bu metaplazinin sebebi ve önemi bilinmemektedir (12-14).

### **2.8. Gastrik Polipler**

#### **2.8.1. Non-neoplastik polipler**

Midede non-neoplastik polipler, hiperplastik polip, hamartamatöz polip (Peutz-Jeghers polip, juvenil polip, Cronkhite-Canada Sendromu ile ilişkili polip) ve polipoid büyüme gösteren çeşitli lezyonlar olarak sınıflanır (14,23).

##### **2.8.1.1. Hiperplastik polip**

Midede ikinci en sık görülen ve tipik olarak daha önceden hasarlı mide mukozasından, HP gastritlerin ve otoimmün gastrit zemininden gelişen poliplerdir. Malign transformasyon nadirdir (14,24).

##### **2.8.1.2. Polipozis sendromları**

Peutz-Jeghers polip, juvenil polip ve Cowden polipleri genellikle sporadik olarak gelişmez. Bunlar, herediter hastalıkların bir komponenti olarak ortaya çıkarlar. Bazı juvenil polipler, sadece mideyi etkileyebilir. Gastrik Peutz-Jeghers polipleri, histolojik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kas lifleri, foveolar epitelde hiperplazi, uzama ve kistik değişiklikler içeren, daha derin glanduler yapılarda atrofi ile karakterizedir. Ancak bu polipleri hiperplastik polipden ayırt etmek oldukça güçtür (14).

#### **2.8.2. Neoplastik polipler**

Midede neoplastik polipoid lezyonlar; karsinom(primer veya sekonder), nöroendokrin tümörler, adenomatöz polipler(intestinal tip), gastrik tip adenomlar ve fundik gland poliplerdir.

#### 2.8.2.1. Adenomatöz polipler

Adenomatöz polipler, genellikle intestinal tip (absortif hücreler, goblet hücreleri, endokrin hücreler ve hatta Paneth hücreleri) diferansiyasyon gösteren, intestinal markırları (MUC2 ve CD10) eksprese eden, ancak gastrik müsin (MUC5AC ve MUC6) negatif poliplerdir. Bu poliplerde malign transformasyon boyutla(□ 2cm) ve yüksek dereceli displazinin varlığı ile ilişkilidir. Ancak, fenotipin önemi tartışmalıdır (14,25).

#### 2.8.2.2. Gastrik tip adenomlar

Pilorik gland adenomu ile foveolar tip adenomu içerir. Pilorik gland adenomu, nadir görülen, gastrik epitelyal diferansiyasyonla karakterizedir. Tek sıra halinde dizilmiş yuvarlak nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı kuboidal veya alçak kolumnar hücreler, sıkı paket yapmış pilorik tubullerden oluşur. Foveolar tip adenom ise nadir olmakla birlikte familial adenomatoz polipozisli (FAP) hastalarda daha sık görülür. Esas olarak MUC5AC eksprese ederken, MUC6 ekspresyonu izlenmez. Düşük riskli lezyonlardır (23,26).

#### 2.8.2.3. Fundik gland polip

Fundik gland polipleri, FAP'lı hastalarda veya polipozis koli olmaksızın ailesel yatkınlığı olanlarda ve uzun süreli proton pompa inhibitörü tedavisi alanlarda sporadik olarak görülebilir. Sporadik olan fundik gland polipleri, çok düşük malign potansiyele sahip olup, displazi sıklığı da çok azdır. FAP'lı hastalarda ise displazi (%48'den fazla) görülebilir, ama karsinom gelişimi oldukça nadirdir. FAP'lı ve sporadik vakalarda APC/β-katenin yolağını içeren genetik değişkenliğin varlığı, fundik gland poliplerindeki neoplastik değişimi destekleyebilir (23,27).

### **2.9. Prekanseröz Lezyonlar**

#### **2.9.1. Gastrit ve metaplazi**



Özellikle yüksek riskli olan yerlerde, HP ile ilişkili kronik gastritli hastalarda gelişen atrofiyi, zaman içinde İM izler. Bu şekilde başlayan değişiklikler, daha sonra özellikle intestinal tip adenokarsinom ile sonuçlanır. Kronik atrofik gastrit prevelansı ile gastrik karsinomdan ölüm hızı arasında bir korelasyon mevcuttur. İntestinal tip adenokarsinom, iki veya daha fazla dekad sonunda çok sayıda mutasyon veya hücre transformasyonu ile ortaya çıkar. Kronik gastrit, bu basamakların başlangıcını oluşturur. Ancak, otoimmün kronik gastritte, kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Erken dönemde, çok sayıda küçük fokus şeklinde antrum-korpus bileşkesinde başlayan gastrit odakları zamanla birleşerek antrumda daha geniş alanı etkiler. Bu ilerleme, proksimal mideye yani korpusa doğru devam ederek fundusa ulaşır. Bu değişiklikler özellikle küçük kurvaturu etkiler. Eğer gastrit devam ederse, İM'yi takiben atrofi ortaya çıkar. Böylece başlayan progresif gastrik mukozal lezyonlar neoplazi ile sonuçlanır(14,28).

### **2.9.2. Displazi**

Son yayınlarda, displazi terminolojisinde kabul edilen, neoplastik ve noninvaziv olduğudur. Karsinoma in situ ile displazi tanımlaması birleştirilmiştir. Esas sorun, gastrik intraepitelyal neoplazinin (displazi) aktif inflamasyonla ilişkili reaktif veya rejeneratif değişikliklerden ayrımının yapılması olup, aynı zamanda intramukozal ve invaziv karsinomdan ayrımı da yapılmalıdır (29,30). Avrupa ve özellikle Kuzey Amerika literatürlerinde, displazi terminolojisi yerleşmiş olsa da displazi ve intraepitelyal neoplazi klinik uygulamada kabul edilen tanımlamalardır. Üç kategoride değerlendirilmektedir:

1. İntraepitelyal neoplazi (displazi) açısından negatif. Benign mukozal durumları içeren bu kategoride inflamatuvar, reaktif ve metaplazik değişiklikler izlenir.

2. İntraepitelyal neoplazi (displazi) açısından belirsiz (indefinite). Belirsiz morfolojik paternlerde pragmatik çözüm olarak bu terminoloji kullanılsa da kesin tanı değildir. Bu kategori, özellikle küçük biyopsilerde inflamasyon varlığında, lezyonun neoplazik mi yoksa non-neoplazik (reaktif veya rejeneratif) mi şüphesi varsa kullanılır. Bazı vakalarda derin kesitleri görmek, ek biyopsiler istemek veya etyolojinin doğrulanması ile sorun çözülür. Foveolar hiperplazi görülebildiği gibi irregüler, kıvrıntılı tubuler yapılarda epitelde mukus azalması, yüksek nükleo-sitoplazmik oran ve seluler polarite kaybı izlenir. Büyük, oval-

yuvarlak, hiperkromatik nükleus, müköz boyun bölgesindeki proliferatif zon çevresinde yerleşen belirgin mitozla ilişkilidir. İM'de, intraepitelyal neoplazi açısından belirsiz alanlar ve hiperproliferatif metaplazik epitel olabilir. Glandlar, sıkı paket yapmış şekilde ve büyük hiperkromatik, bazale yerleşmiş nükleuslar içeren epitelle döşelidir. Sitoarşitektürel değişiklikler, glandların tabanında daha yoğun olarak izlenir.

3. İntraepitelyal neoplazi (displazi). Bu kategori, invaziv büyüme paterni göstermeksizin değişken oranlarda seluler ve arşitektürel atipi içeren neoplazik proliferasyon ile karakterizedir. Japon ve Avrupa/Kuzey Amerikalı patologlar arasında intraepitelyal neoplazi kategorisinde ciddi farklılık bulunmaktadır (29,30). Avrupa ve Kuzey Amerikalı patologların yüksek dereceli displazi olarak tanımladığı grubu Japonlar non-invaziv intramukozal karsinom olarak adlandırmaktadır. Padova ve Vienna sınıflamasında da bahsedildiği gibi bu lezyonların morfolojik spektrumu non-neoplazik değişikliklerden erken invaziv karsinoma kadar değişebilir. Vienna sınıflamasında; displazi açısından negatif, displazi belirsiz, düşük dereceli non-invaziv displazi, yüksek dereceli non-invaziv displazi ve invaziv neoplazi olarak beş kategoride inceler (31). Padova'da ise düşük dereceli, yüksek dereceli, her ikisinin birlikte olduğu ve ayrıca invazyon şüpheli olarak 4 gruba ayrılır (32).

İntraepitelyal neoplazi (gastrik epitelyal displazi), polipoid, flat veya hafif deprese olabilir. Flat ve hafif deprese paterndeki lezyonlar, kromoendoskopide irregüler görünümde dirler. Avrupa ve Kuzey Amerika'da neoplazik proliferasyon gösteren protrude lezyonlara 'adenom' terminolojisi kullanılırken, Japonlar, flat, eleve veya deprese paterndeki tüm tipler için 'adenom' terminolojisini kullanmaktadır. Midede, intraepitelyal neoplazi (displazi) vakalarının çoğu intestinal fenotipde (adenomatöz; tipI) olup, kolonik adenomlara benzer şekilde kalabalık, üst üste binmiş, atipik kolumnar hücrelerle döşeli, kalem şeklinde, hiperkromatik ve/veya pleomorfik nükleuslu, psödostratifikasyon gösteren ve belirsiz nükleoluslu, müsin içeriği azalmış ve yüzey maturasyonu izlenmeyen lezyonlardır. Diğer varyantlar içinde yer alan gastrik fenotipi (foveolar veya pilorik fenotip; tipII) oluşturan hücreler küboidal veya alçak kolumnar, şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı ve yuvarlak-oval nükleuslu lezyonlardır. Bu iki tip musin, CD10 ve CDX2 ekspresyonlarına göre ayırt edilebilir. İntestinal/adenomatöz tipde MUC2, CD10 ve CDX2 ekspresyonu izlenirken, gastrik/foveolalarda ise MUC5AC ekspresyonu ile CD10 yokluğu ve CDX2 ekspresyonunda azalma saptanmıştır (33,34). İntraepitelyal neoplazi, düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki derecede sınıflandırılır. Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi), arşitektürde minimal kargaşa ve hafif-orta derecede sitolojik atipi gösterir. Nükleuslar uzun, polarize ve

bazalde lokalize olup, hafif-orta derecede mitotik aktivite izlenir. Düşük dereceli displazi ya progrese olmaz (%19-50) ya da yavaş şekilde yüksek dereceli displaziye (%0-15) ilerler. Polipoid lezyonlar için 'düşük dereceli adenom' terminolojisi kullanılır (31).

Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi/displazide, hücreler kolumnardan çok küboidal, yüksek nükleositoplazmik orana sahip belirgin amfofilik nükleollüdürler. Arşitektürel bozulma daha belirgin, kompleks tomurcuklanma ve kribriform patern ile bir kısmı atipik artmış mitoz dikkati çeker. Önemli bir özellik olarak nükleus luminal yüzeye yaklaşır, yuvarlak ve veziküler görünümde olup polarite kaybı izlenir. Zemindeki inkomplet metaplaziden gelişir ve az diferansiye intestinal tip adenokarsinom ile ilişkilidir. Bu lezyonlar ya regrese (%0-15) olur, ya persiste (%14-58) kalır, ya da invaziv karsinoma (%25-85) ilerler. Polipoid lezyonlar için 'yüksek dereceli adenom' terminolojisi kullanılır. Adenomlar genellikle antrumda, tek, büyük, sesil veya pedinküledir (31).

## **2.10. İnteramukozal İnvaziv Neoplazi/İnteramukozal Karsinom**

Bu terminoloji ile lamina propriaya invaze karsinom tanımlanır, desmoplazik değişikliklerin yanısıra glandlarda kalabalıklaşma, çok sayıda dallanma ve tomurcuklanma gibi yapısal anormalliklerde izlenir. Desmoplazi olmadan da lamina propriada tek tek tümör hücrelerinin infiltrasyonu izlenebilir. İnteramukozal invaziv neoplazi hücreleri, genellikle küboidal ve yüksek nükleositoplazmik orana sahiptirler. Belirgin nükleollü, yuvarlak nükleuslu bu hücrelerde polarite kaybı sıktır. Çok sayıda mitotik figür izlendiği gibi, atipik mitotik figürde saptanabilir. İnteramukozal karsinomda, lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı riski artmıştır. Tedavide, □ 2 cm ve iyi diferansiye olanlarda tercih edilen endoskopik tekniktir (35).

## **2.11. İnvaziv Neoplazi**

Tümör alanı, lamina propriayı aşmış ise invaziv karsinom olarak ifade edilir. Midede, invaziv karsinom tanısıyla nodal ve uzak metastaz riski ile prognozu arasında değişken oranlarda ilişki mevcuttur. Tedavi cerrahi olup bazen neoadjuvan terapi de önerilir(14).

## 2.12. Erken Gastrik Kanser

İnvaziv karsinom, nodal tutulum önemli olmaksızın mukoza ve submukozada sınırlıdır. Çoğu vakada tümör boyutu 2-5 cmdir ve genellikle küçük kurvatur ile angulus çevresinde yerleşir. Tedavi edilmeyen vakalarda, aylar ve yıllar içinde progresyon olur. Bu vakaların %50'si tubuler tipde, %30'uda papiller tipde izlenir. Taşlı yüzük hücreli karsinom %25, az diferansiye karsinom ise %15 oranındadır ve bunlar genellikle deprese veya ülseredirler (36).

Erken gastrik karsinomları makroskopik olarak 3 tipe ayrılır (Şekil 3):

Tip I : Tümör, gastrik mukozadan lümeneye doğru bir kabarıklık oluşturmaktadır. Tümör polipoid, nodüler veya villöz görünümde olabilir.

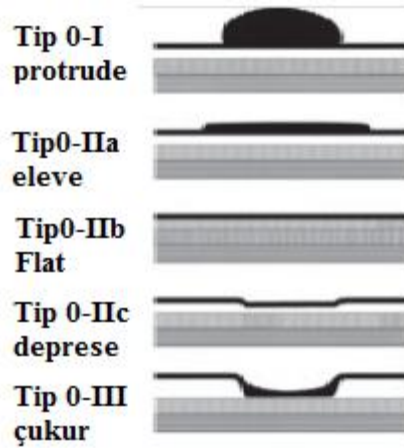
Tip II : Tümör, mukoza yüzeyinden kabarık, çökük veya aynı hizada olabilir. Kendi içinde 3 alt gruba ayrılır.

II a: Tümör, lümeneye doğru hafif bir kabarıklık gösterir.

II b: Tümör, çevre mukoza yüzeyi ile aynı düzeydedir.

II c: Tümör, çevre mukoza yüzeyine göre çöküktür.

Tip III : Görünüm olarak kronik peptik ülsera benzer . Tümör ülserin kenarındadır veya altındadır.



**Şekil 3.** Erken gastrik kanserin büyüme paternleri (14).

Gastrik kanser insidansının yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde, tarama programları ile asemptomatik hastalarda %30-50 oranında erken gastrik kanser saptanmaktadır. Ancak, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde bu oran %16-24 ile sınırlıdır (35) .

### 2.13. Gastrik Adenokarsinom

Gastrik karsinomlar, malign epitelyal tümörlerdir. Biyolojik ve genetik olarak heterojenöz grup olan bu tümörler, hem çevresel hem de genetik multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Bu tümörler, arşitektürel ve büyüme paternleri, hücre diferansiyasyonu ve histogenezis açısından geniş bir morfolojik heterojenite ile karakterizedirler (14).

Dünya genelinde, gastrik kanserin görülme oranı %7.8'dir (1). Amerika'da tüm yaşlar için değerlendirildiğinde 1975-2008 yılları arasında bu oran 100000'de 11.7'den 7.1'e gerilemiştir (37). Erkeklerde gastrik kanser insidansı artmıştır ve 100000'de 60'dan fazladır. Gastrik kanser insidansındaki değişkenlik, geniş oranda coğrafi bölgelere bağlılık göstermektedir. Bazı Japon şehirlerinde 100000'de 80-82 olarak yüksek oranda saptanmıştır. Latin Amerika ülkelerinden Şili, Kosta Rika, Ekvator ve Peru gibi ülkelerde de yüksek insidansda (ortalama 100000'de 40) izlenmektedir. Düşük insidansa sahip olan Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve çoğu Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde 100000'de 15'in altında olarak saptanmıştır. Antrum ve pilor kanserleri, yüksek insidansa sahip bölgelerde sık

görülürken, proksimal gastrik (kardia) kanserleri daha çok insidansı düşük yerlerde izlenir (38,39). Göçmenler üzerinde yapılan pek çok çalışmada, düşük riskli bölgeden gelmiş olsalar bile insidansı yüksek bölgede doğup yaşayanlarda, gastrik kanser riski yerel halkla eşit olarak saptanmıştır. Bu adaptasyon çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (40).

Son 15 yılda, gastrik kanser insidansı ve mortalitesi sürekli düşüş göstermektedir. Ancak, tahminen küresel nüfusun ilerleyen yaşı nedeniyle mutlak insidans hızı artmaya devam etmektedir. Ayrıca, bazı subtiplerin oranı değişmektedir. Mesela, gençlerde görülen tubuler karsinom azalmaktadır. Genel olarak tüm gastrik karsinom vakalarının azalmasına rağmen proksimalde lokalize diffüz karsinom oranı artmaktadır (38).

Gastrik karsinom, 30 yaş altında nadir olup yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Gençlerde, gastrik kanser daha çok herediter, diffüz tip olup, kadınlar erkeklerden daha çok etkilenmektedir (41). Ayrıca A kan grubuna sahip olanlarda, FAP ve Herediter nonpolipozis kolon kanser (Lynch send) sendromlularında daha erken yaşlardaki gastrik karsinom riski artmıştır (42). Genç hastalarda görülen gastrik karsinomlar, başka malignensiler nedeniyle radyoterapi ve kemoterapiyi takiben ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre, 30 yaş altındaki vakalar 30-39 yaş arasında saptanan vakalarla klinik ve patolojik özelliklerine göre karşılaştırıldığında benzer semptomlar taşıdığı, undiferansiye, kötü prognozlu ve daha metastatik oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmadaki vakaların neredeyse yarısında başka sistem kanserleri saptanmıştır. Vakaların yaklaşık yarısında (%44) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tespit edilmiştir (43). Genç hastalarda tanı genellikle daha geç konmaktadır. Bu hastalarda yeterli tedavi ile düzelmeyen ülser hikayesi önemli bir bilgidir. Pernisiyöz anemi taşıyıcılarında ve onların birinci derece yakınlarında atrofik gastrit görülme sıklığı 20 kat artmıştır (39).

### **2.13.1. Etyoloji**

#### **2.13.1.1. Sigara ve alkol kullanımı**

Sigara, özefagus skuamöz hücreli karsinom için en önemli risk faktörü olup, gastrik kanserdeki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı sensitif analizlerde doz-cevap ilişkisi olduğu ispatlanmıştır. Tütündeki karsinojenler, direkt olarak gastrik mukozal hasara neden olup, indirekt olarak HP infeksiyonunu persiste ederek anti-HP eradikasyon tedavisinin etkinliğini azaltmaktadır (44,45).

Yapılan meta-analizlere göre, hiç sigara içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içen erkeklerde %60, sigara içen kadınlarda %20 oranında bir ilişki sözkonusudur. Farklı çalışmalarda sigaranın kanser oluşumundan çok, kötü prognoz ile ilişkili olduğu açıklanmaktadır. Ancak bu durum henüz çalışmalarla desteklenmiş değildir (46).

Alkolün gastrik kanser patogenezindeki rolü hala kesin olarak bilinmemektedir. Uluslararası meta-analiz çalışmalarına göre, sadece ağır alkol tüketiminde (günlük  $\geq 4$ ) gastrik kanser gelişim riskini artmış bulmuşlardır (47).

#### 2.13.1.2. Diyet ve beslenme faktörleri

Özellikle intestinal tip gastrik kanserler ile bazı beslenme alışkanlıkları arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu alışkanlıklar içinde, tuzlanmış ve/veya tütsülenmiş gıdaların çok tüketimi ile düşük taze sebze ve meyve tüketimi ve özellikle HP infeksiyonu varlığı önemlidir. Aşırı tuz kullanımının, risk faktörü olduğu hakkında kuvvetli bilgiler mevcuttur. Kırmızı et ve işlenmiş et ürünlerinin, genel olarak da et tüketiminin fazla olması, kardias dışı kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, yüksek ısıda pişirilen etlerde oluşan heterosiklik aminlerin gastrik kardias kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir (48). Akdeniz tipi beslenme alışkanlıkları incelenerek yapılan bazı çalışmalarda, bu beslenme modelinin gastrik kanser riskini önemli derecede azalttığı saptanmıştır. Akdeniz tipi beslenme, yüksek meyve-sebze, lifli gıda, tahıl, balık, zeytinyağı tüketimi, düşük kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile karakterizedir. Antioksidanlardan zengin olan bu dietteki C vitamini, karotenler, fenoller ve flavonoidler kanser progresyonunu ve başlangıcını önlemede etkili olabilir. Dünya Kanser Araştırma Fonu tarafından yapılan çalışmada, sadece yeşil-sarı renkteki ve soğan, sarımsak gibi sebzeler etkili bulunmuştur (49-51). Total taze meyve tüketimi ile gastrik kanser, özellikle diffüz tip arasında ters bir ilişki sözkonusudur (52).

Nitrit ve nitrat alımı ile kanser ilişkisini açıklamak için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Kırmızı et ve işlenmiş et, nitrit ve nitrat alımının primer kaynağı olmayıp, etteki oranı değişkendir. Özellikle sebzeler, tahıllar ve bira nitrit, nitrat ve N-nitröz bileşiklerinin esas kaynağı olarak saptanmıştır. Dietteki nitrit ve nitrat ile mide kanseri arasındaki ilişki araştırılmış ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2010'da yapılan çalışmaya göre, gıda içerikli nitritin insandaki karsinojenik etkisi 'sınırlı kanıt' olarak ifade edilmiştir. Son yayınlarda, diyetle alınan ve endojen olarak oluşan nitrat ve nitrit formlarının mide kanseri riskinde artışa yol açmadığı gösterilmiştir (53-55).

Gastrik kanser gelişiminde, düşük sosyoekonomik düzeydeki ülkelerdeki risk, gelişmiş ülkelere oranla iki kat fazladır. Bu durum, daha çok intestinal tip için geçerlidir.

ABD’de siyahlarda beyazlara göre daha fazla görülmesi, mide kanserinin sosyoekonomik düzeyle ilişkisini ortaya koymaktadır (56).

#### 2.13.1.3. Antioksidan kullanımı

Yüksek taze meyve ve sebze tüketiminin önleyici etkisinin bilinmesine rağmen, son yapılan randomize meta-analizlere göre plasebo veya aralıklı olarak ek antioksidan alımının ( $\beta$ -karoten ve A,C,E vitaminleri ile selenyumun birlikte veya tek olarak alımları), gastrik kanser insidansında önemli bir protektif etkisi olduğu gösterilememiştir. Ancak, 55 yaş altında  $\beta$ -karoten, vitamin E ve selenyum kullanan bireylerde mortalitede önemli düşüş saptanmıştır (57). Gastrik karsinogenezde C vitamini, endojen nitrozamin formasyonu ve serbest oksijen radikallerinin artıklarının inhibisyonu şeklinde hareket eder (58).

Çok sayıda yapılan in vitro ve hayvan deneylerinde, yeşil çayın kanserden koruyucu etkisi gösterilmiştir. Ancak, epidemiyolojik çalışmalar tartışmalıdır. Bu deneysel çalışmalarda, yeşil çaydaki polifenollerin apoptozu uyarak, antimitojenik ve antioksidan aktivite ile gastrik kansere karşı koruyucu etki oluşturabileceği belirtilmektedir. Kadınlarda yeşil çay kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmada, gastrik kanser riskini azalttığı ortaya konmuştur (59,60).

#### 2.13.1.4. Safra reflüsü

Gastrik karsinom riski, gastrik cerrahi özellikle safra reflüsünü arttıran Billroth II operasyonlarından sonra artmıştır. Mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, kanser gelişiminde HP’nin rol almadığı, gastroduodenal reflünün neden olduğu saptanmıştır (61).

#### 2.13.1.5. HP infeksiyonu

HP infeksiyonu, genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, ergenlikte persiste olup, tedavi edilmezse distal gastrik karsinomun en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotik tedavisi ile hastalarda atrofi veya metaplazi önlenildiği için eradikasyonu önemlidir. Japon hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada eradikasyon tedavisi alan erken gastrik kanserli hastalarda, kanser rekürrensinde önemli azalma dikkati çekmiştir. Metaanaliz çalışmalarına göre, HP yaklaşık 2 kat artmış gastrik kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Bu kuvvetli ilişki, özellikle 30 yaş altı vakalarda rapor edilmiştir (62).

#### 2.13.1.6. Ebstein-Barr virus(EBV) infeksiyonu



Gastrik adenokarsinomların gelişiminde viral etki, Çin gibi yüksek riskli bölgelerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. EBV, IARC tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (47) (Tablo 1). Populasyonun %90'ı daha önce EBV ile karşılaşmış ve latent olarak konakta bulunmaktadır. Dünya genelinde EBV, gastrik karsinom gelişiminde %2-18 oranında rol almaktadır. Gastrik karsinom vakalarının çoğunda pozitif olarak bulunan HP infeksiyonu, Brezilya'da Amazon bölgesinde negatif bulunmuş. Gastrik adenokarsinom nedeni olarak bu bölgede %80 oranında EBV infeksiyonu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise, 30000 gastrik kanser olgusunda EBV'ü %8 oranında tespit etmişlerdir. Önemli bir bilgi olarak EBV yüzey epitelinde değil, tümör hücrelerinde saptanmıştır. EBV'ün kanseri nasıl tetiklediği tam olarak bilinmemektedir (63,64).

**Tablo 1.** IARC 2012'e göre insanda karsinojenik risk değerlendirmesi (47).

| Kanser alanlarına göre insanda yeterli veya sınırlı delil oluşturan maddeler |  |   |
|--|--|---|
| Kanser alanı   | İnsanda yeterli delil bulunan karsinojenik ajanlar           | İnsanda sınırlı delil bulunan ajanlar   |
| Mide   | HP<br>Kauçuk sanayi<br>Tütün<br>X-radyasyon, gamma-radyasyon | Asbest (tüm formları)<br>EBV<br>Kurşun bileşikleri<br>Nitrat veya nitrit alımı<br>Salamura sebzeler (klasik Asya)<br>Tuzlu balık, Çin usulü |

### 2.13.2. Lokalizasyon

Kardia dışı gastrik karsinomlar, en sık antropilorik bölgede yerleşir. Kardia karsinomları, en çok Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde rapor edilmektedir. Ancak bu durum, özefagogastrik bileşke adenokarsinomlarının yeniden sınıflandırılması ve 2009 TNM sınıflaması neticesinde değişmiştir. TNM sınıflamasına göre, tümörün merkezi özefagogastrik bileşkeden 5 cmlik mesafe içerisinde yer alıyor ve özefagus distaline uzanım gösteriyorsa tümör özefagus karsinomu olarak sınıflandırılmalıdır. Gastrik antrum, Kuzey

Amerika ve Avrupa serilerinde ve tüm dünyada kabul edildiği gibi gastrik karsinomun en sık görüldüğü yer olarak belirtilmektedir. Mide gövdesindeki karsinomlar ise tipik olarak büyük kurvatur veya küçük kurvatur boyunca yerleşir (14,65).

Gastrik kardia dışı karsinom insidansının düşmesine rağmen, son üç-dört dekada kardial karsinomlarında ve beraberinde özefajial adenokarsinom insidansında artış izlenmektedir (66,67).

Gastrik kardial karsinomlarında, obezite önemli değiştirilebilir bir faktör olarak kabul edilmektedir. Batı dünyasında, obezitenin epidemik artışına paralel olarak gastrik kardial adenokarsinomu insidansında da artış izlenmektedir. Çok sayıda kontrol çalışması ve meta-analizlerde, yüksek vücut-kitle indeksi (BMI) ile gastrik kardial ve özellikle de özefagus adenokarsinomu arasında pozitif ilişki saptanmıştır (68). Düşük sosyoekonomik durumla kardial dışı karsinomlar arasında bir ilişki söz konusudur (9).

Proksimal gastrik karsinomlar ve prognozları ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, proksimal gastrik kanserin distalden daha kötü prognozlu olduğu desteklenmiştir. Proksimal gastrik kanserde, sinsi semptomları olduğu için tanı gecikmekte, derin invazyon ve yüksek lenf nodu metastazı izlenmektedir (69).

### **2.13.3. Histopatoloji**

Gastrik kanserlerin %95'i adenokarsinom olup, diğer tipler ancak %5'i oluşturur (9). Gastrik kanserin heterojenitesi nedeniyle farklı sınıflamalar yapılmıştır. En çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Laurén klasifikasyonlarıdır (14). Gastrik adenokarsinomu, Laurén 1965'de histolojik karakterlerine göre intestinal (%53) ve diffüz tip (%33) olarak iki majör ve mikst ve az diferansiye (indeterminate) olarak dörde ayırmıştır (10). İntestinal tip, mide duvarı boyunca yayılan ekspansif karakterde tümörler olup, diffüz tip infiltratif özelliktedir. İntestinal tip adenokarsinom, yüksek görülme insidansı olan yerlerde daha çok olduğu için 'epidemik tip' olarak, diffüz tip ise daha az görülen yerlerde saptandığı için 'endemik tip' olarak da adlandırılır. İntestinal tip daha çok yaşlı erkeklerde görülürken, iyi sağkalımla ve öncesinde MAG'ın bulunması ile ilişkilidir. Diffüz tip ise, daha çok 50 yaş altı kadınlarda görülen, kötü prognozlu ve saptanan prekürsör bir lezyon yoktur (13). İntestinal ve diffüz tip oranları birbirine yakınsa mikst tip olarak tanımlanır.

Gastrik kanserlerde kullanılan bir diğer sınıflamada Ming tarafından yapılmış olup, mide kanserlerini büyüme ve invazyon paternine göre ekspansif ve infiltratif olmak üzere

ikiye ayırmıştır. Laurén sınıflamasındaki intestinal tip Ming'de ekspansif tip özelliklerine, diffüz tip ise infiltratif tipin özelliklerine uymaktadır (70). Nakamura ise tüm tümörleri diferansiye ve undiferansiye olarak katagorize eder (71). Mulligan sisteminde tümörler, mukus içeriği, intestinal ve pilorokardiak gland tiplerine göre ayrılır. Mulligan, Ming ve Laurén sınıflamaları arasında 5 yıllık yaşam süresi farklılık göstermektedir. Malignensinin her bir morfolojik kriteri incelendiğinde, Mulligan ve Laurén sınıflamaları arasında bir farklılık bulunmamaktadır (72). Goseki, tubuler diferansiyasyon ve intraseluler musin üretimini esas alarak dört grup şeklinde gastrik karsinomları tanımlar. Bu sınıflama, hasta sağkalımı ile ilişkili olup, müsinden zengin karsinomlarda 5-yıllık sağkalım (tip II ve IV) %45 iken, müsinden fakir olanlarda (tip I ve III) bu oran %71 olarak belirtilmektedir (73). Son olarak Carneiro sisteminde glanduler, izole hücreler, solid ve mikst olarak morfolojik ve immüfenotip temelinde dört gruba ayrılmıştır (74).

Gastrik karsinom açısından yüksek riskli bölgede bulunan Japonlar, erken gastrik karsinom, tanı ve tedaviyi yönlendirme için çok sayıda çalışma yapmışlardır. Batı dünyasıyla Japon patolog ve cerrahların yaklaşımı farklılık göstermektedir. Japon Gastrik Kanser Araştırma Derneği (JRSGC) ilk olarak 1963'de toplanmıştır. 1995'de ilk İngilizce baskısı ve 1998'de de ikinci baskısı yayınlanmış ve bu çerçevede gastrik karsinoma yaklaşım, tanı ve tedavi için uluslararası bir konsensus oluşturulmaya çalışılmıştır. Asya ve Avrupa'da görülen gastrik karsinomlar, lokalizasyon ve histopatoloji yönüyle farklılık gösterse de bu çalışmalar, prognozu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede önemli rol oynamaktadır (75). JRSGC, gastrik karsinomları predominant olarak tespit edilen tipe göre histolojik olarak sınıflamaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2.** JRSGC sınıflaması

- 
- 1) Papiller adenokarsinom
  - 2) Tübüler adenokarsinom
    - iyi diferansiye tip
    - orta diferansiye tip
  - 3)Az diferansiye adenokarsinom
    - Solid tip
    - Solid olmayan tip
  - 4)Taşlı yüzük hücreli karsinom
  - 5)Müsinöz adenokarsinom

WHO sınıflamasında, gastrik adenokarsinomlar, beş esas tip ve nadir tipler olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Bu sınıflamanın en önemli avantajı, gastrointestinal sistemin diğer bölgelerindeki neoplazmlardaki gibi morfolojik paternleri tanımlamasıdır. Esas tipler; tubuler, papiller, müsinöz, kötü kohesiv (taşlı yüzük hücreli tip ) ve mikst karsinomlardır.

**Tablo 3.** Gastrik Adenokarsinom Sınıflama Sistemi (76).

| WHO (2010)                        | Laurén (1965)  |
|-----------------------------------|----------------|
| Papiller adenokarsinom            |                |
| Tubuler adenokarsinom             | İntestinal tip |
| Müsinöz adenokarsinom             |                |
| Taşlı yüzük hücreli karsinom      |                |
| Diğer kötü kohesiv karsinom       | Diffüz tip     |
| Mikst tip karsinom                | Belirsiz tip   |
| Adenoskuamöz karsinom             |                |
| Skvamöz hücreli karsinom          |                |
| Hepatoid adenokarsinom            |                |
| Lenfoid stromalı karsinom         |                |
| Koriokarsinom                     |                |
| Karsinosarkom                     |                |
| Parietal hücreli karsinom         |                |
| Malign rabdoid tumor              |                |
| Mukoepidermoid karsinom           |                |
| Paneth hücreli karsinom           |                |
| Undifferansiye karsinom           |                |
| Mikst adeno-nöroendokrin karsinom |                |
| Endodermal sinus tumor            |                |
| Embriyonel karsinom               |                |
| Pür gastrik yolk sak tumor        |                |
| Onkositik adenokarsinom           |                |

Tubuler adenokarsinomlar, dilate veya yarık şeklinde, değişik boyutlarda dallanan tubullerden oluşur. Ancak, asiner yapılarda izlenebilir. Belirgin intraluminal müsin içeren

neoplastik hücreler kolumnar, küboidal ve basıklaşmış olarak bulunabilir. Berrak hücreli varyantta tanımlanmıştır. Nükleer atipinin derecesi, düşükden yükseğe değişebilir. Az diferansiye varyant, bazen solit karsinom olarak adlandırılabilir. Tümörde belirgin lenfoid stroma bulunursa bazen lenfoid stroma içeren karsinom, medullar karsinom veya lenfoepitelyoma benzeri karsinom olarak tanımlanabilir. Desmoplazi değişkendir, bazen dikkat çekici olabilir (77).

Papiller adenokarsinom, fibrovasküler korlarla desteklenen, silindirik veya kuboidal hücrelerden oluşan, uzamış parmak benzeri çıkıntılar gösteren, iyi diferansiye eksofitik karsinomdur. Bazı tümörler, tubuler (papillotubuler) diferansiyasyon gösterir. Nadiren mikropapiller yapı izlenebilir. Hüresel atipi ve mitotik indeks değişken olup, ciddi atipi saptanabilir. Tümörün kenarları genellikle keskin sınırlıdır. Tümör, akut ve kronik iltihap hücreleri ile infiltre olabilir (14).

Müsinöz adenokarsinom, malign epitel hücreleri ve ekstraselüler müsin havuzundan oluşur. Gastrik karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur. Klasik olarak tümör, %50'den fazla ekstraselüler müsin içermelidir. Dağınık taşlı yüzük hücreleri içerebilir (14).

Kötü kohesiv karsinom, izole veya küçük gruplar oluşturan neoplastik hücrelerden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli tipde tümör, predominant veya yaygın olarak, ekzantrik nükleuslu, sitoplazmik müsinle karakterize taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Malign taşlı yüzük hücreli tümör, dantel gibi (lace-like) glandlar veya ince mikrotrabeküler patern gösteren mukozaya sahiptir. Mide duvarının derinlerine uzanan belirgin desmoplazi eşlik edebilir. Bazı vakalarda taşlı yüzük hücreleri sadece mukozada sınırlı olabilir. Histiyosit veya lenfositlere benzeyen neoplastik hücreler kötü kohesiv karsinomun diğer seluler varyantlarını oluşturur (14).

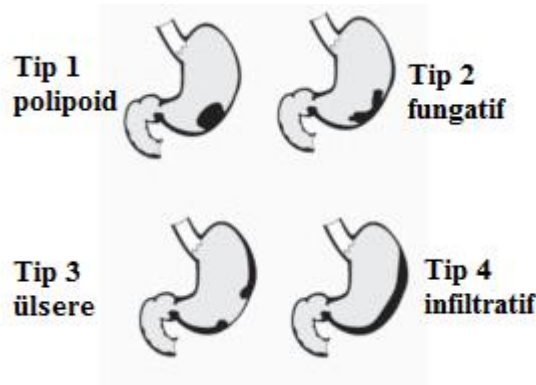
Mikst karsinomlar, morfolojik olarak ayırt edilebilen glanduler ve taşlı yüzük hücreli/kötü kohesiv seluler histolojik komponentlerin karışımı şeklindedir. Histolojik olarak belirlenen her komponent raporlanmalı, her bir komponentin oranının prognozla ilgisi tahmin edilemese de bilgilerimize göre taşlı yüzük hücreli/kötü kohesiv seluler komponent varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (14).

Gastrik mikropapiller karsinom, yeni tanımlanan bir histolojik varyant olup, belirgin fibrovasküler kor bulunmaksızın küçük papiller yapılarla karakterizedir. Tümörün sıklıkla derin olan kenarında, retraksiyon artefaktını taklit eder şekilde çevresinde boşluk izlenmektedir. Mikropapiller gastrik karsinom, diğer organlardakine benzer şekilde

endolenfatik tümör embolüsü ve lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Ancak, küçük gruplarda yapılan çalışmalarda sağkalım, diğer organlardaki mikropapiller karsinomlara benzemeyerek, klasik gastrik adenokarsinomlardaki gibi izlenmiştir. Yüksek lenfatik invazyon ve nodal metastaz yapması nedeniyle, invaziv mikropapiller komponent içeren gastrik karsinomlarda endoskopik rezeksiyon önerilmez (78,79).

Nadir varyantlardan biri de lenfoid stroma içeren gastrik karsinomdur. Daha çok proksimalde izlenir ve genellikle daha az agresif davranır. Histolojik olarak, desmoplazi izlenmeyen stromada poligonal tümör hücrelerinden oluşan, keskin sınırlı, irregüler adacıklarla karakterizedir. Bu tip karsinomların %80'den fazlasında EBV pozitif bulunmuştur (80,81).

Makroskopik olarak ilerlemiş gastrik adenokarsinomlar, Borrmann sınıflamasına göre Tip I (polipoid), Tip II (vejetatif veya fungatif), Tip III (ülser) ve Tip IV (infiltratif) olarak adlandırılırlar (Şekil 4). En çok fungatif ve ülser tip izlenir. Diffüz (infiltratif) tümörler, (tip IV) yüzeysel olarak yayılır ve flat, plak benzeri lezyonlar ülserasyonla birlikte veya ülserasyon izlenmeksizin görülür. Yaygın infiltrasyon, linitis plastica olarak tanımlanır. Müsinöz adenokarsinomların kesit yüzü ise jelatinözdür (82).



Şekil 4. Borrmann sınıflaması (82).

#### 2.13.4. Gradeleme

Gastrik adenokarsinomlarda gradeleme, 2010 WHO'ya göre primer olarak papiller ve tubuler karsinomlar için yapılması gerektiği belirtilmektedir. İyi diferansiye adenokarsinomlar, düzgün şekilli glandlardan oluşurken bazen metaplazik intestinal epitel tanımlanabilir. Orta derecede diferansiye karsinomlar, iyi-az diferansiye arasında kabul

edilirler. Az diferansiye karsinomlar ise, büyük oranda tanınması güç irreguler glandlardan oluşur (14).

#### **2.13.5. Klinikopatolojik değerlendirme**

Gastrik karsinomların değerlendirilmesinde, TNM sisteminin 2009 yılında Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (UICC) tarafından yapılan 7.baskısı, ilk olarak Batı ve Doğu ülkelerinde ortak kabul görmüştür. Bu son baskıda, revizyon için ABD, Kore ve Japonya'ya ait veriler kullanılmıştır. TNM sistemi ile tümörün mide duvarı boyunca invazyonu (T), nodal durumu (N) ve uzak organ metastazlarını (M) değerlendirilmektedir (Tablo 4). Bu sayede hastanın evrelemesi, tedavi için gerekli cerrahi ve radyo-kemoterapotik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve tedavinin etkinliği gibi çok önemli parametreler ile prognoz ve gidişatın değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (65,83).

**Tablo 4.** Gastrik Adenokarsinomda TNM sınıflaması

---

T-Primer tümör

Tx Primer tümör saptanmadı

T0 Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma in situ(Lamina propria invazyonu göstermeyen intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi)

T1 Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze

T1a Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze

T1b Tümör submukozaya invaze

T2 Tümör muskularis propriaya invaze

T3 Tümör subserozaya invaze

T4 Tümör serozayı aşmış veya komşu yapılara invaze

T4a Tümör serozayı aşmış(viseral periton)

T4b Tümör komşu yapılara invaze<sup>a,b,c</sup>

N-Bölgesel lenf nodları

Nx Bölgesel lenf nodları bulunamadı

N0 Lenf nodu metastazı izlenmedi

N1 1-2 lenf nodunda metastaz

N2 3-6 lenf nodunda metastaz

N3 7 veya daha fazla lenf noduna metastaz

N3a 7-15 lenf noduna metastaz

N3b 16 veya daha fazla lenf noduna metastaz

M-Uzak metastaz

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz mevcut

---

<sup>a</sup> Mideye komşu yapılar dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, adrenal gland, böbrek, ince barsak ve retroperiton. <sup>b</sup> Duedonum veya özefagusa intramural uzanım mide olmak üzere en büyük invazyon derinliğine göre sınıflanır. <sup>c</sup> Viseral periton perforasyonu izlenmeksizin, tümör gastrokolik veya gastrohepatik ligamentlere uzanıyorsa veya küçük veya büyük omentumda ise, T3'dür.



### **2.13.6. Tümör yayılımı ve evreleme**

Gastrik karsinomlarda yayılım, çevre organlara direkt uzanım, metastaz veya peritoneal ekim yoluyla gerçekleşir. Lokal uzanım omentum, kolon, pankreas ve dalağa olur. Mide zengin mukozal ve submukozal lenfatik pleksusa sahiptir ve sıklıkla invazedir. Tümör perigastrik, periaortik ve çölyak aksla ilişkili lenfatiklere yayılabilir. Distaldeki gastrik karsinomlarda, hepatoduedonal nodların tutulumu yüksektir (14).

İntestinal tip genellikle hematojen olarak karaciğere, kötü kohesiv hücrelerden oluşan diffüz tip ise daha çok peritoneal yüzeylere metastaz yapar. Mikst karsinomlar ise her iki tipin metastatik paternine sahiptir (84). Antropilorik bölgedeki diffüz tip karsinomlar, daha yüksek oranda serozal ve lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı yaparlar. Ayrıca, bu tümörler sıklıkla duodonuma submukozal veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatiklerle invaze olurlar. Duodonal invazyon, beklenenden daha fazladır ve intraoperatif olarak rezeksiyon sınırları değerlendirilmelidir. Aynı şekilde proksimal karsinomlarda ise, özefagus alt ucu da olaya katılır ve komşu özefagus epitelinde reaktif değişiklikler izlenir. Serozal yayılım siktir ve ekspansif karakterdeki tümörlerden daha çok infiltratif özellikteki tümörlerde saptanır. Serozal penetrasyon varsa peritoneal implantlar genellikle mevcuttur. Transperitoneal veya hematojen yayılım sonucunda diffüz tip gastrik karsinomlarda, bilateral masif over tümörü (Krukenberg tümör) tespit edilebilir. Ancak, intestinal tipde de ovaryan metastaz olabilir ve primer ovaryan endometrioid veya müsinöz neoplazmlarla karışabilirler. Nodal diseksiyonun asıl önemi, metastatik olanların belirlenmesi ve bunların çıkarılarak uygun evrelemenin yapılmasını sağlamasıdır. Patolojik evrelemenin doğruluğu, bölgesel lenf nodlarının oranlarının saptanması ve onların neoplazmla anatomik ilişkisinin ortaya konmasına bağlıdır. Ayrıca metastaz varlığı, immünohistokimyasal olarak keratin ile değerlendirilebilir (14).

Gastrik karsinomlu hastaların evrelemesi 2009 TNM sistemi değerlendirilerek yapılmaktadır (Tablo 5). Bu evrelemede özellikle serozaya uzanım ve lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerdir. Muskularis propriaya invaze tümörde 5-yıllık sağkalım %60-80 olup, bunlarında yarısı subserozaya invazedir. Tanı anında hastaların çoğunda ilerlemiş kanser ve beraberinde lenf nodu metastazları mevcuttur. Bu durumda sadece palyatif cerrahi uygulanabilmektedir. İlerlemiş vakalarda sıklıkla lenfatik ve vasküler invazyon bulunur ve kötü prognozla ilişkilidir. Hastalarda 1-6 lenf nodu metastazı varsa 5-yıllık sağkalım %46, 7-

15 ise %30 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla bölgesel lenf nodu diseksiyonu ve bunların değerlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Küratif gastrektomi ve sınırlı lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda 5-yıllık sağkalım %23, agresif lenfadenektomi yapılanlarda ise %50'nin üzerindedir (15,65).

**Tablo 5.** Gastrik adenokarsinomda evreleme (14).

| <b>Stage</b> | <b>T</b>   | <b>N</b>   | <b>M</b> |
|--------------|------------|------------|----------|
| Stage 0      | Tis        | N0         | M0       |
| Stage IA     | T1         | N0         | M0       |
| Stage IB     | T2         | N0         | M0       |
|              | T1         | N1         | M0       |
| Stage IIA    | T3         | N0         | M0       |
|              | T2         | N1         | M0       |
|              | T1         | N2         | M0       |
| Stage IIB    | T4a        | N0         | M0       |
|              | T3         | N1         | M0       |
|              | T2         | N2         | M0       |
|              | T1         | N3         | M0       |
| Stage IIIA   | T4a        | N1         | M0       |
|              | T3         | N2         | M0       |
|              | T2         | N3         | M0       |
| Stage IIIB   | T4b        | N0,N1      | M0       |
|              | T4a        | N2         | M0       |
|              | T3         | N3         | M0       |
| Stage IIIC   | T4a        | N3         | M0       |
|              | T4b        | N2,N3      | M0       |
| Stage IV     | Herhangi T | Herhangi N | M1       |

### **2.13.7. Prognostik faktörler**

Gastrik karsinomun prognozu, tüm gelişmelere rağmen hala kötüdür. ABD’de 5-yıllık sağkalım, tüm hastalar için %4-13 arasında değişmektedir. Bu oran, Japonya ve İngiltere’de daha iyi olup, Japonya’da 10000 vaka ile yapılan bir çalışmada, 5-yıllık sağkalım ilerlemiş karsinomda %46, erken gastrik karsinomda ise %89 olarak tespit edilmiştir (85). Bu çarpıcı farklılığın olası nedenleri, vakaların çoğunluğunun süperfizyol karsinom olması, spesmenlerin patolojik olarak daha titiz incelenmesi, nodal diseksiyon yapılması ve tümörün büyüme paternindeki farklılıklar olarak açıklanabilir (15). Gastrik karsinom prognozuyla ilişkili pek çok faktör bulunmuştur. Bunlar:

**Hastanın yaşı:** Genç hastalarda gastrik karsinom, klasik olarak kötü prognozlidir. Bu durum, hem tanıda gecikme hem de diffüz karsinomların daha çok gençlerde görülmesi ile ilişkilidir (86).

**Tümörün evresi:** Başka bölge tümörlerinde olduğu gibi gastrik karsinomlarda da en önemli prognostik parametredir. Bu sayede en fazla invazyon derinliği ile metastaz olasılığı değerlendirilebilir. Ancak, invazyon derinliği, nodal tutulumdan bağımsız olarak sağkalım ile önemli derecede ilişkilidir. Bu özellikle, tümörün makroskopisi ile direkt ilişkili olup, metastaz intraluminal polipoid tümörlerde, primer olarak duvarı infiltre edenlerden daha azdır. Serozal invazyon olan tümörlerde, prognoz ile serozal invazyon yüzey alanı arasında bir ilişki mevcuttur (87).

**Lokalizasyon:** Distal gastrik karsinomlarda, 5-yıllık sağkalım oranı %80 olarak izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, 1497 vakada, kardial, fundus ve özefagogastrik bileşke tümörleri incelendiğinde, sağkalım arasında fark bulunmamıştır (88).

**Tümör kenarları:** Ekspansif tümör sınırlarının varlığı, diffüz infiltrasyon gösteren tümörlerden daha çok iyi prognoza sahiptir (89).

**Tümör boyutu:** Küçük tümörler, daha iyi prognozla ilişkili olsalar da, daha fazla derin invazyon gösterirler (85).

**Mikroskopik tip ve grade:** Laurén sınıflamasına göre intestinal tip, diffüz tipden nispeten daha iyi davranış gösterir. Yeni bir gradeleme sistemi olan Goseki sisteminde, intrasitoplazmik müsin içeriği ve tubüler diferansiyasyon değerlendirilerek sağkalım ile anlamlı ilişki saptanmıştır (73).

**İnflamatuar reaksiyon:** Dejeneratif değişikliklerinde sıklıkla eşlik ettiği tümörde, normal doku ile tümöral alan arasında selüler bir infiltrat varlığı iyi prognoz işaretidir (90).

**PNİ:** Yapılan bir çalışmada pT2 ve daha ilerlemiş karsinomlarda PNİ pozitif olanlarda, negatiflere göre daha kötü prognoz tespit edilmiştir (91).

**Cerrahi sınırlar:** Cerrahi sınırlarda tümör bulunursa, erken rekürrens beklenmelidir (85).

**Bölgesel lenf nodu tutulumu:** Patolojik değerlendirmede lenf nodları negatif bulunursa, 5-yıllık sağkalım %50'nin üzerinde beklenebilir. Nodal tutulum varsa bu beklenti %10'un altına düşer. Tutulan lenf nodu sayısı, nodal stageden prognostik olarak daha önemlidir. İmmünohistokimyasal olarak mikrometastazların varlığının gösterilmesi prognoz açısından önemli olabilir (89,92,93).

**Cerrahinin tipi:** Büyük serilerle yapılan çalışmalarda daha çok subtotal gastrektomi uygulanmış, ancak radikal gastrektomi ile daha iyi sağkalım oranları saptanmıştır (88). Başka bir çalışmada da radikal lenfadenektominin surveyi, standart lenfadenektomiden daha iyi bulunmuştur (94).

**DNA ploidi ve hücre proliferasyonu:** Çok çeşitli serilerde, flow sitometri ile DNA ploidi ve çeşitli markırlarla (p105, PC10) hücre proliferasyon hızının belirlenmesi önerilmektedir. Bunların gastrik karsinom prognozu için güvenilir bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (95).

**c-ERBB-2 proteini:** c-ERBB-2 proteininin aşırı ekspresyonu yaklaşık %20 vakada saptanmış ve bağımsız bir kötü prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir (96). Bununla birlikte, seçilmiş vakalarda kombine kemoterapi ve trastuzumab tedavisine olumlu cevap alınmaktadır (97). Memedekinin aksine, midede bazolateral membranöz boyanma pozitiflik için yeterli kabul edilmektedir (98).

**P53 proteini:** İngiltere ve Portekiz'de yapılan iki ayrı çalışmada gastrik karsinomlarda TP53 geninin aşırı ekspresyonu kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (99,100). Ancak, Alman serilerinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır (101).

**Katepsinler:** İmmünohistokimyasal olarak katepsin D seviyelerindeki artış, daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Aynı şekilde, katepsin B ve L seviyelerinin, tümörün invazyon kapasitesi ve metastazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (102,103).

**P27<sup>Kip1</sup> ekspresyonu:** Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27<sup>Kip1</sup>, tümör supresör geni olup azalmış sağkalımın bir göstergesidir (104).

**Fhit:** Yapılan çalışmalarda, bu proteinin kaybının kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır (105).

**T antijeni:** Yapılan 157 vakalık bir çalışmada, malign hücrelerde Thomsen-Freidenreich (T) antijeni, prekürsör MN sistem hücrelerinde saptanmış olup, normal

hücrelerde izlenmemiştir. T antijen ekspresyonu invazyon derinliği, hepatik ve lenf nodu metastazı veya peritoneal disseminasyonla ilişkili bulunmuş ve bu nedenle prognoz için iyi bir indikatör olabileceği belirtilmektedir (106).

**EBV ekspresyonu:** Aktive sitotoksik T hücreleri nedeniyle EBV-pozitif gastrik karsinomlar daha iyi prognoza sahiptirler (107).

### **2.13.8. Karsinogenezis**

Gastrik kanser, dünya genelinde mortalite ve morbidite açısından hala önemini korumaktadır. ABD ve İngiltere gibi bazı ülkelerde, insidansında belirgin düşme saptanırken Japonya, Şili ve İtalya gibi ülkelerde yüksek oranlarda görülmektedir. Gastrik kanser gelişiminde pek çok faktör rol almaktadır. Moleküler çalışmalar ile gastrik kanser oluşumunda sadece çevresel faktörler ve duyarlı genetik varyantlar değil aynı zamanda genetik ve epigenetik değişikliklerin akümüasyonu da hücre ölümü ve tümör oluşumunda etkin rol oynamaktadır (108). Gastrik kanserler, heterojen karakterde kanserlerdir. Moleküler mekanizmasında onkogenlerin, tümör supresör genlerin, hücre döngüsü regülasyonlarının, hücre adezyon moleküllerinin ve DNA onarım genlerindeki değişiklikler bulunmaktadır. Ek olarak genetik instabilite ve telomeraz aktivasyonu da gastrik karsinogenezin multistep progresyonuna katkıda bulunur (109). Gastrik adenokarsinomda yer alan onkogenler, c-erb B2, c-met, cyclin E, c-erb B3, K-sam, ras, c-myc olup temelinde bu genlerin aşırı sunum veya artışı bulunur. Bunlar arasında, c-erb B2'nin aşırı sunumu kötü prognozu gösterirken, c-myc ise invazyon ve peritoneal yayılımla ilişkilidir. Ras gen ekspresyonu daha çok intestinal tipte izlenir (15).

Gastrik karsinomların agresivitesinin altında onkogen, tümör supresör gen aktivasyonunun yanı sıra büyüme faktörlerindeki anormalliklerde önemli rol oynamaktadır. Büyüme faktörlerinden VEGF, EGF, IGF, FGF ve sitokinlerden IL1, IL8 ve TGF araştırılmış ve tümörün büyümesine, anjiogenezin artışına ve metastaza neden olduğu gösterilmiştir (110-111).

İntestinal tip ve diffüz tip gastrik karsinomların farklı yolları, farklı onkogen ve tümör supresör genleri kullanarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (112). İntestinal tipin gelişiminde, kronik gastritten İM, displazi ve karsinoma geçişi destekleyen multistep

progresyon izlenmektedir. Diffüz tip için bilinen prekürsör bir lezyon yoktur. Gen ekspresyon profili ile ilgili yapılan çalışmalarda, diffüz tipde hücre-matriks etkileşimi ve ekstraselüler-matriks komponentleri ile ilişkili genlerin değişmiş ekspresyonu saptanırken, intestinal tipde hücre büyümesinde artış izlenir (113).

Hereditör diffüz gastrik kanser, otozomal dominant geçiş göstermekte olup, bu ailelerde E-kaderin (CDH1) gen mutasyonları saptanır. Yüksek risk içerdiğinden bu bireylere profilaktik olarak total gastrektomi önerilir. Bu vakaların gastrektomi spesmenlerinde, sıklıkla intramukozal taşlı yüzük hücreli adenokarsinom bulunur. CDH1 gen mutasyonu taşıyan kadınlarda, ayrıca memenin lobular karsinomu içinde artmış risk sözkonusudur. CDH1'in somatik mutasyonunun inaktivasyonu veya promotör bölgesinin hipermetilasyonu, sporadik diffüz tipde %50 oranında saptanırken intestinal tipde nadirdir. Bu moleküler değişim, E-kaderin ekspresyonu azalmasına veya kaybına, dolayısıyla hücrelerarası bağlantının kopmasına neden olur ki bu diffüz tip gastrik karsinomdaki diskohesiv hücrelerin varlığını açıklamaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 100 CDH1 mutasyonu pozitif aile rapor edilmiştir (114). Ayrıca, kalıtımla kazanılan predispozan sendromlardan FAP ve Lynch sendromlarında ve TP53 germline mutasyonu gösteren Li-Fraumeni sendromunda da artmış gastrik kanser riski sözkonusudur (14).

Mikrosatellit instabilite (MSI), DNA replikasyonu esnasında ortaya çıkan hataları düzelten sistemden (mismatch repair,MMR) kaynaklanmaktadır. Gastrik kanserde, MSI gelişiminden esas olarak MLH1 geninin promotör metilasyonu sorumludur (115). Diffüz karsinomda %5-10, intestinal tip karsinomlarda %15-50 vakada MSI saptanır ki sıklıkla bunlar TGFβII, IGFIR, BAX, MSH6, MSH3 ve E2F4 ile ilişkili frameshift mutasyonlardır. Ayrıca bu vakalar sıklıkla TP53 mutasyonu ve yüksek hTERT ekspresyonu da gösterirler. HER2 gen amplifikasyonu nedeniyle hemen hepsi intestinal tip olmak üzere tüm gastrik karsinomların %5-15'inde HER2/c-erbB2 ile kuvvetli membranöz boyanma izlenir. Bu vakalarda hedefe yönelik tedavide trastuzumab kullanılmaktadır (14).

Tümör supresör gen olan RUNX3, transkripsiyon faktör ailesinden olup, gastrik karsinogenezde yer alan majör gelişim yollarındaki gen ekspresyonunun esas regülatörüdür. Gastrik karsinomların %60'ından fazlasında ve intestinal tipde diffüzdense daha fazla olarak RUNX3 hipermetilasyonu görülür.

APC gen somatik mutasyonu, %4-21 oranında gastrik adenokarsinomlarda saptanırken, %76 oranında adenom veya flat displazilerde bulunur. Bu durum APC gen mutasyonunun adenomdan karsinoma progresyonda rol almadığını göstermektedir (15).

## **2.14. İmmunohistokimyasal Markırlar**

### **2.14.1. MUC1**

Müsinler, apomüsin denen müsin kor proteinden ve oligosakkaritlerden oluşan yüksek molekül ağırlıklı glikoproteindirler (116). Biyokimyasal olarak %15-20 protein ve %80'in üzerinde karbonhidratdan oluşur (117). Bilinen 14 farklı insan apomüsini vardır.

Müsinler, membran ilişkili ve sekrete tip olarak ikiye ayrılırlar. MUC1, ekstraseluler komponenti de olan transmembran glikoproteinidir. MUC1, meme, pankreas, gastrointestinal, solunum ve üriner sistemler gibi pekçok dokuda eksprese edilir (118). MUC1, MUC5AC ve MUC6 ana gastrik müsinler olarak bilinirler (119). MUC1, süperfisial foveolar hücreler ve antrumun birkaç müköz glandüler hücresinde apikal membranöz boyanma gösterirken, korpus oksintik glandlarındaki esas ve parietal hücrelerde diffüz sitoplazmik boyanma izlenir (120).

Antrumda İM alanlarında ise ekspresyonunda azalma görülür veya saptanmaz. Müsinlerde meydana gelen değişiklikler sonucunda hücre büyümesinin regülasyonu, immün tanıma ve seluler adezyonda oluşan etki ile tümörün invazyon ve metastatik kapasitesinde de değişiklikler olduğu karsinom vakalarında rapor edilmiştir (121).

MUC1 ekspresyonunun tümör invazyonunu arttırması, E-kaderinin azalması yoluyla olmaktadır (122,123). MUC1 ekspresyonunun, E-kaderin anormaliğine öncülük ederek gastrik kanserin invazyonuna katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (124). MUC1, gastrik karsinomlarda malign progresyonu ile ilişkili en iyi bilinen müsindir.

### **2.14.2. MUC5AC**

MUC5AC, MUC2, MUC5B ve MUC6 ile birlikte 11p15.5 kromozomda haritalanmıştır. MUC5AC, sekrete tip ana gastrik müsinlerdendir. Kardial ve korpusda normal gastrik mukozada, esas olarak foveolar epitelde ve birkaç boyun gland epitelinde kuvvetli ekspresyonu izlenir. Dolayısıyla MUC5AC gastrik foveolar müsin olarak adlandırılır. Karsinom gelişiminde, sentez ve glikolizasyon gibi dokuların müsin profilinde değişiklikler

belirlenmiştir. Gastrik adenokarsinomlarda, müsin profili nadir olarak tanımlanmış ve araştırılmıştır (116,117).

MUC5AC aberan olarak pankreas, safra kesesi ve kolon kanserlerinde eksprese edilmektedir (125-127). MUC5AC, gastrik kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyonunda rol almaktadır (128). Viskositesi fazla sekretuar bir müsin olan MUC5AC'nin, tümör hücrelerinin salıverilmesini engelleyerek invazyon ve metastazı azaltabileceği düşünülmektedir (129). Ek olarak, müsinler tümör hücrelerinin diferansiyasyonunu, proliferasyonunu ve tümör supresyonunu regule etmektedir (130,131).

### **2.14.3. HER2/c-erbB2**

HER2/c-erbB2, kromozom 17'de kodlanmış, 185 kDa molekül ağırlıklı, 1255 aminoasit içeren transmembran tirozin kinaz reseptörü olan bir protoonkogendir. C-erbB ailesi, insan fetüsünde sinir sistemi, kemik, kas, akciğer ve intestinal epitelyumda saptanmıştır ve embriogenezde önemli rol oynamaktadır. Human epidermal growth factor receptor(HER) adı altında toplanan bu reseptörler, benzer yapıda olup EGFR olarak da bilinen HER1(ErbB2), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) ve HER4 (ErbB4)dür. HER1, HER2 ve HER4 intraseluler alanda bulunur. HER3 ve HER4 ekstraseluler alandaki ligandlarına bağlanabilir. Bu şekilde reseptörlerin homo- veya heterodimerizasyonunu uyarır ve multipl intraseluler sinyallerle otofosforilasyon meydana gelir. HER reseptörleri, Ras-Raf-MAPK, PI3K-AKT ve STAT yolaklarını aktive ederek apoptozu inhibe edip hücre proliferasyonu, migrasyonu, anjiogenezi, invazyonu ve metastazı sağlar. Bu nedenle HER reseptörleri, kanser tedavisinde kullanılmaktadır. HER2 için tespit edilen herhangi bir ligand bulunmamakla birlikte son çalışmalarda diğer epidermal büyüme faktör reseptörlerini heterodimerizasyon partneri olarak tercih ettiğini desteklemektedir (132).

Karsinogenezisin in vitro ve in vivo çalışmalarında, HER1 ve HER2 inhibisyonunun kanser hücrelerinde büyüme ve hayatta kalmayı suprese ettiği gösterilmiştir. HER2'nin anormal ekspresyonu veya mutasyonları pek çok tümörde (meme, kolorektal, akciğer, mide, prostat, pankreatik ve ovaryen) gözlemlenmiştir. Memede, kötü prognozla ilişkisi kesin olarak ortaya konmuş, ancak gastrik kanser için hala çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bir sistematik analizde, literatürdeki son 20 yılda yapılan çalışmalar incelendiğinde, gastrik kanserde kötü prognoz ile ilişkisinin hala tartışmalı bir konu olduğu belirtilmektedir. Bu



çalışmada, incelenen yayınların çoğunda HER2 kötü sağkalım ve/veya serozal invazyon, lenf nodu metastazı, stage veya uzak metastaz gibi klinikopatolojik özelliklerle ilişkili bulunmuştur. Son yayınlarda, gastrik kanserde negatif prognostik faktör olduğu gösterilerek, HER2 overekspresyonu veya amplifikasyonunun gastrik kanser gelişimiyle bağlantılı bir moleküler anormallik olabileceği kabul edilmektedir (133). Son yayınlarda, gastrik kanserde kötü sağkalıma sebep olan proanjiojenik bir faktör olabileceği belirtilmektedir (134).

Gastrik kanserde, fosfatidilinositol 3-kinaz(PI3K)-Akt sinyal yolağının rol oynadığı dikkati çekmektedir. Büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonu, PI3K, katalitik, alfa polipeptid mutasyonları ve fosfataz ve tensin homolog (PTEN) inaktivasyonu PI3K-Akt sinyal yolağını aktive etmektedir. HER2, tümörigenezisde büyümenin kanıtı olarak anahtar konumdadır ve gastrik kanserde önemli bir markıdır. Gastrik kanser vakalarının %7-34'ünde HER2'nin overekspresyonu veya amplifikasyonu izlenmektedir (98,135).

Farklı serilerde birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bunun sebebi, daha çok çalışma materyallerindeki farklı histolojik tiplerin dağılımı ve tümör lokalizasyonu gibi farklılıklara ve materyallerin boyanma ve skorlanmasındaki değişkenliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, 2008'de Hofmann ve arkadaşları, HER2 skorlamasını meme kanserinden modifiye ederek gastrik kansere uygulamıştır. Ancak bu kriterler, memeden farklı ve daha sık olarak midede tümör heterojenitesi nedeniyle rezeksiyon materyallerinde cut off değeri %10 ve üzeri olarak kabul edilmiştir. Tümör hücrelerinde bazolateral, membranda sınırlı boyanma veya U-şeklinde boyanma olması yeterli olup, yoğunluğuna göre +2/+3 olarak değerlendirilmektedir. Biopside ise, koheziv gruplarda en az 5 tane tümör hücresinde pozitif boyanma saptanmalıdır (98).

Yapılan pek çok çalışmada, HER2 ekspresyonu intestinal tipde (%16-34), diffüz tipden (%2-7) ve proksimal (%24-32) yerleşimli tümörlerde distaldekinden (%10-18) daha fazla eksprese edildiği bulunmuştur (97,132).

Bazı yayınlarda HER2'nin gastrik kanser için kötü prognostik faktör olduğu ortaya konmakla birlikte bazı çalışmalarda bu durum gösterilememiştir. Anti-HER2 monoklonal antikörünün (trastuzumab), gastrik kanser hücrelerinin büyümesini in vitro ve in vivo olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki, trastuzumabın kemoterapi ile kombinasyonunu zorunlu hale getirmektedir (97,132).

#### **2.14.4. HIF1 $\alpha$**

Hipoksi, çabuk büyüyen solid tümörlerde görülen ortak özelliktir. Hipoksi ve değişen glukoz metabolizmasına seluler adaptasyon kanser biyolojisinin temelini oluşturmaktadır. HIF1 $\alpha$ , 60'dan fazla gen için transkripsiyon faktörü olup, angiogenez ve glikolizisi doğrudan uyararak oksijen salınımı ve beslenmeyi kontrol ettiği bilinmektedir (136).

HIF1 $\alpha$ , tümör angiogenezinde anahtar rol oynayan VEGF (vasküler endothelial growth factor) transkripsiyonunu, glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu ve büyüme faktörlerini aktive eder. Bu şekilde hipoksik ortamda tümör hücrelerinin yaşamasına katkı sağlar (137). HIF1 $\alpha$ , angiogenezde vasküler gelişim süresince kritik rol oynar. HIF1,  $\alpha$  ve  $\beta$  subunitlerinden oluşur. HIF1 $\alpha$ , oksijen regülasyonunu sağlayan subunit olup HIF1 aktivitesini belirleyen kısımdır. HIF1 $\beta$  ise, seluler hipoksiden bağımsız olarak ortama salınır (138). HIF1 $\alpha$ , normal oksijen seviyelerinde ubiquitin yolağıyla proteozomlar tarafından devamlı olarak degrade edilirler. Ancak hipoksik şartlarda, HIF1 $\alpha$  degradasyon yolağı inhibe olur ve HIF1 $\alpha$  stabilize olur. Stabilize olan HIF1 $\alpha$ , HIF1 $\beta$  ile dimerize olur ve transkripsiyonel olarak aktif HIF1 kompleksi meydana gelir (139,140).

Hipoksi, HIF1 $\alpha$ 'nın esas regülatörü olmakla birlikte çok sayıda oksijen bağımlı olmayan mekanizma ile de stabilize edildiğine dair bulgular mevcuttur. Onkogenleri içeren bazı tümör spesifik genetik değişiklikler (RAS ve MYC) ve tümör supresor genler (p53, PTEN ve VHL) HIF1 $\alpha$  stabilizasyonu ile ilişkilidir (141).

Çok sayıda yapılan çalışmada, kolon, over, meme, akciğer, prostat gibi sık görülen 19 tümörden 13'ünde HIF1 $\alpha$  ekspresyonunu saptanmıştır (142). Kolorektal, serviks, meme ve skuamöz hücreli özefagus kanserlerinde yapılan çalışmalarda, HIF1 $\alpha$  tümör progresyonu ve kötü prognozla pozitif ilişkili bulunmuştur. Tümörün oluşturduğu kronik ve intermitan hipoksi, reaktif oksijen türevlerinin üretilmesine neden olur ve bunlarda HIF1 $\alpha$  aktive eder. Dolayısıyla kalıcı oksidatif stres oluşur ve bu durum HIF1 $\alpha$ 'yı devamlı olarak uyarır (143-146).

HIF1 $\alpha$ , normal mukozada izlenmezken, tümöral alanda predominant olarak nükleer ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir. Mide rezeksiyon materyallerinde, daha büyük ve derin invazyon gösteren, ekspansif büyüyen, nekrotik alanlar ve derin ülserasyon içeren tümörlerde HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun daha fazla olduğu izlenmiştir (147-149). HIF1 $\alpha$  aktivitesinin engellenmesi, hipoksiye adaptasyonu ve beslenmesi azalan kanser hücrelerinin kanser progresyonunun potansiyel olarak inhibisyonunu sağlar (150).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Çalışma Grubunun Tanımlanması**

Çalışma için 2006– 2012 yılları arasında K.Maraş Sütçüimam Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gastrik adenokarsinom tanısı alan 40 adet mide total ve/veya parsiyel rezeksiyon materyali ile 20 adet biyopsi materyali olmak üzere toplam 60 vaka dâ hil edildi. Retrospektif olarak H&E boyalı preparatlar incelemeye alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu gibi veriler tesbit edildi. Olguların H&E preparatları tekrar incelenerek Laurén sınıflamasına göre histopatolojik tiplendirme, derecelendirme, TNM evreleme, LVİ, invazyon derinliği, PNİ, serozal ve periserozal tutulum, bölgesel lenf nodu metastazı ve komşu organ metastazı gibi parametreler açısından değerlendirildi. Hasta dosyalarından ilk tanı tarihi ve sağlık kayıtlarından vefat edenlerin ölüm tarihleri tesbit edildi. Seçilen tüm gastrik adenokarsinom olgularının rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde, tümör ve komşuluğunda normal mide mukozasını içeren preparatlar çalışmaya dâ hil edildi. Tümör komşuluğunda eşlik eden normal alanda İM, kronik gastrit ve HP varlığı açısından preparatlar incelendi. HIF1 alfa, HER2/cERBB2, MUC1 ve MUC5AC immunohistokimyasal boyaları uygulandı.

#### **3.2. Histomorfolojik Değerlendirme**

Retrospektif olarak olgulara ait tüm H&E boyalı kesitler incelenerek, intestinal tip tümörün histolojik derecelemesi glanduler yapı temel alınarak; tümörün %95'inden fazlası glanduler yapılardan oluşuyorsa iyi diferansiye, %50-90 oranında glanduler yapılardan oluşuyorsa orta derecede diferansiye, %5-50 oranında glanduler yapı izleniyorsa az diferansiye olarak gruplandırıldı. Diffüz tip az diferansiye olarak, mikst tip ise eşlik eden intestinal kompartmanın diferansiyasyonuna göre değerlendirildi. Tümör komşuluğunda bulunan normal alan İM, kronik gastrit ve HP varlığı açısından incelendi.

### 3.3. İmmunohistokimyasal Boyama

Her olgu için, tümör komşuluğunda normal dokuyu da içeren preparatlar seçildi. İmmunohistokimyasal çalışma için %10'luk formalin solusyonunda fikse edilmiş parafin bloklardan 4 mikrometrelik kesitler polilizinli lamlara alındı. Kesitler bir gece 56 derecelik etüvde deparafinize edildi. İmmunohistokimyasal çalışmada MUC1 (Mouse Monoclonal antibody, Biocare, CM319B, USA); MUC5AC (Mouse Monoclonal antibody, Biocare, CM231A, USA) ve HER2 (Rabbit Monoclonal antibody, Biocare, ACA342A,B, USA) antikoları streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemiyle çalışıldı.

1. Etüvde bir gece 56 derecede bekletilen kesitler üç ayrı ksilen banyolarında 5'er dakika işleme tutularak deparafinize edildi.
2. Azalan oranlarda sırasıyla %100, %80, %60'luk alkolden 3 kez 5'er dakika işleme tutularak dehidrate edildi ve distile suda yıkandı.
3. Mikrodalga fırında yüksek ısıda pH6, EDTA (Thermo) tampon solusyonu bulunan şale içinde 4 kez ve 5'er dakika kaynatıldı.
4. Kesitler oda ısısında 20 dakika bekletildi.
5. Distile suda yıkandı.
6. %3'lük hidrojen peroksidaz (Thermo) damlatılarak 20 dakika inkübe edildi.
7. Kesitler PBS (Thermo) solusyonunda 3 defa ayrı şalelerde yıkandıktan sonra kesitlerin etrafı Pap pen ile çizildi.
8. Kesitler PBS solusyonuyla yıkandı.
9. Nonspesifik boyanmaları engellemek için kesitlere Ultra V Blok (Scytek) Solusyonu damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.
10. Primer antikor damlatıldı.
11. Kesitler 3 ayrı şaledeki PBS solusyonunda yıkandı.
12. Sekonder antikor (Multi-species ultra streptavidin detection system-HRP, Scytek, Utah, USA) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
13. Kesitler 3 ayrı şaledeki PBS solusyonuyla yıkandı.
14. Streptavidin peroksidaz (Thermo) damlatılarak 20-25 dakika inkübe edildi.
15. Kesitler 3 ayrı şaledeki PBS solusyonuyla yıkandı.
16. Kromojen uygulaması için 5 dakika önce hazırlanan aminoethyl carbamazole (AEC, Thermo) çözeltisi damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.
17. Kesitler şaleye alınarak distile suda yıkandı.

18. Mayer's hematoksilin ile zıt boyama yapıldı.
19. Çeşme suyunda yıkandı.
20. Aqueous-mount (Scytek) su bazlı kapama solusyonu ile kapatıldı.

HIF1 $\alpha$  antikoru, (Rabbit Monoclonal antibody, GeneTex, GTX61608, USA) 1/ 50 oranında dilüe edilmiştir. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikorun, streptavidin-biyotin kompleksinin ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidinin (DAB) ticari olarak kullanıma hazır kitleri kullanılmıştır.

1. Polilizinli lamlara alınan 4 mikrometrelik kesitler 56<sup>0</sup>C'lik etüvde gece boyunca deparafinize edilmiştir.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletilmiştir.
3. Her birinde 5'er dakika bekletilerek sırasıyla %100, %95 ve %90 'lık alkolden geçirilerek dokuların hidrasyonu sağlanmıştır.
4. Çeşme suyu ile yıkanmıştır.
5. Endojen peroksidazı bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletilmiştir.
6. Distile sudan geçirilmiştir.
7. Antijen retrieval için, HIF-1 $\alpha$ , Sitrat buffer (Thermo) (pH 6.0) içinde, mikrodalga fırında yüksek sıcaklıkta, 20 dakika bekletilmiştir.
8. Soğuması için 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir.
9. Kesitler fosfat buffer saline pH 7.6 (PBS, Thermo) ile 5 dakika yıkanmıştır.
10. Protein bloklama için non-immün protein bloklama serumunda 10 dakika tutulmuş, ardından kurulanmıştır.
11. Primer antikor HIF1 $\alpha$  lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatılmış ve buzdolabında (+4<sup>0</sup>C) bir gece bekletilmiştir.
12. Lamlar PBS ile 5 dakika yıkanmıştır.
13. Bağlayıcı (sekonder) antikor (Multi-species ultra streptavidin detection system-HRP, Scytek, Utah, USA) ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir.
14. Lamlar PBS ile 5 dakika yıkanmıştır.
15. Stretavidin-biyotin kompleksi (Scytek) uygulanarak 20 dakika bekletilmiştir.
16. Lamlar PBS ile 5 dakika yıkanmıştır.
17. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için kromojen (DAB, Scytek) damlatılarak 5 dakika inkübe edilmiştir.
18. Çeşme suyunda yıkanmıştır.

19. Harri's Hematoksilen(Leica) ile 10 saniye zıt boyama yapılmıştır.
20. Lamlar çeşme suyu ile yıkanmış, sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutulmuştur.
21. Entellan kullanılarak kapatılmıştır.

### 3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

MUC1 immünohistokimyasal boyamasının değerlendirilmesinde, her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve MUC1 boyalı camı birlikte incelendi. Tüm tümör alanları incelenerek %5'in üzerinde tümör hücresi pozitif (+), %5'in altı ise negatif (-) olarak değerlendirildi (129).

MUC5AC immünohistokimyasal boyamasının değerlendirilmesinde, her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve MUC5AC boyalı camı birlikte incelendi. Tüm tümör alanları incelenerek yapılan semikantitatif değerlendirmede %0-5 negatif (-); %6-25 zayıf pozitif (+); %26-50 orta derecede pozitif (++); %51-100 kuvvetli pozitif (+++) olarak kabul edildi (151).

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan HER2 antikör boyamasının değerlendirilmesi, her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve HER2 boyalı preparatı beraber incelenerek yapıldı. HER2 için pozitif boyanma, kesin membranöz ve/veya "U" şeklinde bazolateral boyanmaya göre değerlendirildi. Sitoplazmik boyanma, negatif immünreaktivite olarak değerlendirildi. Boyanma değerlendirilirken, kesitteki tümör alanlarının tamamının ve tümör komşuluğundaki normal ve/veya eşlik eden metaplazi alanlarının da incelenmesine dikkat edildi. Membranöz boyanma keskinliği: zayıf membranöz boyanma, şiddetli membranöz boyanma ve tam (komplet) veya bazolateral "U" şeklinde membranöz boyanma özelliklerine göre değerlendirildi. Buna göre tümöral alanların tamamında hiçbir boyanma olmaması durumu, HER2 için immünreaktivite negatif (-) olarak değerlendirildi. Tümör bulunan alanların tamamının %10'undan daha az bir kısmında zayıf veya şiddetli, tam (komplet) veya bazolateral "U" şeklinde membranöz bir immünreaktivite olması veya %10'undan daha fazla kısmi (inkomplet) immünreaktivite bulunması durumunda HER2 için immünreaktivite +1 (pozitif) olarak değerlendirildi. Tümöral alanların tamamının %10'undan daha fazlasında zayıf ve tam (komplet) veya bazolateral "U" şeklinde membranöz boyanma olması durumunda HER2 için immünreaktivite +2 (pozitif) olarak, %10'undan fazlasında şiddetli ve

tam (komplet) veya bazolateral “U” şeklinde membranöz boyanma olması durumunda ise HER2 için immünreaktivite +3 (pozitif) olarak değerlendirildi (98).

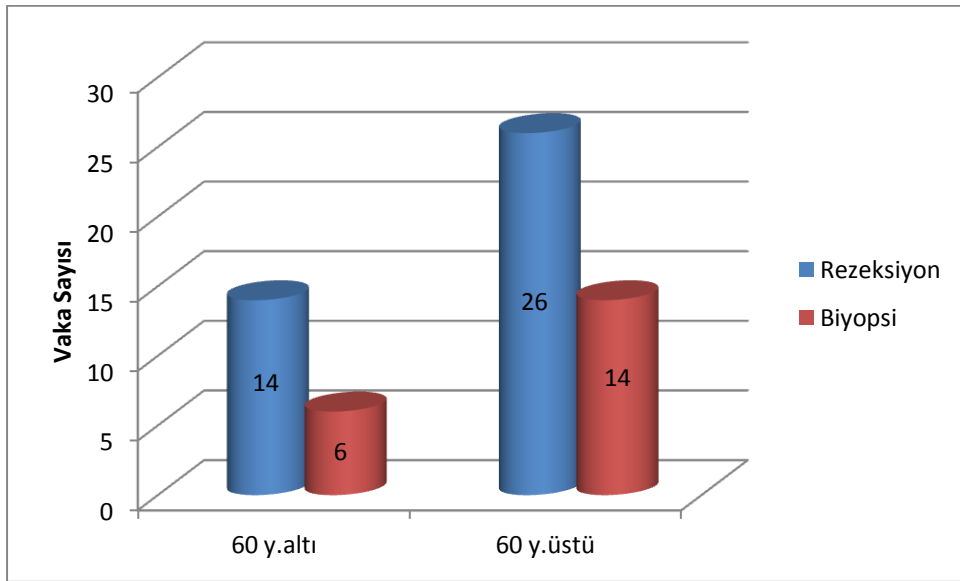
HIF1 $\alpha$  immünohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesinde, her materyalin H&E boyalı hazır preparatı ve HIF1 $\alpha$  boyalı camı birlikte incelendi. HIF1 $\alpha$  için tüm tümör alanında %10’un üzerinde nükleer boyanma gösteren tümöral hücreler pozitif (+), %10’un altındaki boyanma negatif (-) olarak değerlendirildi. HIF1 $\alpha$ , nükleer bir protein olduğu için sitoplazmik boyanma negatif (-) immünreaktivite olarak kabul edildi (152).

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizinde SPSS(Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0) programı kullanıldı. Gastrik adenokarsinom tanısı almış rezeksiyon ve biyopsi vakalarına ait veriler tabloda sunuldu. Elde edilen veriler, kullanılan her bir antikor için istatistiksel incelemeye alınarak, ekspresyon skorları ve patolojik parametrelerle arasındaki ilişki Ki-kare ( $X^2$ ) veya Fisher testi uygulanarak değerlendirildi. Ki-kare ( $X^2$ ) testi ile belirlenen  $p \leq 0.05$ ’den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Sağkalım analizlerinde, Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık  $p \leq 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

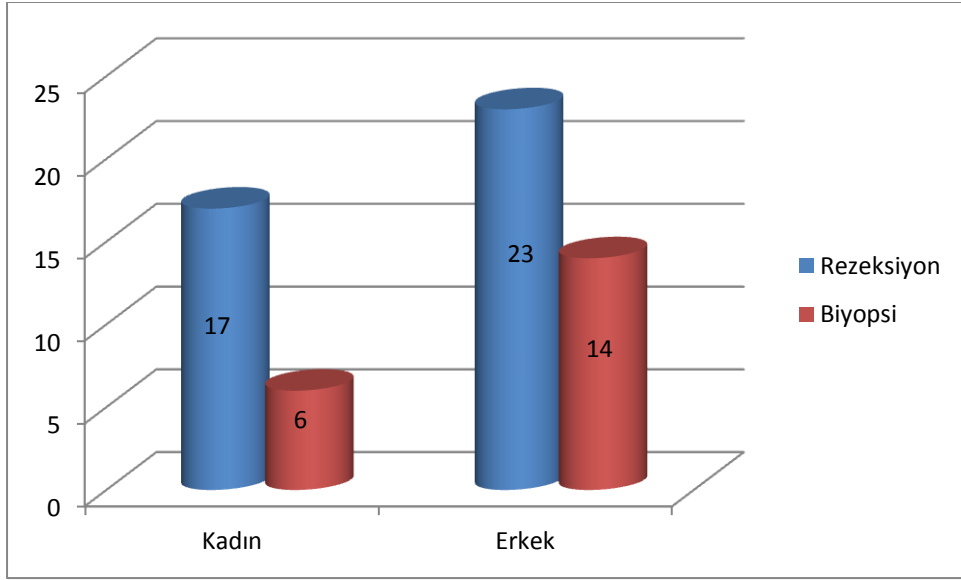
Çalışmaya adenokarsinom tanısı alan subtotal veya total gastrektomi uygulanan 40 adet rezeksiyon materyali ile 20 adet biyopsi materyali dahil edildi. Rezeksiyon vakalarının yaşları 30 ile 85 arasında olup ortalama yaş 63 iken, biyopsi vakalarının yaşları 41 ile 82 arasında olup, ortalama yaş 62.4 olarak saptandı. Rezeksiyon ve biyopsi gruplarındaki hastaların yaşları 60 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Rezeksiyon grubunda, 60 yaş altı 14 (%35) vaka varken, 60 yaş üstü 26 (%65) vaka bulunmakta idi. Biyopsi vakalarında ise 60 yaş altı 6 (%30) vaka, 60 yaş üstü 14 (%70) vaka saptandı (Şekil 5). Rezeksiyon ve biyopsi vakalarımızın çoğunluğu 60 yaş üstü vakalardan oluşmaktaydı.



**Şekil 5.** Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının yaşa göre dağılımı

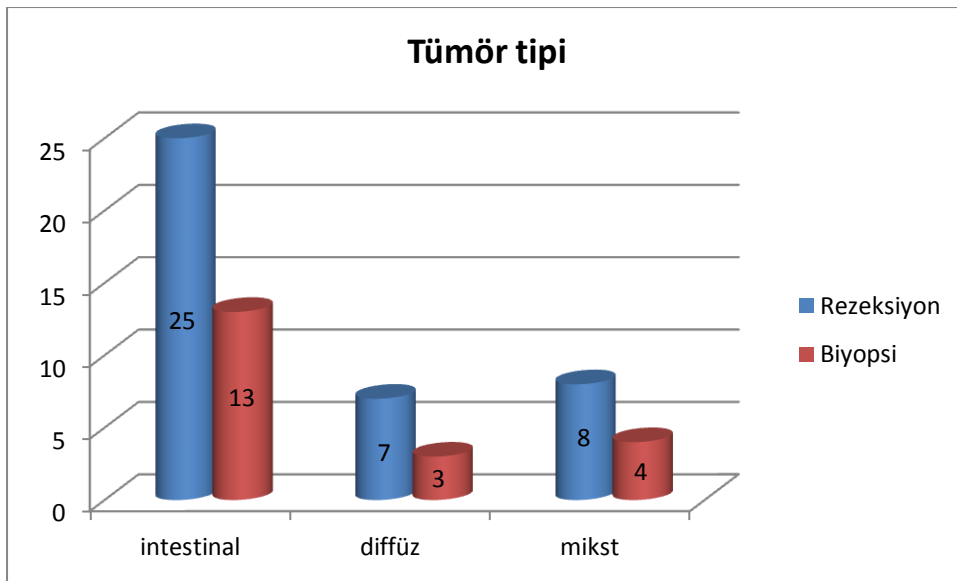
Vakaların cinsiyetlere göre dağılımında 40 adet rezeksiyon vakasının 17'si (%42.5) kadın, 23'ü (%57.5) erkek iken, biyopsi vakalarının 6'sı (%30) kadın, 14'ü (%70) erkek olarak izlendi (Şekil 6). Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının cinsiyetlere göre dağılımında, her iki grupta da erkek vakalar daha fazla idi. E/K oranı rezeksiyon vakalarında 1.35 iken biyopsilerde 2.33 olarak saptandı.





**Şekil 6.** Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının cinsiyetlere göre dağılımı

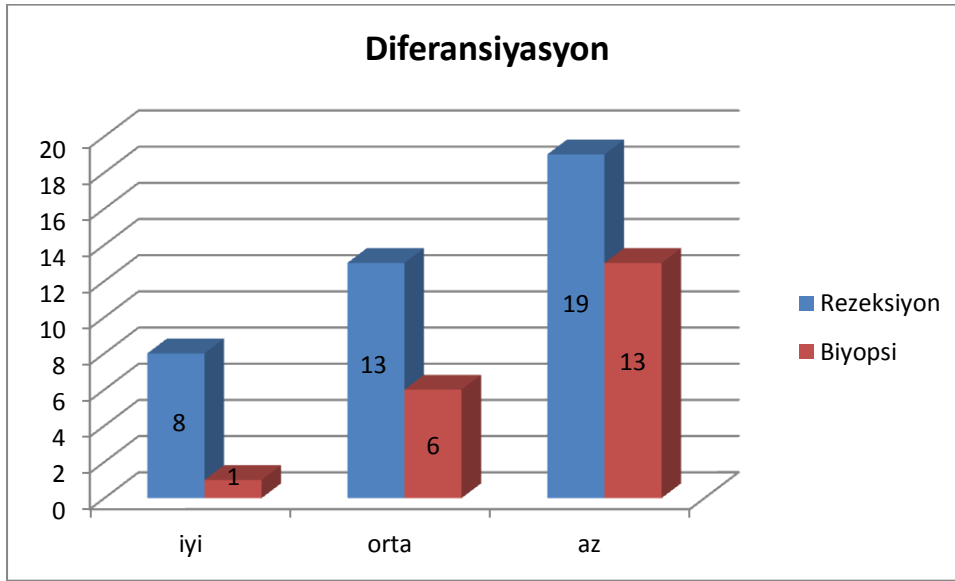
Gastrik adenokarsinom vakaları, histopatolojik olarak Laurén'e göre intestinal, diffüz ve mikst tip olarak sınıflandırıldığında rezeksiyon vakalarının 25'i (%62.5) intestinal tip, 7'si (%17.5) diffüz tip ve 8'i (%20) vaka mikst tip idi. Biyopsi vakalarının ise 13'ü (%65) intestinal, 3'ü (%15) diffüz ve 4'ü (%20) mikst tip olarak saptandı (Şekil 7). Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının histolojik tiplere göre dağılımında her iki grupta da intestinal tip daha fazla izlendi.



**Şekil 7.** Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının tümör tipine göre dağılımları

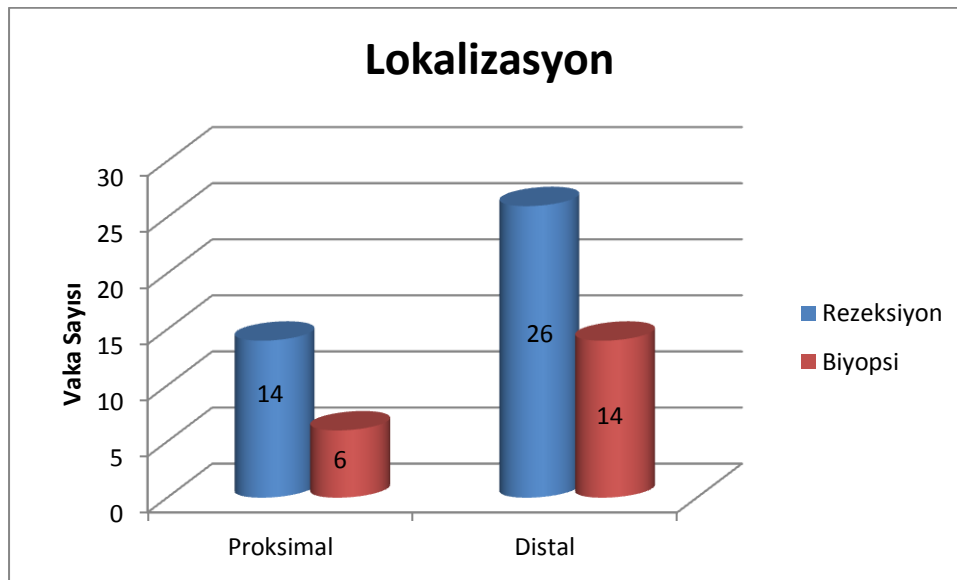
Vakaların diferansiyasyonları incelendiğinde rezeksiyon vakalarının 8'i (%20) iyi, 13'ü (%32.5) orta ve 19'u (%47.5) az diferansiye olarak değerlendirildi. Biyopsi vakalarının

ise 1'i (%5) iyi, 6'sı (%30) orta ve 13'ü (%65) az diferansiye olarak izlendi (Şekil 8). Hem rezeksiyon hem de biyopsi grubundaki vakalarda az diferansiye tümörler daha fazla olarak izlendi.



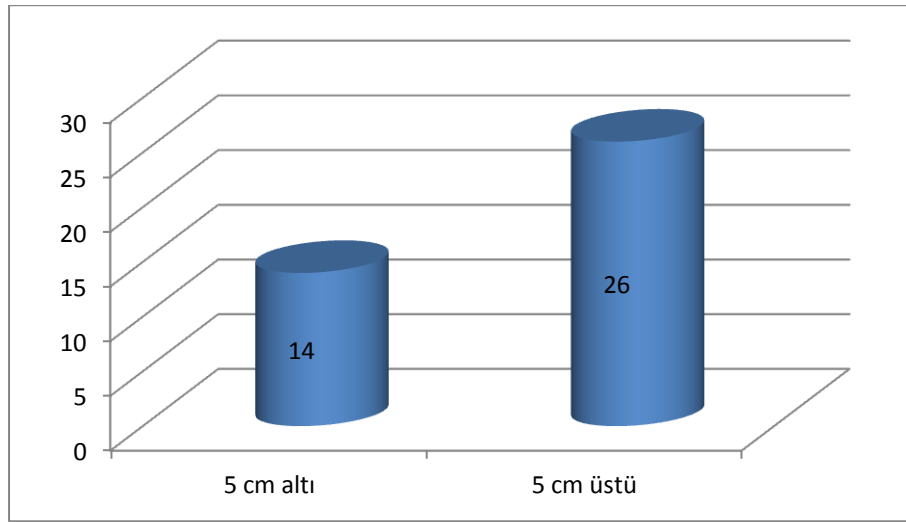
Şekil 8. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının diferansiyasyonlarına göre dağılımları

Gastrik adenokarsinom vakalarının midedeki lokalizasyonu proksimal ve distal olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Rezeksiyon vakalarının 14'ü (%35) proksimal yerleşimli iken, 26'sı (%65) distal yerleşimli olarak izlendi. Biyopsi vakalarının ise 6'sı (%30) proksimal yerleşimli olup, 14'ü (%70) vaka distal yerleşimli idi (Şekil 9). Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının lokalizasyona göre dağılımı incelendiğinde her iki grupta da distal yerleşimli tümörler yoğunlukta idi.



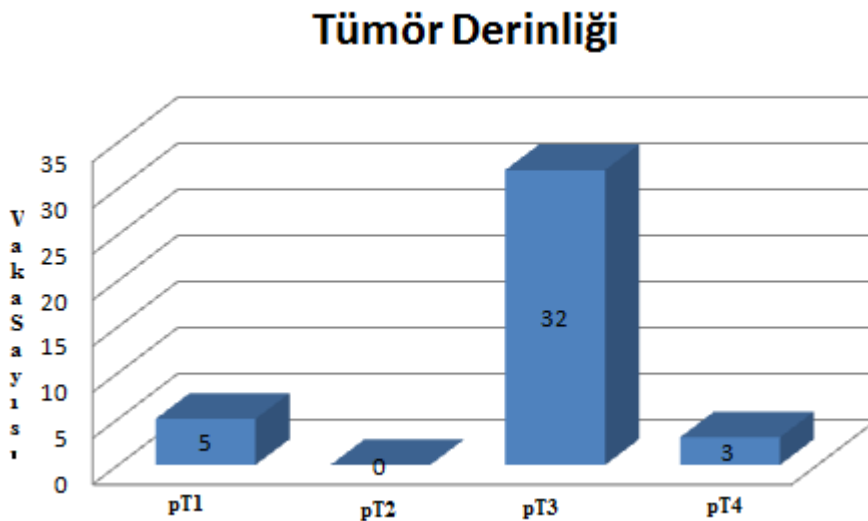
Şekil 9. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının lokalizasyonlarına göre dağılımı

Total veya subtotal gastrektomi uygulanan vakaların tümör boyutu, makroskopik olarak ölçülen en uzun çap esas olarak alınmış olup, en küçüğü 1 cm, en büyüğü 16 cm idi. Rezeksiyon vakaları, tümör boyutu 5 cm'den küçük ve 5 cm'den büyük olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buna göre, 5 cm'den küçük olan 14 (%35) adet vaka ve 5 cm'den büyük 26 (%65) adet vaka saptandı (Şekil 10). Vakaların büyük kısmında tümör boyutu 5 cm üstü olarak izlendi.



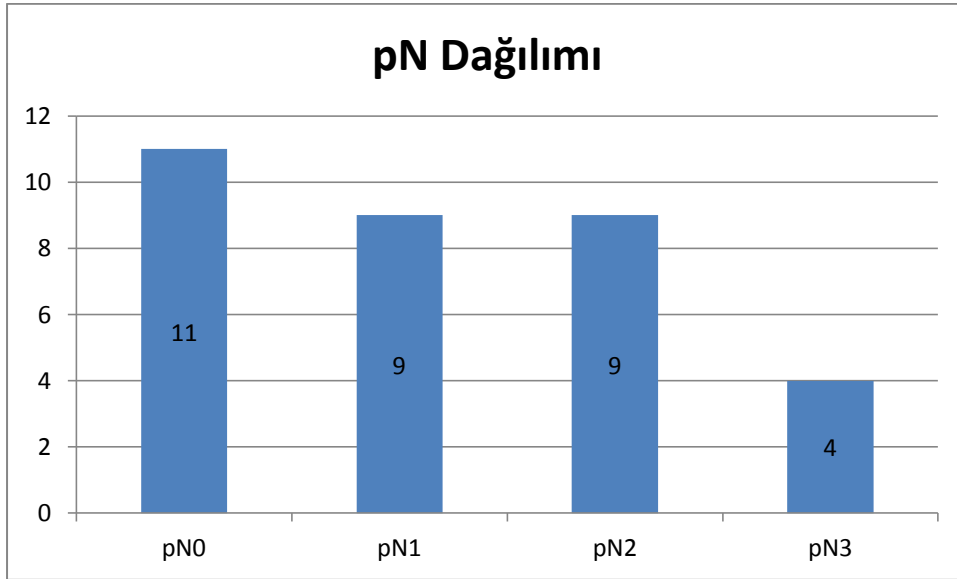
**Şekil 10.** Rezeksiyon vakalarının tümör boyutuna göre dağılımı

Rezeksiyon vakalarının invazyon derinliği incelendiğinde, 5 (%12.5) vakada submukozada (pT1), 30(%75) vakada serozada (pT3) ve 5 (%12.5) vakada serozayı aşır çevre dokulara invazyon (pT4) gösterdiği izlendi (Şekil 11). Değerlendirmeye alınan vakaların çoğunda serozal invazyon (pT3) dikkati çekerken, vakaların hiçbirinde muskularis propriada (pT2) tümör invazyonu saptanmadı.



**Şekil 11.** Gastrektomi vakalarının invazyon derinliği (pT).

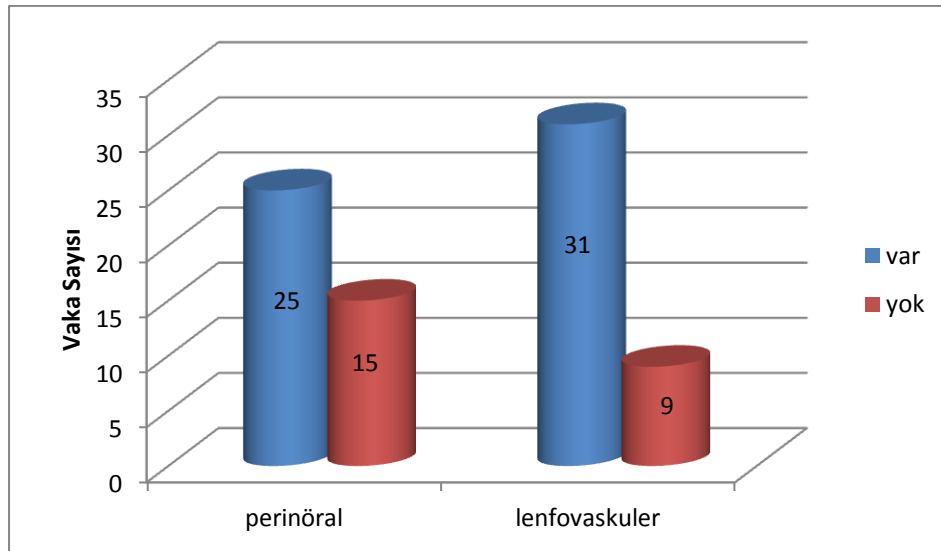
Gastrektomi vakaları, lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildiğinde 29 (%72.5) vakada metastaz izlenirken, 11 (%27.5) vakada izlenmemiştir. Lenf nodu sayısına göre ise vakaların 11'i (%27.5) N0; 9'u (%22.5) N1; 9'u (%22.5) N2 ve 4'ü (%10) vakada N3 olarak saptanmıştır (Şekil 12). Bu dağılıma göre en fazla vaka lenf nodu izlenmeyen grupta idi.



Şekil 12. Diseke edilen lenf nodu sayısı (pN).

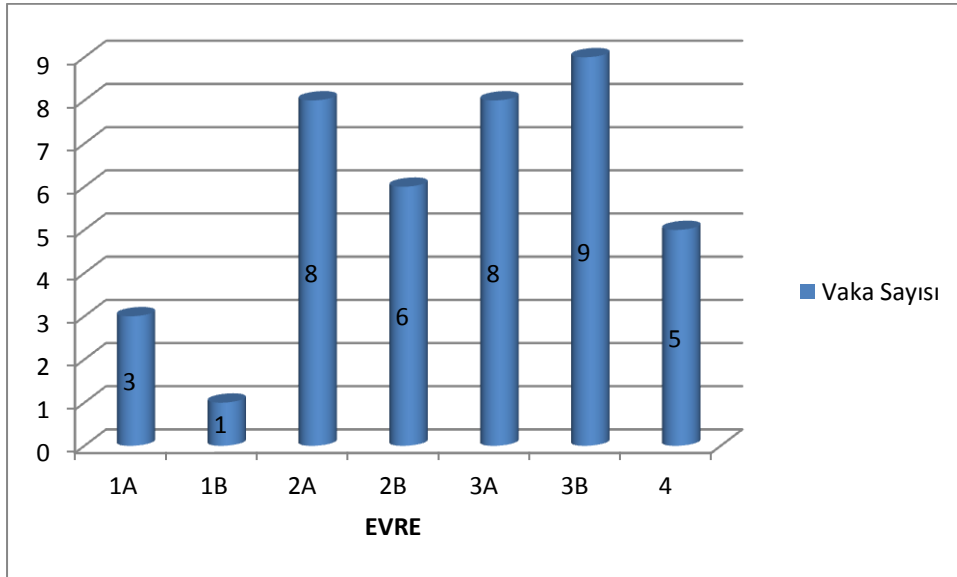
Gastrektomi uygulanan vakaların diseke edilen lenf nodu sayısı değerlendirildiğinde en az 1 (%2.5) adet lenf nodu saptanırken, en çok 63 adet lenf nodu diseksiyonu izlendi. Bu vakalar içinde en çok nod negatif N0 grubu bulunmakta idi.

Rezeksiyon vakalarının 31'inde (%77.5) LVI bulunurken, 9 (%22.5) vakada izlenmemiştir. Gastrektomi uygulanan adenokarsinom vakalarının 25'inde (%62.5) PNI belirlenirken, 15 (%37.5) vakada ise izlenmemiştir. Rezeksiyon vakalarının büyük çoğunluğunda hem PNI ve hem de LVI mevcut idi (Şekil 13).



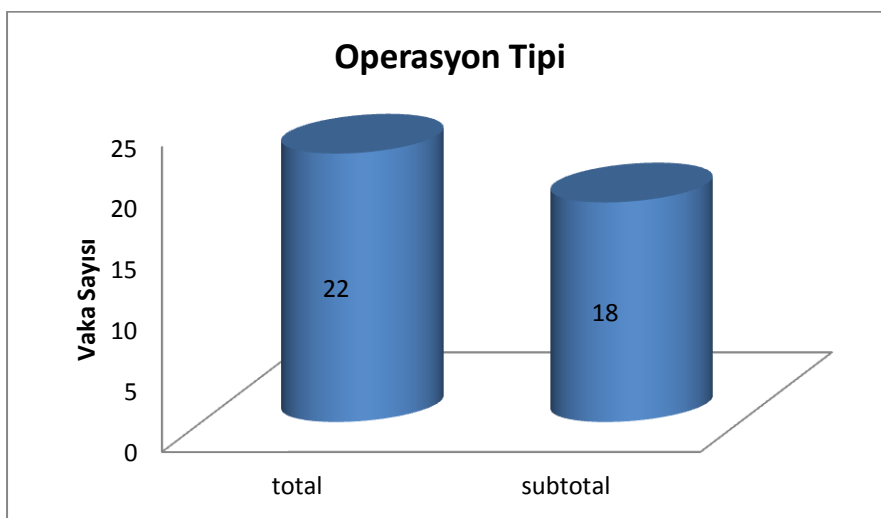
Şekil 13. Rezeksiyon vakalarında PNI ve LVI durumu.

Gastrektomi vakalarının, evrelere göre dağılımı incelendiğinde 3 (%7.5) vaka evre 1A; 1 (%2.5) vaka evre 1B; 8 (%20) vaka evre 2A; 6 (%15) vaka evre 2B; 8 (%20) vaka evre 3A; 9 (%22.5) vaka evre 3B ve 5 (%12.5) vaka evre 4 olarak değerlendirildi (Şekil 14). Buna göre en fazla vaka evre 3B’de iken en az evre 1B’de idi.



Şekil 14. Evrelere göre vakaların dağılımı

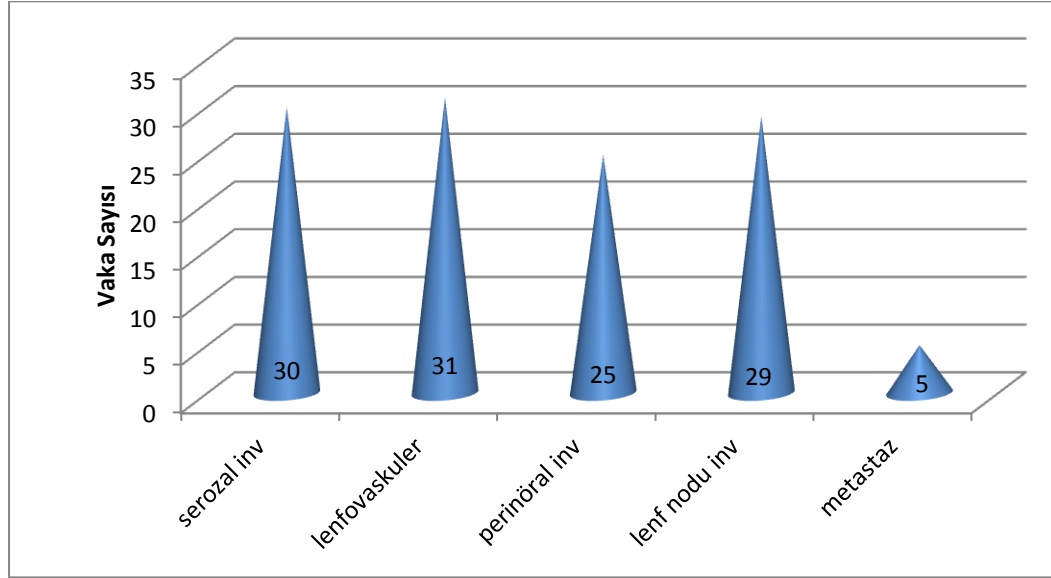
Total veya subtotal gastrektomi uygulanan vakaların operasyon tipine göre dağılımı ise 22 (%55) vakada total ve 18 (%45) vakada subtotal olarak belirlendi (Şekil 15). Operasyon tipi ile tümör tipi ( $p=0.044$ ), lokalizasyon ( $p=0.028$ ), diferansiyasyon ( $p=0.024$ ), metastatik lenf nodu sayısı ( $p=0.005$ ), evre ( $p=0.015$ ) ve tümör invazyon derinliği ( $p=0.022$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.



Şekil 15. Gastrektomi uygulanan vakaların operasyon tipine göre dağılımı.

Metastaz açısından vakalar değerlendirildiğinde, gastrektomi yapılan 5 (%12.5) vakada metastaz saptanırken, 35 (%87.5) vakada izlenmedi. Biyopsi vakalarında ise 2 (%10) vakada metastaz izlenirken, 18 (%90) vakada saptanmadı.

Gastrektomi uygulanan adenokarsinom vakalarımızdaki bazı prognostik faktörler Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16. Rezeksiyon vakalarında bazı prognostik faktörlerin durumu.

İstatistiksel olarak çalışmaya alınan rezeksiyon vakalarının operasyon tipi ile lenf nodu sayısı ( $p=0.005$ ), tümör evresi ( $p=0.015$ ), tümörün invazyon derinliği (pT) ( $p=0.022$ ), lokalizasyon ( $p=0.028$ ), diferansiyasyon ( $p=0.024$ ), tümör tipi ( $p=0.044$ ) arasında anlamlı ilişki saptandı. İstatistiksel olarak rezeksiyon vakalarında PNİ ile tümörün invazyon derinliği (pT) ( $p=0.007$ ), LVİ varlığı ile evre ( $p=0.000$ ), diseke edilen lenf nodu sayısı ile yaş ( $p=0.040$ ), tümör invazyon derinliği(pT) ile evre ( $p=0.000$ ), tümör tipi ile diferansiyasyon ( $p=0.010$ ), tümör tipi ile tümör boyutu ( $p=0.050$ ) ve tümör lokalizasyonu ile tümör boyutu ( $p=0.045$ ) arasında anlamlı ilişki saptandı.

**Tablo 6.** Gastrektomi vakalarının özellikleri

| No | yaş | cins | Laurén s.  | dif  | Lokalizas. | Çap | pT  | evre | LNI | LV İ | PNI | Operas.  |
|----|-----|------|------------|------|------------|-----|-----|------|-----|------|-----|----------|
| 1  | 47  | E    | Intestinal | iyi  | Distal     | 4   | T1a | 1B   | N1  | Var  | yok | subtotal |
| 2  | 44  | K    | Diffüz     | az   | Proksimal  | 5.5 | T3  | 3B   | N3a | Var  | var | Total    |
| 3  | 53  | K    | intestinal | iyi  | Distal     | 1   | T1a | 1A   | N0  | Yok  | yok | subtotal |
| 4  | 85  | K    | intestinal | iyi  | Distal     | 4   | T4b | 4    | N1  | Var  | var | subtotal |
| 5  | 76  | K    | Mikst      | az   | Distal     | 14  | T4b | 4    | N3a | Var  | yok | Total    |
| 6  | 42  | E    | Mikst      | orta | Proksimal  | 15  | T3  | 3B   | N3b | Var  | yok | Total    |
| 7  | 42  | E    | Mikst      | orta | Proksimal  | 16  | T3  | 2B   | N1  | Var  | var | Total    |
| 8  | 77  | E    | intestinal | az   | Distal     | 6.5 | T3  | 2B   | N1  | Var  | yok | subtotal |
| 9  | 67  | E    | Diffüz     | az   | Proksimal  | 16  | T3  | 3B   | N3a | Var  | var | Total    |
| 10 | 82  | E    | Mikst      | az   | Distal     | 3.5 | T3  | 3A   | N2  | Var  | var | subtotal |
| 11 | 32  | K    | intestinal | orta | Distal     | 5   | T3  | 2A   | N0  | Yok  | var | subtotal |
| 12 | 53  | E    | intestinal | az   | Proksimal  | 7   | T4b | 4    | N1  | Var  | yok | Total    |
| 13 | 48  | K    | intestinal | orta | Distal     | 7   | T1b | 2A   | N2  | Var  | yok | Subtotal |
| 14 | 72  | E    | intestinal | az   | Distal     | 5   | T3  | 2B   | N1  | Var  | var | Total    |
| 15 | 59  | E    | intestinal | az   | Proksimal  | 9.5 | T3  | 3B   | N3b | Var  | var | Total    |
| 16 | 72  | E    | intestinal | iyi  | Distal     | 6.5 | T3  | 2A   | N0  | Yok  | var | Subtotal |
| 17 | 73  | E    | intestinal | az   | Distal     | 6   | T3  | 3B   | N3a | Var  | var | Total    |
| 18 | 79  | E    | intestinal | orta | Distal     | 7   | T3  | 2A   | N0  | Yok  | var | Subtotal |
| 19 | 65  | K    | intestinal | orta | Distal     | 3   | T3  | 2B   | N1  | Var  | var | Subtotal |
| 20 | 45  | E    | intestinal | orta | Distal     | 4   | T3  | 2A   | N0  | Yok  | yok | Total    |
| 21 | 62  | E    | Diffüz     | az   | Proksimal  | 6   | T3  | 2A   | N0  | Yok  | var | Total    |
| 22 | 78  | E    | Mikst      | orta | Distal     | 6   | T3  | 3B   | N3a | Var  | yok | Total    |
| 23 | 65  | E    | intestinal | orta | Proksimal  | 7   | T1a | 1A   | N0  | Var  | yok | Subtotal |
| 24 | 70  | E    | intestinal | az   | Distal     | 6   | T3  | 2A   | N0  | Yok  | yok | Total    |
| 25 | 73  | E    | intestinal | orta | Proksimal  | 4   | T3  | 3A   | N2  | Var  | yok | Total    |
| 26 | 68  | K    | intestinal | az   | Distal     | 6   | T3  | 2A   | N0  | Yok  | var | Subtotal |
| 27 | 78  | K    | intestinal | iyi  | Distal     | 4   | T3  | 3A   | N2  | Var  | var | Subtotal |
| 28 | 81  | E    | intestinal | iyi  | Distal     | 2   | T3  | 2B   | N1  | Var  | var | Subtotal |
| 29 | 48  | K    | Mikst      | az   | Proksimal  | 7   | T3  | 2B   | N1  | Var  | var | Subtotal |
| 30 | 61  | E    | Mikst      | orta | Proksimal  | 10  | T4b | 4    | N0  | Var  | var | Total    |
| 31 | 63  | K    | intestinal | orta | Distal     | 6   | T3  | 3A   | N2  | Var  | yok | Total    |
| 32 | 84  | E    | Diffüz     | az   | Distal     | 7   | T4b | 4    | N3a | Var  | var | Total    |
| 33 | 58  | E    | Diffüz     | az   | Distal     | 8   | T3  | 3A   | N2  | Var  | var | Subtotal |
| 34 | 62  | E    | intestinal | iyi  | Proksimal  | 7   | T3  | 3B   | N3a | Var  | var | Total    |
| 35 | 65  | K    | Diffüz     | az   | Distal     | 9   | T3  | 3A   | N2  | Var  | var | Total    |
| 36 | 65  | K    | intestinal | iyi  | Proksimal  | 7.5 | T1a | 1A   | N0  | Yok  | yok | Subtotal |
| 37 | 65  | K    | intestinal | az   | Distal     | 2.5 | T3  | 3A   | N2  | Var  | var | Subtotal |
| 38 | 54  | K    | Mikst      | az   | Distal     | 4.5 | T3  | 3B   | N3b | Var  | yok | Total    |
| 39 | 78  | K    | intestinal | orta | Proksimal  | 5   | T3  | 3A   | N2  | Var  | var | Total    |
| 40 | 30  | K    | Diffüz     | az   | Distal     | 8   | T3  | 3B   | N3b | Var  | var | Total    |

**Tablo 7.** Biyopsi vakalarının bazı özellikleri

| no | Yaş | Cinsiyet | Laurén s.  | diferansiyasyon | Lokalizasyon |
|----|-----|----------|------------|-----------------|--------------|
| 1  | 82  | E        | Intestinal | Orta            | Distal       |
| 2  | 66  | E        | Intestinal | Orta            | Distal       |
| 3  | 58  | E        | Intestinal | Az              | Distal       |
| 4  | 41  | E        | Mikst      | Orta            | Distal       |
| 5  | 72  | E        | Intestinal | Az              | Distal       |
| 6  | 64  | K        | Mikst      | Az              | Proksimal    |
| 7  | 65  | E        | Diffüz     | Az              | Proksimal    |
| 8  | 62  | E        | Intestinal | Az              | Distal       |
| 9  | 59  | K        | Intestinal | Orta            | Distal       |
| 10 | 72  | E        | Intestinal | Az              | Distal       |
| 11 | 63  | K        | Intestinal | Az              | Distal       |
| 12 | 43  | K        | Mikst      | Orta            | Proksimal    |
| 13 | 61  | E        | Intestinal | Az              | Distal       |
| 14 | 70  | K        | Diffüz     | Az              | distal       |
| 15 | 41  | K        | Diffüz     | Az              | distal       |
| 16 | 70  | E        | Intestinal | Az              | proksimal    |
| 17 | 72  | E        | Mikst      | Orta            | Proksimal    |
| 18 | 54  | E        | Intestinal | Az              | Proksimal    |
| 19 | 69  | E        | Intestinal | İyi             | Distal       |
| 20 | 65  | E        | Intestinal | Az              | Distal       |

### MUC1 İmmunreaktivitesi

Rezeksiyon ve biyopsi vakalarındaki MUC1 immünreaktivitesi normal mukozada, İM ve tümör alanları için ayrı olarak değerlendirildi. Rezeksiyon vakalarında normal mukozada MUC1 ile 17 (%57.5) vakada pozitif boyanma; İM alanlarında 3 (%7.5) vakada pozitif boyanma ve tümörde 17 (%57.5) vakada pozitif boyanma izlendi. Bu vakaların 23'ünde (%57.5) normal mukozada negatif boyanma; 37'sinde (%92.5) İM alanlarında negatif boyanma ve tümörde 23 (%57.5) vakada negatif boyanma görüldü. Biyopsi vakalarında MUC1 boyanması ile normal alanda 8 (%40) vakada pozitif boyanma; İM alanlarında 4 (%20) vakada pozitif boyanma ve tümörde 11 (%55) vakada pozitif boyanma izlendi. Bu vakalarda normal alanda 12 (%60) vakada negatif boyanma; İM'de 16 (%80) vakada negatif boyanma ve tümörde 9 (%45) vakada negatif boyanma saptandı.

Gastrik adenokarsinomlu rezeksiyon vakalarının yaşa göre değerlendirilmesinde, 60 yaş altı 14 adet vakanın 8'inde (%57.1) normal alanda pozitif boyanma, 6'sında (%42.9) normal alanda negatif boyanma; 60 yaş üstü 26 adet vakanın 9'unda (%34.6) normal alanda pozitif boyanma, 17'sinde (%65.4) normal alanda negatif boyanma izlendi. İM izlenen 60 yaş



altı 1 (%7.1) vakada pozitif boyanma, 13 (%92.9) vakada negatif boyanma; 60 yaş üstü 2 (%7.7) vakada pozitif boyanma, 24 (%92.3) vakada negatif boyanma izlendi. Tümöral alanlarda 60 yaş altı 5 (%35.7) vakada pozitif boyanma, 9 (%64.3) vakada negatif boyanma; 60 yaş üstü 12 (%46.2) vakada pozitif boyanma, 14 (%53.8) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarında MUC1 immunreaktivitesi normal alanda 60 yaş altı 6 adet vakanın 3'ünde (%50) pozitif boyanma, 3'ünde (%50) negatif boyanma; 60 yaş üstü 14 adet vakanın 5'inde (%35.7) pozitif boyanma, 9'unda (%64.3) negatif boyanma izlendi. İM izlenen 60 yaş altı 3(%50) vakada pozitif boyanma, 3 (%50) vakada negatif boyanma; 60 yaş üstü 1 (%7.1) vakada pozitif boyanma, 13 (%92.9) vakada negatif boyanma izlendi. Tümör alanında 60 yaş altı 3 (%50) vakada pozitif boyanma, 3 (%50) negatif boyanma; 60 yaş üstü 8 (%57.1) vakada pozitif boyanma, 6 (%42.9) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak yaş ile biyopsi vakalarında İM alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0.028$ ). Ancak yaş ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM alanı, tümör alanı ve biyopsilerde normal alan ve tümör alanında MUC1 ekspresyonu ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan  $p=0.169$ ; İM  $p=0.950$ ; Tümör Alanı  $p=0.524$ ; B Normal Alan  $p=0.550$ ; Tümör Alanı  $p=0.769$ ).

Vakaların cinsiyete göre dağılımında MUC1 ile normal mukozal alanlarda 17 adet kadın gastrektomili vakanın 8'inde (%47.1) pozitif boyanma, 9'unda (%52.9) negatif boyanma; 23 adet erkek vakanın 9'unda (%39.1) pozitif boyanma, 14'ünde (%60.9) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında 3 (%17.6) kadın vakada pozitif boyanma, 14 (%82.4) vakada negatif boyanma; erkek vakaların hepsinde (%100) negatif boyanma izlendi. Tümöral alandaki MUC1 ile kadın vakaların 8'inde (%47.1) pozitif boyanma, 9'unda (%52.9) negatif boyanma; erkek vakaların 9'unda (%39.1) pozitif boyanma, 14'ünde (%60.9) negatif boyanma saptandı. Biyopsi vakalarının incelenmesinde normal mukozal alanda 6 kadın vakanın 1'inde (%16.7) pozitif boyanma, 5'inde (%83.3) negatif boyanma; 14 erkek vakanın 7'sinde (%50) pozitif boyanma, 7'sinde (%50) negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarının İM alanında, kadın vakaların hepsinde (%100) negatif boyanma; erkek vakaların 4'ünde (%28.6) pozitif boyanma, 10'unda (%71.4) negatif boyanma saptandı. Tümör alanında ise kadınlarda 1 (%16.7) vakada pozitif boyanma, 5 (%83.3) vakada negatif boyanma; erkeklerde 10 (%71.4) vakada pozitif boyanma, 4 (%28.6) vakada negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak cinsiyet ile rezeksiyon vakalarında İM alanı ve biyopsi vakalarında tümöral alanda MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (R İM alanı  $p=0.036$ ; B Tümör Alanı  $p=0.024$ ). İstatistiksel olarak cinsiyet ile MUC1 ekspresyonu arasında rezeksiyonlardaki normal ve tümör alanı ile biyopsilerdeki normal ve İM alanları açısından anlamlı ilişki

saptanmadı (Rezeksiyon Normal Alan  $p=0.616$ ; Rezeksiyon Tümör Alanı  $p=0.616$ ; Biyopsi Normal Alan  $p=0.163$ ; Biyopsi İM Alanı  $p=0.143$ ).

Tümör tipine göre rezeksiyon vakaları değerlendirildiğinde, normal mukozal alanlarda 25 adet intestinal tip vakanın 11'inde (%44) pozitif boyanma, 14'ünde (%56) negatif boyanma; 7 adet diffüz tip vakanın 2'sinde (%28.6) pozitif boyanma, 5'inde (%71.4) negatif boyanma; 8 adet mikst tip vakanın 4'ünde (%50) pozitif boyanma, 4'ünde (%50) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında intestinal tip adenokarsinom vakalarının 3'ünde (%12) pozitif boyanma, 22'sinde (%88) negatif boyanma; diffüz tip ve mikst tip vakaların hepsinde (%100) negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise intestinal tip adenokarsinom vakalarının 12'sinde (%48) pozitif boyanma, 13'ünde (%52) negatif boyanma; diffüz tip tümörde 1 (%14.3) vakada pozitif boyanma, 6 (%85.7) vakada negatif boyanma; mikst tipde ise 4 (%50) vakada pozitif boyanma, 4 (%50) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarının normal alan boyanmasında intestinal tipde 13 vakanın 5'inde (%38.5) pozitif boyanma, 8'inde (%61.5) negatif boyanma; diffüz tipde 3 vakanın 1'inde (%33.3) pozitif boyanma, 2'sinde (%66.7) negatif boyanma; mikst tipde ise 4 vakanın 2'sinde (%50) pozitif boyanma, 2'sinde (%50) negatif boyanma saptandı. İM izlenen alanlarda MUC1 ile intestinal tip tümörde 3 (%23.1) vakada pozitif boyanma, 10 (%76.9) vakada negatif boyanma; diffüz tipde hepsinde (%100) negatif boyanma; mikst tipde ise 1 (%25) vakada pozitif boyanma, 3 (%75) vakada negatif boyanma izlendi. Tümör alanında ise intestinal tipde 8 (%61.5) vakada pozitif boyanma, 5 (%38.5) vakada negatif boyanma, diffüz tipde vakaların hepsinde (%100) negatif boyanma; mikst tipde 3 (%75) vakada pozitif boyanma, 1 (%25) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör tipi ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında normal alan, İM ve tümöral alanda MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan  $p=0.683$ ; İM  $p=0.378$ ; Tümör Alanı  $p=0.250$ ; B Normal Alan  $p=0.889$ ; İM  $p=0.641$ ; Tümör Alanı  $p=0.103$ ).

Gastrektomi uygulanan vakaların diferansiyasyonları incelendiğinde MUC1 antikoru ile normal alanda iyi diferansiye 8 adet vakanın 5'inde (%62.5) pozitif boyanma, 3'ünde (%37.5) negatif boyanma; orta derecede diferansiye 13 adet vakanın 3'ünde (%23.1) pozitif boyanma, 10'unda (%76.9) negatif boyanma; az diferansiye 19 adet vakanın 9'unda (%47.5) pozitif boyanma, 10'unda (%52.6) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında iyi diferansiye vakaların 2'sinde (%25) pozitif boyanma, 6'sında (%75) negatif boyanma; orta derecede diferansiye vakaların hepsinde (%100) negatif boyanma; az diferansiye vakaların ise 1'inde (%5.3) pozitif boyanma, 18'inde (%94.7) negatif boyanma saptandı. Tümöral alanlardaki MUC1 boyanması değerlendirildiğinde iyi diferansiye tümörlerde 5 (%62.5) vakada pozitif

boyanma, 3 (%37.5) vakada negatif boyanma; orta derecede diferansiyelerde 6 (%46.2) vakada pozitif boyanma, 7 (%53.8) vakada negatif boyanma; az diferansiyelerde ise 6 (%31.6) vakada pozitif boyanma, 13 (%68.4) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi grubundaki vakalarda MUC1 ile normal alanda iyi diferansiye 1 adet vakada (%100) pozitif boyanma, orta derecede diferansiye 6 adet vakanın 3'ünde (%50) pozitif boyanma, 3'ünde (%50) negatif boyanma; az diferansiye 13 adet vakanın 4'ünde (%30.8) pozitif boyanma, 9'unda (%69.2) negatif boyanma görüldü. İM alanlarında iyi diferansiye 1 (%100) adet vakada negatif boyanma, orta derecede diferansiye vakaların 2'sinde (%33.3) pozitif boyanma, 4'ünde (%66.7) negatif boyanma; az diferansiye vakaların 2'sinde (%15.4) pozitif boyanma, 11'inde (%84.6) negatif boyanma bulunmakta idi. Tümör alanındaki MUC1 boyanması incelendiğinde iyi diferansiye 1 (%100) vakada pozitif boyanma, orta derecede diferansiye 3 (%50) vakada pozitif boyanma, 3 (%50) vakada negatif boyanma; az diferansiye 7 (%53.8) vakada pozitif boyanma, 6 (%46.2) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör diferansiyasyonu ile rezeksiyon ve biyopsilerde normal alan, İM alanı ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan p=0.174; İM Alanı p=0.094; Tümör Alanı p=0.315; B Normal Alan p=0.331; İM Alanı p=0.580; Tümör Alanı p=0.642).

Çalışmamızdaki vakalarımız tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde, rezeksiyon vakalarında normal alanda proksimal yerleşimli 14 adet vakanın 8'inde (%57.1) pozitif boyanma, 6'sında (%42.9) negatif boyanma; distal yerleşimli 26 adet vakanın 9'unda (%34.6) pozitif boyanma, 17'sinde (%65.4) negatif boyanma izlendi. İM'li alanda proksimal yerleşimli 14 (%100) vakanın hepsinde negatif boyanma; distal yerleşimli 3 (%11.5) vakada pozitif boyanma, 23 (%88.5) vakada negatif boyanma görüldü. Tümöral alanda MUC1 antikoru ile proksimal yerleşimli 5'inde (%35.7) pozitif boyanma, 9'unda (%64.3) negatif boyanma; distal yerleşimli vakaların 12'sinde (%46.2) pozitif boyanma, 14'ünde (%53.8) negatif boyanma saptandı. Biyopsi vakaları proksimaldeki 6 adet vakanın 3'ünde (%50) pozitif boyanma, 3'ünde (%50) negatif boyanma; distaldeki 14 adet vakanın 5'inde (%35.7) pozitif boyanma, 9'unda (%64.3) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında proksimaldeki 1 (%16.7) vakada pozitif boyanma, 5 (%83.3) vakada negatif boyanma; distal yerleşimli 3 (%21.4) vakada pozitif boyanma, 11 (%78.6) vakada negatif boyanma saptandı. Tümör alanında ise proksimaldeki 4 (%66.7) vakada pozitif boyanma, 2 (%33.3) vakada negatif boyanma; distaldeki vakaların 7'sinde (%50) pozitif boyanma, 7'sinde (%50) negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak tümör lokalizasyonu ile rezeksiyon ve biyopsilerde normal alan, İM alanı ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki

saptanmadı (R Normal Alan  $p=0.169$ ; İM Alanı  $p=0.186$ ; Tümör Alanı  $p=0.524$ ; B Normal Alan  $p=0.550$ ; İM Alanı  $p=0.807$ ; Tümör Alanı  $p=0.492$ ).

Rezeksiyon yapılan gastrik adenokarsinom vakalarında, tümör boyutu incelendiğinde, MUC1 ile 5 cm altı 14 adet vakanın 6'sında (%42.9) pozitif boyanma, 8'inde (%57.1) negatif boyanma; 5 cm üstü 26 adet vakanın 11'inde (%42.3) pozitif boyanma, 15'inde (%57.7) negatif boyanma mevcut idi. İM alanlarında 5 cm altı vakanın 3'ünde (%21.4) pozitif boyanma, 11'inde (%78.6) negatif boyanma; 5 cm üstü 26 adet vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma izlendi. Tümör alanında 5 cm altı 8 (%57.1) vakada pozitif boyanma, 6 (%42.9) vakada negatif boyanma; 5 cm üstü 9 (%34.6) vakada pozitif boyanma, 17 (%65.4) vakada negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak tümör boyutu ile rezeksiyon vakalarının İM alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (İM  $p=0.014$ ). Ancak, boyut ile normal alan ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.973$ ; Tümöral Alan  $p=0.169$ ).

Gastrektomi vakalarının invazyon derinliği (pT) değerlendirildiğinde, normal alanda 5 adet pT1 vakasının 3'ünde (%60) pozitif boyanma, 2'sinde (%40) negatif boyanma; 30 adet pT3 vakasının 11'inde (%36.7) pozitif boyanma, 19'unda (%63.3) negatif boyanma; 5 adet pT4 vakasının 3'ünde (%60) pozitif boyanma, 2'sinde (%40) negatif boyanma göstermekte idi. İM alanlarında MUC1 immunreaktivitesi pT1 grubunda 1 (%20) vakada pozitif boyanma, 4 (%80) vakada negatif boyanma; pT3 grubunda 1 (%3.3) vakada pozitif boyanma, 29 (%96.7) negatif boyanma; pT4 grubunda 1 (%20) vakada pozitif boyanma, 4 (%80) vakada negatif boyanma saptandı. Tümör alanında ise pT1 grubunda 2 (%40) vakada pozitif boyanma, 3 (%60) vakada negatif boyanma; pT3 grubunda 13 (%43.3) vakada pozitif boyanma, 17 (%56.7) negatif boyanma; pT4 grubunda 2 (%40) vakada pozitif boyanma, 3 (%60) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak invazyon derinliği ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( Normal Alan  $p=0.434$ ; İM Alanı  $p=0.223$ ; Tümör Alanı  $p=0.983$ ).

Evrelere göre gastrektomi vakalarında normal alan MUC1 ekspresyonu incelendiğinde, 1A grubunda 3 adet vakanın 2'sinde (%66.7) pozitif boyanma, 1'inde (%33.3) negatif boyanma; 1B grubunda 1 vakada (%100) pozitif boyanma; 2A grubunda 8 adet 4'ünde (%50) pozitif boyanma, 4'ünde (%50) negatif boyanma, 2B grubunda 6 adet vakanın 2'sinde (%33.3) pozitif boyanma, 4'ünde (%66.7) negatif boyanma; 3A grubunda 8 adet vakanın 1'inde (%12.5) pozitif boyanma, 7'sinde (%87.5) negatif boyanma; 3B grubunda 9 adet vakanın 4'ünde (%44.4) pozitif boyanma, 5'inde (%55.6) negatif boyanma; evre 4 grubunda 5 adet vakanın 3'ünde (%60) pozitif boyanma, 2'sinde (%40) negatif

boyanma izlendi. İM alanlarında 1A grubunda 3 adet vakanın 1'inde (%33.3) pozitif boyanma, 2'sinde (%66.7) negatif boyanma; 1B grubunda 1 (%100) adet vakada negatif boyanma; 2A grubunda 8 adet vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma; 2B grubunda 6 adet vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma; 3A grubunda 8 adet vakanın 1'inde (%12.5) pozitif boyanma, 7'sinde (%87.5) negatif boyanma; 3B grubunda 19 adet vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma; evre 4 grubunda 5 adet vakanın 1'inde (%20) pozitif boyanma, 4'ünde (%80) negatif boyanma görüldü. Tümör alanında 1A grubunda 1 (%33.3) vakada pozitif boyanma, 2 (%66.7) vakada negatif boyanma; 1B grubunda 1 (%100) vakadanegatif boyanma; 2A grubunda 4 (%50) vakada pozitif boyanma, 4 (%50) vakada negatif boyanma; 2B grubunda 3 (%50) vakada pozitif boyanma, 3 (%50) vakada negatif boyanma; 3A grubunda 4 (%50) vakada pozitif boyanma, 4 (%50) vakada negatif boyanma, 3B grubunda 3 (%33.3) vakada pozitif boyanma, 6 (%66.7) vakada negatif boyanma; evre 4 olan vakaların 2'sinde (%40) pozitif boyanma, 3'ünde (%60) negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör evresi ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.418$ ; Rezeksiyon İM Alanı  $p=0.396$ ; Rezeksiyon Tümör Alanı  $p=0.947$ ).

Lenf nodu tutulumu açısından gastrektomi vakaları, invazyon varlığı ve lenf nodu sayısına göre ayrı olarak değerlendirildi. Lenf nodu metastazı bulunan 29 adet vakanın normal alanda MUC1 reaktivitesi değerlendirildiğinde, vakaların 11'inde (%37.9) pozitif boyanma, 18'inde (%62.1) negatif boyanma; lenf nodu invazyonu olmayan 11 adet vakanın 6'sında (%54.5) pozitif boyanma, 5'inde (%45.5) negatif boyanma invaziv lenf nodu sayısına göre ise N0 grubunda 11 adet vakanın 6'sında (%54.5) pozitif boyanma, 5'inde (%45.5) negatif boyanma; N1 grubunda 9 adet vakanın 5'inde (%55.6) pozitif boyanma, 4'ünde (%44.4) negatif boyanma; N2 grubunda 9 adet vakanın 1'inde (%11.1) pozitif boyanma, 8'inde (%88.9) negatif boyanma; N3a grubunda 7 adet vakanın 3'ünde (%42.9) pozitif boyanma, 4'ünde (%57.1) negatif boyanma; N3b grubunda 4 adet vakanın 2'sinde (%50) pozitif boyanma, 2'sinde (%50) negatif boyanma mevcut idi. İM alanlarında lenf nodu metastazı gösteren 29 adet vakanın 2'sinde (%6.9) pozitif boyanma, 27'sinde (%93.1) vakada negatif boyanma; lenf nodu invazyonu izlenmeyen 11 adet vakanın 1'inde (%9.1) pozitif boyanma, 10'unda (%90.9) negatif boyanma bulunmakta idi. Lenf nodu sayısına göre ise N0 grubunda 11 (%27.5) adet vakanın 1'inde (%9.1) pozitif boyanma, 10'unda (%90.9) negatif boyanma; N1 grubunda 9 (%22.5) adet vakanın 1'inde (%11.1) pozitif boyanma, 8'inde (%88.9) negatif boyanma; N2 grubunda 9 (%22.5) adet vakanın 1'inde (%11.1) pozitif boyanma, 8'inde (%88.9) negatif boyanma; N3a grubunda 7 (%17.5) adet vakanın hepsinde

(%100) negatif boyanma; N3b grubunda 4 (%10) adet vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma izlendi. Tümör alanında metastatik lenf nodlarının 13'ünde (%44.8) pozitif boyanma, 16'sında(%55.2) negatif boyanma; metastaz bulunmayan 4'ünde (%36.4) pozitif boyanma, 7'sinde (%63.6) negatif boyanma görüldü. Lenf nodu sayısına göre N0 grubunda 11 adet vakanın 4'ünde (%36.4) pozitif boyanma, 7'sinde (%63.6) negatif boyanma; N1 grubunda 9 adet vakanın 4'ünde (%44.4) pozitif boyanma, 5'inde (%55.6) negatif boyanma; N2 grubunda 9 adet vakanın 5'inde (%55.6) pozitif boyanma, 4'ünde (%44.4) negatif boyanma; N3a grubunda 7 adet vakanın 3'ünde (%42.9) pozitif boyanma, 4'ünde (%57.1) negatif boyanma; N3b grubunda 4 adet vakanın 1'inde (%25) pozitif boyanma, 4'ünde (%75) negatif boyanma mevcut idi. İstatistiksel olarak metastatik lenf nodu varlığı ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.343$ ; İM Alanı  $p=0.814$ ; Tümör Alanı  $p=0.629$ ). Lenf nodu sayısı ile aynı şekilde değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.287$ ; İM Alanı  $p=0.866$ ; Tümör Alanı  $p=0.859$ ).

Vakalar LVİ açısından değerlendirildiğinde, LVİ bulunan 31 adet vakanın normal alanda MUC1 reaktivitesi, vakaların 11'inde (%35.5) pozitif boyanma, 20'sinde (%64.5) negatif boyanma; LVİ olmayan 9 adet vakanın 6'sında (%66.7) pozitif boyanma, 3'ünde (%33.3) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında LVİ varlığında 2 (%6.5) vakada pozitif boyanma, 29 (%93.5) vakada negatif boyanma; LVİ izlenmeyen 1 (%11.1) vakada pozitif boyanma, 8 (%88.9) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise LVİ bulunan 13 (%41.9) vakada pozitif boyanma, 18 (%58.1) vakada negatif boyanma; LVİ izlenmeyen 4 (%44.4) vakada pozitif boyanma, 5 (%55.6) vakada negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak LVİ ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.096$ ; İM Alanı  $p=0.545$ ; Tümör Alanı  $p=0.594$ ).

Rezeksiyon vakalarında PNİ incelendiğinde, PNİ bulunan 25 adet vakanın normal alanda MUC1 reaktivitesi, vakaların 10'unda (%40) pozitif boyanma, 15'inde (%60) negatif boyanma; PNİ olmayan 15 adet vakanın 7'sinde (%46.7) pozitif boyanma, 8'inde (%53.3) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında PNİ varlığında 2 (%8) vakada pozitif boyanma, 23 (%92) vakada negatif boyanma; PNİ izlenmeyen 1 (%6.7) vakada pozitif boyanma, 14 (%93.3) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise PNİ bulunan 11 (%44) vakada pozitif boyanma, 14 (%56) vakada negatif boyanma; PNİ izlenmeyen 6 (%40) vakada pozitif boyanma, 9 (%60) vakada negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak PNİ ile

rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.680$ ; İM Alanı  $p=0.877$ ; Tümör Alanı  $p=0.804$ ).

Vakaların operasyon tipine göre değerlendirilmesinde, normal alanda total gastrektomi uygulanan 22 vakanın 9'unda (%40.9) pozitif boyanma, 13'ünde (%59.1) negatif boyanma; subtotal gastrektomi yapılan 18 vakanın 8'inde (%44.4) pozitif boyanma, 10'nda (%55.6) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında total gastrektomili vakaların hepsinde (%100) negatif boyanma; subtotal gastrektomili vakaların 3'ünde (%16.7) pozitif boyanma, 15'inde (%83.3) negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise total gastrektomili vakaların 7'sinde (%31.8) pozitif boyanma, 15'inde (%68.2) negatif boyanma; subtotal gastrektomili vakaların 10'unda (%55.6) pozitif boyanma, 8'inde (%44.4) negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak operasyon tipi ile MUC1 antikörünün İM alanındaki ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (İM Alanı  $p=0.046$ ). Ancak, istatistiksel olarak operasyon tipi ile MUC1 antikörünün normal alan ve tümör alanındaki ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.822$ ; Tümör Alanı  $p=0.131$ ).

Rezeksiyon grubunda saptanan 5 adet metastaz vakasının 3'ünde (%60) pozitif boyanma, 2'sinde (%40) normal alanda negatif boyanma; metastaz izlenmeyen 35 vakanın 14'ünde (%40) pozitif boyanma, 21'inde (%60) negatif boyanma bulunmakta idi. Metastaz bulunan vakaların İM alanları incelendiğinde 1 (%20) vakada pozitif boyanma, 4(%80) vakada negatif boyanma izlenirken, metastaz bulunmayan 2 (%5.7) vakada pozitif boyanma, 33 (%94.3) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanı incelendiğinde metastaz bulunan 2 (%40) vakada pozitif boyanma, 3 (%60) vakada negatif boyanma ve metastaz izlenmeyen 15 (%42.9) vakada pozitif boyanma, 20 (%57.1) vakada da negatif boyanma belirlendi. Biyopsilerde metastaz bulunan 2 vakanın MUC1 ile normal alandaki boyanmasında 2 (%100) vakada da pozitif boyanma, metastaz izlenmeyen 6 (%33.3) adet vakada pozitif boyanma, 12 (%66.7) adet vakada negatif boyanma mevcut idi. İM alanında metastazlı vakaların 1'inde (%50) pozitif boyanma, diğerinde (%50) negatif boyanma; metastaz olmayan vakaların 3'ünde (%16.7) pozitif boyanma, 15'inde (%83.3) negatif boyanma izlendi. Tümöral alanda 1 (%50) vakada pozitif boyanma, 1 (%50) vakada da negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak metastaz ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan  $p=0.354$ ; İM Alanı  $p=0.338$ ; Tümör Alanı  $p=0.646$ ; B Normal Alan  $p=0.147$ ; İM Alanı  $p=0.368$ ; Tümör Alanı  $p=0.711$ ).

**Tablo 8.** Rezeksiyon vakalarında MUC1 ekspresyonu ile patolojik parametrelerin ilişkisi.

| Patolojik Parametre | n  | Normal Alandaki MUC1 Ekspresyonu |      |    |      | İM Alanındaki MUC1 Ekspresyonu |      |   |     | TM Alanındaki MUC1 Ekspresyonu |      |    |      | p değeri                        |
|---------------------|----|----------------------------------|------|----|------|--------------------------------|------|---|-----|--------------------------------|------|----|------|---------------------------------|
|                     |    | -                                | %    | +  | %    | -                              | %    | + | %   | -                              | %    | +  | %    |                                 |
| <b>Yaş</b>          |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| 60 y.altı           | 14 | 6                                | 15.0 | 8  | 20.0 | 13                             | 32.5 | 1 | 2.5 | 9                              | 22.5 | 5  | 12.5 | 0.169<br>0.950<br>0.524         |
| 60 y.üstü           | 26 | 17                               | 42.5 | 9  | 22.5 | 24                             | 60.0 | 2 | 5.0 | 14                             | 35.0 | 12 | 30.0 |                                 |
| <b>Cinsiyet</b>     |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| Kadın               | 17 | 9                                | 22.5 | 8  | 20.0 | 14                             | 35.0 | 3 | 7.5 | 9                              | 22.5 | 8  | 20.0 | 0.616<br><b>0.036*</b><br>0.616 |
| Erkek               | 23 | 14                               | 35.0 | 9  | 22.5 | 23                             | 57.5 | 0 | .0  | 14                             | 35.0 | 9  | 22.5 |                                 |
| <b>Laurén s</b>     |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| İntestinal          | 25 | 14                               | 35.0 | 11 | 27.5 | 22                             | 55.0 | 3 | 7.5 | 13                             | 32.5 | 12 | 30.0 | 0.683                           |
| Diffüz              | 7  | 5                                | 12.5 | 2  | 5.0  | 7                              | 17.5 | 0 | .0  | 6                              | 15.0 | 1  | 2.5  | 0.378                           |
| Mikst               | 8  | 4                                | 10.0 | 4  | 10.0 | 8                              | 20.0 | 0 | .0  | 4                              | 10.0 | 4  | 10.0 | 0.250                           |
| <b>Diferan.</b>     |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| İyi                 | 8  | 3                                | 7.5  | 5  | 12.5 | 6                              | 15.0 | 2 | 5.0 | 3                              | 7.5  | 5  | 12.5 | 0.174                           |
| Orta                | 13 | 10                               | 25.0 | 3  | 7.5  | 13                             | 32.5 | 0 | .0  | 7                              | 17.5 | 6  | 15.0 | 0.094                           |
| Az                  | 19 | 10                               | 25.0 | 9  | 22.5 | 18                             | 45.0 | 1 | 2.5 | 13                             | 32.5 | 6  | 15.0 | 0.315                           |
| <b>Lokaliz.</b>     |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      | 0.169                           |
| Proksima            | 14 | 6                                | 15.0 | 8  | 20.0 | 14                             | 35.0 | 0 | .0  | 9                              | 22.5 | 5  | 12.5 | 0.186                           |
| Distal              | 26 | 17                               | 42.5 | 9  | 22.5 | 23                             | 57.5 | 3 | 7.5 | 14                             | 35.0 | 12 | 30.0 | 0.524                           |
| <b>Boyut</b>        |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      | 0.973                           |
| 5cm altı            | 14 | 8                                | 20.0 | 6  | 15.0 | 11                             | 27.5 | 3 | 7.5 | 6                              | 15.0 | 8  | 20.0 | <b>0.014*</b><br>0.169          |
| 5cm üstü            | 26 | 15                               | 37.5 | 11 | 27.5 | 26                             | 65.0 | 0 | .0  | 17                             | 42.5 | 9  | 22.5 |                                 |
| <b>pT</b>           |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| T1                  | 5  | 2                                | 5.0  | 3  | 7.5  | 4                              | 10.0 | 1 | 2.5 | 3                              | 7.5  | 2  | 5.0  | 0.434                           |
| T2                  | 0  | 0                                | .0   | 0  | .0   | 0                              | .0   | 0 | .0  | 0                              | .0   | 0  | .0   | 0.223                           |
| T3                  | 30 | 19                               | 47.5 | 11 | 27.5 | 29                             | 72.5 | 1 | 2.5 | 17                             | 42.5 | 13 | 32.5 | 0.983                           |
| T4                  | 5  | 2                                | 5.0  | 3  | 7.5  | 4                              | 10.0 | 1 | 2.5 | 3                              | 7.5  | 2  | 5.0  |                                 |
| <b>Evre</b>         |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| 1A                  | 3  | 1                                | 2.5  | 2  | 5.0  | 2                              | 5.0  | 1 | 2.5 | 2                              | 5.0  | 1  | 2.5  | 0.418<br>0.396<br>0.947         |
| 1B                  | 1  | 0                                | .0   | 1  | 2.5  | 1                              | 2.5  | 0 | .0  | 1                              | 2.5  | 0  | .0   |                                 |
| 2A                  | 8  | 4                                | 10.0 | 4  | 10.0 | 8                              | 20.0 | 0 | .0  | 4                              | 10.0 | 4  | 10.0 |                                 |
| 2B                  | 6  | 4                                | 10.0 | 2  | 5.0  | 6                              | 15.0 | 0 | .0  | 3                              | 7.5  | 3  | 7.5  |                                 |
| 3A                  | 8  | 7                                | 17.5 | 1  | 2.5  | 7                              | 17.5 | 1 | 2.5 | 4                              | 10.0 | 4  | 10.0 |                                 |
| 3B                  | 9  | 5                                | 12.5 | 4  | 10.0 | 9                              | 22.5 | 0 | .0  | 6                              | 15.0 | 3  | 7.5  |                                 |
| 4                   | 5  | 2                                | 5.0  | 3  | 7.5  | 4                              | 10.0 | 1 | 2.5 | 3                              | 7.5  | 2  | 5.0  |                                 |
| <b>LVI</b>          |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      | 0.096                           |
| Var                 | 31 | 20                               | 50.0 | 11 | 27.5 | 29                             | 72.5 | 2 | 5.0 | 18                             | 45.0 | 13 | 32.5 | 0.545                           |
| Yok                 | 9  | 3                                | 7.5  | 6  | 15.0 | 8                              | 20.0 | 1 | 2.5 | 5                              | 12.5 | 4  | 10.0 | 0.594                           |
| <b>PNI</b>          |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      | 0.680                           |
| Var                 | 25 | 15                               | 37.5 | 10 | 25.0 | 23                             | 57.5 | 2 | 5.0 | 14                             | 35.0 | 11 | 27.5 | 0.877                           |
| Yok                 | 15 | 8                                | 20.0 | 7  | 17.5 | 14                             | 35.0 | 1 | 2.5 | 9                              | 22.5 | 6  | 15.0 | 0.804                           |
| <b>Operas.</b>      |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      | 0.822                           |
| Total               | 22 | 13                               | 32.5 | 9  | 22.5 | 22                             | 55.0 | 0 | .0  | 15                             | 37.5 | 7  | 17.5 | <b>0.046*</b><br>0.131          |
| Subtotal            | 18 | 10                               | 25.0 | 8  | 20.0 | 15                             | 37.5 | 3 | 7.5 | 8                              | 20.0 | 10 | 25.0 |                                 |
| <b>Metas.</b>       |    |                                  |      |    |      |                                |      |   |     |                                |      |    |      |                                 |
| Var                 | 5  | 2                                | 5.0  | 3  | 7.5  | 4                              | 10.0 | 1 | 2.5 | 3                              | 7.5  | 2  | 5.0  | 0.354                           |
| Yok                 | 35 | 21                               | 52.5 | 14 | 35.0 | 33                             | 82.5 | 2 | 5.0 | 20                             | 50.0 | 15 | 37.5 | 0.338<br>0.646                  |



**Tablo 9.** Biyopsi vakalarında MUC1 ile patolojik parametrelerin ilişkisi

| Patolojik Parametre | n  | Normal Alandaki MUC1 Ekspresyonu |      |   |      | İM Alanındaki MUC1 Ekspresyonu |      |   |      | TM Alanındaki MUC1 Ekspresyonu |      |    |      | p değeri      |
|---------------------|----|----------------------------------|------|---|------|--------------------------------|------|---|------|--------------------------------|------|----|------|---------------|
|                     |    | -                                | %    | + | %    | -                              | %    | + | %    | -                              | %    | +  | %    |               |
| <b>Yaş</b>          |    |                                  |      |   |      |                                |      |   |      |                                |      |    |      | 0.550         |
| 60 y.altı           | 6  | 3                                | 15.0 | 3 | 15.0 | 3                              | 15.0 | 3 | 15.0 | 3                              | 15.0 | 3  | 15.0 | <b>0.028*</b> |
| 60 y.üstü           | 14 | 9                                | 45.0 | 5 | 25.0 | 13                             | 65.0 | 1 | 5.0  | 6                              | 30.0 | 8  | 40.0 | 0.769         |
| <b>Cinsiyet</b>     |    |                                  |      |   |      |                                |      |   |      |                                |      |    |      | 0.163         |
| Kadın               | 6  | 5                                | 25.0 | 1 | 5.0  | 6                              | 30.0 | 0 | .0   | 5                              | 25.0 | 1  | 5.0  | 0.143         |
| Erkek               | 14 | 7                                | 35.0 | 7 | 35.0 | 10                             | 50.0 | 4 | 20.0 | 4                              | 20.0 | 10 | 50.0 | <b>0.024*</b> |
| <b>Laurén s.</b>    |    |                                  |      |   |      |                                |      |   |      |                                |      |    |      |               |
| İntestinal          | 13 | 8                                | 40.0 | 5 | 25.0 | 10                             | 50.0 | 3 | 15.0 | 5                              | 25.0 | 8  | 40.0 | 0.889         |
| Diffüz              | 3  | 2                                | 10.0 | 1 | 5.0  | 3                              | 15.0 | 0 | .0   | 3                              | 15.0 | 0  | .0   | 0.641         |
| Mikst               | 4  | 2                                | 10.0 | 2 | 10.0 | 3                              | 15.0 | 1 | 5.0  | 1                              | 5.0  | 3  | 15.0 | 0.103         |
| <b>Diferan</b>      |    |                                  |      |   |      |                                |      |   |      |                                |      |    |      |               |
| İyi                 | 1  | 0                                | .0   | 1 | 5.0  | 1                              | 5.0  | 0 | .0   | 0                              | .0   | 1  | 5.0  | 0.331         |
| Orta                | 6  | 3                                | 15.0 | 3 | 15.0 | 4                              | 20.0 | 2 | 10.0 | 3                              | 15.0 | 3  | 30.0 | 0.580         |
| Az                  | 13 | 9                                | 45.0 | 4 | 20.0 | 11                             | 55.0 | 2 | 10.0 | 6                              | 30.0 | 7  | 35.0 | 0.642         |
| <b>Lokaliz.</b>     |    |                                  |      |   |      |                                |      |   |      |                                |      |    |      | 0.550         |
| Proksimal           | 6  | 3                                | 15.0 | 3 | 15.0 | 5                              | 25.0 | 1 | 5.0  | 2                              | 10.0 | 4  | 20.0 | 0.807         |
| Distal              | 14 | 9                                | 45.0 | 5 | 25.0 | 11                             | 55.0 | 3 | 15.0 | 7                              | 35.0 | 7  | 35.0 | 0.492         |
| <b>Metastaz</b>     |    |                                  |      |   |      |                                |      |   |      |                                |      |    |      | 0.147         |
| Var                 | 2  | 0                                | .0   | 2 | 10.0 | 1                              | 5.0  | 1 | 5.0  | 1                              | 5.0  | 1  | 5.0  | 0.368         |
| Yok                 | 18 | 12                               | 60.0 | 6 | 30.0 | 15                             | 75.0 | 3 | 15.0 | 8                              | 40.0 | 10 | 50.0 | 0.711         |

### MUC5AC İmmunreaktivitesi

Rezeksiyon ve biyopsi vakalarındaki MUC5AC immünreaktivitesi MUC1'deki gibi normal mukoza, İM ve tümör alanları için ayrı olarak ve 0 (negatif); +1 (zayıf pozitif); +2 (orta derecede kuvvetli pozitif); +3 (kuvvetli pozitif) skorlaması ile değerlendirildi. MUC5AC antikoru ile rezeksiyon vakalarında normal mukozada 39 (%97.5) vakada pozitif boyanma; İM alanlarında 15 (%37.5) vakada pozitif boyanma ve tümörde 22 (%55) vakada pozitif olarak değerlendirildi. Rezeksiyon vakalarında MUC5AC ile normal alanda 1 (%2.5) vakada negatif boyanma; İM alanlarında 25 (%62.5) negatif boyanma ve tümörde 18 (%45) vakada negatif boyanma belirlendi. Biyopsi vakalarında ise 20 (%100) vakada normal alanda pozitif boyanma; İM alanlarında 8 (%40) pozitif boyanma; tümör alanlarında 9 (%45) pozitif boyanma izlendi. Normal alanda vakaların hiçbirinde (%0) boyanma izlenmezken, İM alanlarında 12 (%60) vakada negatif boyanma; tümör alanında 11 (%55) vakada negatif boyanma görüldü.

Gastrektomi vakalarının yaşa göre dağılımında, 60 yaş altı 14 (%35) vakada MUC5AC ile normal alanlarda 2 (%14.3) adet vakada +1 pozitif boyanma, 3 (%21.4) adet

vakada +2 pozitif boyanma, 9 (%64.3) adet vakada +3 pozitif boyanma izlenirken negatif boyanma görülmedi. 60 yaş üstü 3 (11.5) adet vakada +1 pozitif boyanma, 5 (%19.2) adet vakada +2 pozitif boyanma, 17 (%65.4) adet vakada +3 pozitif boyanma; 1 (%3.8) vakada negatif boyanma saptandı. İM alanlarında 60 yaş altı 7 (%50) vakada +1 pozitif boyanma, 7 (%50) adet vakada negatif boyanma; 60 yaş üstü 8 (%30.8) adet vakada pozitif boyanma, 18 (%69.2) adet vakada negatif boyanma izlendi. Tümör alanlarında ise 60 yaş altı 3 (%21.4) adet vakada +2 pozitif boyanma, 3 (%21.4) adet vakada +3 pozitif boyanma, 8 (%57.1) adet vakada negatif boyanma belirlendi. 60 yaş üstü 4 (15.4) adet vakada +1 pozitif boyanma, 6 (%23.1) adet vakada +2 pozitif boyanma, 6 (%23.1) adet vakada +3 pozitif boyanma, 10 (%38.5) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarında normal alanlarda 60 yaş altı 6 (%100) vakanın hepsinde +3 pozitif boyanma; 60 yaş üstü 2 (%14.3) vakada +2 pozitif boyanma, 12 (%85.7) vakada +3 pozitif boyanma bulunmakta idi. İM alanlarında 60 yaş altı 3 (%50) adet vakada +1 pozitif boyanma, 3 (%50) adet vakada negatif boyanma; 60 yaş üstü 4 (28.6) adet vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%7.1) adet vakada +3 pozitif boyanma, 9 (%64.3) vakada negatif boyanma belirlendi. Tümör alanında ise 60 yaş altı 1 (%16.7) adet vakada +1 pozitif boyanma, 2 (%33.3) adet vakada +2 pozitif boyanma, 3 (%50) adet vakada negatif boyanma belirlendi. 60 yaş üstü 2 (%14.3) adet vakada +1 pozitif boyanma, 2 (%14.3) adet vakada +2 pozitif boyanma, 2 (%14.3) adet vakada +3 pozitif boyanma, 8 (%57.1) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak yaş ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan p=0.893; İM Alanı p=0.231; Tümör Alanı p=0.410; B Normal Alan p=0.329, İM p=0.571; Tümör Alanı p=0.643).

Vakaların cinsiyetlerine göre değerlendirilmesinde, gastrektomi vakalarında 17 adet kadın vakanın 5'i (%29.4) normal alanda +1 pozitif boyanma, 4'ü (%23.5) +2 pozitif boyanma, 8'i (%47.1) +3 pozitif boyanma; 23 adet erkek vakanın 4'ü (%17.4) +2 pozitif boyanma, 18'i (%78.3) +3 pozitif boyanma ve 1'i (%4.3) negatif boyanma göstermekte idi. İM alanlarında 8 (%47.1) kadın vakada +1 pozitif boyanma, 9 (%52.9) vakada negatif boyanma; 7 (%30.4) erkek vakada +1 pozitif boyanma, 16 (%69.6) vakada negatif boyanma izlendi. Tümör alanındaki MUC5AC immunreaktivitesi ise 4 (%23.5) vakada +2 pozitif boyanma, 4 (%23.5) vakada +3 pozitif boyanma, 9 (%52.9) vakada negatif boyanma saptandı. Biyopsi vakalarının normal alanları incelendiğinde, 6 adet kadın vakanın 1'inde (%16.7) +2 pozitif boyanma, 5'inde (%83.3) +3 pozitif boyanma, 14 adet erkek vakanın 1'inde (%7.1) +2 pozitif boyanma, 13'ünde (%92.9) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında 1 (%16.7) kadın vakada +1 pozitif boyanma, 5'inde (%83.3) negatif boyanma; 6

(%42.9) erkek vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%7.1) vakada +3 pozitif boyanma, 7 (%50) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanında 1 (%16.7) kadın vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%16.7) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%16.7) vakada +3 pozitif boyanma, 3 (%50) negatif boyanma; 2 (%14.3) erkek vakada +1 vakada +1 pozitif boyanma, 3 (%21.4) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%7.1) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak cinsiyet ile rezeksiyon vakalarında normal alandaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.027$ ). Ancak, rezeksiyon vakalarındaki İM ve tümör alanında ve biyopsilerdeki normal alan, İM ve tümör alanında MUC5AC immunreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (R İM Alanı  $p=0.283$ ; Tümör Alanı  $p=0.334$ ; B Normal Alan  $p=0.515$ ; İM  $p=0.362$ ; Tümör Alanı  $p=0.923$ ).

Tümör tipine göre rezeksiyon vakaları değerlendirildiğinde, 25 adet intestinal tip vakanın normal alan boyanmasında, 3'ünde (%12) +1 pozitif boyanma, 6'sında (%24) +2 pozitif boyanma, 7'sinde (%87.5) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%4) negatif boyanma; 7 adet diffüz tip vakanın 1'inde (%14.3) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%28.6) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%57.1) +3 pozitif boyanma; mikst tipde ise 8 vakanın 1'inde (%12.5) +1 pozitif boyanma, 7'sinde (%87.5) +3 pozitif boyanma saptandı. İM izlenen alanlarda MUC5AC ile intestinal tip tümörde 13 (%52) vakada +1 pozitif boyanma, 12 (%48) vakada negatif boyanma; diffüz tipde 2 (%28.6) vakada +1 pozitif boyanma, 5 (%71.4) vakada negatif boyanma; mikst tipde ise 8 vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma izlendi. Tümör alanında ise intestinal tip adenokarsinom vakalarının 4'ünde (%16) +1 pozitif boyanma, 5'inde (%20) +2 pozitif boyanma, 3'ünde (%12) +3 pozitif boyanma, 13'ünde (%52) negatif boyanma; diffüz tip tümörde 3 (%42.9) vakada +2 pozitif boyanma, 2 (%28.6) vakada +3 pozitif boyanma, 2 (%28.6) vakada negatif boyanma; mikst tipde ise 1 (%12.5) vakada +2 pozitif boyanma, 4 (%50) vakada +3 pozitif boyanma, 3 (%37.5) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarında normal mukozal alanlarda 13 adet intestinal tip vakanın 1'inde (%7.7) +2 pozitif boyanma, 12'inde (%92.3) +3 pozitif boyanma; 3 adet diffüz tip vakanın 1'inde (%33.3) +2 pozitif boyanma, 2'sinde (%66.7) +3 pozitif boyanma; 4 adet mikst tip vakanın 4'ünde (%100) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında intestinal tip adenokarsinom vakalarının 5'inde (%38.5) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%7.7) +3 pozitif boyanma, 7'sinde (%53.8) negatif boyanma; diffüz tip 3 (%100) vakanın hepsinde negatif boyanma, mikst tip vakaların 2'sinde (%50) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%50) negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise intestinal tipde 3 (%23.1) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%7.7) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%7.7) vakada +3 pozitif boyanma, 8 (%61.5) vakada negatif boyanma; diffüz tipde 1 (%33.3) vakada +2 pozitif boyanma, 2 (%66.7)

vakada negatif boyanma; mikst tipde 2 (%50) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%25) vakada +3 pozitif boyanma 1 (%25) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör tipi ile rezeksiyon vakalarında İM alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.026). Ancak, tümör tipi ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında normal alan, İM ve tümöral alanda MUC5AC ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(R Normal Alan p=0.749; Tümör Alanı p=0.177; B Normal Alanı p=0.311; İM p=0.585; Tümör Alanı p=0.343).

Gastrektomi uygulanan vakaların diferansiyasyonları incelendiğinde MUC5AC antikoru normal alanda iyi diferansiye 8 adet vakanın 2'inde (%25) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%37.5) +2 pozitif boyanma, 3'ünde (%37.5) +3 pozitif boyanma; orta derecede diferansiye 13 adet vakanın 1'inde (%7.7) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%7.7) +2 pozitif boyanma, 11'inde (%84.6) +3 pozitif boyanma; az diferansiye 19 adet vakanın 2'sinde (%10.5) +1 pozitif boyanma, 4'ünde (%21.1) +2 pozitif boyanma, 12'sinde (%63.2) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%52.6) negatif boyanma izlendi. İM alanlarında iyi diferansiye vakaların 5'inde (%62.5) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%37.5) negatif boyanma; orta derecede diferansiye vakaların 5'inde (%62.5) +1 pozitif boyanma, 8'inde (%61.5) negatif boyanma; az diferansiye vakalarda ise 5 (%26.3) +1 pozitif boyanma, 14 (%73.7) negatif boyanma saptandı. Tümöral alanlarda iyi diferansiye tümörlerde 2 (%25) +1 vakada pozitif boyanma, 2 (%25) +2 vakada pozitif boyanma, 4 (%50) vakada negatif boyanma; orta derecede diferansiyelerde 1 (%7.7) vakada pozitif boyanma, 3 (%23.1) vakada +2 pozitif boyanma, 4 (%30.8) vakada +3 pozitif boyanma, 5 (%38.5) vakada negatif boyanma; az diferansiyelerde 1 (%5.3) vakada +1 pozitif boyanma, 4 (%21.1) vakada +2 pozitif boyanma, 5 (%26.3) vakada +3 pozitif boyanma, 9 (%47.4) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi grubundaki vakalar normal alanda MUC5AC ile iyi diferansiye 1 (%100) adet vakada +3 pozitif boyanma, orta derecede diferansiye 6 adet vakanın hepsinde (%100) +3 pozitif boyanma; az diferansiye 13 adet vakanın 2'sinde (%15.4) +2 pozitif boyanma, 11'inde (%84.6) +3 pozitif boyanma görüldü. İM alanlarında iyi diferansiye 1 (%100) vakada +1 pozitif boyanma, orta derecede diferansiye vakaların 3'ünde (%50) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%16.7) +3 pozitif boyanma, 2'sinde (%33.3) negatif boyanma; az diferansiye vakaların 3'ünde (%23.1) +1 pozitif boyanma, 10'unda (%76.9) negatif boyanma bulunmakta idi. Tümör alanındaki MUC5AC boyanması incelendiğinde iyi diferansiye 1 (%100) vakada +3 pozitif boyanma, orta derecede diferansiye 1 (%16.7) vakada +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%33.3) +2 pozitif boyanma, 3 (%50) vakada negatif boyanma; az diferansiye 2 (%15.4) vakada +1 pozitif boyanma, 2 (%15.4) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%50) vakada +3 pozitif

boyanma, 8 (%61.5) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör diferansiyasyonu ile rezeksiyon ve biyopsilerde normal alan, İM alanı ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan  $p=0.387$ ; İM Alanı  $p=0.207$ ; Tümör Alanı  $p=0.564$ ; B Normal Alan  $p=0.550$ ; İM Alanı  $p=0.172$ ; Tümör Alanı  $p=0.106$ ).

Gastrik adenokarsinom vakaları tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde, rezeksiyon vakalarında normal alanda proksimal yerleşimli 14 adet vakanın 1'inde (%7.1) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%21.4) +2 pozitif boyanma, 10'unda (%71.4) +3 pozitif boyanma; distal yerleşimli 26 adet vakanın 4'ünde (%15.4) +1 pozitif boyanma, 5'inde (%19.2) +2 pozitif boyanma, 16'sında (%61.5) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%3.8) negatif boyanma izlendi. İM'li alanda proksimal yerleşimli 3 (%21.4) vakada +1 pozitif boyanma, 11 (%78.6) vakada negatif boyanma; distal yerleşimli 12 (%46.2) vakada +1 pozitif boyanma, 14 (%53.8) vakada negatif boyanma görüldü. Tümöral alanda MUC5AC antikoru ile proksimal yerleşimli 3'ünde (%21.4) +2 pozitif boyanma, 2'sinde (%14.3) +3 pozitif boyanma, 9'unda (%64.3) negatif boyanma; distal yerleşimli vakaların 4'ünde (%15.4) +1 pozitif boyanma, 6'sında (%23.1) +2 pozitif boyanma, 7'sinde (%26.9) +3 pozitif boyanma, 9'unda (%34.6) negatif boyanma saptandı. Biyopsi vakalarında, normal mukozal alanda proksimal yerleşimli 6 adet vakanın 1'inde (%16.7) +2 pozitif boyanma, 5'inde (%83.3) +3 pozitif boyanma; distaldeki 14 adet vakanın 1'inde (%7.1) +2 pozitif boyanma, 13'ünde (%92.9) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında proksimaldeki 3 (%50) vakada +3 pozitif boyanma, 3 (%50) vakada negatif boyanma; distal yerleşimli 4 (%28.6) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%5) vakada +3 pozitif boyanma, 9 (%64.3) vakada negatif boyanma saptandı. Tümör alanında ise proksimaldeki 1 (%16.7) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%16.7) vakada +3 pozitif boyanma, 4 (%66.7) vakada negatif boyanma; distaldeki vakaların 3'ünde (%21.4) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%21.4) +2 pozitif boyanma, 1'inde (%7.1) vakada +3 pozitif boyanma, 7'sinde (%50) negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak tümör lokalizasyonu ile rezeksiyon ve biyopsilerde normal alan, İM alanı ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan  $p=0.755$ ; İM Alanı  $p=0.123$ ; Tümör Alanı  $p=0.204$ ; B Normal Alan  $p=0.515$ ; İM Alanı  $p=0.571$ ; Tümör Alanı  $p=0.588$ ).

Rezeksiyon yapılan gastrik adenokarsinom vakalarında tümör boyutu incelendiğinde MUC5AC ile 5 cm altı 14 adet vakanın 3'ünde (%21.4) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%14.3) +2 pozitif boyanma, 9'unda (%64.3) vakada +3 pozitif boyanma; 5 cm üstü 26 adet vakanın 2'sinde (%7.7) +1 pozitif boyanma, 6'sında (%23.1) +2 pozitif boyanma, 17'sinde (%65.4) vakada +3 pozitif boyanma 1'inde (%3.8) negatif boyanma mevcut idi. İM alanlarında 5 cm

altı vakanın 10'unda (%71.4) +1 pozitif boyanma, 4'ünde (%28.6) negatif boyanma; 5 cm üstü 26 adet vakanın 5'inde (%19.2) +1 pozitif boyanma, 21'inde (%80.8) negatif boyanma izlendi. Tümör alanında 5 cm altı 1 (%7.1) vakada +1 pozitif boyanma, 2 (%14.3) vakada +2 pozitif boyanma, 3 (%21.4) vakada +3 pozitif boyanma, 8 (%57.1) vakada negatif boyanma; 5 cm üstü 3 (%11.5) vakada +1 pozitif boyanma, 7 (%26.9) vakada +2 pozitif boyanma, 6 (%23.1) vakada +3 pozitif boyanma, 8 (%57.1) vakada negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak tümör boyutu ile rezeksiyon vakalarının İM alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (İM p=0.001). Ancak, tümör boyutu ile normal alan ve tümör alanındaki MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.519; Tümöral Alan p=0.673).

Gastrektomi uygulanan vakaların invazyon derinliği (pT) değerlendirildiğinde, normal alanda 5 adet pT1 vakasının 1'inde (%20) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%40) +2 pozitif boyanma, 2'sinde (%40) +3 pozitif boyanma; 30 adet pT3 vakasının 4'ünde (%13.3) +1 pozitif boyanma, 5'inde (%16.7) +2 pozitif boyanma, 20'sinde (%66.7) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%3.3) negatif boyanma; 5 adet pT4 vakasının 1'inde (%20) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%80) +3 pozitif boyanma göstermekte idi. İM alanlarında MUC5AC immunreaktivitesi pT1 grubunda 2 (%40) vakada +1 pozitif boyanma, 3 (%60) vakada negatif boyanma; pT3 grubunda 12 (%40) vakada +1 pozitif boyanma, 18 (%60) negatif boyanma; pT4 grubunda 1 (%20) vakada +1 pozitif boyanma, 4 (%80) vakada negatif boyanma saptandı. Tümör alanında ise pT1 grubunda 2 (%40) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%0) vakada +3 pozitif boyanma, 2 (%40) vakada negatif boyanma; pT3 grubunda 4 (%13.3) vakada +1 pozitif boyanma, 6 (%20) vakada +2 pozitif boyanma, 7 (%23.3) vakada +3 pozitif boyanma, 13 (%43.3) vakada negatif boyanma; pT4 grubunda 1 (%20) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%20) vakada +3 pozitif boyanma, 3 (%60) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak invazyon derinliği ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.805; İM Alanı p= 0.688; Tümör Alanı p=0.875).

Evrelere göre gastrektomi vakalarında normal alandaki MUC5AC ekspresyonu incelendiğinde, 1A grubunda 3 adet vakanın 1'inde (%33.3) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%66.7) +2 pozitif boyanma; 1B grubunda 1 vakada (%100) +3 pozitif boyanma; 2A grubunda 8 adet 1'inde (%12.5) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%12.5) +2 pozitif boyanma, 6'sında (%75) +3 pozitif boyanma; 2B grubunda 6 adet vakanın 1'inde (%16.7) +2 pozitif boyanma, 5'inde (%83.3) +3 pozitif boyanma; 3A grubunda 8 adet vakanın 2'sinde (%25) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%12.5) +2 pozitif boyanma, 5'inde (%62.5) +3 pozitif boyanma; 3B

grubunda 9 adet vakanın 1'inde (%11.1) +1 pozitif boyanma, 2'sinde(%22.2) +2 pozitif boyanma, 5'inde (%55.6) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%11.1) negatif boyanma; evre 4 grubunda 5 adet vakanın 1'inde (%20) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%80) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında 1A grubunda 3 adet vakanın 1'inde (%33.3) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%66.7) negatif boyanma; 1B grubunda 1 (%100) adet vakada negatif boyanma; 2A grubunda 8 adet vakanın 4'ünde (%50) +1 pozitif boyanma, 4'ünde(%50) negatif boyanma; 2B grubunda 6 adet vakanın 2'sinde (%33.3) +1 pozitif boyanma, 4'ünde (%66.7) negatif boyanma; 3A grubunda 8 adet vakanın 5'inde (%62.5) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%37.5) negatif boyanma; 3B grubunda 9 adet vakanın 2'sinde (%22.2) +1 pozitif boyanma, 7'sinde (%77.8) negatif boyanma; evre 4 grubunda 5 adet vakanın 1'inde (%20) +1 pozitif boyanma, 4'ünde (%80) negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise 1A grubunda 1 (%33.3) vakada +1 pozitif boyanma, 2 (%66.7) vakada negatif boyanma; 1B grubunda 1 (%100) adet vakada +2 pozitif boyanma; 2A grubunda 2 (%25) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%12.5) vakada +3 pozitif boyanma, 5 (%62.5) vakada negatif boyanma; 2B grubunda 1 (%16.7) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%16.7) vakada +2 pozitif boyanma, 2 (%33.3) vakada +3 pozitif boyanma, 2 (%33.3) vakada negatif boyanma; 3A grubunda 2 (%25) vakada +2 pozitif boyanma, 3 (%37.5) vakada +3 pozitif boyanma, 3 (%37.5) vakada negatif boyanma; 3B grubunda 1 (%11.1) vakada +1 pozitif boyanma, 3 (%33.3) vakada +2 pozitif boyanma, 2(%22.2) vakada +3 pozitif boyanma, 3(%33.3) vakada negatif boyanma; evre 4 grubunda 1 (%20) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%20) vakada +3 pozitif boyanma, 3 (%60) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör evresi ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan  $p=0.739$ ; İM Alanı  $p=0.559$ ; Tümör Alanı  $p=0.761$ ).

Lenf nodu tutulumu açısından gastrektomi vakaları, invazyon varlığı ve lenf nodu sayısına göre ayrı olarak değerlendirildi. Lenf nodu metastazı bulunan 29 adet vakanın normal alanda MUC5AC reaktivitesi değerlendirildiğinde, vakaların 3'ünde (%10.3) +1 pozitif boyanma, 5'inde (%17.2) +2 pozitif boyanma, 20'sinde (%69) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%3.4) negatif boyanma; lenf nodu invazyonu olmayan 11 adet vakanın 2'sinde (%18.2) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%27.3) +2 pozitif boyanma, 6'sında (%54.5) +3 pozitif boyanma izlendi. İnvaziv lenf nodu sayısına göre ise N0 grubunda 11 adet vakanın 2'sinde (%18.2) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%27.3) +2 pozitif boyanma, 6'sında (%54.5) +3 pozitif boyanma; N1 grubunda 9 adet vakanın 2'sinde (%22.2) +2 pozitif boyanma, 7'sinde (%77.8) +3 pozitif boyanma; N2 grubunda 9 adet vakanın 2'sinde (%22.2) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%11.1) +2 pozitif boyanma, 6'sında (%66.7) +3 pozitif boyanma; N3a grubunda 7 adet

vakanın 2'sinde (%28.6) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%57.1) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%14.3) negatif boyanma; N3b grubunda 4 adet vakanın 1'inde (%25) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%75) +3 pozitif boyanma mevcut idi. İM alanlarında lenf nodu metastazı gösteren 29 adet vakanın 11'inde (%37.9) +1 pozitif boyanma, 18'inde (%62.1) vakada negatif boyanma; lenf nodu invazyonu izlenmeyen 11 adet vakanın 4'ünde (%36.4) +1 pozitif boyanma, 7'sinde (%63.6) negatif boyanma bulunmakta idi. Lenf nodu sayısına göre ise N0 grubunda 11 (%27.5) adet vakanın 4'ünde (%36.4) +1 pozitif boyanma, 7'sinde (%63.6) negatif boyanma; N1 grubunda 9 (%22.5) adet vakanın 3'ünde(%33.3) +1 pozitif boyanma, 6'sında (%66.7) negatif boyanma; N2 grubunda 9 (%22.5) adet vakanın 6'sında (%66.7) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%33.3) negatif boyanma; N3a grubunda 7 (%17.5) adet vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma; N3b grubunda 4 (%10) adet vakanın 2'sinde (%50) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%50) negatif boyanma izlendi. Tümör alanında metastatik lenf nodu bulunan vakaların 2'sinde (%6.9) +1 pozitif boyanma, 8'inde (%27.6) +2 pozitif boyanma, 9'unda (%31) +3 pozitif boyanma, 10'unda (%34.5) negatif boyanma; metastaz bulunmayan 2 (%18.2) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%9.1) vakada +2 pozitif boyanma, 8 (%72.7) vakada negatif boyanma görüldü. Lenf nodu sayısına göre tümör alanı değerlendirildiğinde N0 grubunda 11 adet vakanın 2'sinde (%18.2) +1 pozitif boyanma, 1'inde (%9.1) +2 pozitif boyanma, 8'inde (%72.7) negatif boyanma; N1 grubunda 9 adet vakanın 1'inde (%11.1) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%22.2) +2 pozitif boyanma, 2'sinde (%22.2) +3 pozitif boyanma, 4'ünde (%44.4) negatif boyanma; N2 grubunda 9 adet vakanın 2'sinde (%22.2) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%44.4) +2 pozitif boyanma, 3'ünde (%33.3) negatif boyanma; N3a grubunda 7 adet vakanın 1'inde (%14.3) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%42.9) +2 pozitif boyanma, 2'sinde (%28.6) +3 pozitif boyanma, 1'inde (%14.3) negatif boyanma; N3b grubunda 4 adet vakanın 1'inde (%25) +2 pozitif boyanma, 1'inde (%25) +3 pozitif boyanma, 2'sinde (%50) negatif boyanma mevcut idi. İstatistiksel olarak metastatik lenf nodu varlığı ile rezeksiyon vakalarında tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.041). İstatistiksel olarak metastatik lenf nodu varlığı ile rezeksiyon vakalarında normal alan ve İM MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.699; İM Alanı p=0.927). Vakaların lenf nodu sayısı değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak MUC5AC ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.577; İM Alanı p=0.099; Tümör Alanı p=0.404).

Rezeksiyon vakalarımızdaki LVİ değerlendirildiğinde, LVİ bulunan 31 adet gastrektomi vakasının normal alandaki MUC5AC immunreaktivitesi, 3 (%9.7) vakada +1 pozitif boyanma, 6 (%19.4) vakada +2 pozitif boyanma, 21 (%66.7) vakada +3 pozitif



boyanma, 1 (%3.2) vakada negatif boyanma; 9 adet LVİ bulunmayan 2 (%22.2) vakada +1 pozitif boyanma, 2 (%22.2) vakada +2 pozitif boyanma, 5 (%55.6) vakada +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında LVİ varlığında 11 (%35.5) vakada +1 pozitif boyanma, 20 (%64.5) vakada negatif boyanma; LVİ izlenmeyen 4 (%44.4) vakada +1 pozitif boyanma, 5 (%55.6) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise LVİ bulunan 2(%6.5) vakada +1 pozitif boyanma, 9 (%29) vakada +2 pozitif boyanma, 9 (%29) vakada +3 pozitif boyanma, 11 (%35.5) vakada negatif boyanma; LVİ izlenmeyen 2 (%22.2) vakada +1 pozitif boyanma, 7 (%77.8) vakada negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak LVİ ile rezeksiyon vakalarında tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.021). Ancak, normal alan ve İM alanlarında LVİ ile MUC5AC ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.716; İM Alanı p=0.454).

Rezeksiyon vakalarının PNİ açısından incelendiğinde, PNİ bulunan 25 adet vakanın normal alanda MUC5AC immunreaktivitesi, 3 (%12) vakada +1 pozitif boyanma, 5 (%20) vakada +2 pozitif boyanma, 16(%64) vakada +3 pozitif boyanma, 1 (%4) vakada negatif boyanma; PNİ olmayan 15 adet vakanın 2'sinde (%13.3) +1 pozitif boyanma, 3'ünde (%20) +2 pozitif boyanma, 10'unda (%66.7) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında PNİ varlığında 11 (%44) vakada +1 pozitif boyanma, 14 (%56) vakada negatif boyanma; PNİ izlenmeyen 4 (%26.7) vakada +1 pozitif boyanma, 11 (%73.3) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise PNİ bulunan 4 (%16) vakada +1 pozitif boyanma, 5 (%20) vakada +2 pozitif boyanma, 5 (%20) vakada +3 pozitif boyanma, 11 (%44) vakada negatif boyanma; PNİ izlenmeyen 4 (%26.7) vakada +2 pozitif boyanma, 4 (%26.7) vakada +3 pozitif boyanma, 7 (%46.7) vakada negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak PNİ ile rezeksiyon vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.891; İM Alanı p=0.273; Tümör Alanı p=0.426).

Vakaların operasyon tipine göre değerlendirilmesinde, normal alanda total gastrektomi uygulanan 22 vakanın 2'sinde (%9.1) +1 pozitif boyanma, 2'sinde (%9.1) +2 pozitif boyanma, 17'sinde (%77.3) pozitif boyanma, 1'inde (%4.5) negatif boyanma; subtotal gastrektomi yapılan 18 vakanın 3'ünde (%16.7) +1 pozitif boyanma, 6'sında (%33.3) +2 pozitif boyanma, 9'nda (%50) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında total gastrektomili vakaların 6'sında (%27.3) +1 pozitif boyanma, 16'sında (%72.7) negatif boyanma; subtotal gastrektomili vakaların 9'unda (%50) +1 pozitif boyanma, 9'unda (%50) negatif boyanma görüldü. Tümör alanında ise total gastrektomili vakaların 1'inde (%4.5) +1 pozitif boyanma,

5'inde (%22.7) +2 pozitif boyanma, 6'sında (%27.3) +3 pozitif boyanma, 10'unda (%45.5) negatif boyanma; subtotal gastrektomili vakaların 3'ünde (%16.7) +1 pozitif boyanma, 4'ünde (%22.2) +2 pozitif boyanma, 3'ünde (%16.7) +3 pozitif boyanma, 8'inde (%44.4) negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak operasyon tipi ile MUC5AC antikorunun normal alan, İM alanı ve tümör alanındaki ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Normal Alan p=0.150; İM Alanı p=0.140; Tümör Alanı p=0.582).

Rezeksiyon grubunda saptanan 5 adet metastaz vakasında, 1'inde (%20) normal alanda +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%80) +3 pozitif boyanma izlenirken metastaz bulunmayan vakaların 5'inde (%14.3) +1 pozitif boyanma, 7'sinde (%20) +2 pozitif boyanma, 22'sinde (%62.9) +3 pozitif boyanma izlendi. İM alanlarında metastazlı vakaların 1'inde (%20) +1 pozitif boyanma, 4'ünde (%80) negatif boyanma izlenirken, metastaz bulunmayan 14 (%40) vakada +1 pozitif boyanma, 21 (%60) vakada negatif boyanma görüldü. Tümör alanı incelendiğinde metastaz bulunan 1 (%20) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%20) vakada +3 pozitif boyanma 3 (%60) vakada da negatif boyanma, metastaz izlenmeyen 4 (%11.4) vakada +1 pozitif boyanma, 8 (%22.9) vakada +2 pozitif boyanma, 8 (%22.9) vakada +3 pozitif boyanma, 15 (%42.9) vakada da negatif boyanma belirlendi. Biyopsi vakalarının normal alanlarında MUC5AC ile metastazlı 1 (%50) vakada +2 pozitif boyanma, 1 (%50) vakada da +3 pozitif boyanma izlenirken; metastaz bulunmayan 1 (%5.6) vakada +2 pozitif boyanma, 17 (%94.4) vakada +3 pozitif boyanma görüldü. İM alanlarında metastazlı 1 (%50) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%50) vakada da negatif boyanma; metastaz bulunmayan 6 (%33.3) vakada +1 pozitif boyanma, 1 (%5.6) vakada +3 pozitif boyanma, 11 (%61.1) vakada negatif boyanma bulunmakta idi. Tümör alanında ise metastazlı vakaların 2 (%100) vakada da negatif boyanma izlenirken, metastaz bulunmayan 3 (%16.7) vakada +1 pozitif boyanma, 4 (%22.2) vakada +2 pozitif boyanma, 2 (%11.1) vakada +3 pozitif boyanma ve 9 (%50) vakada negatif boyanma mevcut idi. İstatistiksel olarak metastaz ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında normal alan, İM ve tümör alanındaki MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R Normal Alan p=0.788; İM Alanı p=0.369; Tümör Alanı p=0.828; B Normal Alan p=0.195; İM Alanı p=0.865; Tümör Alanı p=0.611).

**Tablo 10.** Rezeksiyon vakalarının MUC5AC ekspresyonunun patolojik parametrelerle ilişkisi

| Patolojik paramet Re | Vaka | Normal alanda MUC5AC Boyanması |    |    |    |      | İM alanında MUC5AC boyanması |    |    |    |      | Tümör alanında MUC5AC boyanması |    |    |    |      |
|----------------------|------|--------------------------------|----|----|----|------|------------------------------|----|----|----|------|---------------------------------|----|----|----|------|
|                      |      | -                              | +1 | +2 | +3 | +,%  | -                            | +1 | +2 | +3 | +,%  | -                               | +1 | +2 | +3 | +,%  |
| <b>Yaş</b>           |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| 60y.altı             | 14   | 0                              | 2  | 3  | 9  | 100  | 7                            | 7  | 0  | 0  | 100  | 8                               | 0  | 3  | 3  | 42.9 |
| 60y.üstü             | 26   | 1                              | 3  | 5  | 17 | 96.2 | 18                           | 8  | 0  | 0  | 30.8 | 10                              | 4  | 6  | 6  | 61.5 |
| <b>Cins</b>          |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Kadın                | 17   | 0                              | 5  | 4  | 8  | 100  | 9                            | 8  | 0  | 0  | 47.1 | 9                               | 0  | 4  | 4  | 47.1 |
| Erkek                | 23   | 1                              | 0  | 4  | 18 | 95.7 | 16                           | 7  | 0  | 0  | 30.4 | 9                               | 4  | 5  | 5  | 61.9 |
| <b>Laurén s</b>      |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| İntestinal           | 25   | 1                              | 3  | 6  | 15 | 96   | 12                           | 13 | 0  | 0  | 52.0 | 13                              | 4  | 5  | 3  | 48.0 |
| Diffüz               | 7    | 0                              | 1  | 2  | 4  | 100  | 5                            | 2  | 0  | 0  | 28.6 | 2                               | 0  | 3  | 2  | 71.4 |
| Mikst                | 8    | 0                              | 1  | 0  | 7  | 100  | 8                            | 0  | 0  | 0  | .0   | 3                               | 0  | 1  | 4  | 62.5 |
| <b>Diferan.</b>      |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| İyi                  | 8    | 0                              | 2  | 3  | 3  | 100  | 3                            | 5  | 0  | 0  | 62.5 | 4                               | 2  | 2  | 0  | 50.0 |
| Orta                 | 13   | 0                              | 1  | 1  | 11 | 100  | 8                            | 5  | 0  | 0  | 26.3 | 5                               | 1  | 3  | 4  | 61.5 |
| Az                   | 19   | 1                              | 2  | 4  | 12 | 94.7 | 14                           | 5  | 0  | 0  | 38.5 | 9                               | 1  | 4  | 5  | 52.6 |
| <b>Lokaliz.</b>      |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Prok.                | 14   | 0                              | 1  | 3  | 10 | 100  | 11                           | 3  | 0  | 0  | 21.4 | 9                               | 0  | 3  | 2  | 35.7 |
| Distal               | 26   | 1                              | 4  | 5  | 16 | 96.2 | 14                           | 12 | 0  | 0  | 46.2 | 9                               | 4  | 6  | 7  | 65.4 |
| <b>Boyut</b>         |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| 5cmaltı              | 14   | 0                              | 3  | 2  | 9  | 100  | 4                            | 10 | 0  | 0  | 71.4 | 8                               | 1  | 2  | 3  | 42.9 |
| 5cmüstü              | 26   | 1                              | 2  | 6  | 17 | 96.2 | 21                           | 5  | 0  | 0  | 19.2 | 10                              | 3  | 7  | 6  | 61.5 |
| <b>pT</b>            |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| T1                   | 5    | 0                              | 1  | 2  | 2  | 100  | 3                            | 2  | 0  | 0  | 40.0 | 2                               | 0  | 2  | 1  | 60.0 |
| T3                   | 30   | 1                              | 4  | 5  | 20 | 96.7 | 18                           | 12 | 0  | 0  | 40.0 | 13                              | 4  | 6  | 7  | 56.7 |
| T4                   | 5    | 0                              | 0  | 1  | 4  | 100  | 4                            | 1  | 0  | 0  | 20.0 | 3                               | 0  | 1  | 1  | 40.0 |
| <b>Evre</b>          |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| 1                    | 4    | 0                              | 1  | 2  | 1  | 100  | 3                            | 1  | 0  | 0  | 25.0 | 2                               | 0  | 2  | 0  | 50.0 |
| 2                    | 14   | 0                              | 1  | 2  | 11 | 100  | 8                            | 6  | 0  | 0  | 42.9 | 7                               | 3  | 1  | 3  | 61.1 |
| 3                    | 17   | 1                              | 3  | 3  | 10 | 94.1 | 10                           | 7  | 0  | 0  | 41.2 | 6                               | 1  | 5  | 5  | 66.7 |
| 4                    | 5    | 0                              | 0  | 1  | 4  | 100  | 4                            | 1  | 0  | 0  | 20.0 | 3                               | 0  | 1  | 1  | 83.3 |
| <b>LVİ</b>           |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Var                  | 31   | 1                              | 3  | 6  | 21 | 96.8 | 20                           | 11 | 0  | 0  | 35.5 | 11                              | 2  | 9  | 9  | 66.7 |
| Yok                  | 9    | 0                              | 2  | 2  | 6  | 100  | 5                            | 4  | 0  | 0  | 44.4 | 7                               | 2  | 0  | 0  | 20.0 |
| <b>PNI</b>           |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Var                  | 25   | 1                              | 3  | 5  | 16 | 96.0 | 11                           | 4  | 5  | 5  | 44.0 | 11                              | 4  | 5  | 5  | 56.0 |
| Yok                  | 15   | 0                              | 2  | 3  | 10 | 100  | 7                            | 0  | 4  | 4  | 26.7 | 7                               | 0  | 4  | 4  | 53.3 |
| <b>Operas.</b>       |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Total                | 22   | 1                              | 2  | 2  | 17 | 95.5 | 10                           | 1  | 5  | 6  | 27.3 | 10                              | 1  | 5  | 6  | 55.6 |
| Subtotal             | 18   | 0                              | 3  | 6  | 9  | 100  | 8                            | 3  | 4  | 3  | 50.0 | 8                               | 3  | 4  | 3  |      |
| <b>Met.</b>          |      |                                |    |    |    |      |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Var                  | 5    | 0                              | 0  | 1  | 4  | 100  | 4                            | 1  | 0  | 0  | 20.0 | 3                               | 0  | 1  | 1  | 5.0  |
| Yok                  | 0    | 1                              | 5  | 7  | 22 | 97.1 | 21                           | 14 | 0  | 0  | 40.0 | 15                              | 4  | 8  | 8  | 50.0 |

**Tablo 11.** Biyopsi vakalarının MUC5AC ile patolojik parametrelerde boyanma skoru

| Patolojik parametre | n  | Normal alanda MUC5AC Boyanması |    |    |    |     | İM alanında MUC5AC boyanması |    |    |    |      | Tümör alanında MUC5AC boyanması |    |    |    |      |
|---------------------|----|--------------------------------|----|----|----|-----|------------------------------|----|----|----|------|---------------------------------|----|----|----|------|
|                     |    | -                              | +1 | +2 | +3 | +,% | -                            | +1 | +2 | +3 | +,%  | -                               | +1 | +2 | +3 | +,%  |
| <b>Yaş</b>          |    |                                |    |    |    |     |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| 60y.altı            | 6  | 0                              | 0  | 0  | 6  | 100 | 3                            | 3  | 0  | 0  | 50.0 | 3                               | 1  | 2  | 0  | 50.0 |
| 60y.üstü            | 14 | 0                              | 0  | 2  | 12 | 100 | 9                            | 4  | 0  | 1  | 35.7 | 8                               | 2  | 2  | 2  | 42.9 |
| <b>Cinsiyet</b>     |    |                                |    |    |    |     |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Kadın               | 6  | 0                              | 0  | 1  | 5  | 100 | 5                            | 1  | 0  | 0  | 16.7 | 3                               | 1  | 1  | 1  | 50.0 |
| Erkek               | 14 | 0                              | 0  | 1  | 13 | 100 | 7                            | 6  | 0  | 1  | 50.0 | 8                               | 2  | 3  | 1  | 42.9 |
| <b>Laurén s.</b>    |    |                                |    |    |    |     |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| İntestinal          | 13 | 0                              | 0  | 1  | 12 | 100 | 7                            | 5  | 0  | 1  | 46.2 | 8                               | 3  | 1  | 1  | 38.5 |
| Diffüz              | 3  | 0                              | 0  | 1  | 2  | 100 | 3                            | 0  | 0  | 0  | .0   | 2                               | 0  | 1  | 0  | 33.3 |
| Mikst               | 4  | 0                              | 0  | 0  | 4  | 100 | 2                            | 2  | 0  | 0  | 50.0 | 1                               | 0  | 2  | 1  | 75.0 |
| <b>Diferansi.</b>   |    |                                |    |    |    |     |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| İyi                 | 1  | 0                              | 0  | 0  | 1  | 100 | 0                            | 1  | 0  | 0  | 100  | 0                               | 0  | 0  | 1  | 100  |
| Orta                | 6  | 0                              | 0  | 0  | 6  | 100 | 2                            | 3  | 0  | 1  | 66.7 | 3                               | 1  | 2  | 0  | 50.0 |
| Az                  | 13 | 0                              | 0  | 2  | 11 | 100 | 10                           | 3  | 0  | 0  | 23.1 | 8                               | 2  | 2  | 1  | 38.5 |
| <b>Lokaliz.</b>     |    |                                |    |    |    |     |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Prok.               | 6  | 0                              | 0  | 1  | 5  | 100 | 3                            | 3  | 0  | 0  | 50.0 | 4                               | 0  | 1  | 1  | 33.3 |
| Distal              | 14 | 0                              | 0  | 1  | 13 | 100 | 9                            | 4  | 0  | 1  | 35.7 | 7                               | 3  | 3  | 1  | 50.0 |
| <b>Metastaz</b>     |    |                                |    |    |    |     |                              |    |    |    |      |                                 |    |    |    |      |
| Var                 | 2  | 0                              | 0  | 1  | 1  | 100 | 1                            | 1  | 0  | 0  | 50.0 | 2                               | 0  | 0  | 0  | .0   |
| Yok                 | 18 | 0                              | 0  | 1  | 17 | 100 | 11                           | 6  | 0  | 1  | 39.3 | 9                               | 3  | 4  | 2  | 50.0 |

### HER2 immunreaktivitesi

HER2 immunreaktivitesinin değerlendirilmesi membranöz boyanma esas alınarak yapılmış ve rezeksiyon vakalarının 5/40'ında (%12.5) +3 pozitif boyanma izlenirken, vakaların 35/40'ında (%87.5) boyanma 0 (negatif) olarak belirlendi. Rezeksiyon vakalarında, HER2 ile +1 (negatif) ve +2 (pozitif) boyanma izlenmedi. Biyopsi vakalarında 2/20 (%10) vakada +2 pozitif boyanma; 4/20 (%20) vakada +3 pozitif boyanma saptanırken, 14/20'inde (%70) ise 0 (negatif) boyanma görüldü. Biyopsi vakalarında, +1 (negatif) boyanma izlenmedi. Gastrektomi yapılan 40 vakanın yaşa göre dağılımında, 14 adet 60 yaş altı vakada HER2 ile 1/14 (%7.1) adet vakada +3 pozitif boyanma; 13/40 (%92.5) vakada ise (0) negatif boyanma; 26 adet 60 yaş üstü vakada 4/26 (%15.4) adet vakada +3 pozitif boyanma, 22/26 (%87.5) adet vakada ise 0 (negatif) boyanma izlendi. Biyopsi vakaları değerlendirildiğinde, 60 yaş altı 6 vakanın 1'inde (%16.7) +2 pozitif boyanma, 1'inde (%16.7) +3 pozitif boyanma izlenirken, 4 (%66.7) vakada 0 (negatif) boyanma; 60 yaş üstü 14 vakanın 1'inde (%7.1) +2 pozitif boyanma, 3'ünde (%21.4) +3 pozitif boyanma ve 10'unda (%71.4) 0 (negatif) boyanma

görüldü. İstatistiksel olarak yaş ile HER2 ekspresyonu arasında hem rezeksiyon hem de biyopsi vakalarında anlamlı ilişki bulunmadı (R p=0.452; B p=0.802).

Gastrektomili vakaların cinsiyete göre dağılımında, HER2 antikoru ile 17 adet kadın adenokarsinom vakasının 3'ünde (%17.6) +3 pozitif boyanma, 14'ünde (%82.4) ise 0 (negatif) boyanma; 23 erkek vakanın 2'sinde (%8.7) +3 pozitif boyanma, 21'inde (%91.3) oranında 0 (negatif) boyanma izlendi. Biyopsi vakalarının HER2 immunreaktivitesi değerlendirildiğinde 6 adet kadın vakanın hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma; 14 adet erkek vakanın 2'sinde (%14.3) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%28.6) +3 pozitif boyanma, 8'inde (%57.1) ise 0 (negatif) boyanma saptandı. İstatistiksel olarak cinsiyet ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (R p=0.397; B p=0.159).

Çalışmaya alınan gastrektomi ve biyopsi vakaları Laurén'e göre intestinal, diffüz ve mikst tip olarak 3 gruba ayrıldı. Bu sınıflamaya göre HER2 boyanması, rezeksiyon grubunda 25 adet intestinal tip adenokarsinom vakasının 5'inde (%20) +3 pozitif boyanma, 20'sinde (%80) 0 (negatif) boyanma; 7 adet diffüz tip adenokarsinom vakasının hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma ve mikst tipde ise 8 vakanın hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma izlendi. Biyopsi vakalarının incelenmesinde, 13 adet intestinal tip tümörde 2 (%15.4) vakada +2 pozitif boyanma, 2 (%15.4) vakada +3 pozitif boyanma, 9 (%69.2) vakada ise 0 (negatif) boyanma; 3 adet diffüz tip tümör vakasının hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma ve 4 adet mikst tip tümörün 2'sinde (%50) +3 pozitif boyanma, 2'sinde (%50) 0 (negatif) boyanma görüldü. İstatistiksel olarak rezeksiyon ve biyopsi vakalarında tümör tipi ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R p=0.180; B p=0.376).

Gastrik adenokarsinom vakaları diferansiyasyonlarına göre iyi, orta ve az olarak değerlendirilmiş ve diffüz tip az diferansiye kabul edilmiştir. Mikst tip ise intestinal kompartmana göre değerlendirilmiştir. Rezeksiyon grubunda 8 adet iyi diferansiye tümörün 4'ünde (%50) +3 pozitif boyanma, 4'ünde (%50) 0 (negatif) boyanma; 13 adet orta derecede diferansiye tümörün 1'inde (%7.7) +3 pozitif boyanma, 12'sinde (%92.3) 0 (negatif) boyanma; 19 adet az diferansiye tümörün hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma izlendi. Biyopsilerde ise 1 adet iyi diferansiye olan vakada (%100) +2 pozitif boyanma; 6 adet orta derecede diferansiye vakanın 4'ünde (%66.7) +3 pozitif boyanma, 2'sinde (%33.3) 0 (negatif) boyanma; 13 adet az diferansiye vakanın 1'inde (%7.7) +2 pozitif boyanma, 12'sinde (%92.3) 0 (negatif) boyanma saptandı. İstatistiksel olarak tümör diferansiyasyonu ile HER2 ekspresyonu arasında hem rezeksiyon (p=0.001) hem de biyopsi (p=0.000) vakalarında anlamlı ilişki bulundu.

Gastrik adenokarsinom vakalarının, lokalizasyonları proksimal ve distal olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Gastrektomi grubunda, 14 adet proksimal yerleşimli tümörde HER2 antikoru ile 1 (%7.1) vakada +3 pozitif boyanma, 13 (%92.9) vakada 0 (negatif) boyanma; 26 adet distal yerleşimli tümörde 4 (%15.4) vakada +3 pozitif boyanma, 22 (%84.6) vakada 0 (negatif) boyanma izlendi. Biyopsi vakaları ise 6 adet proksimal yerleşimli adenokarsinom vakasının 1'inde(%16.7) +2 pozitif boyanma, 1'inde (%16.7) +3 pozitif boyanma, 4'ünde (%66.7) 0(negatif) boyanma; 14 adet distal adenokarsinom vakasının 1'inde (%7.1) +2 pozitif boyanma, 3'ünde (%21.4) +3 pozitif boyanma ve 10'unda (%71.4) da 0 (negatif) boyanma saptandı. İstatistiksel olarak tümör lokalizasyonu ile HER2 ekspresyonu arasında rezeksiyon ve biyopsi vakalarında anlamlı ilişki bulunmadı (R p=0.452; B p=0.802).

Çalışmamızda, 14 adet 5 cm altı vakanın 3'ünde (%21.4) +3 pozitif boyanma, 11'inde (%78.6) 0 (negatif) boyanma; 26 adet 5 cm üstü vakanın 2'sinde (%7.7) +3 pozitif boyanma, 24'ünde (%92.3) ise 0 (negatif) boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör boyutu ile HER2 ekspresyonu arasında rezeksiyon vakalarında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.210).

Rezeksiyon vakalarının invazyon derinliği (pT) incelendiğinde pT1 olan 5 vakanın 1'inde (%20) +3 pozitif boyanma, 4'ünde (%80) ise 0 (negatif) boyanma; pT3 olan 30 vakanın 4'ünde (%12.5) +3 pozitif boyanma, 26'sında (%86.7) 0 (negatif) boyanma; pT4 olan 5 vakanın hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma izlenirken, pT2 olan vakamız bulunmamakta idi. İstatistiksel olarak HER2 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında ilişki saptanmadı (p=0.609).

Evrelere göre rezeksiyon vakaları değerlendirildiğinde, vakaların 3 adedi 1A grubunda olup 1'inde (%33.3) 3+ pozitif boyanma, 2'sinde (%66.7) 0 (negatif) boyanma; 1 adet 1B grubundaki vakada (%100) 0 (negatif) boyanma; 8 adet 2A grubundaki vakanın hepsinde (%100) negatif boyanma; 6 adet 2B grubundaki vakanın 1'inde (%16.7) +3 pozitif boyanma, 5'inde (%83.3) 0 (negatif) boyanma; 8 adet 3A grubundaki vakanın 2'sinde (%25) +3 pozitif boyanma, 6'sında (%75) 0 (negatif) boyanma; 9 adet 3B grubundaki vakanın 1'inde (%11.1) +3 pozitif boyanma, 8'inde (%88.9) 0 (negatif) boyanma; 5 adet vaka ise evre 4 olup hepsinde (%100) 0 (negatif) boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör evresi ile rezeksiyon vakalarının HER2 immunreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.617).

Lenf nodu tutulumu açısından gastrektomi vakaları, invazyon varlığı ve diseke edilen lenf nodu sayısına göre ayrı olarak değerlendirildi. Lenf nodu invazyonu olan 29 vakanın 4'ünde (%13.8) +3 pozitif boyanma, 25'ünde (%86.2) 0 (negatif) boyanma; invazyon

izlenmeyen 11 vakanın 1'inde (%9.1) +3 pozitif boyanma, 10'unda (%90.9) ise 0 (negatif) boyanma görüldü. İstatistiksel olarak lenf nodu invazyon varlığı ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ( $p=0.688$ ). Diseke edilen lenf nodu sayısı yönüyle değerlendirildiğinde, 11 (%27.5) vaka N0 olup HER2 immunreaktivitesi 1 (%9.1) vakada +3 pozitif boyanma gösterirken, 10 (%90.9) vakada 0 (negatif) boyanma izlendi. N1 olan 9 (%22.5) vakanın 1'inde (%11.1) +3 pozitif boyanma, 8'inde (%88.9) 0 (negatif) boyanma saptandı. N2 olan 9 (%22.5) vakanın 2'sinde (%22.2) +3 pozitif boyanma, 7'sinde (%77.8) 0 (negatif) boyanma izlendi. N3a olan 7 (%17.5) vakanın 1'inde (%14.3) +3 pozitif boyanma, 6'sında(85.7) 0 (negatif) boyanma görüldü. N3b olan 4 (%10) vakanın hepsi (%100) 0 (negatif) boyanma göstermekte idi. İstatistiksel olarak lenf nodu sayısı ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.826$ ).

Rezeksiyon vakalarında LVİ değerlendirildiğinde, invazyon saptanan 31 (%77.5) vakanın 4'ünde (%12.9) HER2 ile +3 pozitif boyanma, 27'sinde (%87.1) 0(negatif) boyanma mevcut iken, invazyon izlenmeyen 9 (%22.5) vakanın 1'inde (%11.1) +3 pozitif boyanma, 8'inde (%88.9) ise 0 (negatif) boyanma tesbit edildi. İstatistiksel olarak LVİ ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.689$ ).

PNİ, 25 (%62.5) rezeksiyon vakasında saptanırken, bu vakaların 3'ünde (%12) +3 pozitif boyanma, 22'sinde (%88) 0 (negatif) boyanma; PNİ bulunmayan 15 (%37.5) vakanın 2'sinde (%13.3) +3 pozitif boyanma, 13'ünde (%86.7) 0 (negatif) boyanma izlendi. İstatistiksel olarak PNİ ile HER2 immunreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.902$ ).

Çalışmamızda total gastrektomi yapılan 22 (%55) vakanın 2'sinde (%9.1) +3 pozitif boyanma, 20'sinde (%90.9) 0 (negatif) boyanma; subtotal gastrektomi yapılan 18 (%45) vakanın 3'ünde (%16.7) +3 pozitif boyanma, 15'inde (%83.3) 0 (negatif) boyanma izlendi. İstatistiksel olarak operasyon tipi ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.471$ ).

Metastaz izlenen 5 (%12.5) adet gastrektomi vakasının hiçbirinde (%100) HER2 ile boyanma izlenmedi. Metastaz bulunmayan 35 (%87.5) vakanın 5'inde (%12.5) +3 pozitif boyanma, 30'unda (%75) 0 (negatif) boyanma izlendi. İstatistiksel olarak metastaz ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.493$ ). Biyopsi vakalarında ise 2 (%10) adet vakada metastaz izlenirken, bu 2 (%10) vakada da 0 (negatif) boyanma mevcut idi. Metastaz bulunmayan 18 (%90) adet vakanın 2'sinde (%10) +2 pozitif boyanma, 4'ünde (%20) +3 pozitif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak biyopsi vakalarında metastaz ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.621$ ).

**Tablo 12.** Gastrektomi vakalarındaki prognostik faktörler ve HER2 ekspresyonu

| Patolojik parametre     | Gruplar    | n  | %    | HER2 boyanma skoru vaka sayısı ve yüzde oranları |      |    |    |    |    |    |      | p değeri |
|-------------------------|------------|----|------|--|------|----|----|----|----|----|------|----------|
|                         |            |    |      | -  | %    | 1+ | %  | 2+ | %  | 3+ | %    |          |
| Yaş                     | 60 y.altı  | 14 | 35.0 | 13   | 32.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  | 0.452    |
|                         | 60 y.üstü  | 26 | 65.0 | 22   | 55.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 4  | 10.0 |          |
| Cinsiyet                | Kadın      | 17 | 42.5 | 14   | 35.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 3  | 7.5  | 0.397    |
|                         | Erkek      | 23 | 57.5 | 21   | 52.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 2  | 5.0  |          |
| Laurén s.               | İntestinal | 25 | 62.5 | 20   | 50.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 5  | 12.5 | 0.180    |
|                         | Diffüz     | 7  | 17.5 | 7  | 17.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
|                         | Mikst      | 8  | 20.0 | 8  | 20.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
| Diferan.                | İyi        | 8  | 20.0 | 4  | 10.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 4  | 10.0 | 0.001*   |
|                         | Orta       | 13 | 32.5 | 12   | 30.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  |          |
|                         | Az         | 19 | 47.5 | 19   | 47.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
| Lokalizas               | Proksimal  | 14 | 35.0 | 13   | 32.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  | 0.452    |
|                         | Distal     | 26 | 65.0 | 22   | 55.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 4  | 10.0 |          |
| Boyut                   | 5cm.altı   | 14 | 35.0 | 11   | 27.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 3  | 7.5  | 0.210    |
|                         | 5cm.üstü   | 26 | 65.0 | 24   | 60.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 2  | 5.0  |          |
| İnvazyon derinliği (pT) | T1         | 5  | 12.5 | 4  | 10.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  | 0.609    |
|                         | T2         | 0  | .0   | 0  | .0   | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
|                         | T3         | 30 | 75.0 | 26   | 65.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 4  | 10.0 |          |
|                         | T4         | 5  | 12.5 | 5  | 12.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
| Evre                    | 1A         | 3  | 7.5  | 2  | 5.0  | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  | 0.559    |
|                         | 1B         | 1  | 2.5  | 1  | 2.5  | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
|                         | 2A         | 8  | 20.0 | 8  | 20.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
|                         | 2B         | 6  | 15.0 | 5  | 12.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  |          |
|                         | 3A         | 8  | 20.0 | 6  | 15.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 2  | 5.0  |          |
|                         | 3B         | 9  | 22.5 | 8  | 20.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  |          |
| LVİ                     | 4          | 5  | 12.5 | 5  | 12.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   | 0.689    |
|                         | Var        | 31 | 77.5 | 27   | 67.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 4  | 10.0 |          |
| PNİ                     | Yok        | 9  | 22.5 | 8  | 20.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 1  | 2.5  | 0.902    |
|                         | Var        | 25 | 62.5 | 22   | 55.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 3  | 7.5  |          |
| Operas.                 | Yok        | 15 | 37.5 | 13   | 32.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 2  | 5.0  | 0.471    |
|                         | Total      | 22 | 55.0 | 20   | 50.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 2  | 5.0  |          |
| Metastaz                | Subtotal   | 18 | 45.0 | 15   | 37.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 3  | 7.5  | 0.493    |
|                         | Var        | 5  | 12.5 | 5  | 12.5 | 0  | .0 | 0  | .0 | 0  | .0   |          |
| Metastaz                | Yok        | 35 | 87.5 | 30   | 75.0 | 0  | .0 | 0  | .0 | 5  | 12.5 | 0.493    |



**Tablo 13.** Biyopsi vakalarındaki parametrelerin HER2 ile boyanması

| Patolojik parametre | Gruplar    | n  | %    | HER2 boyanma skoru vaka sayısı ve yüzde oranları |      |    |    |    |      |    |      | p değeri |
|---------------------|------------|----|------|--|------|----|----|----|------|----|------|----------|
|                     |            |    |      | -  | %    | 1+ | %  | 2+ | %    | 3+ | %    |          |
| Yaş                 | 60y.altı   | 6  | 30.0 | 4  | 20.0 | 0  | .0 | 1  | 5.0  | 1  | 5.0  | 0.802    |
|                     | 60y.üstü   | 14 | 70.0 | 10   | 50.0 | 0  | .0 | 1  | 5.0  | 3  | 15.0 |          |
| Cinsiyet            | Kadın      | 6  | 30.0 | 6  | 30.0 | 0  | .0 | 0  | .0   | 0  | .0   | 0.159    |
|                     | Erkek      | 14 | 70.0 | 8  | 40.0 | 0  | .0 | 2  | 10.0 | 4  | 20.0 |          |
| Laurén s.           | İntestinal | 13 | 65.0 | 9  | 45.0 | 0  | .0 | 2  | 10.0 | 2  | 10.0 | 0.376    |
|                     | Diffüz     | 3  | 15.0 | 3  | 15.0 | 0  | .0 | 0  | .0   | 2  | 10.0 |          |
|                     | Mikst      | 4  | 20.0 | 2  | 10.0 | 0  | .0 | 0  | .0   | 0  | .0   |          |
| Diferansi.          | İyi        | 1  | 5.0  | 0  | .0   | 0  | .0 | 0  | .0   | 0  | .0   | 0.000*   |
|                     | Orta       | 6  | 30.0 | 2  | 10.0 | 0  | .0 | 0  | .0   | 4  | 20.0 |          |
|                     | Az         | 13 | 65.0 | 12   | 60.0 | 0  | .0 | 1  | 5.0  | 0  | .0   |          |
| Lokalizas           | Proksimal  | 6  | 30.0 | 4  | 20.0 | 0  | .0 | 1  | 5.0  | 1  | 5.0  | 0.802    |
|                     | Distal     | 14 | 70.0 | 10   | 50.0 | 0  | .0 | 1  | 5.0  | 3  | 15.0 |          |
| Metastaz            | Var        | 2  | 10.0 | 0  | .0   | 0  | .0 | 0  | .0   | 0  | .0   | 0.621    |
|                     | Yok        | 18 | 90.0 | 12   | 60.0 | 0  | .0 | 2  | 10.0 | 4  | 20.0 |          |

### HİF1α İmmunreaktivitesi

HİF1α antikoru ile rezeksiyon vakalarının 27/40'ında (%67.5) pozitif boyanma; 13/40'ında (%32.5) vakada negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarının ise 14/20 (%70) vakada pozitif boyanma; 6/20 (%30) vakada negatif boyanma izlendi. Rezeksiyon vakalarının yaş dağılımına göre HİF1α immunreaktivitesi, 60 yaş altı 14 vakanın 9'unda (%64.3) pozitif boyanma, 5'inde (%35.7) negatif boyanma; 60 yaş üstü 26 vakanın 18'inde (%69.2) pozitif boyanma, 8'inde (%30.8) negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarında 6 adet 60 yaş altı vakanın 4'ünde (%66.7) pozitif boyanma, 2'inde (%33.3) negatif boyanma; 60 yaş üstü 14 vakanın 10'unda (%71.4) pozitif boyanma, 4'ünde (%28.6) negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak yaş ile rezeksiyon vakalarında HİF1α arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R p=0.750; B p=0.831).

Cinsiyetlere göre vakaların değerlendirilmesinde, 17 adet kadın gastrektomi vakasının 11'inde (%64.7) pozitif boyanma, 6'ında (%35.3) negatif boyanma; 23 adet erkek vakanın 16'sında (%69.6) pozitif boyanma, 7'sinde (%30.4) negatif boyanma görüldü. Biyopsi vakalarında 6 adet kadın vakanın 3'ünde (%50) pozitif boyanma, 3'ünde (%50) negatif boyanma; 14 adet erkek vakanın 11'inde (%78.6) pozitif boyanma, 3'ünde (%21.4) negatif

boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak cinsiyet ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında HİF1 $\alpha$  immunreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Rp=0.746; B p=0.201).

Vakaların Laurén'e göre tümör tipleri ile HİF1 $\alpha$  immunreaktivitesi incelendiğinde, rezeksiyon vakalarında 25 adet intestinal tip adenokarsinom vakasının 16'ında (%64) pozitif boyanma, 9'unda (%36) negatif boyanma; diffüz tip 7 adet vakanın 4'ünde (%57.1) pozitif boyanma, 3'ünde (%42.9) negatif boyanma; mikst tip 8 adet vakanın 7'sinde (%87.5) pozitif boyanma, 1'inde (%12.5) negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarında 13 adet intestinal tip adenokarsinom vakasının 9'unda (%69.2) pozitif boyanma, 4'ünde (%30.8) negatif boyanma; diffüz tip 3 adet vakanın 2'sinde (%66.7) pozitif boyanma, 1'inde (%33.3) negatif boyanma; mikst tip 4 adet vakanın 3'ünde (%75) pozitif boyanma, 1'inde (%25) negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör tipi ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında HİF1 $\alpha$  antikoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R p=0.379; B p=0.967).

Vakaların tümör diferansiyasyonları açısından değerlendirilmesinde, rezeksiyon grubunda 8 adet iyi diferansiye vakanın 4'ünde (%50) pozitif boyanma, 4'ünde (%50) negatif boyanma; orta derecede diferansiye 13 adet vakanın 9'unda (%69.2) pozitif boyanma, 4'ünde (%30.8) negatif boyanma; az diferansiye 19 adet vakanın 14'ünde (%73.7) pozitif boyanma, 5'inde (%26.3) negatif boyanma izlendi. Biyopsi vakalarında ise, 1 adet iyi diferansiye vakanın 1'inde (%100) pozitif boyanma; orta derecede diferansiye 6 adet vakanın 5'inde (%83.3) pozitif boyanma, 1'inde (%16.7) negatif boyanma; az diferansiye 13 adet vakanın 8'inde (%61.5) pozitif boyanma, 5'inde (%38.5) negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak tümör diferansiyasyonu ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında HİF1 $\alpha$  boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R p=0.481; B p=0.502).

Gastrik adenokarsinom vakalarının tümör lokalizasyonlarına göre dağılımında rezeksiyon grubunda 14 adet proksimal yerleşimli vakanın 10'unda (%71.4) pozitif boyanma, 4'ünde (%28.6) negatif boyanma; 26 adet distal yerleşimli vakanın 17'inde (%65.4) pozitif boyanma, 9'unda (%34.6) negatif boyanma mevcut iken, biyopsi vakalarında proksimal yerleşimli 6 adet vakanın 4'ünde (%66.7) pozitif boyanma, 2'sinde (%33.3) negatif boyanma; 14 adet distal yerleşimli vakanın 10'unda (%71.4) pozitif boyanma, 4'ünde (%28.6) negatif boyanma bulunmakta idi. İstatistiksel olarak tümör lokalizasyonu ile rezeksiyon ve biyopsi vakalarında HİF1 $\alpha$  boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R p=0.697; B p=0.831).

Gastrektomi yapılan vakaların tümör boyutu değerlendirildiğinde 5 cm altı 14 adet vakanın 10'unda (%71.4) pozitif boyanma, 4'ünde (%28.6) negatif boyanma; 5 cm üstü 26 adet vakanın 17'inde (%65.4) pozitif boyanma, 9'unda (%34.6) negatif boyanma izlendi.

İstatistiksel olarak tümör boyutu ile rezeksiyon vakalarında HİF1 $\alpha$  boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.697).

Vakalardaki tümör invazyon derinliği (pT) incelendiğinde, 5 adet pT1 grubunda bulunan 3 (%60) adet vakada pozitif boyanma, 2 (%40) adet vakada negatif boyanma; 30 adet pT3 grubunda bulunan 21 (%70) adet vakada pozitif boyanma, 9 (%30) vakada negatif boyanma; 5 adet vaka bulunan pT4 grubunda 3 (%60) vakada pozitif boyanma, 2 (%40) vakada negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak tümör invazyon derinliği ile rezeksiyon vakalarında HİF1 $\alpha$  immunreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.843).

Tümör evrelemesinde rezeksiyon grubundaki vakaların 3'ü 1A grubunda olup hepsi (%100) pozitif boyanma; 1'i 1B grubunda olup (%100) negatif boyanma; 8'i 2A grubunda olup 6'sı (%75) pozitif boyanma, 2'si (%25) negatif boyanma; 6'sı 2B grubunda olup 5'i (%83.3) pozitif boyanma, 1'i (%16.7) negatif boyanma; 8'i 3A grubunda olup 5'i (%62.5) pozitif boyanma, 3'ü (%37.5) negatif boyanma; 9'u 3B grubunda olup 5'i (%62.5) pozitif boyanma, 4'ü (%37.5) negatif boyanma; 5'i evre 4 grubunda olup 3'ü (%60) pozitif boyanma, 2'si (%40) negatif boyanma göstermekte idi. İstatistiksel olarak tümör evresi ile rezeksiyon vakalarında HİF1 $\alpha$  immunreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.516).

Gastrektomi vakalarında saptanan lenf nodu invazyon varlığı ile diseke edilen lenf nodları sayısı ayrı olarak değerlendirildi. Lenf nodu invazyonu olan 29 vakanın 18'inde (%62.1) pozitif boyanma, 11'inde (%37.9) negatif boyanma; invazyon izlenmeyen 11 vakanın 9'unda (%81.8) pozitif boyanma, 2'inde (%18.2) negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak lenf nodu ile rezeksiyon vakalarında HİF1 $\alpha$  boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.234). Diseke edilen lenf nodu sayısı yönüyle değerlendirildiğinde 11 (%27.5) vaka N0 olup HİF1 $\alpha$  immunreaktivitesi 9 (%81.8) vakada pozitif boyanma gösterirken, 2 (%18.2) vakada negatif boyanma izlendi. N1 olan 9 (%22.5) vakanın 6'sında (%66.7) pozitif boyanma, 3'ünde (%33.3) negatif boyanma saptandı. N2 olan 9 (%22.5) vakanın 5'inde (%55.6) pozitif boyanma, 4'ünde (%44.4) negatif boyanma izlendi. N3a olan 5 (%17.5) vakanın 5'inde (%71.4) pozitif boyanma, 2'sinde (28.6) negatif boyanma görüldü. N3b olan 4 (%10) vakanın 2'sinde (%50) pozitif boyanma, 22'sinde (%50) negatif boyanma göstermekte idi. İstatistiksel olarak lenf nodu sayısı ile HİF1 $\alpha$  ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.695).

Vakalardaki LVİ rezeksiyonlarda 31 adet vakada izlenmiş olup, 19 (%61.3) vakada pozitif boyanma, 12 (%38.7) vakada negatif boyanma bulunmakta idi. LVİ saptanmayan 9

vakanın 8'inde (%88.9) pozitif boyanma, 1'inde (%11.1) negatif boyanma izlendi. İstatistiksel olarak LVI ile HIF1 $\alpha$  ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.120).

Vakalardaki PNI ise 25 adet gastrektomi vakasında izlenmiş olup, bu vakaların 16'sında (%64) HIF1 $\alpha$  ile pozitif boyanma, 9'unda (%36) negatif boyanma görüldü. PNI saptanmayan 15 vakanın 11'inde (%73.3) pozitif boyanma, 4'ünde (%26.7) negatif boyanma mevcut idi. İstatistiksel olarak PNI ile HIF1 $\alpha$  ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.542).

Gastrektomi uygulanan vakaların operasyon tipi açısından değerlendirildiğinde, 22 adet total gastrektomi yapılmış vakanın 14'ünde (%63.6) pozitif boyanma, 8'inde (%36.4) negatif boyanma izlendi. Subtotal cerrahi uygulanan 18 adet vakanın 13'ünde (%72.2) pozitif boyanma, 5'inde (%27.8) negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak operasyon tipi ile HIF1 $\alpha$  ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.564).

Metastaz izlenen 5 adet rezeksiyon vakasında HIF1 $\alpha$  immunreaktivitesi, 3 (%7.5) vakada pozitif boyanma, 2 (%5) vakada ise negatif boyanma izlendi. Metastaz bulunmayan 35 vakanın 24'ünde (%60) pozitif boyanma, 11'inde (%27.5) ise negatif boyanma görüldü. Biyopsi vakalarında ise metastaz izlenen 2 vakada (%10) negatif boyanma saptanırken, metastaz bulunmayan 18 vakanın 14'ünde (%70) pozitif boyanma, 4'ünde (%20) ise negatif boyanma görüldü. İstatistiksel olarak gastrektomi ve biyopsi vakalarında metastaz ile HIF1 $\alpha$  ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (R p=0.684; B p=0.531).

**Tablo 14.** Rezeksiyon vakalarının HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun patolojik parametrelerle ilişkisi

| Patolojik parametreler        | Gruplar    | Vaka sayısı | % değer | HIF1 $\alpha$ boyanma skoru vaka sayısı ve yüzde oranları |      |    |      | p değeri |
|-------------------------------|------------|-------------|---------|---|------|----|------|----------|
|                               |            |             |         | -   | %    | +  | %    |          |
| Yaş                           | 60 y.altı  | 14          | 35.0    | 5   | 12.5 | 9  | 22.5 | 0.750    |
|                               | 60 y.üstü  | 26          | 65.0    | 8   | 20.0 | 18 | 45.0 |          |
| Cinsiyet                      | Kadın      | 17          | 42.5    | 6   | 15.0 | 11 | 27.5 | 0.746    |
|                               | Erkek      | 23          | 57.5    | 7   | 17.5 | 16 | 40.0 |          |
| Laurén snf                    | İntestinal | 25          | 62.5    | 9   | 22.5 | 16 | 40.0 | 0.379    |
|                               | Diffüz     | 7           | 17.5    | 3   | 7.5  | 4  | 10.0 |          |
|                               | Mikst      | 8           | 20.0    | 1   | 2.5  | 7  | 17.5 |          |
| Diferansiyasyon Derecesi      | İyi        | 8           | 20.0    | 4   | 10.0 | 4  | 10.0 | 0.481    |
|                               | Orta       | 13          | 32.5    | 4   | 10.0 | 9  | 22.5 |          |
|                               | Az         | 19          | 47.5    | 5   | 12.5 | 14 | 35.0 |          |
| Lokalizasyon                  | Proksimal  | 14          | 35.0    | 4   | 10.0 | 10 | 25.0 | 0.697    |
|                               | Distal     | 26          | 65.0    | 9   | 22.5 | 17 | 42.5 |          |
| Tümör boyutu                  | 5cm.altı   | 14          | 35.0    | 4   | 10.0 | 10 | 25.0 | 0.697    |
|                               | 5cm.üstü   | 26          | 65.0    | 9   | 22.5 | 17 | 42.5 |          |
| Tümör invazyon derinliği (pT) | T1         | 5           | 12.5    | 2   | 5.0  | 3  | 7.5  | 0.843    |
|                               | T2         | 0           | .0      | 0   | .0   | 0  | .0   |          |
|                               | T3         | 30          | 75.0    | 9   | 22.5 | 21 | 52.5 |          |
|                               | T4         | 5           | 7.5     | 2   | 5    | 3  | 7.5  |          |
| Evre                          | 1A         | 3           | 7.5     | 0   | .0   | 3  | 7.5  | 0.660    |
|                               | 1B         | 1           | 2.5     | 1   | 2.5  | 0  | .0   |          |
|                               | 2A         | 8           | 20.0    | 2   | 5.0  | 6  | 15.0 |          |
|                               | 2B         | 6           | 15.0    | 1   | 2.5  | 5  | 12.5 |          |
|                               | 3A         | 8           | 20.0    | 3   | 7.5  | 5  | 12.5 |          |
|                               | 3B         | 9           | 25.0    | 4   | 10.0 | 5  | 12.5 |          |
|                               | 4          | 5           | 12.5    | 2   | 5.0  | 3  | 7.5  |          |
| LVİ                           | Var        | 31          | 77.5    | 12  | 30.0 | 19 | 47.5 | 0.120    |
|                               | Yok        | 9           | 22.5    | 1   | 2.5  | 8  | 20.0 |          |
| PNİ                           | Var        | 25          | 62.5    | 9   | 22.5 | 16 | 40.0 | 0.542    |
|                               | Yok        | 15          | 37.5    | 4   | 10.0 | 11 | 27.5 |          |
| Operasyon Tipi                | Total      | 22          | 55.0    | 8   | 20.0 | 14 | 35.0 | 0.564    |
|                               | Subtotal   | 18          | 45.0    | 5   | 12.5 | 13 | 32.5 |          |
| Metastaz                      | Var        | 5           | 12.5    | 2   | 5.0  | 3  | 7.5  | 0.531    |
|                               | Yok        | 35          | 87.5    | 11  | 27.5 | 24 | 60.0 |          |

**Tablo 15.** Biyopsi vakalarının HIF1 $\alpha$  ekspresyonu ve patolojik parametrelerle ilişkisi

| Patolojik parametreler   | Gruplar    | Vaka Sayısı | % değer | HIF1 $\alpha$ boyanma skoru vaka sayısı ve yüzde oranları |      |    |      | p değeri |
|--------------------------|------------|-------------|---------|---|------|----|------|----------|
|                          |            |             |         | -   | %    | +  | %    |          |
| Yaş                      | 60 y.altı  | 6           | 30.0    | 2   | 10.0 | 4  | 20.0 | 0.831    |
|                          | 60 y.üstü  | 14          | 70.0    | 4   | 20.0 | 10 | 50.0 |          |
| Cinsiyet                 | Kadın      | 6           | 30.0    | 3   | 15.0 | 3  | 15.0 | 0.201    |
|                          | Erkek      | 14          | 70.0    | 3   | 15.0 | 11 | 55.0 |          |
| Laurén snf               | İntestinal | 13          | 65.0    | 4   | 20.0 | 9  | 45.0 | 0.967    |
|                          | Diffüz     | 3           | 15.0    | 1   | 5.0  | 2  | 10.0 |          |
|                          | Mikst      | 4           | 20.0    | 1   | 5.0  | 3  | 15.0 |          |
| Diferansiyasyon Derecesi | İyi        | 1           | 5.0     | 0   | .0   | 1  | 5.0  | 0.502    |
|                          | Orta       | 6           | 30.0    | 1   | 5.0  | 5  | 25.0 |          |
|                          | Az         | 13          | 65.0    | 5   | 25.0 | 8  | 40.0 |          |
| Lokalizasyon             | Proksimal  | 6           | 30.0    | 2   | 10.0 | 4  | 20.0 | 0.831    |
|                          | Distal     | 14          | 70.0    | 4   | 20.0 | 10 | 50.0 |          |
| Metastaz                 | Var        | 2           | 10.0    | 2   | 10.0 | 0  | .0   | 0.079    |
|                          | Yok        | 18          | 90.0    | 4   | 20.0 | 14 | 70.0 |          |

### Patolojik Parametreler ve MUC1, MUC5AC, HER2, HIF1 $\alpha$ Antikorlarının Sağkalım Analizleri

Çalışmaya edilen 40 rezeksiyon 20 biyopsi toplam 60 vaka değerlendirilerek, vakalara ait patolojik parametreler ile MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$  boyanma özelliklerine göre Kaplan-Meiyer ve Log Rank testi kullanılarak sağkalım analizi yapıldı.

**Tablo 16.** Sağkalıma göre vakalara ait bazı patolojik parametreler ve p değerleri

|               |            | Sağkalım   | P             |
|---------------|------------|------------|---------------|
|               |            | Ort±SE     |               |
| Yaş           | ≤60        | 33.95±7.21 | 0.486         |
|               | >60        | 36.47±5.37 |               |
| Cinsiyet      | Kadın      | 33.89±5.34 | 0.842         |
|               | Erkek      | 35.52±6.19 |               |
| Laurén snf.   | İntestinal | 37.30±5.69 | 0.631         |
|               | Diffüz     | 24.43±5.96 |               |
|               | Mikst      | 24.49±8.30 |               |
| Diferansiyas. | İyi        | 37.41±5.32 | <b>0.042*</b> |
|               | Orta       | 35.59±6.57 |               |
|               | Az         | 28.97±5.67 |               |
| Lokalizas.    | Proksimal  | 28.40±5.21 | 0.847         |
|               | Distal     | 36.50±5.51 |               |
| Boyut         | ≤5 cm      | 25.98±5.61 | 0.421         |
|               | >5 cm      | 37.91±5.95 |               |

Log Rank test kullanıldı. (\*: p<0.05)

Çalışmamızdaki 60 vakamızın 37'si ölmüş, 23'ü (%38.3) ise halen yaşamaktadır. Vakaları izlem süresi minimum 1 ay, maksimum 79.6 ay idi. Ortalama sağkalım süresi 35.1±4.4 (%95 güven aralığında 26.4-43.8) ay olarak belirlendi. Ortanca sağkalım süresi 19.6±5.3 (%95 güven aralığında 9.1-30.1) ay olarak izlendi. 1-,3-,5-yıllık sağkalım oranları sırasıyla %63.3, %39.1, %29.3 olarak saptandı.

Ortalama yaş 62.8±13.19 (en küçük 30 yaş-en büyük 85 yaş) olup, vakalarımızın çoğunluğu 60 yaş üstü olarak izlendi (%66.6). 60 yaş altı olan 20 vakanın 13'ü ölmüş, 7'si (%35) ise yaşamaktadır. En son ölüm 19. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %35 ve standart hatası ise %10.7'dir. Ortalama sağkalım süresi 33.9±7.2 (%95 güven aralığında 19.8-48) ay olarak belirlendi. 60 yaş üstü olan 40 vakamızın 24'ü ölmüş, 16'sı (%40) ise yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %29.3 ve standart hatası ise %9.6'dır. Ortalama sağkalım süresi 36.4±5.3 (%95 güven aralığında 25.9-47) ay olarak belirlendi.

**Yaş gruplarının sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.486; p>0.05).**

Vakalarımızın cinsiyetlere göre dağılımda 23 (%38.3) kadın vakanın 13'ü ölmüş, 10'u (%43.5) yaşamaktadır. En son ölüm 21. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım

oranı %42.4 ve standart hatası ise %10.5'dir. Ortalama sağkalım süresi  $35.5 \pm 6.1$  (%95 güven aralığında 23.3-47.6) ay olarak belirlendi. Çalışmaya edilen erkek (%61.7) vakalarımız, kadınlardan daha fazla idi. 37 erkek vakanın 24'ü ölmüş, 13'ü (%35.1) ise halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %26.2 ve standart hatası ise %9.1'dir. Ortalama sağkalım süresi  $33.8 \pm 5.3$  (%95 güven aralığında 23.4-44.3) ay olarak belirlendi.

**Cinsiyet gruplarının sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.842$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

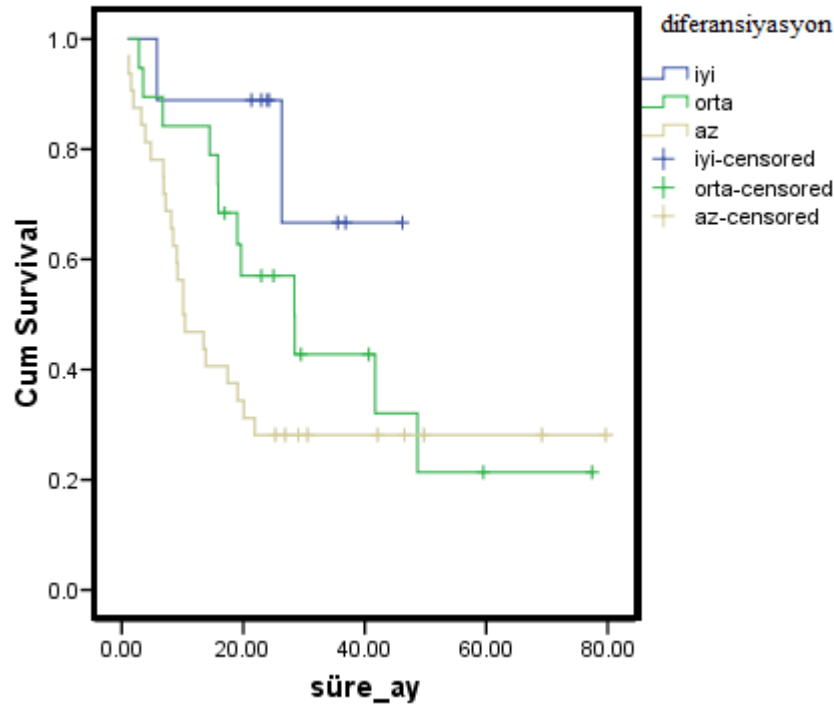
Laurén sınıflamasına göre vakalarımızın 38'i (%63.3) intestinal tip olup, 22'si ölmüş, 16'sı (%42.1) yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %29.9 ve standart hatası ise %11'dir. Ortalama sağkalım süresi  $37.4 \pm 5.6$  (%95 güven aralığında 26.2-48.5) ay olarak belirlendi. Diffüz tip olan 11 (%18.3) vakamızın 7'si ölmüş, 4'ü (%36.4) yaşamaktadır. En son ölüm 20. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %36.4 ve standart hatası ise %14.5'dir. Ortalama sağkalım süresi  $24.4 \pm 5.9$  (%95 güven aralığında 12.7-36.1) ay olarak belirlendi. Mikst tip vakalarımızda 11 (%18.3) adet olup, 8'i ölmüş, 3'ü (%27.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %15.2 ve standart hatası ise %13.3'dür. Ortalama sağkalım süresi  $24.4 \pm 8.3$  (%95 güven aralığında 8.2-40.7) ay olarak belirlendi.

**Tümör tiplerinin sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.631$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

Tümör diferansiyasyonları incelendiğinde, 60 vakamızın 9'u iyi diferansiye olup, bunların 2'si ölmüş, 7'si (%77.8) yaşamaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %66.7 ve standart hatası ise %20.8'dür. Ortalama sağkalım süresi  $37.3 \pm 5.3$  (%95 güven aralığında 26.8-47.7) ay olarak belirlendi. Orta derecede diferansiyasyon izlenen 19 vakamızın 12'si ölmüş, 7'si (%36.8) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %21.4 ve standart hatası ise %12.3'dür. Ortalama sağkalım süresi  $35.5 \pm 6.5$  (%95 güven aralığında 22.7-48.4) ay olarak belirlendi. Vakalarımızın büyük kısmını oluşturan 32 az diferansiye vakamızın 23'ü ölmüş, 9'u yaşamaktadır. En son ölüm 21. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %28.1 ve standart hatası ise %7.9'dur. Ortalama sağkalım süresi  $28.9 \pm 5.6$  (%95 güven aralığında 17.8-40.1) ay olarak belirlendi.



**Tümör diferansiyasyonlarının sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.042$ ;  $p \leq 0.05$ ). Az diferansiye tümörlerde sağkalımı anlamlı şekilde oldukça kısa olarak izledik.**



Vakalarımız tümör lokalizasyonları açısından değerlendirildiğinde, 60 vakamızın 20'si (%33.3) proksimalde, 40'ı (%66.6)'sı ise distal yerleşimli olarak izlendi. Proksimaldeki 20 vakanın 13'ü ölmüş, 7'si (%35) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %25 ve standart hatası ise %12.8'dir. Ortalama sağkalım süresi  $28.4 \pm 5.2$  (%95 güven aralığında 18.7-38.6) ay olarak belirlendi. Distal yerleşimli 40 vakamızın 24'ü ölmüş, 16'sı (%40) halen yaşamaktadır. En son ölüm 41. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %33.3 ve standart hatası ise %9.1'dir. Ortalama sağkalım süresi  $36.5 \pm 5.5$  (%95 güven aralığında 25.7-47.3) ay olarak belirlendi. Log Rank teste göre sağkalım analizi p değeri 0.837'dir.

**Tümör lokalizasyonlarının sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.837$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

Vakalarımızın tümör boyutu incelendiğinde, 5 cm altı 14 vakanın 9'u ölmüş, 5'i (%35.7) ise halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif

sağkalım oranı %0'dır. Ortalama sağkalım süresi 25.9±5.6 (%95 güven aralığında 14.9-36.9) ay olarak belirlendi. 5 cm üstü olan 26 vakanın 14'ü ölmüş, 12'si (%46.2) yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %41.3 ve standart hatası ise %10.7'dir. Ortalama sağkalım süresi 36.8±5.8 (%95 güven aralığında 25.3-48.2) ay olarak belirlendi.

**Tümör boyutunun sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık (p=0.484; p<0.05).**

**Tablo 17.** Sağkalıma göre vakalara ait bazı patolojik parametreler ve p değerleri

|                    |          | Sağkalım   |               |
|--------------------|----------|------------|---------------|
|                    |          | Ort±SE     | p             |
| İnvazyon derinliği | T1       | 51.55±7.13 | 0.100         |
|                    | T3       | 32.70±5.23 |               |
|                    | T4       | 13.90±6.33 |               |
| Evre               | 1-2      | 33.89±5.34 | 0.842         |
|                    | 3-4      | 35.52±6.19 |               |
| Lenf nodu inv.     | Var      | 21.95±3.64 | <b>0.005*</b> |
|                    | Yok      | 55.40±6.80 |               |
| Lenf nodu sayısı   | N0       | 55.40±6.80 | <b>0.047*</b> |
|                    | N1       | 16.55±3.61 |               |
|                    | N2       | 25.73±7.47 |               |
|                    | N3       | 19.51±4.98 |               |
| Lenfovaz.          | Var      | 24.25±3.97 | <b>0.014*</b> |
|                    | Yok      | 57.43±7.34 |               |
| PNİ                | Var      | 28.40±5.21 | 0.847         |
|                    | Yok      | 36.50±5.51 |               |
| Metastaz           | Var      | 15.01±4.86 | 0.277         |
|                    | Yok      | 36.62±4.70 |               |
| Operasyon          | Total    | 22.18±3.89 | <b>0.045*</b> |
|                    | Subtotal | 45.84±6.91 |               |

Log Rank test kullanıldı. (\*: p<0.05)

Çalışmaya edilen rezeksiyon vakalarımızda invazyon derinliği incelendiğinde, pT1 olan 5 vakamızın 1'i ölmüş, 4'ü (%80) yaşamaktadır. Bu gruptaki tek ölüm 19. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %80 ve standart hatası 17.9'dur. Ortalama sağkalım süresi 51.5±7.1 (%95 güven aralığında 37.5-65.5) ay olarak belirlendi. pT3 olan 30 vakamızın 18'i ölmüş, 12'si (%40) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %26.6 ve standart hatası ise %12.6'dır.

Ortalama sağkalım süresi  $32.7 \pm 5.2$  (%95 güven aralığında 22.4-42.9) ay olarak belirlendi. pT4 olan 5 vakamızın 4'ü ölmüş, 1'i (%20) ise halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Ortalama sağkalım süresi  $13.9 \pm 6.3$  (%95 güven aralığında 1.4-26.3) ay olarak belirlendi.

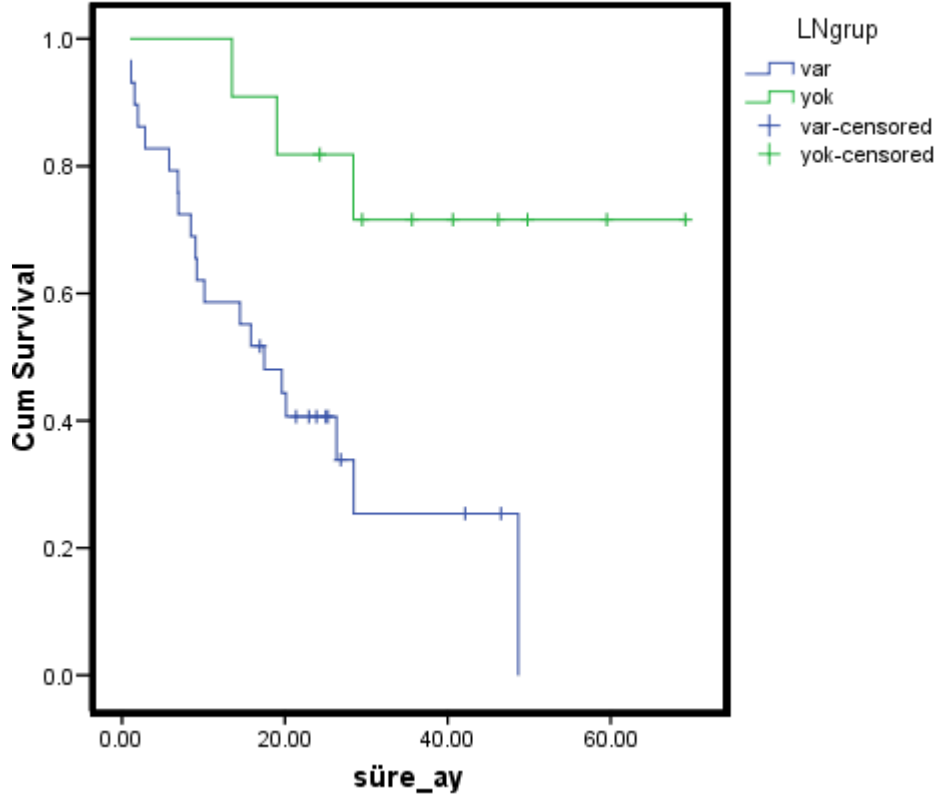
**Tümör invazyon derinliğinin sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.100$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

Rezeksiyon vakalarımızın evresi değerlendirildiğinde, evre 1'de 4 vakamız saptanmış olup hepsi (%100) yaşamaktadır. Evre 2'deki 14 vakamızın 8'i ölmüş, 6'sı (%42.9) halen yaşamaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %41.7 ve standart hatası ise %13.5'dir. Evre 1 ve 2 birlikte değerlendirildiğinde ise, ortalama sağkalım süresi  $43.7 \pm 6.7$  (%95 güven aralığında 30.5-57.0) ay olarak belirlendi. Evre 3'deki 17 vakamızın 11'i ölmüş, 6'sı (%35.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %34.3 ve standart hatası ise %13.6'dır. Evre 4'de ise 5 vakamızın 4'ü ölmüş, 1'i (%20) ise yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Evre 3 ve 4 birlikte değerlendirildiğinde ise, ortalama sağkalım süresi  $22.7 \pm 4.2$  (%95 güven aralığında 14.5-31.0) ay olarak belirlendi.

**Vakalarımızın patolojik evrelemesinin sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.079$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

Rezeksiyon vakalarımızdan diseke edilen lenf nodlarının durumu değerlendirildiğinde, invazyon izlenen 29 vakanın 20'si ölmüş, 9'u (%31) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Ortalama sağkalım süresi  $21.9 \pm 3.6$  (%95 güven aralığında 14.8-29) ay olarak belirlendi. Lenf nodu invazyonu izlenmeyen 11 vakamızın 3'ü ölmüş, 8'i (%72.7) ise halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %71.6 ve standart hatası %14'dür. Ortalama sağkalım süresi  $55.4 \pm 6.8$  (%95 güven aralığında 42-68.7) ay olarak belirlendi.

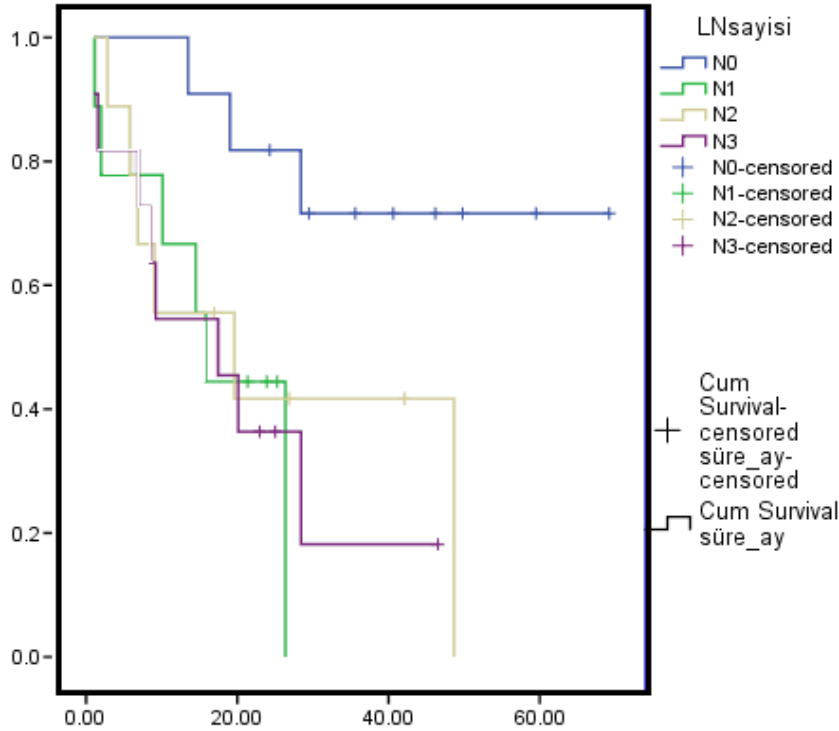
**Lenf nodu metastazının sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 69.2 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.005$ ;  $p \geq 0.05$ ). Lenf nodu invazyonu bulunan vakalarımızda sağkalım önemli derecede az iken, olmayan vakalarımızda sağkalım süresi anlamlı şekilde uzundur.**



Diseke edilen lenf nodu sayıları açısından vakalarımız incelendiğinde, N0 olan 11 vakamızın 3'ü ölmüş, 8'i (%72.7) yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %71.6 ve standart hatası ise %14'dür. Ortalama sağkalım süresi  $55.4 \pm 6.8$  (%95 güven aralığında 42-68.7) ay olarak belirlendi. N1 olan 9 vakamızın 6'sı ölmüş, 3'ü (%33.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Ortalama sağkalım süresi  $16.5 \pm 3.6$  (%95 güven aralığında 9.4-23.6) ay olarak belirlendi. N2 olan 9 vakamızın 6'sı ölmüş, 3'ü (%33.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Ortalama sağkalım süresi  $25.7 \pm 7.4$  (%95 güven aralığında 11.0-40.3) ay olarak belirlendi. N3 olan 11 vakamızın 8'i ölmüş, 3'ü (%27.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %18.2 ve standart hatası %14.8'dir. Ortalama sağkalım süresi  $19.5 \pm 4.9$  (%95 güven aralığında 9.7-29.2) ay olarak belirlendi.

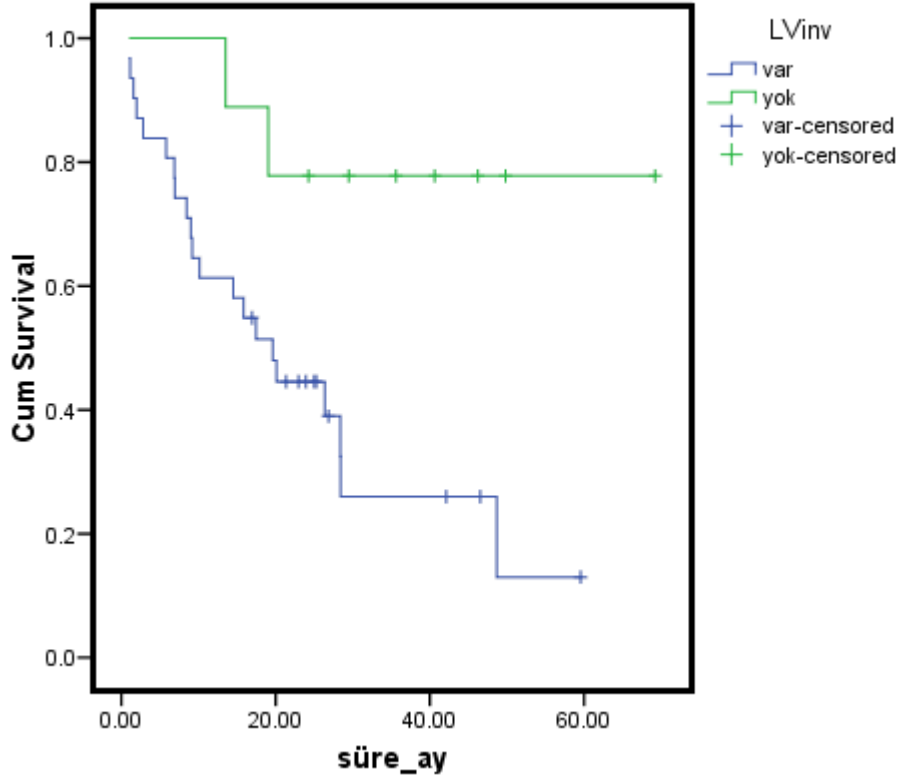
**Diseke edilen lenf nodu sayısının sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 69 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı**

farklılık saptadık ( $p=0.047$ ;  $p \leq 0.05$ ). İnvaziv lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım sürelerinin anlamlı şekilde azaldığını izledik.



Vakalarımızdaki LVİ incelendiğinde, 31 vakamızda izlenmiş olup, bu vakalarımızın 21'i ölmüş, 10'u (%32.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %13 ve standart hatası %10.4'dür. Ortalama sağkalım süresi  $24.2 \pm 3.9$  (%95 güven aralığında 16.4-32.0) ay olarak belirlendi. LVİ saptanmayan 9 vakamızın 2'si ölmüş, 7'si (%77.8) halen yaşamaktadır. En son ölüm 19. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %77.8 ve standart hatası %13.9'dir. Ortalama sağkalım süresi  $57.4 \pm 7.3$  (%95 güven aralığında 43.0-71.8) ay olarak belirlendi.

LVİ varlığının sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 69.2 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.014$ ;  $p \leq 0.05$ ). LVİ varlığında sağkalımın anlamlı olarak kısaldığını tespit ettik.



PNİ izlenen 25 vakamızın 15'i ölmüş, 10'u (%40) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %37.8 ve standart hatası %10.2'dir. Ortalama sağkalım süresi  $33.4 \pm 5.8$  (%95 güven aralığında 21.9-45.0) ay olarak belirlendi. PNİ izlenmeyen 15 vakamızın 8'i ölmüş, 7'si (%46.7) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %22 ve standart hatası %17.5'dir. Ortalama sağkalım süresi  $33.0 \pm 5.9$  (%95 güven aralığında 21.3-44.7) ay olarak belirlendi.

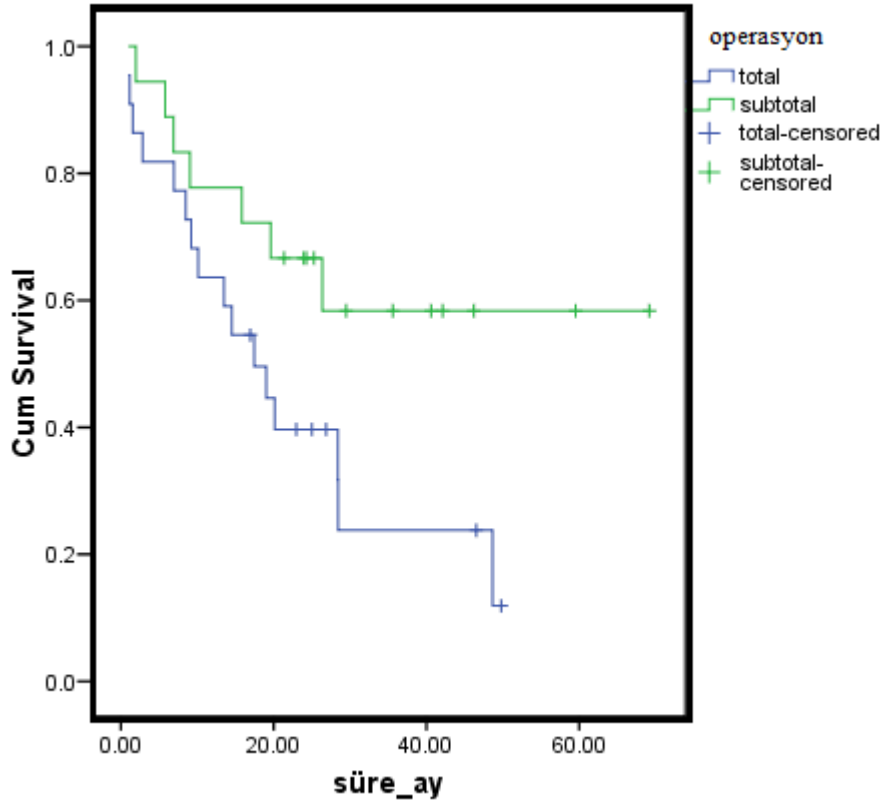
**PNİ varlığının sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 69.2 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.585$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

Çalışmamıza edilen 60 vakamızın 7'sinde metastaz izlenmiş olup, bu vakaların 5'i ölmüş, 2'si (%28.6) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %21.4 ve standart hatası %17.8'dir. Ortalama sağkalım süresi  $15.0 \pm 4.8$  (%95 güven aralığında 5.4-24.5) ay olarak belirlendi. Metastaz izlenmeyen 53 vakanın 32'si ölmüş, 21'i (%39.6) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %31 ve standart hatası %8.4'dür. Ortalama sağkalım süresi  $36.6 \pm 4.7$  (%95 güven aralığında 27.3-45.8) ay olarak belirlendi.

**Metastaz varlığının sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.277$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

Vakalarımıza uygulanan operasyon tipi incelendiğinde, total gastrektomi yapılan 22 vakanın 16'sı ölmüş, 6'sı (%27.3) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %11.9 ve standart hatası %10'dur. Ortalama sağkalım süresi  $22.1 \pm 3.8$  (%95 güven aralığında 14.5-29.8) ay olarak belirlendi. Subtotal gastrektomi yapılan 18 vakamızın 23'ü ölmüş, 11'i (%61.1) ise halen yaşamaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %58.3 ve standart hatası %12.5'dir. Ortalama sağkalım süresi  $45.8 \pm 6.9$  (%95 güven aralığında 32.2-59.4) ay olarak belirlendi.

**Operasyon tipinin sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 69.2 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.045$ ;  $p < 0.05$ ). Total gastrektomi uygulanan vakalarımızın sağkalımı subtotallerden anlamlı şekilde kısa olarak izledik.**



**Tablo 18.** Vakalarımızın çalışmada kullandığımız markırlar ile sağkalım ve p değerleri

|        |         | Sağkalım    |             | P     |
|--------|---------|-------------|-------------|-------|
|        |         | Ort±SE      |             |       |
| MUC1   | N.Alan  | -           | 27.07±4.80  | 0.055 |
|        |         | +           | 47.58±6.79  |       |
|        | İM Alan | -           | 33.70±4.58  | 0.562 |
|        |         | +           | 45.77±13.81 |       |
|        | Tümör   | -           | 28.07±4.01  | 0.713 |
|        |         | +           | 38.81±6.76  |       |
| MUC5AC | N.Alan  | -           | 6.93±0      | 0.120 |
|        |         | +           | 35.62±4.49  |       |
|        | İM Alan | -           | 37.93±5.63  | 0.577 |
|        |         | +           | 25.48±4.29  |       |
|        | Tümör   | -           | 30.26±5.09  | 0.703 |
|        |         | +           | 38.13±6.29  |       |
| HER2   | 0       | 33.63±4.79  | 0.628       |       |
|        | +2      | 20.05±11.89 |             |       |
|        | +3      | 38.76±11.36 |             |       |
| HIF1α  | 0       | 36.34±7.46  | 0.389       |       |
|        | +1      | 33.31±5.24  |             |       |

Log Rank test kullanıldı. (\*;p<0.05)

İHK olarak vakalarımıza uyguladığımız MUC1 normal alan, İM ve tümör alanlarına göre ayrı olarak değerlendirildi. Normal alanlarda 35 vakamızda negatif boyanmış ve bu vakalarımızın 16'sı ölmüş, 9'u (%25.7) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %14.9 ve standart hatası %8'dir. Ortalama sağkalım süresi 27.0±4.8 (%95 güven aralığında 17.6-36.4) ay olarak belirlendi. MUC1 ile normal alanlarda pozitif boyanan 25 vakanın 11'i ölmüş, 14'ü (%56) halen yaşamaktadır. En son ölüm 20. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %56 ve standart hatası %9.9'dur. Ortalama sağkalım süresi 47.5±6.7 (%95 güven aralığında 34.2-60.9) ay olarak belirlendi. İM alanlarında MUC1 ile negatif boyanan 53 vakanın 34'ü ölmüş, 19'u (%35.8) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %25.9 ve standart hatası %8'dir. Ortalama sağkalım süresi 33.7±4.5 (%95 güven aralığında 24.7-42.7) ay olarak belirlendi. İM alanlarında MUC1 ile pozitif boyanan 7 vakamızın 3'ü ölmüş, 4'ü (%57.1) halen yaşamaktadır. En son ölüm 3. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %57.1 ve standart hatası %18.7'dir. Ortalama sağkalım süresi 45.7±13.8 (%95 güven aralığında 18.6-72.8) ay olarak belirlendi. Tümöral alanda MUC1 ile negatif boyanan 32 vakanın 21'i ölmüş, 11'i (%34.4) halen yaşamaktadır. En son



ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %21.4 ve standart hatası %10.8'dir. Ortalama sağkalım süresi  $28.0 \pm 4.0$  (%95 güven aralığında 20.2-35.9) ay olarak belirlendi. Tümör alanında MUC1 ile pozitif boyanan 28 vakamızın 16'sı ölmüş, 12'si (%42.9) halen yaşamaktadır. En son ölüm 26. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %39.8 ve standart hatası %10.1'dir. Ortalama sağkalım süresi  $38.8 \pm 6.7$  (%95 güven aralığında 25.5-52.0) ay olarak belirlendi.

**MUC1 immünreaktivitesinin normal alan, İM ve tümör alanlarındaki sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık (sırasıyla  $p=0.055$ ;  $p=0.562$ ;  $p=0.713$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

MUC5AC immünreaktivitesi değerlendirildiğinde normal alanlarda 1 vakamız negatif boyanmış ve bu vaka da ölmüştür. Bu vaka için ölüm 6. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Bu vakanın ortalama sağkalım süresi 6.9 ay olarak belirlendi. MUC5AC ile normal alanlarda pozitif boyanan 59 vakanın 36'sı ölmüş, 23'ü (%39) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %29.3 ve standart hatası %8.1'dir. Ortalama sağkalım süresi  $35.6 \pm 4.4$  (%95 güven aralığında 26.8-44.4) ay olarak belirlendi. İM alanlarında MUC5AC ile negatif boyanan 37 vakanın 22'si ölmüş, 15'i (%40.5) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %37.1 ve standart hatası %8.6'dır. Ortalama sağkalım süresi  $37.9 \pm 5.6$  (%95 güven aralığında 26.8-48.9) ay olarak belirlendi. İM alanlarında MUC5AC ile pozitif boyanan 23 vakamızın 15'i ölmüş, 8'i (%34.8) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0'dır. Ortalama sağkalım süresi  $25.4 \pm 4.2$  (%95 güven aralığında 17.0-33.9) ay olarak belirlendi. Tümöral alanda MUC5AC ile negatif boyanan 29 vakanın 19'u ölmüş, 10'u (%34.5) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %22.4 ve standart hatası %11.3'dür. Ortalama sağkalım süresi  $30.2 \pm 5.0$  (%95 güven aralığında 20.2-40.2) ay olarak belirlendi. Tümör alanında MUC5AC ile pozitif boyanan 31 vakamızın 18'i ölmüş, 13'ü (%41.9) halen yaşamaktadır. En son ölüm 28. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %37.7 ve standart hatası %9.6'dır. Ortalama sağkalım süresi  $38.1 \pm 6.2$  (%95 güven aralığında 25.8-50.4) ay olarak belirlendi.

**MUC5AC immünreaktivitesinin normal alan, İM ve tümör alanlarındaki sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık (sırasıyla  $p=0.120$ ;  $p=0.577$ ;  $p=0.703$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

HER2 immünreaktivitesi çalışma vakalarımızda değerlendirildiğinde, 49 vakada negatif boyanma izlenmiş olup, bu vakaların 32'si ölmüş, 17'si (%34.7) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %28.2 ve standart hatası %8.5'dir. Ortalama sağkalım süresi  $33.6 \pm 4.7$  (%95 güven aralığında 24.2-43.0) ay olarak belirlendi. Vakalarımızın 2'sinde +2 pozitif boyanma izlenmiş olup, 1 vaka ölmüş, 1 (%50) vaka ise halen yaşamaktadır. Bu ölüm 3. ayda gerçekleşmiş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %5 ve standart hatası %35.4'dür. Ortalama sağkalım süresi  $20.0 \pm 11.8$  (%95 güven aralığında 0-43.3) ay olarak belirlendi. Vakalarımızın 9'unda +3 pozitif boyanma saptanmış olup, bu vakaların 4'ü ölmüş, 5'i (%55.6) halen yaşamaktadır. En son ölüm 41. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %25.9 ve standart hatası %21.7'dir. Ortalama sağkalım süresi  $38.7 \pm 11.3$  (%95 güven aralığında 16.4-61.0) ay olarak belirlendi.

**HER2 immünreaktivitesinin sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.628$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

HIF1 $\alpha$  antikoru boyanması vakalarımızda incelendiğinde, 19 vakada negatif boyanma izlenmiş, bu vakaların 11'i ölmüş, 8'i (%42.1) halen yaşamaktadır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %20.7 ve standart hatası %15.9'dur. Ortalama sağkalım süresi  $36.3 \pm 7.4$  (%95 güven aralığında 21.7-50.9) ay olarak belirlendi. Pozitif boyanan 41 vakamızın 26'sı ölmüş, 15'i (%36.6) halen yaşamaktadır. En son ölüm 41. ayda görülmüş olup, bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %31.7 ve standart hatası %8.7'dir. Ortalama sağkalım süresi  $33.3 \pm 5.2$  (%95 güven aralığında 23.0-43.5) ay olarak belirlendi.

**HIF1 $\alpha$  immünreaktivitesinin sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.389$ ;  $p \geq 0.05$ ).**

## 5. TARTIŞMA

Gastrik kanserler, dünya genelinde dördüncü sırada yer alan, heterojen karakterde malign epitelyal tümörlerdir (1). ABD’de, 2013’de tahminen 21,600 yeni vaka ve 10,990 kişinin bu hastalıktan öleceği öngörülmüştür (2). Malign gastrik kanserlerin, %95’i adenokarsinom olup, GİST, lenfoma, karsinoid gibi diğer gastrik kanserler ise daha az sıklıkta görülürler (14).

Gastrik adenokarsinomlar, dünya genelinde %7.8 oranında görülür (1). Son yıllarda azalma göstermekle birlikte vakaların ileri evre olması, cerrahi tedavi ve kemoradyoterapi seçeneklerinin sınırlı olması, metastaz ve rekürrenslerin görülmesi, agresif gidişat, kötü prognoz ve sağkalım gibi nedenlerle hala önemini ve güncelliğini korumaktadır. Tüm tedavi modalitelerine rağmen 5 yıllık survey yaklaşık %28’dir (3). Yapılan pekçok çalışma, erken tanı, tedavi, prognoz ve sağkalım açısından yeni markırlar bulmak ve yeni tedavi seçenekleri oluşturmak üzere planlanmaktadır. Tüm bu çalışmalara rağmen, gastrik kanser hala dünya genelinde kanser nedeni ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1). Etyopatogenezinde çevresel ve kişisel çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Coğrafi farklılıklar da gösteren gastrik kanser etyolojisinde, beslenme alışkanlıkları, aşırı tuz tüketimi, sigara ve özellikle HP enfeksiyonu önemli yer tutmaktadır (14).

Gastrik adenokarsinomların insidansı ve mortalitesi yaşla artış göstermektedir. Görülme sıklığı 30 yaşından sonra artar ve yedinci dekatta pik yapar (14). Genç hastalarda görülen gastrik adenokarsinomlar, daha az diferansiye, daha invaziv ve klasik olarak kötü prognozlu tümörler olup, genellikle diffüz tipdedir. İleri yaş vakalarda yapılan çalışmalarda, lenfatik invazyon ve distal yerleşim daha fazla saptanmıştır (153,154). Çalışmamıza edilen 40 adet rezeksiyon ve 20 adet biyopsi vakası değerlendirildiğinde, en genç vaka 30 yaş, en yaşlı vaka ise 85 yaşında olup, ortalama yaş rezeksiyon vakalarında 63, biyopsi vakalarında ise 62.4 idi. Vakaların büyük kısmı 60 yaş üstü olup, en çok vaka 65 yaşda izlendi. Bu bulgu literatürde bildirilen ortalama yaş ile uyumlu olarak saptandı. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde ileri yaş vakalarımızın büyük kısmında tümör distalde olup, daha invaziv ve daha fazla LVİ bulunduğunu saptadık. Bu bulgu, ileri yaş gastrik adenokarsinom vakalarının daha kötü patolojik özelliklere sahip olması ile ilişkilendirildi.

Gastrik adenokarsinomlarda, E/K oranı literatürde 2/1 olarak verilmektedir. Bazı yayınlarda bu oran değişebilmektedir (155). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak

hem rezeksiyon hem de biyopsi vakalarında 60 yaş altı grupta E/K oranı birbirine eşit idi. 60 yaş üstü grupta ise E/K oranı literatürlere benzer şekilde yaklaşık 2/1 olarak izlendi. Çalışmamızdaki 60 vaka için E/K oranı ise 1.60 idi. Daha önceki yayınlara benzer şekilde biz de proksimal yerleşimi erkek vakalarımızda daha fazla olarak izledik (156). Ancak, distaldeki tümörlerde bu oran eşit olarak izlendi.

Japonya, Şili gibi insidansı yüksek ülkelerde (%40 civarında) intestinal tip, insidansın az olduğu yerlerde ise diffüz tip yaygındır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bu oran Van ve çevresinde %40 civarında olup, büyük kısmı intestinal tip olarak saptanmıştır (5). Daha çok distal yerleşimli olan intestinal tip adenokarsinomlar, dünya genelinde azalırken, proksimal yerleşimli diffüz tipde bir artış sözkonusudur (38,41,157). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %63'ü intestinal tip, %17'si diffüz tip ve %20'si de mikst tip olarak izlendi.

İntestinal tip tümörün metaplastik epitelden geliştiği elektron mikroskopik ve İHK çalışmalarla desteklenmiştir. İyi diferansiye tümörlerde, hücrelerin çoğu kolumnardır ve musin sekrete eder. Bazen, tümör komplet metaplaziyi taklit edecek kadar iyi diferansiyedir, hatta tümör hücreleri silyalı olabilir. Çalışmamıza edilen iyi diferansiye adenokarsinomların bazılarında, glandlarda silyalı epitel varlığı dikkati çekmiştir. Laurén sınıflamasının ardından intestinal ve diffüz tip ile ilgili pekçok çalışmada 2 grup arasında prognoz değerlendirilmeye çalışılmıştır. İntestinal tip daha iyi prognozlu iken, her iki tipde serozal invazyon ve metastaz yapma eğilimindedir. Diferansiyasyonun derecesi, tümör boyutu ile ters ilişkili bulunmuştur (15). Çalışmamızda bu bilgi ile uyumlu olarak, az diferansiye vakalarımızın çoğunda daha büyük tümör izlerken, tümör boyutu ile diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ( $p=0.113$ ). İntestinal tip daha diferansiye, diffüz tip ise az diferansiye tümörler olduğu için biz de literatürle uyumlu olarak tümör tipi ile diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.010$ ). Çalışmamızdaki vakalarımız, diferansiyasyon açısından değerlendirildiğinde genel olarak az diferansiye tümörlerden oluşmakta idi.

Diffüz tip adenokarsinomlardaki nonkohesif tümör hücreleri, tüm gastrik duvar boyunca yayılarak invazyon göstermekte ve duvar kalınlığını arttırmaktadır. İntestinal tip tümörler ise, diffüzlerle kıyaslandığında daha yüzeysel yayılmakta ve invazyon derinliği değişkenlik göstermektedir. Az diferansiye tümörler, genellikle subserozal (pT3) ve serozayı aşmış (pT4) daha invaziv tümörlerdir. Yapılan 265 vakalık bir çalışmada, vakaların büyük kısmı pT3 ve pT4 karsinomlar olup, bu vakalar histolojik olarak az diferansiye veya undiferansiye malign proliferasyon grubuna edilmiştir. Aynı çalışmada, az diferansiye gastrik kanser hücrelerinin daha fazla Tip IV kollajenaz üreterek bazal membranı bozduğunu

ve kanser hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırdığını bulmuşlardır. Dolayısıyla, az diferansiye tümörler, diferansiye olanlara göre daha fazla invaziv ve daha fazla lenf nodu pozitifliği göstermektedir (158). Çalışmamızdaki vakalarımızda, iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerin çoğu mukozal ve subserozal invazyon gösterirken, az diferansiye tümörlerin ise hepsi daha invaziv karakterde idi. Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak lenf nodu pozitif vakalarımızın büyük kısmını az ve orta derecede diferansiye vakalar oluşturmakla birlikte, diferansiyasyon ile lenf nodu invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Bu durum, vakalarımızın büyük kısmının T3 olup, T4 vaka sayısı az ve T2 grubunda ise hiç vakamızın bulunmamasından kaynaklanabilir.

Gastrik adenokarsinomlar, genellikle antropilorik bölgede lokalizedirler. Genel olarak, distal yerleşim intestinal tiple, proksimal yerleşim ise diffüz tiple ilişkilendirilmiştir. Proksimal yerleşimli karsinomlar, daha agresif olmaya meyillidir. Proksimal tümörlerde çevresel faktörler, HP enfeksiyonu ve kimyasal karsinojenlerle, distallere oranla daha fazla ilişki bulunmuştur (159). Proksimal gastrik karsinomlar ve prognozları ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kardial tümörlerinin 1999-2010 arasında görülme sıklığının %7.2'den %22.5'e yükseldiğini saptanmıştır. Yine bu çalışmada, proksimal kanserlerin, distallerden 1.3 kat daha fazla ölüm nedeni olduğu bulunmuştur. Distale yerleşen diffüz karsinomlar ise, daha fazla serozal ve lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı yaptığı saptanmıştır (160). Proksimal gastrik kanser, sinsi seyrettiği için tanı gecikmekte, derin invazyon ve yüksek lenf nodu metastazı izlenmektedir (69). Bir çalışmada, gastrektomi yapılan kardial yerleşimli 233 vakada, pozitif lenf nodu ve serozal invazyonu daha çok ileri evre tümörlerde bulunmuştur (161). Çalışmamızda proksimal yerleşimli vakalarımızın büyük kısmında serozal invazyon izlenirken, 2 vakanın serozayı aştığı tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasa da, proksimal yerleşimli vakalarımızın çoğunda lenf nodu metastazı izlendi ( $p=0.911$ ). Rezeksiyon ve biyopsi vakalarımızda benzer oranlarda %65-70 distal yerleşim, %30-35 oranında proksimal yerleşim izlendi. Literatürle uyumlu olarak vakalarımızda, distal yerleşimli tümörlerde serozal invazyon (%66.7), LVI (%73) ve metastatik lenf nodu (%73.1) proksimallerden daha fazla idi.

Tümör boyutu, pek çok solid organ tümöründe prognoz için iyi bilinen bir belirleyicidir. Örneğin, memede tümör boyutu önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu büyük hastalarda, daha fazla relaps, metastaz riski ve daha fazla pozitif lenf nodu izlenir. Gastrik kanserde, tümör boyutunun prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, bağımsız bir faktör olduğunu ortaya koyarken, sağkalım üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (162). Bu çalışmalardan birinde, küçük tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu,

ancak daha fazla derin invazyon gösterdikleri saptanmıştır (85). Başka bir çalışmada ise, 5 cm ve üzeri (ort. 6.2 cm) tümörlerin büyük kısmı ileri yaş vakalarda saptanmıştır (163). Wang ve arkadaşları, distal yerleşimli 430 vakalık çalışmalarında, tümör boyutu ile histolojik tip, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, TNM stage, metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (164). Bir başka çalışmada, serozal invazyonun 7 cm üzerindeki vakalarda daha küçük olan vakalardan 3 kat ve diferansiye tümörlere göre undiferansiye olanlarda 1.2 kat daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir (165). Çalışmamızda en küçük 1 cm, en büyük 16 cm tümör boyutu izlenmiş olup, ortalama tümör boyutu 6 cm idi. Vakalarımızın büyük kısmı 5 cm üstü olarak izlendi. Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda, tümör tipi ile tümör boyutu ( $p=0.050$ ) ve lokalizasyonu ( $p=0.044$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Diffüz tip vakaların hepsi ve mikst tip (%75) vakaların çoğunluğu 5 cm üstü olup, 5 cm altı olanlar daha çok distalde ve intestinal (%48) ve mikst (%25) tip tümörler idi. Literatürle uyumlu olarak, ileri yaş vakalarımızda tümör boyutunu daha büyük olarak bulduk.

Tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı, hem Japon Gastrik Karsinom Sınıflaması (JCGC) ve hem de AJCC TNM sınıflamasına göre en önemli prognostik faktörlerdir (166,167). Gastrik adenokarsinom vakalarının büyük kısmı tanı anında ileri evre invaziv tümörlerdir. Bunun sebebi, semptomların (proksimal yerleşimli tümörler daha sinsi iken, distal tümörler daha erken dönemde semptom verirler) geç dönemde ortaya çıkması olarak söylenebilir (160). Bizim vakalarımızda pT1, pT3 ve pT4 gruplarının hepsinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, distal yerleşim daha fazla olarak saptandı. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Ancak, son çalışmalarda gelişen tanı yöntemlerine bağlı olarak vakaların artık daha erken evrede (1-2) yakalandığı da vurgulanmaktadır (160).

Erken gastrik karsinom (pT1), büyük kısmı küçük 2-5 cm boyutunda ve sıklıkla küçük kurvatur çevresinde angularisde lokalizedir (14). Tedavi edilmeyen vakalarda, aylar-yıllar içinde progresyonla %50 tubuler tip, %50 papiller tip (Laurén sınıflamasına göre intestinal tip) tümör gelişir (14,15). İnvaziv tümörlerde ise, prognoz daha kötü olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla, muskularis propria invazyonu (pT2), tümörün subserozaya (pT3) invazyonundan daha iyi prognozludur. Lenfatikler midede, muskuler tabaka içinde dağıldığı için tümör invazyon derinliği arttıkça, lenf nodu tutulumu artmaktadır. Bir çalışmada, muskularis propria invazyonu olan vakalarda %47 oranında lenf nodu invazyonu saptanırken, subseroza invazyonu olanlarda %64 oranında lenf nodu invazyonu izlenmiştir (168). İnvaziv tümörler daha ileri evre tümörlerdir. Çalışmamızdaki pT1 olan vakalarımız

evre 1 ve 2 olarak izlenirken, pT3 olan vakalarımız evre 2 ve 3 idi. İstatistiksel olarak invazyon derinliği ile evre arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.000$ ). Çalışmamızdaki erken gastrik karsinom (pT1) vakamızın hepsi intestinal tip olup, %60 kadarı 5 cm üstü ve distal yerleşimli olarak izlendi. Bu bulgular literatürle uyumlu olmasına rağmen tümör tipi ile invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık. Literatüre benzer şekilde pT1 vakalarımızın %60'ında lenf nodunu negatif olarak saptadık. Çalışmamızda, pT3 ve pT4 olan vakalarımızın büyük kısmında lenf nodu invazyonu saptadık. En fazla lenf nodu metastazı pT3 grubunda olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.217$ ). Serozal invazyon izlenen vakalarımızda, LVİ'ü da daha fazla olarak saptadık. Bu bulgu, gastrik adenokarsinomların, genellikle tanı anında ileri evre tümörler olması ile ilişkilendirildi.

Evre, diğer bölge tümörlerinde olduğu gibi gastrik adenokarsinomlarda da en önemli prognostik parametredir. Evrelemenin doğru yapılması, invazyon derinliği ve metastaz olasılığını öngörmeye en önemli kriterdir. Gastrik karsinomlu hastaların evrelemesi 2009 TNM sistemi değerlendirilerek yapılmaktadır. Bu evrelemede, özellikle serozaya uzanım ve lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerdir (14). Tanı anında hastaların çoğunda ilerlemiş kanser ve beraberinde lenf nodu metastazları mevcuttur. Bu durumda sadece palyatif cerrahi uygulanabilmektedir. İleri evre vakalarda, kötü prognozla ilişkili derin invazyon, daha fazla pozitif lenf nodu ve artmış PNI ve LVİ bulunur (169,170). Dolayısıyla TNM sistemi ile patolojik evrelemenin doğru yapılması hastanın uygun tedavi almasını ve metastaz ile rekürrens değerlendirmesinin yapılabilmesine olanak sağlar. Klinik evrelemenin ötesinde patolojik evreleme ancak operasyon sonrasında rezeksiyon materyali ile yapılabilir. Benzer şekilde biz de çalışmamızda evre ile pozitif lenf nodu sayısı ( $p=0.002$ ) ve LVİ ( $p=0.008$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Vakalarımızda PNI, özellikle evre 2 ve evre 3 olanlarda saptanırken, p değeri 0.054 olup, vaka sayımızın azlığı nedeniyle anlamlı bulunmamış olabilir. Evre arttıkça diferansiyasyon azalmaktadır. Çalışmamızda evre 1 grubunda daha iyi diferansiye tümörler bulunurken, evre 2 ve daha ileri evrelerde orta ve az diferansiye tümörler daha fazla idi.

Lenf nodu metastazı, gastrik kanserde en önemli prognostik faktördür (171). En son yayınlanan tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflamasına göre, en az 15 lenf nodu bulunarak incelenmelidir (65). ABD'de araştırmacılar, ileri evre gastrik kanserlerin %65 oranında olduğunu ve bunların da %85'inde tanı anında lenf nodu metastazı bulunduğunu belirtmektedirler (172). Bazı çalışmalarda, gastrik mukozada sınırlı vakalarda %3-5, submukozada olan vakalarda %11-25, pT2 tümörlerde %50 ve pT3 olanlarda da %83

oranında lenf nodu metastazı bulunmuştur (173). Lenf nodu ile ilişkili olan faktörler, yaş, cinsiyet, tümörün klinik evresi, tümör invazyon derinliği (pT), tümör boyutu ve tipidir. LVİ ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki, yapılan 146 vakalık bir çalışmada %100 olarak bulunmuştur (156). Lenf nodu metastazı bulunan vakalara PNI'ninde eşlik ettiği gösterilmiştir (170). Bizim vakalarımızda da, pT1 olanlarda %40, pT3'de %76.7 ve pT4'de ise %80 oranında lenf nodu metastazı izlendi. Lenf nodu metastazı izlenen vakalarımızın büyük kısmı evre 3 idi. Çalışmamızda, lenf nodu pozitifliği ile evre (p=0.002) ve yaş (p=0.040) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. 60 yaş üstü vakalarımızda, lenf nodu sayısını 60 yaş altı olanlara göre daha fazla olarak saptadık. Diseke edilen lenf nodu sayısı ile yaş (p=0.044) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması, yaşlı hastalarda, ileri evre tümörlerin ve invaziv lenf nodunun daha fazla görülmesi ile açıklanabilir. İstatistiksel olarak bir ilişki bulunmama ile birlikte literatürle uyumlu olarak lenf nodu invazyonu 5 cm'den büyük tümörlerde (%62.1) daha fazla idi. Ayrıca, önceki yayınlara benzer şekilde lenf nodu metastazı bulunan vakalarımızın %65.5'inde PNI'de bulduk.

LVİ, pek çok tümörde olduğu gibi gastrik kanserde de kötü gidişatı gösterir. İleri evre farklı tümörlerde, tümör çevresindeki lenfatik ve/veya vasküler tümör invazyonu tümör hücrelerinin yayılımı ve metastazında kritik basamaktır (174). LVİ prevalansı, yayınlarda %7.2 ile %86 arasında değişmektedir. Gastrik karsinomlarda LVİ'nun prognostik önemi araştırılmış, ancak bir konsensus oluşturulamamıştır (175). LVİ, sağkalımdan bağımsız ve ileri tümör evresi ile ilişkili prognostik olarak ümit vadeden bir faktördür (176). Araştırmacılar, risk sıralamasına mutlaka edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (69). Lenfatik endotele spesifik immünohistokimyasal markırların bulunmasıyla (Prox-1, podoplanin, özellikle D2-40 gibi) bu konu daha ilgi çekici hale gelmiştir. LVİ varlığı, gastrik kanserde lenf nodu metastazında en güçlü risk faktörüdür. Tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lokalizasyon ve metastaz gibi parametrelerle LVİ arasında istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (177). Bizim çalışmamızda da, LVİ vakaların %77.5'inde izlenmiş olup, bu vakaların büyük kısmı daha invaziv (pT3-T4) tümörler idi. İstatistiksel olarak LVİ ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmaması, çalışma grubumuzdaki vaka sayısının azlığından kaynaklanabilir. Çalışmaya dahil edilen 40 vakamızdan sadece 1 vakamızda LVİ varken beraberinde lenf nodu metastazı izlenmedi. Çalışmamızda LVİ ile lenf nodu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk (p=0.000).

Gastrik adenokarsinomlarda, PNI tümör invazyon derinliği arttıkça daha fazla izlenmekte olup, metastatik yayılım olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, mutlaka



raporlanmalıdır. PNI varlığında, kanser hücrelerinin daha fazla invaziv kapasiteye sahip olduğu giderek artan kanıtlarla ortaya konmaktadır. Baş-boyun, prostat, pankreatik ve kolorektal kanserlerde prognostik önemi fark edilmiştir. Gastrik kanserde ise, PNI kanser progresyonunda rol aldığı çalışmalarla desteklenmektedir (178,179). PNI'nin, H&E preparatlarından saptanması, özellikle diffüz tip karsinomda bazen zor olabilir. Sınırlı hücreleri ile agresif tümör hücreleri karışabilir (180). Bu nedenle tek (S100) veya çift (S100-AE1/AE3) immünohistokimyasal çalışma uygulanabilir. Bu şekilde PNI oldukça yüksek oranlarda belirlenebilir. Bir çalışmada, PNI pozitifliği %75.6 oranında olup ileri evre karsinomlarda daha fazla saptanmış, PNI ile tümör boyutu, diferansiyasyon, Laurén sınıflaması, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, evre ve rekürrens arasında ilişki bulunmuştur. Ancak, cinsiyet, yaş ve tümör lokalizasyonu ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır (170). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak PNI oranı %62.5 olup, vakaların neredeyse tamamı (%88) serozal invazyon göstermekte iken, pT1 vakalarımızda PNI izlenmemiştir. Yayınlarla benzer şekilde, rezeksiyon yapılan vakalarımızda tümör invazyon derinliği ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.003$ ).

Yapılan bir çalışmada, venöz invazyon ve lenf nodu metastazının karaciğer metastazı için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ve metastazektomi yapılan hastaların bundan fayda gördüğü izlenmiştir (181,182). Çalışmamızda rezeksiyon yapılan 2 adet karaciğer metastazlı gastrektomi vakasında, LVI ve pozitif lenf nodu tespit edildi. Bu bulgu literatürle uyumlu olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmaya edilen 60 vakamızın 3'ünde karaciğer, 1'inde özefagus, 1'inde kolon, 1'inde kolon mezosu ve 1'inde de peritoneal metastaz bulunmakta idi. Karaciğer metastazı olan 3 vakanın 2'si intestinal tip iken 1'i diffüz tip ve hepsi distal yerleşimli olarak saptandı. Kolon metastazı olan vaka proksimal yerleşimli intestinal tip adenokarsinom vakası iken, kolon mezosunda metastaz izlenen vaka distalde lokalize diffüz tip idi. Özefagus metastazı, mikst tip proksimal yerleşimli vakada, peritoneal metastaz ise distalde lokalize diffüz tip tümör vakasında görüldü. Dolayısıyla, distal yerleşimli tümörlerin daha fazla metastaz yaptığı izlenmiş, ancak metastaz ile lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Gastrik adenokarsinomun tedavisinde, asıl seçenek cerrahidir. Japonlar, erken gastrik karsinomlarda endoskopik mukozal rezeksiyonu kullanmaktadır (183). Çalışmamızda, 22 vakaya total, 18'ine subtotal rezeksiyon uygulanmıştır. Diseke edilen lenf nodu sayısı total gastrektomilerde daha fazla bulunurken, literatürle uyumlu olan bu bulgu, istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.005$ ). Subtotal rezeksiyon daha çok distal tümörler olup, istatistiksel

olarak anlamlı bulundu ( $p=0.029$ ). Diffüz ve mikst tip ( $p=0.044$ ), az diferansiye ( $p=0.024$  ve invaziv tümörlere ( $p=0.022$ ) genellikle total gastrektomi uygulanmış olup, istatistiksel olarak korelasyon izlendi.

Müsinler, epitelyal yüzeyleri koruyan ve kayganlığı sağlayan proteinlerdir. Yapı ve fonksiyon olarak müsinler, sekrete tip (MUC2, 5AC, 5B, 6, 7, 8, 9 ve 19) ve membran ilişkili (MUC1, 3A, 3B, 4, 12, 13, 15, 16, 17 ve 20) olarak 2 gruba ayrılır. Karsinom gelişiminde, sentez ve glikolizasyon gibi basamaklarda müsin profilinde değişiklikler oluşmaktadır. Dolayısıyla, aberan müsin ekspresyonu, kanserle ilişkili olup, hücre büyümesi, diferansiyasyonu, transformasyonu, adezyonu, invazyon ve immun yanıtta rol oynadığı belirlenmiştir (118,119).

Daha önceki yayınlarda, gastrik adenokarsinomlarda MUC1 pozitifliği %30-60 iken, Hwang ve arkadaşları, 315 vakalık serilerinde bu oranı %92.7 olarak bulmuştur (184,188-190). Hwang serilerindeki bu yüksek oranın, kullanılan antikor ve immünohistokimyasal yöntem nedeniyle olabileceğini belirtmektedir (190). Bizde çalışmamızda bu oranı literatürle uyumlu olarak %42.5 oranında saptadık.

MUC1'in tümörde, tümöre komşu non-kanseröz alanlardan daha fazla eksprese edildiği (184,185) veya tümöre komşu normal alanlarda hiç eksprese edilmediği bildirilmektedir (186). Çalışmamızda, MUC1 ekspresyonu tümöre komşu normal alanlarda ve tümörde aynı oranda (%42.5) izlenmiş olup, mikst tip, iyi diferansiye, proksimal yerleşimli, metastaz bulunan, lenf nodu metastazı ve LVİ izlenmeyen vakaların tümöre komşu normal alanlarında daha fazla eksprese olduğu saptandı. Ancak, normal alandaki MUC1 ekspresyonu ile patolojik parametrelerimiz arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlemedik.

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, bizde çalışmamızda, İM alanlarında MUC1 ekspresyonunu oldukça az (%7.5) olarak saptadık (121,187). Çalışmamızdaki vakalarımızda, İM alanlarında, rezeksiyonlarda 3 adet pozitif boyanan vakanın hepsinin kadın, biyopsilerde ise 4 adet pozitif vakanın hepsinin erkek olduğu izlendi. İstatistiksel olarak rezeksiyon vakalarında İM alanlarında MUC1 ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.036$ ). Biyopsi vakalarımızda MUC1 ekspresyonu izlenen 4 vakanın 3'ü (%75) 60 yaş altı vakalar olup, MUC1 ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.028$ ). Tümör boyutu arttıkça, İM alanlarında MUC1 ekspresyonu azalmakta hatta kaybolmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk ( $p=0.014$ ). Bu durum, tümör boyutunun kötü patolojik parametrelerden biri olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Bazı yayınlarda, gastrik kanserde MUC1'in E-kaderinin azalması (122,123) veya E-kaderin anormalliğine öncülük ederek (124) gastrik kanserin invazyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla, MUC1 ekspresyonu olan tümörlerin daha invaziv karakterde olduğu saptanmıştır. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, MUC1'i tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile korele bulurken, bir başka çalışmada, lenfvasküler invazyon, yaş ve MUC5AC ekspresyonu ile de korele olarak bulunmuştur (129,184). Gastrik adenokarsinomlarla yapılan bir çalışmada ise, gastrik duvarda derin invazyon gösteren ve venöz invazyon saptanan vakalarda MUC1 immünreaktivitesini tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, gastrik karsinomlarda MUC1 ve MUC5AC arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (185). Biz de çalışmamızda, tümör invazyonu açısından MUC1 ekspresyonunu pT1, pT3 ve pT4 gruplarının hepsinde yaklaşık aynı (%40) oranda eksprese olduğunu bulduk. LVİ pozitif ve negatif vakalar arasında MUC1 ekspresyonu açısından farklılık saptamadık. Lenf nodu metastazı bulunmayan vakalarda ise MUC1 ekspresyonunu azalmış olarak bulduk. Ancak, bu parametrelerle istatistiksel olarak anlamlılık izlemedik. Li ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde, biyopsi vakalarımızdaki pozitif vakaların hemen hepsi erkek olup, istatistiksel olarak cinsiyetle MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulduk ( $p=0.024$ ). Önceki çalışmalara benzer şekilde, İM alanlarındaki MUC5AC ve MUC1 ekspresyonları azalmakta olup, boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.020$ ). Literatürle uyumlu olarak, 60 yaş altı vakalarımızda MUC1 ekspresyonunu daha az (%35.7) olarak izledik ( $p=0.524$ ).

Yapılan bir çalışmada, MUC1 ekspresyonu evre ile korele bulunurken, başka bir çalışmada ise karaciğer metastazlı ileri evre tümörlerde MUC1 ekspresyonunda belirgin artış izlenmiştir (129,185). Akyürek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, erken evre (evre 1A) tümörlerde MUC1 immünreaktivitesinin azaldığını izlerken, bir başka çalışmada ileri evre metastaz bulunan vakalarda MUC1 ekspresyonunda kayıp bulunmuştur (191,192). Bizde çalışmamızda literatüre benzer şekilde evre 1 olan vakalarımızda MUC1 ekspresyonunu azalmış olarak saptadık. Ancak, evre ve MUC1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık ( $p=0.838$ ). Çalışmamızda, metastaz açısından vakalarımızda bir fark bulunmamış, istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0.646$ ).

MUC1 ekspresyonu azalması, bir çalışmada 5 cm üstü tümörlerde saptanırken, Li ve arkadaşları, 4 cm altı olan tümörlerde bulmuşlardır (129,184). Çalışmamızda, tümör boyutu 5 cm üstünde olan vakalarda MUC1 ekspresyonunda önemli derecede azalma (%34.6) saptamakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlemedik ( $p=0.169$ ). Tümör boyutu arttıkça, MUC1 ekspresyonundaki azalma literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Pekçok yayında, gastrik karsinomların diferansiyasyonlarıyla müsin sekresyonu arasında sıkı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (194). Yapılan çalışmalarda, MUC1 ekspresyonunu, iyi diferansiye olanlarda az diferansiye olanlardan ve intestinal tipde diffüz tipden daha fazla MUC1 ekspresyonu olduğu bulunmuştur (191,195). Dolayısıyla, tümör diferansiyasyonu azaldıkça MUC1 ekspresyonunun da azaldığı bir başka çalışmada da konfirme edilmiş, ancak MUC1 ile yaş, tümör lokalizasyonu, Laurén sınıflaması, invazyon derinliği (pT), perinodal, anjiovaskuler, PNI ile nontümöral epiteldeki İM arasında anlamlı bir istatistiksel korelasyon bulunmamıştır (192). Bu çalışmaların aksine, Wang ve arkadaşları, diffüz tipde (%64.7) MUC1 ekspresyonunu daha fazla bulurken, bir başkasında Laurén sınıflaması ile korelasyon saptanmamıştır (129,196). Çalışmamızda bizde, literatüre benzer şekilde iyi diferansiye (%66.7) olanlarda, orta (%31.6) ve az (%40) diferansiye olanlara göre daha fazla MUC1 ekspresyonu saptadık. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlemedik ( $p=0.383$ ). MUC1 ekspresyonu intestinal ve mikst tipde daha fazla iken, diffüz tipde önemli derecede azalmış olarak bulduk. İstatistiksel olarak tümör tipi ile MUC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık. Literatürle uyumlu olarak MUC1 ekspresyonu Tümör lokalizasyonla korele olmayıp, proksimal yerleşimli vakalarda MUC1 ekspresyonunun daha fazla azaldığını gördük. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde PNI izlenen vakalarla MUC1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0.804$ ).

MUC5AC, sekrete tip gastrik müsin olup, kardial ve korpusdaki normal gastrik mukozadan, esas olarak da foveolar epitelden kuvvetli eksprese edilir. Bu nedenle gastrik müsin olarak da bilinir. Normal yüzey epitelinde MUC5AC'nin kuvvetli ekspresyonu izlenirken, İM ve tümör alanlarında ekspresyonu azalmaktadır. Çalışmamızda rezeksiyon vakalarında tümöre komşu normal alanlarda 1 erkek vaka hariç hepsinde (%97.5) MUC5AC ile kuvvetli boyanma izledik. İstatistiksel olarak rezeksiyon vakalarında normal alandaki MUC5AC ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.027$ ). Biyopsi vakalarında cinsiyet ile istatistiksel olarak korelasyon saptanmamış, ancak tüm vakalarda tümöre komşu normal alanlarda orta-kuvvetli MUC5AC ekspresyonu izlenmiştir ( $p=0.521$ ). Cinsiyet dışındaki patolojik parametrelerimizin hiçbiri ile normal alandaki MUC5AC ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızdaki vakalarımızın, İM ve tümör alanlarındaki MUC5AC ekspresyonlarını literatürle uyumlu olarak biz de azalmış olarak saptadık (197). İM alanlarında mikst tipde (%100) hiç ekspresyon saptanmazken, diffüz tipde (%28.6) ve intestinal tipde (%52) azalmış MUC5AC ekspresyonu bulunmakta idi. İstatistiksel olarak rezeksiyon vakalarının İM

alanlarında MUC5AC boyanmasıyla tümör tipi arasında anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.026$ ). Biyopsilerde ise bu ilişkiyi izlemedik ( $p=0.917$ ). Rezeksiyon vakalarının tümör boyutu incelendiğinde, büyük tümörlerin İM alanlarında MUC1 ekspresyonunun önemli oranda (%71.4) arttığı izlendi. Bu bulgu istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p=0.001$ ). Diğer parametrelerle İM alanlarında MUC5AC ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak, az diferansiye tümörlerde, lenf nodu invazyonu olanlarda, LVİ ve PNİ saptananlarda ve tüm evrelerdeki vakalarda MUC5AC ekspresyonunu azalmış olarak izledik. Distal yerleşimli vakalarımızda ise, ekspresyonunun arttığı dikkati çekmiştir. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Gastrik adenokarsinomlarda, müsin profili nadir olarak tanımlanmıştır. Yapılan 30 vakalık bir çalışmada, tümöre komşu normal alanlarda yüksek oranda MUC5AC ekspresyonu izlenirken, diffüz tip (taşlı yüzük hücreli) tümörde %67 oranında görülmüştür. Tümörde MUC5AC ekspresyonundaki bu azalmanın, diffüz tipin karsinogenezi, malign potansiyeli ve biyolojik davranışı ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (186). Yapılan başka bir çalışmada, önceki çalışmalarda olduğu gibi, gastrik karsinomlarda MUC5AC'nin ekspresyonunda azalma saptanmıştır. İleri evre tümör, senkranöz karaciğer metastazı ve orta-az diferansiye tümörler ile MUC5AC ekspresyonu korele bulunmuştur. Aynı çalışmada, MUC5AC immunreaktivitesi diffüz tipde intestinal ve mikst tipe oranla daha fazla tesbit edilmiştir (185). İlhan ve arkadaşları ise, tümörde MUC5AC ekspresyonunu çok düşük oranlarda (%10) saptamış ve gastrik adenokarsinomlarda, MUC1'de olduğu gibi diferansiyasyon azaldıkça, metastatik lenf nodu arttıkça MUC5AC ekspresyonunda azalma izlemişlerdir. Laurén sınıflamasına göre ise, MUC5AC'nin intestinal tipde diffüz tipe oranla daha fazla eksprese olduğunu saptarken, diğer çalışmaların aksine müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörlerin çoğunda negatif olarak bulmuşlardır (186,192). Bir başka çalışmada, MUC5AC ekspresyonu mikst tip tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, diferansiyasyon ile korelasyon saptanmamıştır (129). Kim ve arkadaşları da, İlhan ve arkadaşları gibi lenf nodu invazyonu arttıkça MUC5AC ekspresyonunun azaldığını saptamışlardır (128). Bizde çalışmamızda, MUC5AC'nin tümör alanlarında, önceki literatüre benzer şekilde diffüz tipde (%71.4) ve mikst tipde (%62.5) yüksek oranda eksprese olduğunu gördük. İntestinal tipde ise (%48) daha az MUC5AC eksprese olduğunu saptadık. Ancak, istatistiksel olarak tümör tipi ile MUC5AC aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Az diferansiye tümörlerde, daha diferansiye olanlara göre MUC5AC ekspresyonunun daha çok azaldığını izledik, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lenf nodu invazyonu izlenen vakalarımızda MUC5AC

ekspresyonu, izlenmeyenlere göre daha fazla idi. Vakalarımızda tespit edilen invaziv lenf nodu sayısı arttıkça, literatürün aksine MUC5AC ekspresyonunda da artış olması dikkati çekmiştir. Lenf nodu invazyonu ile MUC5AC ekspresyonu arasında rezeksiyon vakalarımızda istatistiksel olarak da anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.041$ ).

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, MUC5AC ekspresyonunu invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı ve ileri tümör evresi ile ters ilişkili bulmuştur. Viskositesi fazla sekretuar bir müsin olan MUC5AC'nin, tümör hücrelerinin salıverilmesini engelleyerek invazyon ve metastazı azaltabileceği düşünülmektedir (129). Yapılan bir çalışmada, MUC5AC kaybı agresif tümör özellikleri; artmış pT, LVI, PNI ve artmış tümör boyutu ile ilişkili bulunmuştur (128). İlhan ve arkadaşları da metastaz izlenen vakalarda MUC5AC ekspresyonunda kayıp saptamışlardır (192). Bizde çalışmamızda literatüre benzer şekilde invazyon derinliği, evre, metastaz ve LVI arttıkça, MUC5AC ekspresyonunu azalmış olarak izledik. İstatistiksel olarak MUC5AC ekspresyonu ile LVI arasında rezeksiyon vakalarımızda anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.021$ ). Önceki çalışmalarda MUC5AC'nin erken gastrik kanserle ilişkili olabileceği gösterilmiş olup, benzer şekilde biz de MUC5AC ekspresyonunu pT1 vakalarımızın %60'ında saptadık. Erken gastrik kanserlerde MUC5AC ile olan bu ilişki, neoplastik gelişimin ilk basamağında tüm gastrik karsinomların gastrik fenotipi korumasıyla açıklanmaktadır (118). Vakalarımızda, invazyon derinliği arttıkça ve evre ilerledikçe MUC5AC ekspresyonunu azalmış olarak izledik. Literatürle uyumlu olan bu bulguyu, istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Çalışmamızda, literatürün aksine, tümör boyutu arttıkça MUC5AC ekspresyonu da artmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürle uyumlu olarak PNI bulunmayan vakalarımızda MUC5AC ekspresyonunu artmış olarak izledik, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gastrik karsinom lokalizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada, MUC5AC ekspresyonu lenf nodu metastazlı kardiak tümörlerde, lenf nodu metastazı olmayanlara oranla daha az olarak saptanmıştır (193). Yapılan 44 vakalık bir çalışmada, MUC5AC ekspresyonu genel olarak tümör lokalizasyonlarıyla korele bulunmamış, ancak distal yerleşimli tümörlerde (%65) anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.04$ ). Bu durumu, distal yerleşimli tümörlerin proksimallerden daha erken evre olmaları veya distalde daha fazla diffüz tip adenokarsinom görülmesiyle açıklamış, dolayısıyla, MUC5AC'nin distalde lokalize tümörlerde diferansiyasyon markırı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (196). Bizim çalışmamıza edilen toplam 60 vakada, distal yerleşim yaklaşık %65 civarında olup, distal yerleşimli

vakalarımızda MUC5AC ekspresyonunu artmış olarak saptadık. Literatürle uyumlu olan bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Özellikle tirozin kinaz aktivitesi gösteren büyüme faktörleri ve reseptörleri, sinyal akışını arttırarak, büyüme ve proliferasyonla ilişkili pekçok genin regulasyonu ve büyümenin kontrolünde kritik rol oynar. ErbB gen ailesi; ErbB-1 (EGFR, HER1), ErbB-2 (HER2/Neu, c-erbB-2), ErbB-3 (HER3) ve ErbB4 (HER4)'ü içeren 4 homolog genden oluşur. ErbB reseptörünün overekspresyonunun, hem prognostik hem de terapötik önemi bulunmaktadır. Memede, ErbB2'ye karşı kullanılan antikor olan trastuzumab ile iyi klinik gidişat tespit edildiği için diğer bölge solid tümörleri için de HER2 ekspresyonu araştırılmaktadır (198).

Gastrik kanserde, HER2 ilk immünohistokimyasal olarak 1986'da Sakai ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (199). Daha sonra, HER2 amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve yaklaşık %7-34 oranında eksprese edildiği gösterilmiştir (98,135). Farklı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunması, seçilen materyallerin her çalışmada farklı histolojik tip, lokalizasyon gibi faktörler ve HER2 boyanmasının skorlanmasıdaki değişkenlik nedeniyle olabileceği vurgulanmaktadır. Gastrik kanserdeki HER2 skorlamasındaki sıkıntılardan dolayı, 2008'de Hofmann ve arkadaşları tarafından memedeki HER2 skorlaması modifiye edilerek gastrik adenokarsinomlara uygulanmıştır (98). Yapılan çalışmalarda, HER2 ekspresyonu, intestinal tip adenokarsinom ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (135,200). Vergara ve arkadaşları, bu oranı intestinal tipde %30, diffüz tipde ise %6 olarak bulmuşlardır (201). Başka çalışmalarda ise, HER2 ekspresyonu intestinal tip gastrik karsinomlarda %16-34, diffüz tipde %2-7 oranında izlenmiştir. Sıklıkla proksimal yerleşimli olan intestinal tiple olan bu ilişki, muhtemelen HER2'nin gastroözefagial bileşke karsinomlarında (%24-32), klasik korpus ve antrum kanserlerine (%10-18) göre daha fazla eksprese edilmesiyle açıklanabilir (97,132). Kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) ile HER2 amplifikasyonunun incelendiği 131 vakalık bir çalışmada, bu oran %12 olarak saptanmış ve Laurén sınıflamasına göre intestinal (%21.5) tiple kuvvetli ilişki gösterdiğini belirtilmiştir. Ancak, cinsiyet, yaş ve klinik evre ile bir ilişki bulunmamıştır (135). Bizim çalışmamızda da, 60 vakamızda HER2 ile 11 (%18.3) vakada pozitif boyanma saptanırken, bu vakaların 9'u (%23.7) intestinal tip, 2'si (%18.2) ise mikst tip olarak izlendi. Diffüz tip vakalarımızın hiçbirinde HER2 ekspresyonu izlenmedi. İntestinal tip tümör vakalarımızda ve mikst tip adenokarsinomların daha diferansiye alanlarında HER2 ile pozitif boyanmanın bulunması literatürle uyumlu olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HER2 pozitif vakalarımızın büyük kısmının 60 yaş

üstü erkekler olduğu dikkati çekmiştir. Ancak, literatürle uyumlu olarak HER2 ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Sripatum ve arkadaşları, 68 vakalık çalışmada HER2 ekspresyonunu histopatolojik özelliklerle ilişkili bulmuşlardır. Tümöral diferansiyasyonla HER2 immunreaktivitesi arasında önemli derecede ilişki saptarken, histolojik subtiplerle herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada, intestinal tipde diğerlerinden daha fazla HER2 pozitifliği bulunmakla birlikte, tümör tipi ile HER2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diferansiyasyon açısından yapılan değerlendirmede iyi diferansiye tümörlerde önemli derecede HER2 pozitifliği saptanırken, az diferansiye tümörler çoğunlukla HER2 negatif grupta izlenmiştir (202). Yapılan pekçok çalışmada, iyi diferansiye gastrik adenokarsinomlarda daha fazla HER2 ekspresyonu saptanmış, ancak diferansiyasyonla HER2 ekspresyonu arasındaki ilişki gösterilememiştir (96,200). Bir başka çalışmada ise, diferansiyasyonla HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (203). Literatürün aksine, 32 vakalık bir çalışmada ise, az diferansiye tümörlerde HER2 boyanması daha fazla olarak bulunmuş, ancak bir korelasyon saptanmamıştır (204). Bizim çalışmamızda, HER2 ile pozitif boyanan 11 vakanın 5'i (%55.5) iyi diferansiye, 5'i(%55.5) orta derecede diferansiye ve 1'i (%3.1) az diferansiye olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, HER2 ekspresyonunu iyi diferansiye tümörlerde daha fazla izledik. Diferansiyasyonla HER2 immunreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.002$ ).

Yapılan pekçok çalışmada, gastrik kanserde HER2 ile ileri evre, papiller tip (WHO, Laurén'e göre intestinal tip), karaciğer metastazı, serozal invazyon ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (203,205,206). Ancak bazı yayınlarda, HER2 ile tümör invazyon derinliği ve lenf nodu pozitifliği arasında bir ilişki gösterilememiş ve HER2'nin iyi bir prognostik faktör olmadığı kabul edilmiştir (200,207). Çalışmamızda, HER2 pozitif vakaların 4'ü (%80) serozal invazyon (pT3), 1'i (%20) submukozal invazyon (pT1) göstermekte idi. Çalışmamızda, daha invaziv tümörlerde HER2 pozitifliği bulunması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Gastrektomi uygulanan 1 vaka evre 1 (%20), 1 vaka evre 2 (%20) ve 3 vaka evre 3 (%60) olarak belirlendi. Literatürle uyumlu olarak HER2 pozitifliği ileri evre vakalarda daha fazla saptanmış, ancak evre ile HER2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sousa ve arkadaşları, 157 vakalık çalışmada, Kimura ve arkadaşlarının aksine, tümör lokalizasyonu ve venöz invazyonla HER2 ekspresyonu arasında ilişki saptamıştır.



HER2 overekspresyonunu kardiyak (%23.8) ve korpus (%25) yerleşimli tümörlerde, distalden (%7.2) daha fazla izlenmişlerdir (196,200). Bir başka çalışmada ise, lenfatik invazyonla HER2 ekspresyonu arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (203). Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte, HER2 pozitif vakalarımızın büyük kısmı distal yerleşimli idi. Literatürden farklı olarak distal tümörlerde daha fazla oranda HER2 ekspresyonu görülmesi, vakalarımızın daha çok distal yerleşimli olması ile ilişkili olabilir. LVİ, HER2 pozitif 4 (%80) vakada izlenirken, sadece 1 (%20) vakada izlenmedi. Bu bulgu istatistiksel olarak da anlamlı değildi.

Bazı yayınlarda, HER2 amplifikasyonu ve boyanma yoğunluğu, artmış tümör boyutu gibi kötü patolojik özelliklerle ilişkili bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda, HER2 pozitif gastrektomi vakalarının 3'ü (%60) 5 cm'nin altında, 2'si (%40) ise 5 cm üstü olarak izlendi. Bu bulgu literatürle uyumlu olmayıp, istatistiksel olarak da anlamlı değildi.

Yapılan bir çalışmada, HER2 overekspresyonu olan vakalarda, lenf nodu metastazı oranı yüksek olarak bulunmuş ve HER2 overekspresyonunun, bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (205). HER2 pozitif rezeksiyon vakalarımızda %80 oranında lenf nodu metastazı izledik. Literatürle uyumlu olan bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan bir çalışmada, uzak organ metastazı ile HER2 pozitifliği ( $p=0.04$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (204). HER2 ile yapılan bir çalışmada, hepatik ve peritoneal metastazla korelasyon bulunmazken (203), gastrik kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada, HER2 pozitifliğinin karaciğer metastazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (206). Çalışmamızdaki 60 vakanın 7'sinde metastaz izlenmiş olup, bu vakaların hepsinde HER2 negatif boyanma görülmüştür. Literatürle uyumlu olan bu bulgu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HER2 amplifikasyon/overekspresyonunun değerlendirildiği 111 vakalık çalışmada, PNI ve diğer prognostik faktörlerle ilişkili bulunmamıştır (208). HER2 pozitif vakalarımızın %60'ında PNI izlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Neovaskularizasyon ve artmış glikoliz, solid tümörlerin en önemli iki özelliğidir ve hipoksik koşullara adaptasyon sonucu oluşur. Bu durum tümör invazyonu, metastaz ve letalite ile koreledir. Yapılan bir çalışmada, kolon, over, meme, akciğer, prostat, deri ve renal karsinom gibi sık görülen 19 tümörden 13'ünde HIF1 $\alpha$  ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca kolon, meme ve prostatın preneoplastik lezyonlarında da HIF1 $\alpha$  ekspresyonu izlenirken, benign tümörlerinde de normal dokulardaki gibi ekspresyon saptanmamıştır (142). Kolorektal, serviks, meme ve skuamöz hücreli özefagus kanserlerinde yapılan çalışmalarda,

HIF1 $\alpha$  tümör progresyonu ve kötü prognozla pozitif ilişkili bulunmuştur. Tümörün oluşturduğu kronik ve intermitan hipoksi, reaktif oksijen türevlerinin üretilmesine neden olur ve bunlarda HIF1 $\alpha$ 'ı aktive eder. Dolayısıyla kalıcı oksidatif stres oluşur ve bu durum HIF1 $\alpha$ 'ı devamlı olarak uyarır (143-146).

HIF1 $\alpha$ , normal mukozada izlenmezken, tümöral alanda predominant olarak nükleer ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Gastrektomi materyallerinde, daha büyük ve derin invazyon gösteren, ekspansif büyüyen, nekrotik alanlar ve derin ülserasyon içeren tümörlerde HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun daha fazla olduğu izlenmiştir (147-149). Yapılan bir çalışmada, 60 yaş üstü hastalarda HIF1 $\alpha$  ekspresyonu daha fazla bulunmuştur (209). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak 60 yaş üstü vakalarımızda daha fazla HIF1 $\alpha$  ekspresyonu izledik. Ancak, önceki çalışmalarda olduğu gibi bizde, istatistiksel olarak HIF1 $\alpha$  ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Gastrik kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, HIF1 $\alpha$  overekspresyonu gösterilmiş, ancak, klinikopatolojik parametreler ve hasta prognozu arasında bir ilişki bulunamamıştır (152). HIF1 $\alpha$  ekspresyonu, başka bir çalışmada ise, malign davranış kategorisinde yer alan tümör boyutu, makroskopik tip, histolojik tip, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, venöz invazyon gibi özelliklerle korele bulunmuş, histolojik tiplerden özellikle taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tiplerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, lenfatik invazyon ile herhangi bir korelasyon saptanmamış, ancak histolojik olarak undiferansiye tipde diferansiye tipden daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak HIF1 $\alpha$ , tümör büyümesi ve gastrik kanser progresyonunda önemli rol oynar ve gastrik kanser hastalarında kötü prognoz indikatörü olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (150). Bir metaanaliz çalışmasında ise, HIF1 $\alpha$  ekspresyonu tümör diferansiyasyonu, invazyon derinliği, lenf nodu pozitifliği, LVİ ve evre 3/4 gibi biyolojik olarak agresif özelliklerle ilişkili bulunmuştur. HIF1 $\alpha$  pozitifliğini, az diferansiye tümörlerde orta ve iyi diferansiye olanlardan ve ileri evre vakalarda erken evre olanlardan önemli oranda daha fazla olduğu saptanmıştır. İnvazyon derinliği, LVİ ve lenf nodu pozitifliği ile HIF1 $\alpha$  ekspresyonunu korele bulunmuştur (210). Başka bir çalışmada ise, HIF1 $\alpha$  ekspresyonu klinikopatolojik özelliklerden sadece lenf nodu sayısı ile ilişkili bulunmuştur (211). Bizim çalışmamızda HIF1 $\alpha$  ekspresyonu tümör tipine göre değerlendirildiğinde, vakalarımızda yaklaşık olarak intestinal tipde %62, diffüz tipde %14.5 ve mikst tipde %23 oranında pozitiflik saptadık. Literatürden farklı olarak intestinal tipde diffüzdense daha fazla HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun saptanması vaka sayımızın azlığı, kullanılan markır ve histokimyasal yöntemden kaynaklanabilir. İstatistiksel olarak

HIF1 $\alpha$  ile tümör tipi arasında anlamlı ilişki saptamadık. HIF1 $\alpha$ , az diferansiye vakalarda daha fazla eksprese edilmekte idi. Bu bulgu literatürle uyumlu olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HIF1 $\alpha$ , istatistiksel olarak anlamlı olmayarak erkeklerde kadınlardan daha fazla pozitif olarak izlendi.

Vakalarımız diğer parametreler açısından incelendiğinde, distal yerleşimlerde, 5 cm üstü tümörlerde, evre 2/3 olanlarda, daha invaziv ve lenf nodu metastazı olanlarda, PNI ve LVI bulunanlarda HIF1 $\alpha$  ekspresyonunu daha fazla izledik. Metastaz izlenen vakalarda ise daha az eksprese olduğu saptadık. Literatürle uyumlu olan bu bulgular istatistiksel olarak anlamlılık taşımamakta idi.

### **Sağkalım Analizleri**

Çalışmamıza edilen 40 gastrektomi ve 20 biyopsi materyalinin, patolojik parametrelerinin ve immünohistokimyasal olarak çalışılan markırların sağkalım analizi Kaplan-Meiyer yöntemi ile yapıldı.

Gastrik adenokarsinomda, yaşın prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, bağımsız bir prognostik faktör olmadığını düşünmektedir. Başkaları ise, tümörün biyolojik davranışı ve histolojik tipi nedeniyle gençlerde yaşlılardan daha kötü prognozlu olduğunu belirtmektedir (212). Yapılan bir çalışmada ise, yaşlı hastalarda sınırlı lenf nodu diseksiyonu yapılması ve daha az kemoterapi toleransı olması nedeniyle kötü prognozlu olduğunu bulunmuştur (213). Son yapılan toplum temelli araştırmaya göre, gastrik kanserde evre 4 olan hastalarda, yaşın sağkalım üzerine önemli etkisi bulunmuştur. Gastrik kanser hastalarının yaklaşık yarısı 70 yaş ve üzeri ve %10 kadarı 45 yaş altı vakalardır. Daha az görülmesine rağmen genç hastalarda daha kötü prognozlu ve agresif davranışlı olduğu saptanmıştır. Gençlerde ortalama sağkalım 11-16 ay iken, yaşlı hastalarda bu süre 33 ay olarak bulunmuştur (214). Küratif rezeksiyon yapılan 1473 gastrik kanserli hastanın retrospektif çok değişkenli analizinde, yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (213). Çalışmamıza edilen vakalarımızın yaş ortalaması 62.8 $\pm$ 13.19 (en genç 30 yaş-en yaşlı 85 yaş) olup, büyük kısmı 60 yaş üstü idi. 60 yaş altı vakalarımızda ortalama sağkalım süresi 33.9 ay olarak izlenirken, 60 yaş üstü vakalarımızda 36.4 ay olarak saptadık. 79.6 ay süreyle izlenen hastalarımızın sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, yaş ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık (p=0.486; p $\geq$ 0.05).

Gastrik kanserin, cinsiyete göre dağılımında E/K oranı literatürde yaklaşık 2/1 olarak belirtilmektedir. Çevresel maruziyetler, cinsiyet açısından farklılık oluşturabilir, hatta bazı

çalışmalarda menapoz yaşı ve doğurganlık yaşının gastrik kanser insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İlginç olarak, kadınlarda daha çok diffüz tip karsinom görülmektedir (176,215). Başka bir yayında ise, proksimal yerleşimin erkek vakalarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (156). Yapılan tek değişkenli analiz çalışmasında, cinsiyet hariç diğer patolojik parametrelerle sağkalım arasında ilişki bulunmuştur (216). Bir başka çalışmada ise, sağkalım analizinde kadınların ölüm riskinin erkeklerden daha az olduğu saptanmıştır (217). Bizim vakalarımızda ise E/K oranı 1.60 olarak bulunmuştur. Kadın hastaların %43.5'i yaşıyorken, erkeklerde bu oran %35.1'dir. Kadınlarda ortalama sağkalım 35.5 ay, erkeklerde ise 33.8 ay olarak izlendi. Cinsiyet gruplarının sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, 79.6 aylık takipde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.842$ ;  $p \geq 0.05$ ). Ancak, literatürle uyumlu olarak erkeklerin kadınlardan daha fazla ölüm riski taşıdığı ve daha kısa yaşadıkları izlendi.

Gastrik adenokarsinomların büyük kısmını oluşturan intestinal tip, son yıllarda dünya genelinde azalma eğiliminde olup, diffüz tip karsinomlarda bir artış söz konusudur (41,157). Yapılan pek çok çalışmada, patolojik parametrelerle sağkalım analizleri incelenmiş ve tümör tipi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, 70 yaş altı ve 70 yaş üstü vakalarda histolojik tip ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Genç hastalarda, daha çok diffüz tipin ve daha kötü gidişatın izlendiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (214). Liu ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz çalışmasında, intestinal tipin diffüze oranla daha iyi prognozlu olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, 5-yıllık sağkalım oranları intestinalde %61.7 iken, diffüzde %41.1 olarak izlenmişlerdir (218). Gastrik adenokarsinom tanısı almış 60 vakamızda, intestinal tipde %42.1, diffüzde %36.4 ve mikst tipde ise %27.3 oranında halen yaşayan hasta mevcut idi. Sağkalım süreleri ise sırasıyla 37.41, 24.43 ve 24.49 ay olarak izlendi. Log Rank testi ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ( $p=0.631$ ). Sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde ise, literatürle uyumlu olarak intestinal tipde daha uzun sağkalım olduğu görüldü.

Gastrik adenokarsinomda, diferansiyasyon azaldıkça sağkalım oranları da azalmakta, duvar invazyon derinliği ve metastatik lenf nodu sayısı artmaktadır (158). Yapılan bir çalışmada, gastrik kanser diferansiyasyonunun prognozu etkilemediği gösterilmiştir. Ancak, bir başka 980 vakalık çalışmada, diferansiyasyon prognozla korele bulunmuş ve iyi-orta derece diferansiye adenokarsinomların prognozu az diferansiyelerden daha iyi olarak saptanmıştır (216). Çalışmamızdaki 60 vakamızın, 9'u iyi, 19'u orta ve 32'si az diferansiye tümörler idi. Yaşayan vakalarımız, diferansiyasyonlarına göre sırasıyla %77.8, %36.8 ve

%28.1 olarak izlendi. Ortalama sağkalım iyi diferansiye olanlarda 37.30, orta derecede diferansiye vakalarda 35.59 ve az diferansiyelerde 28.97 ay olarak izlendi. Çalışmamızda, Log Rank testine göre sağkalım ile diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.042$ ). Az diferansiye olan vakalarımızın sağkalım sürelerini oldukça kısa olarak izledik. Bu durum az diferansiye tümörlerin daha agresif karakterde tümörler olması ile ilişkilendirilebilir.

Gastrik kanserde, patolojik parametrelerden lokalizasyon ile sağkalım arasındaki ilişki pekçok çalışmada incelenmiş ve distal yerleşim intestinal tip, proksimal yerleşim ise daha çok diffüz tiple ilişkilendirilmiştir (159). Yapılan bir çalışmada, önceki çalışmalar gibi proksimal tümörler, distalden daha kötü prognozlu bulunmuş ve 2005'den sonra önemli oranda insidansının arttığı saptanmıştır (219). Multivaryant klinikopatolojik retrospektif sağkalım analizinde, 777 küratif rezeksiyonla yapılan (187 olgu proksimal 1/3 tümörü, 520 olgu distal 1/3 tümörü) çalışmada ileri yaş, tümör evresinin ileri olması ve postoperatif mortalitenin yüksekliği nedeniyle proksimal gastrik kanserlerin prognozunun kötü olduğu belirtilmiştir (220). İki farklı çalışma, proksimal tümörlerin sinsi, geç tanı konan, duvar invazyonunun ve metastatik lenf nodunun distal tümörlerden daha fazla saptandığı ve daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir (69,161). Çalışmamızdaki vakalarımızın büyük kısmı distal yerleşimli olup, proksimal tümörlerin ortalama sağkalım süresi 28.40, distallerinki ise 36.50 ay olarak izlendi. Log Rank testi ile yapılan sağkalım analizinde anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık ( $p=0.847$ ). Ancak, Ki-kare değerini ( $p=0.037$ ) istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Proksimal tümörlerin sağkalım süresi, literatürle uyumlu olarak distallerden daha kısa izlendi.

Tümör boyutu patolojik parametrelerden biri olup, gastrik kanserde makroskopik tümör boyutu arttıkça prognoz daha kötü olarak izlenmektedir. Bazı çalışmalarda, tümör boyutunun bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilirken, bazılarında ise olmadığı belirtilmiştir (221,222). Yapılan bir çalışmada, pT3 tümörlerde 6 cm üstü vakalarda prognoz, küçük tümörlerden daha kötü olarak bulunmuştur (223). Çok değişkenli bir analiz çalışmasına göre, tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, 2.5 cm'den küçük tümörlerin, 3-5 cm olanlardan daha iyi prognoz gösterdiği saptanmıştır (216). Çalışmamızda, Log Rank testi ile yapılan sağkalım analizinde tümör boyutu ile anlamlı ilişki saptamadık ( $p=0.484$ ). Ancak, literatürden farklı olarak 5 cm altı vakalarımızda ortalama sağkalım 25.98 ay olup, 5 cm'den büyük tümörlere göre daha kısa olarak izledik. Bu bulgu, küçük tümörlerin daha invaziv olması ile ilişkilendirilebilir.

Tümör invazyon derinliği, TNM sınıflamasına göre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Gastrik adenokarsinom vakalarının büyük kısmı tanı anında ileri evre invaziv tümörlerdir. Yapılan bir çalışmada, 265 vakalık seride, erken gastrik karsinomlarda (pT1) 5-yıllık sağkalımı %75 olarak bulunurken, ileri evre tümörlerde bu oran (pT4) %3.3'dür. Bu çalışmada tümör diferansiyasyonu ile invazyon derinliği korele olarak saptanmıştır (158). İki farklı çalışmada ise, invaziv tümörlerde prognoz daha kötü olduğu, dolayısıyla, muskularis propria invazyonunun (pT2), tümörün subserozaya (pT3) invazyonundan daha iyi prognoz gösterdiğini belirtmektedirler. Bu çalışmaların sağkalım analizlerinde, serozal invazyon bulunan vakalar, diğerlerine göre daha kötü prognozlu olarak izlenmiştir (165,168). İnvazyon derinliği arttıkça, vakalarda PNI ve LVI daha fazla görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki pT1 vakalarımızda sağkalımı 51.55 ay, pT3'de 32.70 ay ve pT4'de ise 13.90 ay olarak izledik. Log Rank testinde invazyon derinliği ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamadık (p=0.100). Ancak, çalışmamızdaki pT4 olan vakalarımızda sağkalım sürelerini literatürle uyumlu olarak önemli oranda azalmış olarak izledik.

Evre, gastrik adenokarsinomlarda diğer bölge tümörlerinde olduğu gibi en önemli prognostik parametredir. Böylece invazyon derinliği, lenf nodları ve metastaz doğru olarak değerlendirilmekte ve uygun tedavi ile sağkalımı arttırmak mümkün olabilmektedir. Tanı anında gastrik kanserde vakalarının büyük kısmı ileri evre invaziv tümörlerdir. Ancak, tarama programları ile erken tanı konmakta ve vakalar erken evrelerde yakalanabilmektedir (169). Erken evre tümörlerde, prognoz oldukça iyi olmasına rağmen, evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir. İnvazyon derinliği ve metastatik lenf nodu sayısı, prognozu kötü yönde etkilemektedir. Tek değişkenli bir analiz çalışmasına göre, en önemli bağımsız prognostik faktörün TNM sistemi olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, diğer büyük ölçekli çalışmalara benzer şekilde evre 1'de %93.2, evre 2'de %72.4, evre 3'de %39.1 ve evre 4'de ise %5.2 5-yıllık sağkalım oranlarını bulunmuştur (216). Çalışmamızdaki vakalarımızın evrelere göre sağkalım oranları incelendiğinde, Log Rank testine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık (p=0.076). Ancak, literatürle uyumlu olarak evre 1'deki vakalarımızın hepsi yaşıyorken, evre 2'de bu oran %42.9, evre 3'de %35.3 ve evre 4'de ise %20 olarak izlenmiştir. Evre 1-2 birlikte değerlendirildiğinde, ortalama sağkalım 43.77 ay iken, evre 3-4'de ise 22.77 ay olarak izledik. İleri evre tümörlerde literatürle uyumlu olarak sağkalımın önemli derecede azaldığını saptadık. Ancak, çalışma vakalarımızın sayısının azlığı nedeniyle sağkalım ile evre arasında anlamlı ilişki bulamamış olabiliriz.

Lenf nodu metastazı, gastrik adenokarsinomlarda en önemli prognostik parametrelerden biridir. Lenf nodu negatif gastrik kanserlerin prognozu yapılan bir çalışmada, erken gastrik kanserle benzer olarak bulunmuştur. Bu hastalardaki 5-yıllık sağkalım oranı %72 olarak belirtilmektedir (221). Tanı anında genellikle ileri evre olan gastrik kanser vakalarında yaklaşık %85 oranında lenf nodu metastazı tespit edilmektedir (172). Başka bir çalışmada ise, gastrik mukozada sınırlı vakalarda %3-5, submukozada olan vakalarda %11-25, pT2 tümörlerde %50 ve pT3 olanlarda da %83 oranında lenf nodu metastazı bulunmuştur. Lenf nodu metastazı, invazyon derinliği ile koreledir (173). Yapılan bir çalışmada, N0 olan vakalarda 5-yıllık sağkalım %63, N1'de %18.5 ve N3'de %0 olarak saptanmıştır. Lenf nodu negatif gastrik adenokarsinomların pozitiflerden daha iyi prognozlu olmalarına rağmen, bu çalışmada daha fazla nüks ve kısa sağkalım gösterdikleri belirtilmektedir (219). Ding ve arkadaşları da, invaziv lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın azaldığını göstermişlerdir (224). Çalışmamızda, diseke edilen lenf nodu sayısının sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.047$ ). N0 olanlarda sağkalım süresi 55.4 ay iken, N3 olanlarda 19.5 ay olarak izlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda, invaziv lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın azaldığını saptadık. Diseke edilen lenf nodlarını 15 altı ve üstü olarak incelediğimizde ise, 15 altı 13 vakada sağkalım 33.4 ay, 15 üstü lenf nodu diseke edilen 27 vakada ise 28.6 ay olarak görülmüştür. Bu durum diseke edilen lenf nodu sayısı arttıkça daha fazla oranda metastatik lenf nodunun rezeke edildiğini göstermektedir. Sağkalım, 15 üstü lenf nodu diseke edilen vakalarda daha kısa olarak izlenmiştir.

LVİ, lenf nodu metastazının bir önceki safhası olarak kabul edilmektedir. LVİ varlığı, bu nedenle metastatik lenf nodu pozitifliğini desteklemektedir. LVİ pozitifliği, gastrik kanser rekürrensi için önemli bir risk faktörüdür. Son yayınlarda, immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmekte ve rekürrenslerin bu vakalarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Tedaviyi yönlendirme de önemli rol oynamaktadır (225). LVİ bulunan hastaların 5-yıllık sağkalımı, olmayanlara göre oldukça kısa olarak bulunmuştur. İki ayrı çalışmada, LVİ'nin, erken evre gastrik kanserde bile olsa bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtilmektedir (216,226). Ancak, Bedikian ve ark.ları, prognozla LVİ arasında korelasyon bulamamıştır (227). Çalışmamızda, LVİ'un sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.014$ ). LVİ bulunan vakalarımızın ortalama sağkalımı 24.2 ay iken, saptanmayanlarda 57.4 aydır. Bu ilişki LVİ izlenen vakaların, daha kötü prognozlu ve kısa sağkalım süresine sahip olduğunu desteklemektedir.

PNİ, araştırmalar yetersiz olmakla birlikte, pek çok tümörde daha agresif tümör fenotipi ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Gastrik kanserde, PNİ'nin prognostik önemi birkaç çalışmada araştırılmış ve bir konsensus sağlanamamıştır (180). Bilici ve ark.ları, PNİ pozitif vakalarda median sağkalımı negatif olanlara göre daha kısa bulmuşlardır. Dolayısıyla, PNİ'nin, kullanılabilir bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (179). Yapılan bir çalışmada, pT2 ve daha invaziv karsinomlarda PNİ bulunanlarda, bulunmayanlara göre daha kötü prognoz tespit edilmiştir (91). Bir metaanaliz çalışmasında ise, PNİ'nin küratif rezeksiyon hastalarında genel sağkalımı ve hastalısız sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtilmektedir. Bu etki lenf nodu durumu, tümör boyutu ve invazyon derinliğinden bağımsızdır. PNİ saptanan hastalara, saptanmayanlara göre daha aktif tedavi önerilmektedir (228). Log Rank testinde PNİ'nin sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.585$ ). Çalışmamıza alınan vaka sayımızın azlığı nedeniyle bu ilişki gösterilememiş olabilir.

Metastaz izlenen hastalar, son dönem evre 4 grubundaki vakalardır. Metastazlar, hematogen yolla daha çok karaciğere, lokal uzanım ile de omentum, kolon, pankreas ve dalağa olmaktadır (14). Yapılan bir çalışmada, metastatik gastrik kanserli kadın hastaların erkeklerden daha uzun yaşadığı saptanırken, bir başkasında korelasyon izlenmemiştir (219). Yapılan bir çalışmada, metastaz izlenen vakalarda sağkalım yaklaşık 7 ay olarak bulunurken, bir başkasında bu süre sadece 4 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, tanı anında metastataz varlığı %25.1 olarak izlenmiş ve en çok karaciğer ile peritona olduğu görülmüştür. Bu vakalardaki 5-yıllık sağkalım oldukça kötü olarak belirtilmektedir (158,217). Bir çalışmada ise, metastatik gastrik kanser vakalarının ortalama sağkalımı yaklaşık 10 ay kadar olarak bulunmuştur. Evre 1'deki hastalarda ise bu süre 92 ay olarak izlenmiştir (219). Palyatif cerrahi uygulanan M1 grup vakalar, cerrahi yapılmayanlara göre daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir. Bu hastalarda, özellikle hepatik metastaz varsa palyatif cerrahiden daha fazla fayda görmektedirler (229). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, palyatif gastrektomi ile birlikte hepatektomi yapılmasının sadece gastrektomiden daha iyi genel sağkalım sağladığını saptanmıştır (230). Çalışmamızda, metastaz bulunan vakaların sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.277$ ). Metastaz izlenen vakalarımızda ortalama sağkalım süresi 15 ay iken, metastaz izlenmeyenlerde bu süre 36.6 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süresi, metastaz izlenen vakalarda oldukça kısa olmasına rağmen, anlamlı korelasyon saptanmaması vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Gastrik kanser vakaları, cerrahi ve farklı protokoller içeren kemoterapi tedavileri almaktadır. Uygulanan cerrahi prosedür, tümör lokalizasyonu, invazyon ve tümör boyutu gibi



parametreler göz önüne alınarak total veya subtotal olarak uygulanmaktadır. Total cerrahi yapılan vakalarda, lenf nodu diseksiyonu daha fazla yapılmaktadır. Japonlar ise bu konuda daha agresif davranmakta ve geniş diseksiyon yapmaktadırlar. Ancak, hastaların çoğunda cerrahi tedavi tek başına yetersiz kalmakta ve adjuvan terapi tedaviye eklenmektedir. Postoperatif kemoradyasyon, pT3-T4 olan vakalarda ve pT1-T2 tümörlerde lenf nodu tutulumu varsa, komplet gastrik rezeksiyondan sonra tercih edilebilecek bir seçenektir (183). Gastrik kanser çalışmalarında, klinik tedavinin prognoza etkisi hala netleşmemiştir. Radikal rezeksiyon şüphesiz önemli bir prognostik faktördür. Radikal rezeksiyon uygulanan hastaların sağkalımı palyatif cerrahi uygulananlardan daha iyidir. Beraberinde 15'den fazla lenf nodu diseke edilenlerin sağkalımı 15'den az diseke edilenlere göre daha iyi olarak belirtilmektedir (231,232). Operasyon tipinin sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p=0.045$ ). Total gastrektomi uygulanan vakalarımızın sağkalımını, subtotalardan anlamlı şekilde kısa olarak izledik. Bunun sebebi, total cerrahi uygulanan vakaların daha kötü patolojik parametrelere sahip olması olarak değerlendirildi.

MUC1 pozitifliği, yapılan bir çalışmada, kötü sağkalımla ilişkili bulunmuş ve istatistiksel olarak evre 3 hastalarda genel sağkalım ile anlamlı korelasyon izlenmiştir (185). Bir başka çalışmada, MUC1'in tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, peritoneal disseminasyon ve evre ile korele olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmadaki multivariet analize göre ise, MUC1 ekspresyonu ve tümör evresi bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bu nedenle, gastrik adenokarsinomlu hastalarda MUC1 antijen boyanmasının önemli ve güçlü bir prognostik indikatör olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada MUC1 ekspresyonunun, gastrik kanser hücrelerinin invaziv ve metastatik özellikleriyle ilişkili olabileceği ve bu hastalarda kötü gidişat ile sonuçlanabileceği vurgulanmıştır (129). İki farklı çalışmada, yüksek MUC1 ekspresyonu izlenen hastalarda, az veya ekspresyonun izlenmediği hastalara oranla daha kötü sağkalım ve gidişat saptanmıştır (191,195). Çalışmamızdaki MUC1 immünreaktivitesini, Log Rank testindeki, normal alan ( $p=0.055$ ), İM ( $p=0.562$ ) ve tümör alanlarındaki ( $p=0.713$ ) sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. MUC 1 ekspresyonu izlenen vakalarda sağkalım 38.8 ay iken, izlenmeyenlerde bu süre 28 ay olarak bulunmuştur. Literatürden farklı olan bu sonuçlar, çalışmamızdaki vaka sayımızın azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda, gastrik adenokarsinom vakalarında MUC5AC ve MUC1 ekspresyonunda azalma izlenmiş ve bu durum prognoz ile korele bulunmuştur (118). Başka bir çalışmada da, MUC5AC pozitifliğinin prognozu etkilediği saptanmıştır. Önceki yayınların

aksine bu tümörlerde hastalıksız sağkalım (disease free survival-DFS) ile genel sağkalım (overall survival) belirgin olarak azalmıştır (185).

MUC5AC ile yapılan bir çalışmada, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı ve ileri tümör evresi ile ters ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle gastrik kanserli hastalarda iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. MUC5AC ekspresyonu izlenen hastalarda, ekspresyonu olmayanlardan daha iyi sağkalım oranları bulunmasının mekanizması henüz anlaşılabilmiş değildir. Ancak, erken dönemde MUC5AC'nin yüksek olması buna neden olabilmektedir. Viskositesi fazla sekretuar bir müsin olan MUC5AC'nin, tümör hücrelerinin salıverilmesini engelleyerek invazyon ve metastazı azaltabileceği düşünülmektedir (129). İki farklı çalışmada, MUC5AC ekspresyonunun kaybı, agresif gastrik kanserle ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (128,233). Çalışmamızdaki MUC5AC immünreaktivitesi normal alan ( $p=0.120$ ), İM ( $p=0.577$ ) ve tümör alanlarındaki ( $p=0.703$ ) sağkalım oranları Log Rank test ile incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ancak, tümörde MUC5AC ekspresyonu izlenen vakalarımızda sağkalım 38.1 ay iken, ekspresyon izlenmeyenlerde bu süre 30.2 ay olarak izlendi. Literatürle uyumlu olarak MUC5AC ekspresyonunun azalması kötü sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür.

Bazı yayınlarda HER2'nin gastrik kanser için kötü prognostik faktör olduğu ortaya konmakla birlikte, bazı çalışmalarda bu durum gösterilememiştir. HER2 ile pozitif boyanan erken gastrik kanserli 226 hastada yapılan çalışmada, bu vakaların daha kötü prognoz gösterdiği raporlanmıştır (206,234). Park ve ark.ları, HER2 amplifikasyonunun genel sağkalım ile korele olduğunu göstermişlerdir. Daha önceki çalışmalar gibi, HER2 amplifikasyonunun sağkalımdan bağımsız prognostik faktör olduğunu ve bir tümör markırı olabileceğini konfirme etmişlerdir (235). Son yapılan çalışmalarda, HER2 overekspresyonu 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 (236). Aynı zamanda son yayınlarda primer ve metastatik kanser alanlarındaki HER2 ekspresyonları da uyumlu olarak bulunmuştur. Dolayısıyla heterojen karakterde olan gastrik kanserde, tedavide trastuzumab kullanımı seçilmiş hastalara uygulanmalıdır (237,238). Anti-HER2 monoklonal antikorunun (trastuzumab), gastrik kanser hücrelerinin büyümesini in vitro ve in vivo olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki, trastuzumabın kemoterapi ile kombinasyonunu zorunlu hale getirmektedir (97,132). Bu hastalara uygulanan tedavi protokolü ile ortalama sağkalım 11.1 aydan 13.8 aya çıkarılmıştır (239). Çalışmamızda, HER2 immünreaktivitesinin sağkalım

analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.628$ ). HER2 ekspresyonu ile ilişki bulunmaması kullanılan markır ve uygulanan immünohistokimyasal yöntemden kaynaklanabilir.

HIF1 $\alpha$ 'nın tümör progresyonunda önemli rol oynadığı çalışmalarla ortaya konmuştur (147). Yapılan çalışmalarda, HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun, hem kötü klinik özellikler hem de hasta sağkalımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (240). HIF1 $\alpha$ 'nın, bazı kanıtlara göre özellikle apoptozla ilişkili, hem pro- hem de antitümör özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir (241). Bunu destekleyen bir çalışmada, HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun iyi bir prognostik faktör olduğu ve kaspas-3, Fas ve Fas ligand gibi proapoptotik faktörlerle arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (242). Özefagus kanserli 65 hastada yapılan bir çalışmada, HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun kötü kemoterapi cevabı oluşturduğu gösterilmiştir (243). Bir metaanaliz çalışmasında ise, HIF1 $\alpha$  ekspresyonu olan hastaların kötü sağkalım gösterdiğini bulmuştur (244). HIF1 $\alpha$ 'nın pozitif ekspresyonu ve 5-yıllık sağkalımla ilişkisi, yanısıra bu hastalarda klinikopatolojik özelliklerle klinik gidişatın belirlenmesi için son yıllarda pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük kısmında da HIF1 $\alpha$  ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi desteklenmiştir (210). HIF1 $\alpha$  immünreaktivitesinin sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0.389$ ). Ancak, literatüre benzer şekilde çalışmamızda HIF1 $\alpha$  pozitif vakalarımızda sağkalım süresini negatif vakalarımıza göre daha kısa olarak saptadık.

## 6. SONUÇLAR

Patolojik parametreler ve MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$  markırlarının birbiri ile ilişkisi ve sağkalım analizlerini saptadığımız çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar:

1. Çalışmamıza dahil edilen 60 adet vakamızın yaş ortalamasını rezeksiyon ve biyopsilerde sırasıyla 63 ve 62.4 olarak izledik. En genç vakamız 30, en yaşlı olan ise 85 yaşında idi. Yaş ile diğer patolojik parametrelerden metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.044$ ).
2. Literatürde E/K oranı 2/1 olup, vakalarımızda bu oran 1.60 idi. Cinsiyet ile patolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptamadık.
3. Histopatolojik değerlendirmede, vakalarımızda intestinal tip adenokarsinomları %63.3, diffüz tip %18.3 ve mikst tip %18.3 olarak izledik. Çalışmamızda, tümör tipi ile diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.010$ ).
4. Literatüre benzer şekilde, tümör diferansiyasyonu azaldıkça invazyon derinliğinin ve metastatik lenf nodu sayısının arttığını izledik.
5. Çalışmamızdaki vakalarımızın büyük kısmı distal yerleşimli tümörler olup, serozal invazyonu (%66.7), LVİ (%73) ve metastatik lenf nodunu (%73.1) proksimallerden daha fazla olarak izledik. Ancak, istatistiksel olarak korelasyon bulamadık.
6. Rezeksiyon vakalarımızdaki tümör boyutu, en küçük 1 cm en büyük 16 cm idi. Tümör boyutu ile tümör tipi ( $p=0.050$ ) ve tümör lokalizasyonu ( $p=0.044$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Çalışmamızdaki diffüz tip tümörleri, daha çok distalde ve 5 cm üstü olarak izledik. İM alanlarındaki MUC1 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.014$ ). Tümör boyutu arttıkça, MUC1 ekspresyonunu azalmış olarak bulduk.
7. Tümör invazyon derinliği ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.000$ ). Literatüre benzer şekilde, biz de ileri evre tümör vakalarımızın daha invaziv olduğunu gördük. Vakalarımızda tümör invazyon derinliği ile PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.003$ ). İnvazyon derinliği arttıkça, daha fazla PNİ bulunması literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.
8. Çalışmamızdaki vakalarımızın 4'ü evre 1, 14'ü evre 3 ve 5'i evre 4 idi. Evre ile pozitif lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.002$ ). Evre arttıkça, invaziv lenf nodu sayısını da artmış olarak izledik.

9. LVİ, vakalarımızın %77.5'inde izlenmiş olup, bu oran literatürde %7-86 arasında değişmektedir. İstatistiksel olarak LVİ ile patolojik evre ( $p=0.000$ ) ve pozitif lenf nodu ( $p=0.000$ ) arasında anlamlı ilişki saptadık
10. Çalışmamızdaki 60 vakanın 7'sinde uzak organ metastazı saptadık. Bunlardan 3'ü karaciğere, 1'i peritona, 1'i özefagusa, 1'i kolona ve 1'i de kolon mezosuna idi. Metastaz ile patolojik parametrelerden hiçbiri ile anlamlı ilişki saptamadık. Ancak, metastazlı vakalarımız daha ileri yaş, az diferansiye, distal yerleşimli ve büyük tümörler olup, bu vakalara daha çok total gastrektomi uygulanmış olarak izledik.
11. Operasyon tipi açısından çalışmamızdaki vakalarımız değerlendirildiğinde, total 22 (%55) vakaya ve subtotal 18 (%45) vakaya gastrektomi uygulanmış olarak izledik. Operasyon tipi ile diseke edilen lenf nodu sayısı ( $p=0.005$ ), tümör lokalizasyonu ( $p=0.028$ ), invazyon derinliği ( $p=0.022$ ) tümör tipi ( $p=0.044$ ), diferansiyasyon ( $p=0.024$ ) ve evre ( $p=0.010$ ) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Total gastrektomi uygulanan vakalarda daha fazla lenf nodu diseksiyonu yapılmış idi. Subtotal gastrektomiyi, daha çok distal tümörlerde ve erken gastrik kanserlerde uygulanmış olarak bulduk. Diffüz ve mikst tip tümörlerde daha çok total gastrektomi tercih edildiğini saptadık.
12. Çalışmamızdaki vakalarımızın, İM alanındaki MUC1 ekspresyonu ile yaş ( $p=0.028$ ), cinsiyet ( $p=0.036$ ), operasyon tipi ( $p=0.046$ ) ve İM alanındaki MUC5AC ekspresyonu ( $p=0.020$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık.
13. Gastrik adenokarsinomlarda, MUC1 ekspresyonu %30-60 oranında izlenirken bizim vakalarımızda %46.7 oranında bulduk. Çalışmamızda, MUC1 ekspresyonu ile rezeksiyon vakalarımızda tümör boyutu ( $p=0.014$ ) ve biyopsilerde cinsiyet ( $p=0.024$ ) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Tümör boyutu arttıkça, MUC1 ekspresyonunun azalması, literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Biyopsilerde MUC1 ekspresyonu pozitif vakaların hemen hepsi erkek vakalar idi. 60 yaş altı vakalarda, az diferansiye tümörlerde, diffüz tip olanlarda, proksimal yerleşimlilerde ve evre 1 vakalarımızda MUC1 ekspresyonunu azalmış olarak bulduk. Ancak, bu parametrelerle korelasyon izlemedik.
14. İM alanlarında MUC5AC ekspresyonu ile tümör tipi ( $p=0.026$ ) ve tümör boyutu ( $p=0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık.
15. MUC5AC ekspresyonu çalışmamızda %55 oranında olup, daha çok diffüz ve mikst tip tümörlerde eksprese edilmekte idi. MUC5AC ekspresyonu ile lenf nodu invazyonu ( $p=0.041$ ) ve LVİ ( $p=0.021$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Lenf

nodu invazyonu ve LVİ olan vakalarda, MUC5AC ekspresyonunun azalması literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayarak distal yerleşimli, büyük tümörlerde, invaziv olmayan, iyi diferansiye tümörlerde ekspresyonunu artmış olarak bulduk. Bu bulgular, MUC5AC'nin literatürde iyi patolojik parametrelerle ilişkilendirilmiş olması ile uyumlu olarak değerlendirildi.

16. Gastrik adenokarsinomlarda HER2 literatürde yaklaşık %7-34 oranında eksprese edilirken, bizim çalışmamızda bu oran %18.3 olarak bulduk. HER2 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, tümör diferansiyasyonu ile HER2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ( $p=0.002$ ). Literatürle uyumlu olarak HER2 ekspresyonunu daha çok iyi diferansiye, intestinal ve mikst tip olan tümörlerde izlerken, diffüz tipde ekspresyonunu saptamadık. Literatürle uyumlu olarak, en çok evre 3'de ekspresyonu izlenirken, evre 4 vakalarda negatif olarak saptadık. LVİ bulunan vakalarda ve daha küçük tümörlerde literatüre benzer şekilde HER2 ekspresyonunun artmış olduğunu bulduk.
17. HIF1 $\alpha$  ekspresyonu literatürde %30-60 oranında izlenirken, çalışmamızda %67.5 olarak bulduk. Literatürle uyumlu olarak 60 yaş üstü, az diferansiye, distal yerleşimli, daha invaziv, lenf nodu pozitif, LVİ ve PNI izlenen vakalarımızda HIF1 $\alpha$  ekspresyonunu artmış olarak saptadık. Ancak, bu parametrelerle HIF1 $\alpha$  ekspresyonu arasında istatistiksel korelasyon bulamadık. Anlamlı ilişki bulunmaması, çalışma grubumuzdaki vaka sayısının azlığıyla açıklanabilir.
18. Çalışmamızdaki vakalarımızın ve incelediğimiz parametrelerin sağkalım analizleri Kaplan-Meiyer ve Log Rank testi kullanılarak yapıldı. Vakalarımızın 37'si ölmüş, 23'ü (%38.3) ise halen yaşamakta idi. Ortalama sağkalım süresini 35.15 ay olarak izledik. Vakalarımızdaki 1-,3- ve 5-yıllık sağkalım sürelerini sırasıyla %63.3, %39.1 ve %29.3 olarak bulduk. Patolojik parametrelerden tümör diferansiyasyonu ( $p=0.042$ ), LVİ ( $p=0.021$ ), diseke edilen lenf nodu sayısı ( $p=0.000$ ), lenf nodu pozitifliği ( $p=0.005$ ) ve operasyon tipi ( $p=0.045$ ) ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Cinsiyet ( $p=0.040$ ) ve tümör lokalizasyonu ( $p=0.037$ ) ile Log Rank testi analizinin p değerleri anlamlı olmayıp, Ki-kare sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı izledik. Çalışmamızda 60 yaş altı, proksimal yerleşimli, 5 cm'den küçük, diffüz ve mikst tip tümörlerde, metastaz izlenenlerde, invaziv tümörlerde, ileri evre olanlarda ve 15'den fazla lenf nodu diseke edilenlerde sağkalımı daha kısa olarak saptadık. Ancak, bu parametrelerle sağkalım arasında istatistiksel olarak korelasyon izlemedik.

19. Çalışmamızda immünohistokimyasal markırlarımız olan MUC1, MUC5AC, HER2 ve HIF1 $\alpha$  ekspresyonlarının sağkalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Ancak, literatürle uyumlu olarak MUC1, MUC5AC ve HIF1 $\alpha$  ekspresyonlarının azaldığı vakalarda sağkalımın önemli derecede kısaldığını bulduk. HER2 ekspresyonunun +3 pozitif olduğu vakalarda, sağkalımı daha uzun olarak tespit ettik. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008: cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: IARC; 2010. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed June 8, 2012.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11–30.
3. Gomceli I, Demiriz B, Tez M. Gastric Carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2012;7;18(37).
4. Başara BB, Güler C, Yentür GK, Birge B, Pulgat E, Ekinci BM. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara 2013.
5. Turkdogan MK, Akman N, Tuncer I, Uygan I, Kosem M et al. Epidemiological and clinical aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in Eastern Turkey. *Hepatogastroenterology* 2005;52(62):496-500.
6. Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, Tanaka H, Kumagai T, Ota H, et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *Int J Cancer* 2006; 119: 1558-66.
7. Chen SY, Liu TY, Shun CT, Wu MS, Lu TH, Lin JT, et al. Modification effects of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms on associations between raw salted food and incomplete intestinal metaplasia in a high-risk area of stomach cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 606-12.
8. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: A global overview, UICC, 2009.
9. Nomura A. Stomach cancer, in *Cancer Epidemiology and prevention*. Oxford University Press, 1996.
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
11. Chun N, Ford JM. Genetic Testing by Cancer Site stomach. *The Cancer Journal* 2012;18:355-63.



12. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. pp. 1279-312, Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2010.
13. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO, et al. Gastrointestinal pathology and atlas ABD text. 2nd ed. pp.133-275, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1998.
14. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds): WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. pp. 45-64, IARC : Lyon, 2010.
15. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology: Gastrointestinal tract: Stomach. 10th ed. pp.615-635, Mosby Elsevier, 2011.
16. Anna D. Panani. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: Clinical implications. Cancer Letters 2008;266: 99-115.
17. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri İle. (Çev: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H.) 6. Baskıdan çeviri. sf.273, Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
18. Moore KL, Agur MRA. Temel Klinik Anatomi.( Çev: Elhan A) 2.baskı. s. 147-50, Güneş Kitabevi, 2006.
19. Van De Graaf KM, Fox SI. Digestive system. In: Concepts of human anatomy. 4th ed. pp. 764-807, Dubuque. Wm.C.Brown Publishers, 1995.
20. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji (Çev: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ), s.795, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
21. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Ed: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. 7th ed. pp. 797-875. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
22. Eğilmez R, Bekar E. Mide kanserinin prekürsör lezyonları. Türk Neoplazi Dergisi 1997; 5(2):105-11.
23. Park do Y, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. Arch Pathol Lab Med. 2008 ;132(4):633-40.
24. Stolte M. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. Am J Surg Pathol. 2001;25(10):1342-4.
25. Park DI, Rhee PL, Kim JE, Hyun JG, Kim YH, Son HJ, et al. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. Endoscopy. 2001;33(6):501-6.

26. Kushima R, Vieth M, Borchard F, Stolte M, Mukaisho K, Hattori T. Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and pyloric gland adenoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2006;9(3):177-84.
27. Torbenson M, Lee JH, Cruz-Correa M, Ravich W, Rastgar K, Abraham SC, et al. Sporadic fundic gland polyposis: a clinical, histological, and molecular analysis. *Mod Pathol*. 2002;15(7):718-23.
28. Imai T, Kubo T, Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1971;47(1):179-95.
29. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet*. 1997 14;349(9067):1725-9.
30. Lauwers GY, Shimizu M, Correa P, Riddell RH, Kato Y, Lewin KJ, et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(5):511-8.
31. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.
32. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol*. 2000 ;24(2):167-76.
33. Jass JR. A classification of gastric dysplasia. *Histopathology*. 1983;7(2):181-93.
34. Park do Y, Srivastava A, Kim GH, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Zukerberg LR, et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):524-33.
35. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002 5:1-5.
36. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of "early" gastric cancer. *Int J Cancer*. 1983 15;31(4):421-6.
37. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: stomach. 2012. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html#incidence-mortality>. Accessed 20 July 2012. SEER-9.
38. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 15;118(12):3030-44.

39. López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz-Molina JM, Ñamendys-Silva SA, Vela-Sarmiento I, Ruan JM, et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Management and Research* 2013;5:31–6.
40. Stadlander C, Waterbor J. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2195-207.
41. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer*. 2001 2;84(3):400-5.
42. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary non –polyposis colon cancer (Lynch syndrome): an updated review. *Cancer* 1996 15;78(6):1149-67.
43. Isik M, Caner S, Metin Seker M, Civelek B, Odabas H, Ozdemir N, et al. Gastric adenocarcinoma under the age of 40; more metastatic, less differentiated. *J Buon* 2011;16:253–6.
44. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *The American journal of medicine* 2006;119: 217-24.
45. Lagergren J, Bergtrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-6.
46. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control* 2008;19: 689-701.
47. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions, 1st ed., vol. 100E. Lyon, France: IARC Press, 2012.
48. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(3): 432–42.
49. Buckland G, Agudo A, Luja'n L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381–90.

50. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
51. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *European Review Medical Pharmacological Sciences* 2010; 14:302-8.
52. Gonzalez CA, Lujan-Barosso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer* 2012;131:2910-19.
53. Hord NG, Tang Y, Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009;90:1-10.
54. International Agency for Research on Cancer. Ingested Nitrite or Nitrate, and Cyanobacterial Peptide Toxins. WHO Press, Lyon, France, 2010.
55. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50(10):3646-65.
56. Gunderson LL, Donohue JH, Burch PA. *Clinical Oncology*, 2nd ed. 2000;1(6):367-73.
57. Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009 1;101(7):507-18.
58. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
59. Yang CS, Lee MJ, Chen L, Yang GY. Polyphenols as inhibitors of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1997;105(4):971-6.
60. Sasazuki S, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C. Green tea consumption and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 335-46.

61. Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):133-9.
62. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991-9.
63. Aquino PF, Carvalho PC, Gama Fischer JS, Souza AQ, Viana JS, Chalub SR et al. Epstein- Barr virus DNA associated with gastric adenocarcinoma and adjacent non-cancerous mucosa in patients from Manaus, Brazil. *Genet Mol Res* 2012;11:4442-6.
64. Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma: the question is what is the significance? *World J Gastroenterol* 2008;14: 4347–51.
65. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 7th ed. Wiley, Weinheim, 2009.
66. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*1991;265:1287–9.
67. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol.* 2000;29:645–54.
68. Polednak AP. Estimating the number of US incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev.* 2008;32:190–9.
69. Talamanti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD, Feinglass J, Bennett CL, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor localization and microvessel invasion. *Surg* 2003;134: 720-7.
70. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977;39(6):2475-85.
71. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann* 1968;59:251-8.
72. Mulligan RM. Histogenesis and biologic behaviour of gastric carcinoma. *Pathol Ann* 1972;7:349–415.
73. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 1992; 33: 606-12.

74. Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol* 1997;4:51-9.
75. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd Eng Ed. 1998 *Gastric cancer*;1:10-24.
76. Hu B, Hajj NE, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):251-61.
77. Nishikura K, Watanabe H, Gastric microcarcinoma. Its histopathological characteristics. In: Siewert JR, Roder JD(eds): *Progress in Gastric cancer Research* Monduzzi Editore, pp.251-6, Bologna, 1997.
78. Roh JH, Srivastava A, Lauwers G Y, An J, Jang KT, Park CK, et al . Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *The American journal of surgical pathology* 2010;34(8): 1139-46.
79. Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y, Tateishi Y, Funata N, Seto Y, et al. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology* 2011;59:1081-9.
80. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000;118:1031-8.
81. Wang HH, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lin CC, Lin JT. Lymphoepitheliomalike carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1214-9.
82. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duedonum. In: Henke F, Lubarch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. pp.865, Berlin: Springer Verlag, 1926.
83. Jung H, Lee HH, Song KY, Jeon HM, Park CH. Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer. *Cancer* 2011;117:2371-8.
84. Mori M, Sakaguchi H, Akazawa K, Tsuneyoshi M, Sueishi K, Sugimachi K. Correlation between metastatic site, histological type, and serum tumor marker of gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 1995;26(5):504-8.
85. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992;70:1030-7.

86. Tso PL, Bringaze WL 3rd, Dauterive AH, Correa P, Cohn I Jr. Gastric carcinoma in the young. *Cancer*. 1987 1;59(7):1362-5.
87. Harrison JC, Dean PJ, Vander Zwaag R, el-Zeky F, Wruble LD. Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. *Hum Pathol*. 1991;22(2):111-7.
88. Dupont JB Jr, Lee JR Burton, GRCohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978;41(3):941-7.
89. Hawley PR, Westerholm P, Morson BC. Pathology and prognosis of carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1970;57(12):877-83.
90. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, et al. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 1999;85(10):2114-8.
91. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73(3):550-5.
92. Yasuda K, Shiraishi N, Inomata M, Shiroshta H, Ishikawa K, Kitano S. Clinicopathologic characteristics of early-stage mucinous gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2004 ;38(6):507-11.
93. Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong AS. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 2002 ;94(11):2867-73.
94. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer*. 1993;72(7):2089-97.
95. Inokuchi K, Kodama Y, Sasaki O, Kamegawa T, Okamura T. Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis. *Cancer*. 1983;51(6):1138-41.
96. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2201-9.
97. Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010;78(1):26-33.
98. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008, 52, 797-805.

99. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992;50(6):859-62.
100. Pinto-de-Sousa J, Silva F, David L, Leitão D, Seixas M, Pimenta A, et al. Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinoma. *Histopathology*. 2004;44(4):323-31.
101. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76(5):720-6.
102. Allgayer H, Babic R, Grützner KU, Beyer BC, Tarabichi A, Wilhelm Schildberg F, et al. An immunohistochemical assessment of cathepsin D in gastric carcinoma: its impact on clinical prognosis. *Cancer*. 1997;80(2):179-87.
103. Dohchin A, Suzuki JI, Seki H, Masutani M, Shiroto H, Kawakami Y. Immunostained cathepsins B and L correlate with depth of invasion and different metastatic pathways in early stage gastric carcinoma. *Cancer* 2000;89(3):482-7.
104. Sgambato A, Migaldi M, Leocata P, Ventura L, Criscuolo M, Di Giacomo C, et al. Loss of p27Kip1 expression is a strong independent prognostic factor of reduced survival in N0 gastric carcinomas. *Cancer* 2000;89(11):2247-57.
105. Capuzzi D, Santoro E, Hauck W, WKovatic AJ, Rosato FE, Baffa R, Huebner K, et al. Fhit expression in gastric adenocarcinoma: correlation with disease stage and survival. *Cancer* 2000;88(1):24-34.
106. Chung YS, Yamashita Y, Kato Y, Nakata B, Sawada T, Sowa M. Prognostic significance of T antigen expression in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77(9):1768-73.
107. Song HJ, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim K, et al. Host Inflammatory Response Predicts Survival of Patients With Epstein-Barr Virus–Associated Gastric Carcinoma. *Gastroenterology* 2010;139(1): 84–92.
108. Vogiatzi P, Vindigni C, Roviello F, Renieri A, Giordano A. Deciphering the underlying genetic and epigenetic events leading to gastric carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2007;211:287–95.
109. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer, IARC Sci. Publ. 2004;157:327-49.
110. Peek RM, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006; 208: 233-24.



111. Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, et al. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008;14:408-19.
112. Pfeifer JD. *Molecular genetic testing in surgical pathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
113. Jinawath N, Furukawa Y, Hasegawa S, Li M, Tsunoda T, Satoh S, et al. Comparison of gene-expression profiles between diffuse- and intestinal-type gastric cancers using a genome-wide cDNA microarray. *Oncogene*. 2004 2;23(40):6830-44.
114. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practise. *Gastric Cancer*. 2010;13:1-10.
115. Kim JJ, Baek MJ, Kim L, Kim NG, Lee YC, Song SY, et al. Accumulated frameshift mutations at coding nucleotide repeats during to progression of gastric carcinoma with microsatellite instability. *Lab. Invest*. 1999;79:1113-20.
116. Gendler SJ, Spicer AP. Epithelial mucin genes. *Annu Rev Physiol* 1995;57:607-34.
117. Strous GJ, Dekker J. Mucin-like glycoproteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1992; 27: 57-92.
118. Zotter S, Hageman PC, Lossnitzer A, Mooi WJ, Hilgers J. Tissue and tumor distribution of human polymorphic epithelial mucin. *Cancer Rev* 1988;11/12: 55-101.
119. Reis CA, David L, Nielsen PA, Clausen H, Mirgorodskaya K, Roepstorff P, et al. Immunohistochemical study of MUC5AC expression in human gastric carcinomas using a novel monoclonal antibody. *Int J Cancer* 1997;74:112-21.
120. McAuley JL, Linden SK, Png CW, King RM, Pennington HL, Gendler SJ, et al. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *Clin Invest* 2007;117: 2313-24.
121. Wesseling J, Van der Valk SW, Vos HL, Sonnenberg A, Hilkens J. Episialin (MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix componenets. *J Cell Biol* 1995;129:255-65.
122. Ligtenberg MJL, Buijs F, Vos HL, Hilkens J. Suppression of cellular aggregation by high levels of episialin. *Cancer Res* 1992;52:2318-24.
123. Suwa T, Hinoda Y, Makiguchi Y, Takahashi T, Itoh F, Adachi M, et al. Increase invasiveness of MUC1 and cDNA-transfected human gastric cancer MKN74 cells. *Int J Cancer* 1998;76:377-82.

124. Nakagawa K, Akagi J, Takai E, Tamori Y, Okino T, Kako H et al. Prognostic value of MUC-1 molecule expressing cytokine receptor-like epitope and DF3 in patients with gastric carcinoma. *Int J Oncol* 1999;14:425–35.
125. Takikita M, Altekrose S, Lynch CF, Goodman MT, Hernandez BY, Green M, et al. Associations between selected biomarkers and prognosis in a population-based pancreatic cancer tissue microarray. *Cancer Res* 2009;69: 2950–5.
126. Xiong L, Yang Z, Yang L, Liu J, Miao X. Expressive levels of MUC1 and MUC5AC and their clinicopathologic significances in the benign and malignant lesions of gallbladder. *J Surg Oncol* 2012;105:97–103.
127. Kocer B, Soran A, Erdogan S, Karabeyoglu M, Yildirim O, Eroglu A, et al. Expression of MUC5AC in colorectal carcinoma and relationship with prognosis. *Pathol Int* 2002;52: 470–7.
128. Kim SM, Kwon CH, Shin N, Park do Y, Moon HJ, Kim GH, et al. Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Int J Cancer*. 2014, 1;134(1):114-24.
129. Wang JY, Chang CT, Hsieh JS, Lee LW, Huang TJ, Chai CY and Lin SR: Role of MUC1 and MUC5AC expressions as prognostic indicators in gastric carcinomas. *J Surg Oncol* 2003;83: 253-60.
130. Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer* 2004;4:45–60.
131. Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9:874–85.
132. Grávalos C, Gimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology* 2008;16:273–8.
133. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer—a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012; 3:137–44.
134. Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, et al. Impact of HER-2 overexpression/ amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011;16:1706-13.
135. 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.

136. Semenza GL. Hypoxia inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001;7:345–50.
137. Kung AL, Wang S, Klco JM, Kaelin WG, Livingston DM. Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia inducible transcription. *Nat Med* 2000;6:1335–40.
138. Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:207–13.
139. Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia and cancer. *J Mol Med* 2007; 85: 1301-7.
140. Griffiths EA, Pritchard SA, Welch IM, Price PM, West CM. Is the hypoxia-inducible factor pathway important in gastric cancer? *Eur J Cancer*. 2005; 41: 2792-805.
141. Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8(4):62–7.
142. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59(22): 5830–5.
143. Kurokawa T, Miyamoto M, Kato K, Cho Y, Kawarada Y, Hida Y, et al. Overexpression of hypoxia-inducible-factor 1alpha(HIF-1alpha) in oesophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathologicstage. *Br J Cancer* 2003;89: 1042–7.
144. Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, Onogawa S, Matsutani N, Kaio E, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 105: 176–81.
145. Bos R, van der GP, Greijer AE, Shvarts A, Meijer S, Pinedo HM, et al. Levels of hypoxia-inducible factor- 1alpha independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2003;97: 1573–81.
146. Birner P, Schindl M, Obermair A, Plank C, Breitenecker G, Oberhuber G. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer. *Cancer Res* 2000;60: 4693–6.
147. Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Irie K, Yonemura T, Konishi F, et al. Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha overexpression in gastric carcinomas. *J Surg Oncol*. 2006; 94: 149-54.

148. Sumiyoshi Y, Kakeji Y, Egashira A, Mizokami K, Orita H, Maehara Y. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha and p53 is a marker for an unfavorable prognosis in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12: 5112-7.
149. Rohwer N, Lobitz S, Daskalow K, Jöns T, Vieth M, Schlag PM, et al. HIF-1alpha determines the metastatic potential of gastric cancer cells. *Br J Cancer* 2009; 100:772-81.
150. Isobe T, Aoyagi K, Koufujii K, Shirouzu K, Kawahara A, Taira T, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF- 1alpha) expression in gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18:293-304.
151. Xiao-han Li, Hua-chuan Zheng, Zhi-gang Wang, Hiroyuki Takahashi, Xiang-hong Yang, Yi-fu Guan, et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of MUC-1 Expression in Japanese Gastric Carcinomas:An Immunohistochemical Study of Tissue Microarrays. *Anticancer Research* 2008; 28: 1061-8.
152. Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, Tsujie M, Yamamoto H, Miyata H, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2006; 9:44-9.
153. Bedikian AY, Khankhanian N, Heilbrun LK, Bodey GP, Stroehlein JR, Valdivieso M. Gastric carcinoma in young adults. *South Med J.* 1979;72:654-6.
154. Kim HG, Kang H, Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Lee JH. Clinicopathologic characteristics of serosa-positive gastric carcinoma in elderly patients. *J Korean Surg Soc.* 2011;81(1):19-24.
155. Dursun A. Mide Hastalıkları; Gamze Mocan Kuzey (Editör) *Temel Patoloji, Güneş Kitabevi* 2007, 415-25.
156. 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.
157. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:765-70.
158. Lazăr D, Tăban S, Sporea I, Dema A, Cornianu M, Lazăr E, et al. Gastric cancer: correlation between clinicopathological factors and survival of patients (III). *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2009, 50(3):369–79.

159. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984;86:461-7.
160. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, Serdengeçti S, Büyükcunal E. Gastric cancer: a case study in Turkey. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(4):644-8.
161. Zhang M, Li Z, Ma Y, Zhu G, Zhang H, Xue Y. Prognostic predictors of patients with carcinoma of the gastric cardia. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(115):930-3.
162. 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.
163. Sung CO, Lee SM, Choi JS, Kim KM, Choi MG, Noh JH, et al. Tumor size predicts survival in mucinous gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(6):757-64.
164. 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.
165. Park S, Min J, Lee K, Jin S, Park S, Bang H, et al. Risk Stratification for Serosal Invasion Using Preoperative Predictors in Patients with Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2012;12(3):149-55.
166. 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.
167. 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.
168. Sasako M. What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? *J Gastroenterol* 2000;35(12): 116-20.
169. Selçukbiricik F, Tural D, Büyükcunal E, Serdengeçti S. Perineural Invasion Independent Prognostic Factors in Patients with Gastric Cancer Undergoing Curative Resection. *Asian Pacific J Cancer Prev,* 2012;13:3149-52.
170. 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.
171. Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.

172. 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.
173. de Gara CJ, Hanson J, Hamilton S. A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 2003; 186: 23-7.
174. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Osada S, Takahashi T, Tanaka Y, Tanabe K, Suzuki T. The roles of surgical oncologists in the new era: minimally invasive surgery for early gastric cancer and adjuvant surgery for metastatic gastric cancer. *Pathobiology* 2011; 78: 343-52.
175. Park JM, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Prognostic factors and availability of D2 lymph node dissection for the patients with stage II gastric cancer: comparative analysis of subgroups in stage II. *World J Surg* 2008; 32: 1037-44.
176. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241:27–39.
177. Gresta LT, Rodrigues-Júnior IA, de Castro LP, Cassali GD, Cabral MM. Assessment of vascular invasion in gastric cancer: A comparative study. *World J Gastroenterol* 2013 28; 19(24): 3761-9.
178. 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(7):1263–7.
179. 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.
180. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer. *Cancer*. 2009;115(15):3379–91.
181. Karpeh M, Kelsen D, Tepper J. Cancer of the stomach. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. pp. 1092-126, Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2001.
182. Noguchi Y: Blood vessel invasion in gastric carcinoma. *Surgery* 1990,107:140–8.
183. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2013 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2013;11(5):531-46.

184. Li X, Zheng H, Wang Z, Takahashi H, Yang X, Guan Y, et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of MUC-1 Expression in Japanese Gastric Carcinomas: An Immunohistochemical Study of Tissue Microarrays. *Anticancer Research* 2008; 28: 1061-8.
185. 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(6):954–64.
186. Terada T. An immunohistochemical study of primary signet-ring cell carcinoma of the stomach and colorectum: II. expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in normal mucosa and in 42 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(4):613-21.
187. Wang RQ, Fang DC. Alterations of MUC1 and MUC3 expression in gastric carcinoma: relevance to patient clinicopathological features. *J Clin Pathol* 2003;56:378–84.
188. Yonezawa S, Goto M, Yamada N, Higashi M and Nomoto M: Expression profiles of MUC1, MUC2, and MUC4 mucins in human neoplasms and their relationship with biological behavior. *Proteomics* 2008;8:3329-41.
189. Utsunomiya T, Yonezawa S, Sakamoto H, et al: Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res* 1998;4:2605-14.
190. Hwang I, Kang YN, Kim JY, DO YR, Song HS, Park KU. Prognostic significance of membrane-associated mucins 1 and 4 in gastric adenocarcinoma. *Exp Ther Med.* 2012; 4(2):311-6.
191. Akyürek N, Akyol G, Dursun A, Yamaç D, Günel N. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: their relationship with clinicopathologic parameters and prognosis. *Pathol Res Pract.* 2002;198(10):665-74.
192. Ilhan O, Han U, Onal B, Celik SY. Prognostic significance of MUC1, MUC2 and MUC5AC expressions in gastric carcinoma. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 345-52.
193. Xue L, Zhang X, Li Y, Yang H, Li X, Mi J, et al. Differences of immunophenotypic markers and signaling molecules between adenocarcinomas of gastric cardia and distal stomach. *Human Pathology* 2011;42, 594–601.
194. Reis CA, David L, Carvalho F, Mandel U, Bolos C, Mirgorodskaya E, et al. Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of the other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000;48: 377–88.

195. 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;15;92(6):1427-34.
196. Pinto-de-Sousa J, David L, Reis CA, et al. Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation and differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. *Virchows Arch* 2002; 440: 304-10.
197. Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, Garcia E, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999;59:1003–7.
198. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 2007;38:1386-93.
199. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:1047-52.
200. 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.
201. Vergara R, Torrazza I, Castillo Fernandez O. Her-2/Neu overexpression in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2009;s27:e15679.
202. 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.
203. Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, Kimura H, Yamaguchi A, Fushida S, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1991;67: 2914-8.
204. Emre H, Tekin SB, Doğan H, Cayir K, Bilici M, Şipal S, et al. Investigation of ErbB-2 Overexpression on Patients with Gastric Cancer in Eastern Anatolia of Turkey *Turk J Gastroenterol* 2013; 24 (3): 211-7.



205. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for c-erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991;51:1034-8.
206. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993;72:2083-8.
207. Dursun A, Poyraz A, Celik B, Akyol G. Expression of C-erb-B2 oncoprotein in gastric carcinoma: correlation with histopathologic characteristics and analysis of Ki-67. *Pathol Oncol Res* 1999;5:104-6.
208. Fisher SB, Fisher KE, Squires MH 3rd, Patel SH, Kooby DA, El-Rayes BF, et al. HER2 in resected gastric cancer: Is there prognostic value? *J Surg Oncol*. 2014;109(2):61-6.
209. Wang Y, Li Z, Zhang H, Jin H, Sun L, Dong H, et al. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  correlate with migration and invasion in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2010;10:376-82.
210. Lin S, Ma R, Zheng XY, Yu H, Liang X, Lin H, et al. Meta-analysis of immunohistochemical expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  as a prognostic role in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 28;20(4):1107-13.
211. Jung JH, Im S, Jung ES, Kang CS. Clinicopathological implications of the expression of hypoxia-related proteins in gastric cancer. *Int J Med Sci*. 2013 31;10(9):1217-23.
212. Deng J, Liang H, Sun D, Wang D, Pan Y. Suitability of 7th UICC N stage for predicting the overall survival of gastric cancer patients after curative resection in China. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(5):1259-66.
213. Saito H, Osaki T, Murakami D, Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ J Surg*, 2006, 76(6):458-61.
214. Al-Refaie WB, Pisters PW, Chang GJ. Gastric adenocarcinoma in young patients: A population-based appraisal. *J Clin Oncol* 2007;s25:4547.
215. Freedman ND, Chow W H, Gao Y T, Shu XO, Ji BT, Yang G, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007;56:1671-7.
216. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*. 2010;29(11):923-30.
217. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(2):77-84.

218. Liu L, Wang ZW, Ji J, Zhang JN, Yan M, Zhang J, et al. A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(2):227-34.
219. Selcukbiricik F, Buyukunal E, Tural D, Ozguroglu M, Demirelli F, Serdengecti S. Clinicopathological features and outcomes of patients with gastric cancer: a single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2013;19(14):2154-61.
220. Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A, Bossola M, Doglietto GB. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg*; 2001 Jul;67(7):697-703.
221. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 137–40.
222. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Narushima Y, Murata K, et al. Lymph node metastasis as significant prognostic factor in gastric cancer: A multiple logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39: 380–4.
223. Liu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1875-82.
224. Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang XW, Yang HY, Yang L, et al. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 182-5.
225. del Casar JM, Corte MD, Alvarez A, García I, Bongera M, González LO, et al. Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(2):153-61.
226. Liu C, Zhang R, Lu Y, Li H, Lu P, Yao F, et al. Prognostic role of lymphatic vessel invasion in early gastric cancer: a retrospective study of 188 cases. *Surg Oncol*, 2010, 19(1): 4-10.
227. Bedikian AY, Chen TT, Khankhanian N, Heilbrun LK, McBride CM, McMurtrey MJ, et al. The natural history of gastric cancer and prognostic factors influencing survival. *J Clin Oncol*, 1984; 2(4):305-10.
228. Deng J, You Q, Gao Y, Yu Q, Zhao P, Zheng Y, Fang W, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(2): e88907. doi:10.1371/journal.pone.0088907. eCollection 2014.
229. Sougioultzis S, Syrios J, Xynos ID, Bovaretos N, Kosmas C, Sarantonis J, et al: Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric

- adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37(4):312–8.
230. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013 Dec 5;13:577.
231. Sun Z, Zhu GL, Lu C, Guo PT, Huang BJ, Li K, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol*. 2009;20(5):897-905.
232. Persiani R, Rausei S, Antonacci V, Biondi A, Casella F, Ciccoritti L, et al. Metastatic lymph node ratio: a new staging system for gastric cancer. *World J Surg*. 2009;33(10):2106-11.
233. Baldus SE, Monig SP, Arkenau V, Hanisch FG, Schneider PM, Thiele J, et al. Correlation of MUC5AC immunoreactivity with histopathological subtypes and prognosis of gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(9):887–93.
234. Hilton DA, West KP. c-erbB-2 oncogene product expression and prognosis in gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1992; 45:454–6.
235. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371–9.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Bang Y, Chung H, Xu J, Lordick F, Sawaki A, Lipatov O, et al. 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: (suppl; abstr 4556).
240. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:721-32.
241. Greijer AE, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004;57(10):1009-14.

242. Volm M, Koomagi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20(3A):1527–33.
243. Sohda M, Ishikawa H, Masuda N, Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. Pretreatment evaluation of combined HIF-1alpha, p53 and p21 expression is a useful and sensitive indicator of response to radiation and chemotherapy in esophageal cancer. *Int J Cancer* 2004;110(6):838–44.
244. Zhang ZG, Zhang QN, Wang XH, Tian JH. Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) as a prognostic indicator in patients with gastric tumors: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4195-8.

## 8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

### ŞEKİLLER

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. Mide gövdesindeki oksintik gland şeması.....                              | 6  |
| Şekil 2. İntestinal tip mide kanserinin gelişimi.....                              | 11 |
| Şekil 3. Erken gastrik kanserin büyüme paternleri.....                             | 19 |
| Şekil 4. Borrmann sınıflaması.....   | 28 |
| Şekil 5. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının yaşa göre dağılımı.....                 | 46 |
| Şekil 6. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının cinsiyetlere göre dağılımı.....         | 47 |
| Şekil 7. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının tümör tipine göre dağılımları.....      | 47 |
| Şekil 8. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının diferansiyasyonlarına göre dağılımı.... | 48 |
| Şekil 9. Rezeksiyon ve biyopsi vakalarının lokalizasyonlarına göre dağılımı.....   | 48 |
| Şekil 10. Rezeksiyon vakalarının tümör boyutuna göre dağılımı.....                 | 49 |
| Şekil 11. Gastrektomi vakalarının invazyon derinliği (pT).....                     | 49 |
| Şekil 12. Diseke edilen lenf nodu sayısı (pN).....                                 | 50 |
| Şekil 13. Rezeksiyon vakalarında PNİ ve LVİ durumu.....                            | 50 |
| Şekil 14. Evrelere göre vakaların dağılımı.....                                    | 51 |
| Şekil 15. Gastrektomi uygulanan vakaların operasyon tipine göre dağılımı.....      | 51 |
| Şekil 16. Rezeksiyon vakalarında bazı prognostik faktörlerin durumu.....           | 52 |

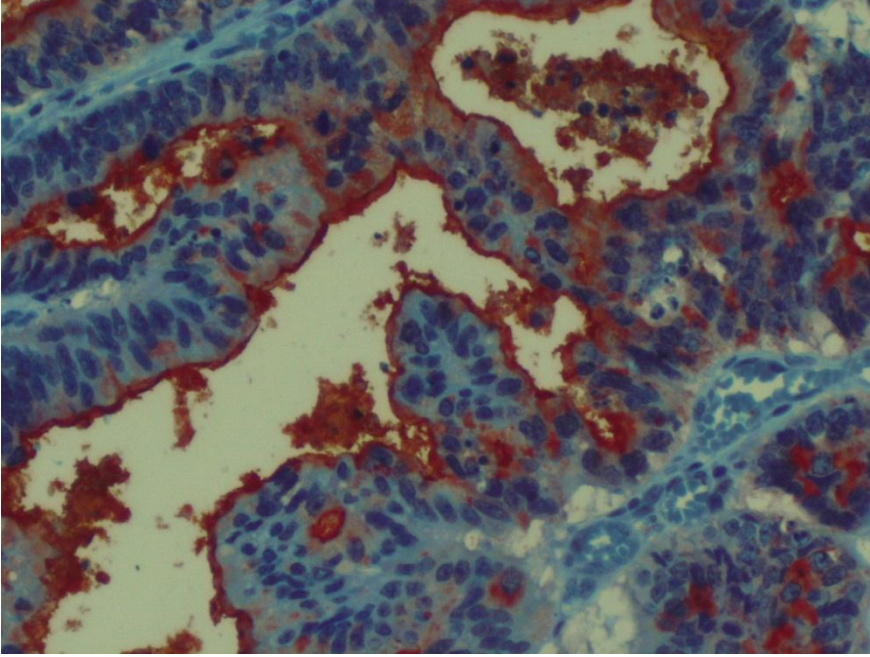
### RESİMLER

|   | <u>Sayfa no</u> |
|---|-----------------|
| <b>Resim 1.</b> İyi diferansiye intestinal tip adenokarsinom vakasında pozitif MUC1 ekspresyonu (x200).....                       | 149             |
| <b>Resim 2.</b> Az diferansiye intestinal tip adenokarsinomda tümörde pozitif MUC1 ekspresyonu (x200).....                        | 149             |
| <b>Resim 3.</b> Orta derecede diferansiye intestinal tip adenokarsinomda tümör alanında +3 pozitif MUC5AC ekspresyonu (x200)..... | 150             |
| <b>Resim 4.</b> Müsinöz adenokarsinomda tümör alanında pozitif MUC5AC ekspresyonu (x40).....                                      | 150             |
| <b>Resim 5.</b> Müsinöz tip adenokarsinomda tümör alanlarında MUC5AC ile +3 (kuvvetli) pozitif boyanma (x200).....                | 151             |
| <b>Resim 6.</b> İyi diferansiye intestinal tip adenokarsinomda +3 pozitif HER2 ekspresyonu (x200).....                            | 151             |
| <b>Resim 7.</b> Az diferansiye intestinal tip tümörde +2 pozitif HER2 boyanması (x200).....                                       | 152             |
| <b>Resim 8.</b> Az diferansiye intestinal tip adenokarsinomda HİF1 $\alpha$ ile pozitif boyanma(x400).....                        | 152             |
| <b>Resim 9.</b> Mikst tip adenokarsinom vakasında HİF1 $\alpha$ ile tümör hücrelerinde nükleer pozitif boyanma (x200).....        | 153             |

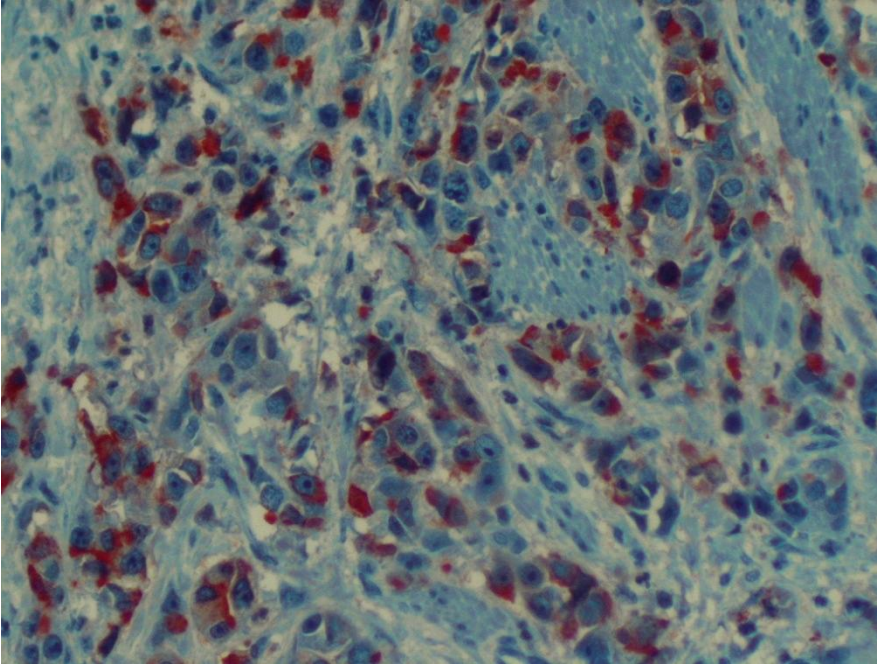
## 9. TABLOLAR DİZİNİ

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| <b>Tablo 1.</b> IARC 2012'e göre insanda karsinojenik risk değerlendirmesi.....                             | 23              |
| <b>Tablo 2.</b> JRSGC sınıflaması.....  | 25              |
| <b>Tablo 3.</b> Gastrik Adenokarsinom Sınıflama Sistemi.....  | 26              |
| <b>Tablo 4.</b> Gastrik Adenokarsinomda TNM sınıflaması.....  | 30              |
| <b>Tablo 5.</b> Gastrik adenokarsinomda evreleme.....   | 32              |
| <b>Tablo 6.</b> Gastrektomi vakalarının özellikleri.....  | 53              |
| <b>Tablo 7.</b> Biyopsi vakalarının bazı özellikleri.....   | 54              |
| <b>Tablo 8.</b> Rezeksiyon vakalarında MUC1 ekspresyonu ile patolojik parametrelerin ilişkisi.....          | 62              |
| <b>Tablo 9.</b> Biyopsi vakalarında MUC1 ile patolojik parametrelerin ilişkisi.....                         | 63              |
| <b>Tablo 10.</b> Rezeksiyon vakalarının MUC5AC ekspresyonunun patolojik parametrelerle ilişkisi.....        | 73              |
| <b>Tablo 11.</b> Biyopsi vakalarının MUC5AC ile patolojik parametrelerde boyanma skoru.....                 | 73              |
| <b>Tablo 12.</b> Gastrektomi vakalarındaki prognostik faktörler ve HER2 Ekspresyonu.....                    | 78              |
| <b>Tablo 13.</b> Biyopsi vakalarındaki parametrelerin HER2 ile boyanması.....                               | 79              |
| <b>Tablo 14.</b> Rezeksiyon vakalarının HIF1 $\alpha$ ekspresyonunun patolojik parametrelerle ilişkisi..... | 83              |
| <b>Tablo 15.</b> Biyopsi vakalarının HIF1 $\alpha$ ekspresyonu ve patolojik parametrelerle ilişkisi.....    | 84              |
| <b>Tablo 16.</b> Sağkalıma göre vakalara ait bazı patolojik parametreler ve p değerleri.....                | 85              |
| <b>Tablo 17.</b> Sağkalıma göre vakalara ait bazı patolojik parametreler ve p değerleri.....                | 88              |
| <b>Tablo 18.</b> Vakalarımızın çalışmada kullandığımız markırlar ile sağkalım ve p değerleri.....           | 94              |

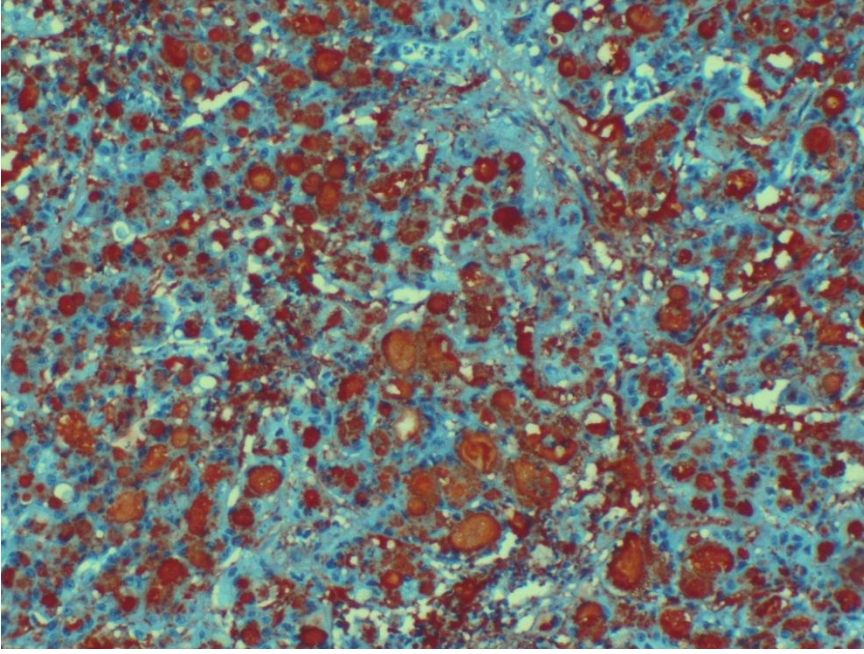
## 10. EKLER



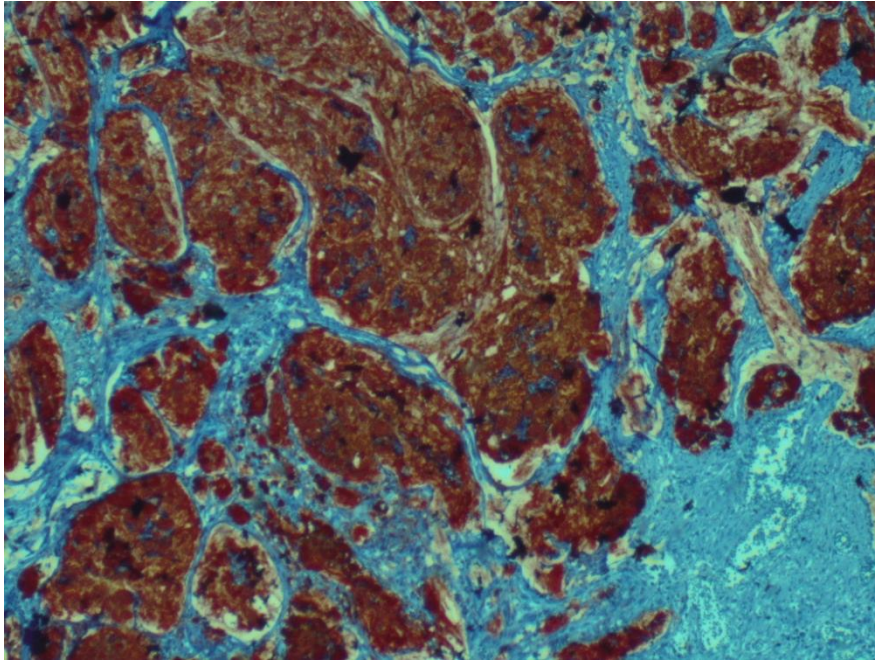
**Resim 1.** İyi diferansiye intestinal tip adenokarsinom vakasında pozitif MUC1 ekspresyonu (x200).



**Resim 2.** Az diferansiye intestinal tip adenokarsinomda tümörde pozitif MUC1 ekspresyonu (x200).

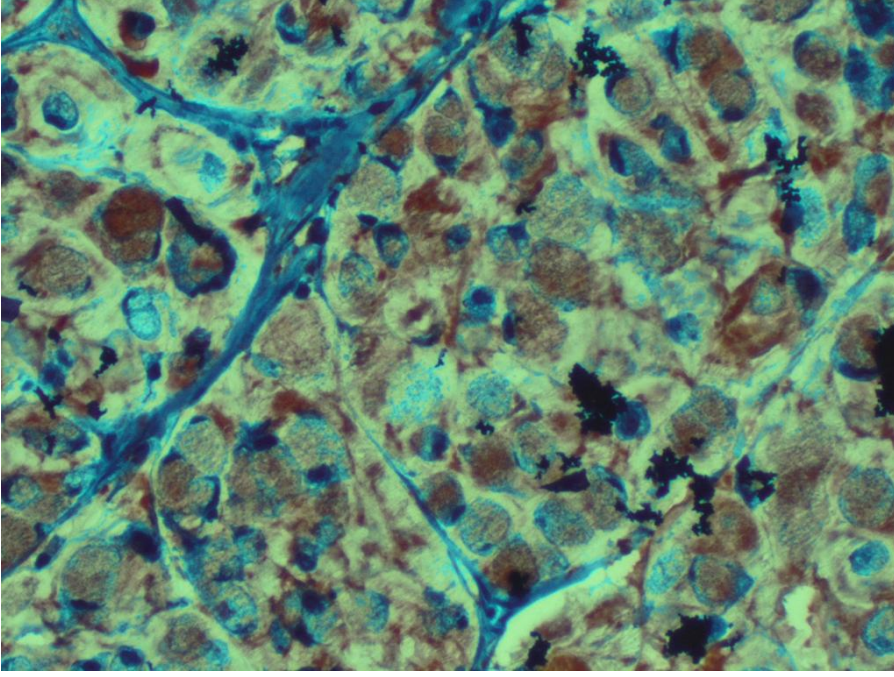


**Resim 3.** Orta derecede diferansiye intestinal tip adenokarsinomda tümör alanında +3 pozitif MUC5AC ekspresyonu (x200).

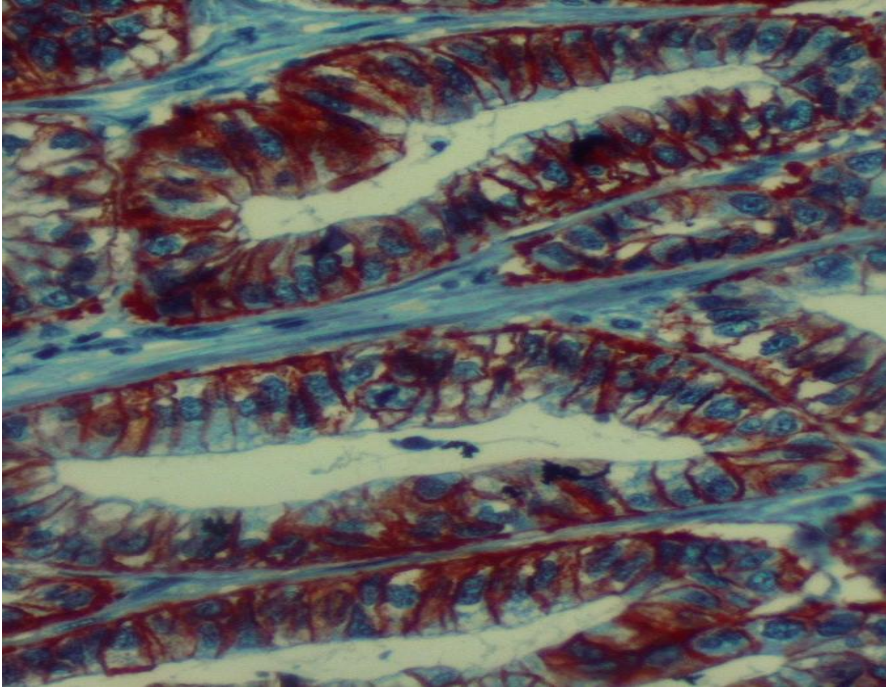


**Resim 4.** Müsinöz adenokarsinomda tümör alanında pozitif MUC5AC ekspresyonu (x40).

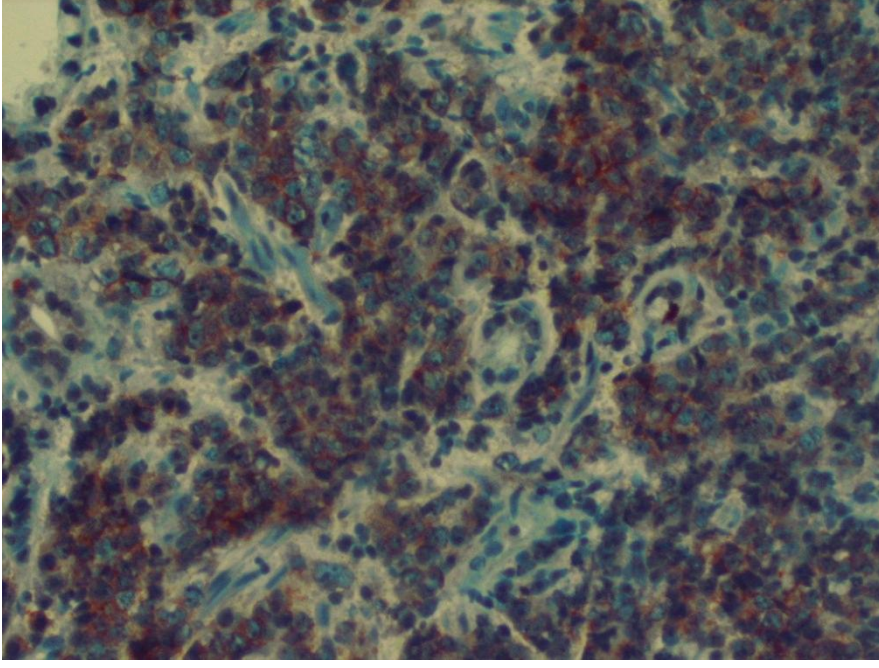




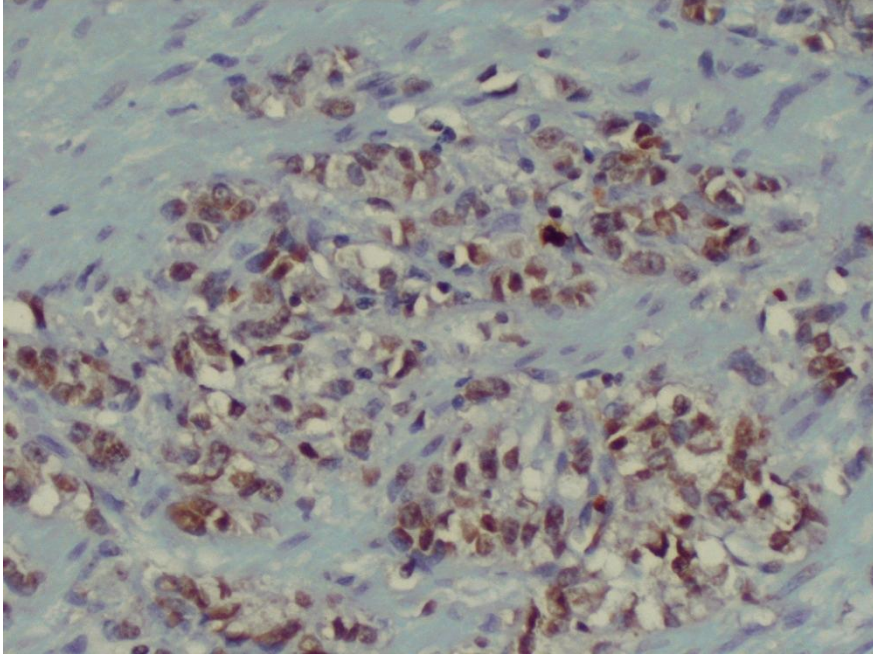
**Resim 5.** Müsinöz tip adenokarsinomda tümör alanlarında MUC5AC ile +3 (kuvvetli) pozitif boyanma (x200).



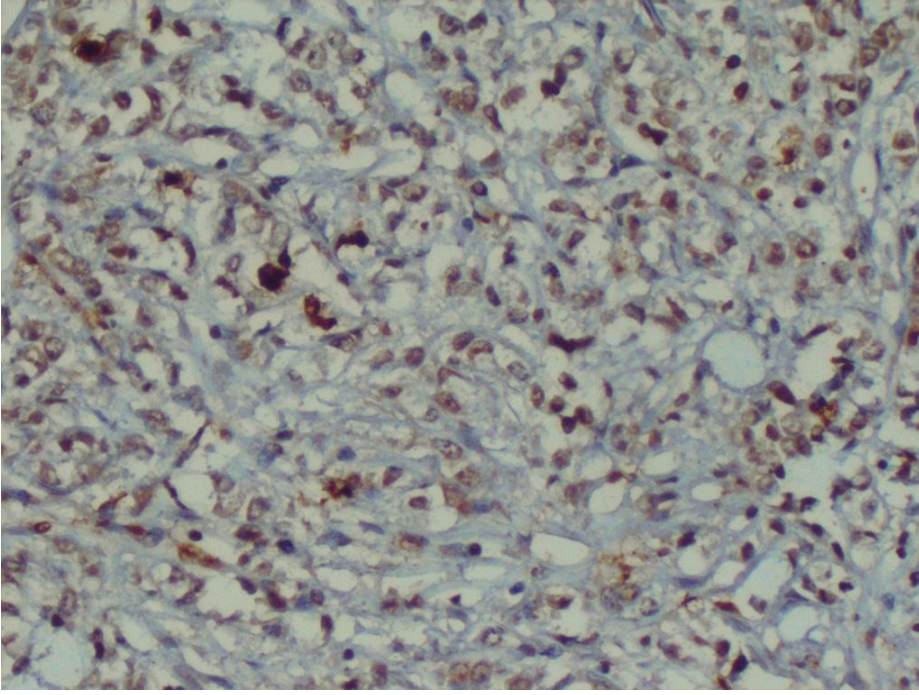
**Resim 6.** İyi diferansiye intestinal tip adenokarsinomda +3 pozitif HER2 ekspresyonu (x200).



**Resim 7.** Az diferansiye intestinal tip tümörde +2 pozitif HER2 boyanması (x200).



**Resim 8.** Az diferansiye intestinal tip adenokarsinomda tümör alanlarında HIF1 $\alpha$  ile pozitif boyanma (x200).



**Resim 9.** Mikst tip adenokarsinom vakasında HIF1  $\alpha$  ile tümör hücrelerinde nükleer pozitif boyanma (x200).

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Malatya doğumlu olup, ilkokulu Eskişehir, ortaokul ve liseyi Malatya'da tamamladı. 1992 yılında Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak 1998'de mezun oldu. 2001 yılında ilk olarak Malatya Pütürge Sağlık Ocağında 8 ay, daha sonra Kahramanmaraş Faruk Arıkan 1 yıl ve Eğitim Sağlık Ocaklarında 5 yıl, Ankara Çankaya İnolu Sağlık Ocağında 1 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptı. 2009 yılında Kahramanmaraş Sütçüİmam Tıp Fakültesi Patoloji ABD'de asistan olarak göreve başladı. Evli ve 4 çocuk annesidir.

