



T.C

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOM VE HELİKOBAKTER PİLORİ
GASTRİTİNDE ARID1A EKSPRESYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Pınar ERGEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Tuba KARA

MERSİN-2019



T.C

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOM VE HELİKOBAKTER PİLORİ
GASTRİTİNDE ARID1A EKSPRESYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Pınar ERGEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Tuba KARA

Bu tez, BAP 2017-2-TP3-2485 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmektedir.

MERSİN- 2019

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince her türlü bilgi ve deneyimleri yanı sıra dostluklarını ve rehberliklerini esirgemeyen başta tez hocam Doç. Dr. Tuba KARA olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALDIZ, Prof. Dr. İclal GÜRSES, Doç. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI, Doç. Dr. Yasemin YUYUCU KARABULUT, Doç. Dr. Hamide SAYAR, Yard. Doç. Dr. Ferah TUNCEL'e

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Didem OVLA ÇELİKCAN'a

Daima birlikte çalışmaktan keyif duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar, arşiv ve sekreterlik personeline,

Hep yanımda olup bana destek olan aileme, sevgili eşim Ozan ERGEN ve hayatımıza yeni katılan biricik kızım Defne ERGEN'e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. MİDE EMBRİYOLOJİSİ	10
2.2. MİDE ANATOMİSİ	10
2.3. MİDE HİSYOLOJİSİ ve FİZYOLOJİSİ	12
2.4. MİDE ADENOKARSİNOM	15
2.4.1. Epidemiyoloji	16
2.4.2. Etyoloji	17
2.4.3. Öncül gastrik lezyonları	23
2.4.4. Ailevi mide kanserleri	26
2.4.5. Sınıflandırma	28
2.4.6. Evreleme	35
2.4.7. Tedavi ve prognoz	39
2.5. HELİKOBAKTER PİLORİ	40
2.5.1. Tarihçesi	40
2.5.2. Mikrobiyolojik özellikler	40
2.5.3. Epidemiyoloji	41
2.5.4. Patogenez ve patogenetik mekanizmalar	42
2.5.5. HP ve gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıklar	44
2.5.6. HP enfeksiyonunda tanı yöntemleri	49
3. ARID1A	50
4. GEREÇ YÖNTEM	55
4.1. Olguların seçimi	55
4.2. Verilerin toplanması ve incelenen parametreler	55
4.3. İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Boyama	56
4.4. İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	58

4.5. İstatistiksel analiz	58
5. ETİK KURUL ONAYI	59
6. BULGULAR	60
7. TARTIŞMA	76
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	85
9. KAYNAKLAR	86
10. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	101
11. ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	104
12. TABLOLAR DİZİNİ	106



ÖZET

MİDE ADENOKARSİNOM VE HELİKOBAKTER PİLORİ GASTRİTİNDE ARID1A EKSPRESYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Gastrik karsinomlar (GK), dünyada ve ülkemizde sık görülen, yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan tümörlerdir. GK'de günümüzde en önemli prognostik faktör tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesidir. Buna rağmen aynı evredeki hastaların bile farklı klinik gidiş göstermeleri aralarındaki moleküler özelliklerdeki farklılıklara bağlıdır. Helikobakter pilori (HP) mikroorganizması, en sık görülen gastrit nedeni olup aynı zamanda GK'ye de neden olmaktadır. Bu çalışmada başka kanser türlerinde de prognostik önemi tartışılan, hastaların prognozlarını öngörmeye ve buna göre tedavilerini belirlemede fayda sağlayacağı düşünülen ARID1A'nın önemi ve helicobakter pilori varlığı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya 2007-2017 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş olan mide adenokarsinom tanısı almış 121 hasta ve helicobakter pilori gastriti tanısı almış 121 hasta dahil edilmiştir. Amacımız, bu vakalarda immünohistokimyasal olarak ARID1A ekspresyonunu belirlemek ve bu ekspresyonun hastaların klinik özellikleri, tümörün yerleşim yeri, tümör çapı, histolojik tipi, tümör derecesi, anjiolenfatik-perinöral invazyon varlığı, HP varlığı, TNM evresi, tanı ya da takipte metastaz varlığı ve hastaların sağkalımı ile ilişkisini inceleyerek prognostik önemini ve kronik inflamasyon derecesi göz önünde bulundurularak seçilen HP gastriti olgularında da Sidney sınıflamasındaki parametrelerin ARID1A ekspresyonu ile ilişkisini değerlendirip gastrik karsinogenezde ARID1A'nın rolünü araştırmaktır.

Mide adenokarsinom vakalarının %17,4'ünde ARID1A ekspresyon kaybı izlenmiştir. Ekspresyon kaybı ile TNM kategorileri, anjiolenfatik-perinöral invazyon, evre ve sağ kalım gibi majör prognostik parametreler ve HP varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. HP gastriti vakalarında ARID1A ekspresyon kaybı saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda ARID1A'nın mide adenokarsinomlarında prognostik yerinin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca HP gastriti

olgularında ARID1A ekspresyon kaybı izlenmemiştir. Literatürdeki çelişkili sonuçların aydınlanması ve bu belirtecin prognoz ve tedavideki rolünün belirlenebilmesi yanısıra HP'nin indüklediği kronik inflamasyonun gastrik karsinoma ilerleyişinde immünohistokimyasal yöntemlerle ARID1A ekspresyon kaybı ile ilişkisini görememiş olsak da standardize teknik yöntemlerin kullanılacağı geniş serilerde yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mide adenokarsinom; ARID1A; prognoz; Helikobakter pilori



ABSTRACT

COMPARISON OF ARID1A EXPRESSION IN GASTRIC ADENOCARCINOMA AND HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS AND RELATION TO CLINICOPATHOLOGIC PARAMETERS

Gastric carcinomas (GK) are common tumors in the world and in our country and cause high mortality and morbidity. The most important prognostic factor in GC is tumor-lymph node-metastasis (TNM) staging. Nevertheless, even the patients at the same stage are different clinical course due to differences in their molecular properties. Helicobacter pylori (HP) microorganism is the most common cause of gastritis and also causes GK. In this study, the importance of ARID1A and its relationship with the presence of helicobacter pylori were investigated in order to predict the prognosis of patients and predict their prognosis.

The study included 121 patients with gastric adenocarcinoma and 121 patients with helicobacter pylori gastritis who were admitted to Mersin University Medical Faculty Hospital between 2007-2017. Our aim is to determine the expression of ARID1A in immunohistochemically in these cases and the clinical characteristics of patients, tumor location, tumor size, histological type, tumor grade, presence of angiolymphatic-perineural invasion, presence of HP, TNM stage, presence of metastasis in diagnosis or follow-up and survival of patients. The aim of this study was to evaluate the relationship between the parameters of Sydney classification and ARID1A expression in patients with HP gastritis in terms of prognostic significance and chronic inflammation.

ARID1A expression loss was observed in 17.4% of cases of gastric adenocarcinoma. There was no statistically significant correlation between loss of expression and major prognostic parameters such as TNM categories, angiolymphatic-perineural invasion, stage and survival. No loss of ARID1A expression was detected in HP gastritis cases.

In conclusion, ARID1A did not have a prognostic location in gastric adenocarcinomas. In our study, no loss of ARID1A expression was observed in HP gastritis cases. In addition to investigating the contradictory results in the literature and determining the role of this marker in prognosis and treatment, as

well as the relationship of HP-induced chronic inflammation with gastric carcinoma progression, there is a need for large series to be used in standardized technical methods.

Key words: Stomach adenocarcinoma; ARID1A; prognosis; *Helicobacter pylori*



1. GİRİŞ

Gastrik kanser (GK) insidansı giderek azalmakla birlikte dünyada en sık görülen 5. kanserdir ve kanser ilişkili ölümler arasında 3. sıradadır¹. GK'ler içerisinde en sık adenokarsinom görülmektedir. GK'de normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü, çok aşamalı bir sürece ihtiyaç duyar. Bu durum onkogenleri ve tümör supresör genleri içeren multipl gen değişikliklerinin akümüasyonu ile sıkı sıkıya ilişkilidir². ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) geni, SWI-SNF (switching defective/sucrose non-fermenting) kromatin yeniden biçimlendirme kompleksinin anahtar bir bileşenidir. ARID1A'nın çeşitli kanser türlerinde bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. ARID1A hücre siklusu regülatörlerinin kontrolü ile hücresel proliferasyonda rol oynar³. ARID1A mutasyonu, ARID1A'nın tümör supresör etkisinin inaktivasyonu ile sonuçlanır⁴.

Helikobakter pilori (HP) mikroorganizması, en sık görülen gastrit nedeni olup aynı zamanda mide kanserine de neden olmaktadır. HP ile ilişkili preneoplastik durumlar, genelde intestinal tip mide adenokarsinomuna neden olmaktadır. Mide adenokarsinomlarının yaklaşık %1'inde HP'nin etyolojide yer aldığı bilinmektedir. HP'nin mide kanseri yapma olasılığı, yılda 10.000 kişide 3'tür. HP'de bulunan CagA virülans faktörü onkogeniktir. HP nedeni ile oluşan kronik inflamasyon adenokarsinom gelişimi için önemli bir başlangıçtır². Bu olgularda ARID1A ekspresyonunun değerlendirilmesi karsinom gelişimini öngörebilmek açısından önemli olabilir.

ARID1A mutasyonunun karsinogenetik mekanizmasının daha iyi anlaşılması, ARID1A mutasyonunun etkilerine karşı hedeflenen moleküller kullanılarak yeni tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştırabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Embryolojisi

Mide embriyonik hayatta ön bağırsağın distal kısmından gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Mide, endodermden gelişir. Önceleri basit tübüler bir yapı şeklinde görülen ön bağırsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir genişleme göze çarpar. Altıncı ve yedinci haftalarda arka mezenterik kenarın ön mezenterik kenara göre daha hızlı büyümesi, midenin dönmesine ve yatay konuma geçmesine yol açar. Gastrointestinal traktın anatomik farklılaşması gestasyonun 20. haftasında olur; emilim ve sekresyon fonksiyonları sonradan gelişir⁵. Yenidoğan döneminde erişkin midesine benzer şekilde, tam olarak gelişmiştir⁶. Farklı olarak mide salgısı minimaldir⁵.

2.2. Mide anatomisi

Mide intraperitoneal olarak uzanır, yemek borusunun alt ucundaki Z çizgisinden 11. torasik omurga seviyesine uzanır, duodenumda sonlanır. Özofagusu mideye bağlayan açıklık, kardiak orifis; mideden bağırsağa olan açıklık, pilorik orifis olarak bilinir. Mide iki eğriliğe sahiptir: Midenin alt sınırı olan büyük kurvatur, gastroözofageal bileşkedeki duodenuma uzanan bir dışbükeydir. Genellikle J-şekilli midenin boyutu ve şekli, vücut pozisyonuna ve doluluk derecesine bağlıdır. Ön yüzü abdominal duvara ve karaciğerin sol lobunun alt yüzeyine dayanır. Arkada, pankreas, dalak damarları, sol böbrek ve böbreküstü bezlerine dayanır⁷.

Küçük kurvatur, karaciğer altından hepatogastrik ligament ve minör omentum tarafından asılır. Major omentum, daha büyük kurvaturdan kaudale uzanır. Fundus sol diyaframın kubbesine ve büyük kurvaturun sol üst kenarı gastrosplenik ligamentin bağlandığı dalağa dayanır⁷.

Mide makroskopik olarak 4 anatomik bölgeden oluşur. Bunlar kardial, fundus, korpus ve antrum. Pilor, midenin distal ucu olup ayrıca bir bölge olarak değerlendirilebilir⁶. Dar bir alanı temsil eden kardial çok belirgin değildir. Fundus gastroözefageal bileşkedeki çekilen yatay bir çizgi üzerinde kalan kısımdır. Midenin büyük bir kısmını korpus oluşturur ve antrumdan incisura angularis ile ayrılır. Boş mide mukozası ve submukozası "rugae" adı verilen longitudinal

katlantılara sahiptir⁸. Rugalar midenin proksimalinde daha belirgindir⁹. Mide şişince bu katlantılar düzleşir². Mukozada ayrıca mide distansiyonuyla kaybolmayan oluklar “area gastricae” denen⁹ küçük mukoza kabartılarını oluştururlar. “Area gastricea” mide mukozasının normal elemanıdır ve ince oluklar atrofi bulgusu olarak yorumlanmamalıdır. Küçük kurvatur boyunca ilerleyen mukozal koridora “Magenstrasse” adı verilmiştir⁶.

Muskularis propria, gastrointestinal sistemin geri kalan kısmından farklıdır, çünkü üç farklı yönde yönlendirilmiş kas liflerinden oluşur: dış uzunlamasına, orta dairesel ve iç oblik tabaka. Orta dairesel katman üç kas tabakasının en güçlüsüdür ve sfinkterlerde hipertrofik hale gelmektedir⁷.

Mide, yukarıda alt özofagial sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofagiyal sfinkter, kardianın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalı olup yukarıdan peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını engeller. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi görev yapar. Pilor bölgesindeki düz kasın yoğunlaşması ile oluşmuştur. Mide içeriği kimus haline gelmeden duodenuma geçemez. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını engeller¹⁰.

Mide, çölyak, hepatik ve splenik arterlerden türeyen zengin bir kan kaynağına sahiptir. Mukozal kılcallar epitelin altında yer alır. Kapiller ağlar submukozal damarlara yakınlaşan subepitelyal venüllere akar. Venöz drenaj, portal sistemden karaciğere geçer. Sağ ve sol gastrik damarlar küçük kurvaturu drene eder. Sol gastrik ven anterior ve posterior gastrik yüzeylede ortaya çıkar. Antrum ve pilorun venöz drenajını, direkt olarak portal ven içine boşaltan sağ gastrik ven oluşturur. Gastrik lenfatik dağılım, kolonunkine benzer⁷. Yüzeysel mukoza lenfatikten yoksundur, derin interglandüler bölgede bulunurlar¹¹. Muskularis mukozasını delen daha kalın kanallara yaklaşırlar ve daha büyük submukozal pleksusa girerler. Oradan, muskularis propria'nın iç ve dış tabakaları arasındaki lenfatik pleksusa akarlar¹¹. Gastrik lenfatikler, büyük ve

küçük kurvatur, kardiya ve dalak hilumu boyunca yerleşen lenf düğümlerine drene olur. Dört drenaj alanı vardır. En büyük drenaj alanı, alt özefagus ve küçük kurvaturdan gelir. Sol gastrik arteri takip eder ve sol gastrik lenf bezlerine akar. Pilor, sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına drene olur. Kardiyak lenfatikler gastroözefageal bileşkeyi çevreleyen perikardial lenf nodlarına akar ve sol gastrik lenf nodlarından gelen efferent kanallar çölyak lenf nodlarına akar. Proksimal büyük kurvatur, dalak hilumundaki pankreatik splenik lenf nodlarına, distal büyük kurvatur, omentum majus ve sağ gastroepiploik lenf nodlarına akar⁷.

Mide, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bileşenlerinin yanı sıra peptidjik nöral sistem tarafından innerve edilir. Parasempatik sinir kaynağı, vagustan ve dallarından gelir. Mide duvarındaki sinir liflerinden üretilen ve salınan birçok nöropeptid gastrik fonksiyonunu düzenler¹².

2.3. Mide Histolojisi ve Fizyolojisi

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur ve gıda sindirimi ve depo görevi yapar. Normal mide mukozası 2 bölümden oluşur; yüzeysel foveolar bölüm, derin glandüler bölüm². Glandüler komponente göre kardiak, oksintik ve pilorik alan olarak 3 gruba ayrılabilir. Oksintik bölüm midenin yaklaşık %80'ini kaplamakta olup fundus ve korpusu içermektedir. Asit ve pepsinojen sekrete eden glandlara sahiptir⁷. Bu nedenle kardiak ve pilorik mukozadan daha kalındır. Pilorik mukoza midenin yaklaşık %20'sini kaplamakta olup mukus sekrete eden glandlar ve endokrin hücreler bulundurur. Kardiak mukoza midenin çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Mide epitelyal hücre tipleri ve salgıladıkları ürünler tablo1' de verilmiştir.

Tablo 1: Mide epitel hücreleri ve ürünleri⁷

Hücre tipi	Ürün
Yüzey epiteli	Müsin, karbonik anhidraz, TGF-alfa, EGFR
Müköz boyun hücresi	Müsin, pepsinojen, lipaz, TGF-alfa
Parietal hücre	HCL, intrinsik faktör, karbonik anhidraz, TGF-alfa, katepsinler
Esas hücre	Karbonik anhidraz, pepsinojen, lipaz
Endokrin hücre	Hormonlar (G hücreler, D hücreler vs.)
Kardiak ve antral hücreler	Müsin, proteinazlar, katepsinler, lizozimler

Foveolar bölüm görece tüm midede bulunurken glandüler bölüm fundus ve korpusta daha belirgin olarak bulunur². Çekirdekleri bazale yerleşik, tek katlı kolumnar epitelle kaplıdır¹³. Sitoplazmalarında supranükleer daha berrak görünümlü müsin granülleri bulunur. Derinde müsin granülleri daha az olan müköz boyun hücreleri mevcuttur. Foveoların tabanında kök hücreler bulunur⁶. Bu bölgede mitoz ileri derecede sıktır². Yüzey epiteli her 4- 8 günde bir tamamen yenilenir⁹. Alkolik eozinle foveoler tabaka epitelindeki müsin ya tamamen şeffaf görünür ya da çok soluk pembe boyanır. Buna karşılık, su bazlı eozin bu mukusu koyu pembe - kırmızımsı boyar¹³. Foveoler mukus nötraldir. PAS pozitifdir, pH 2.5 veya altında iken Alsiyan Mavisini negatifdir⁹, ve Mayer müsikarmini ile boyanmaz⁶. Foveoler epitel hücreleri MUC1 pozitifdir⁶. Ayrıca foveoler epitelin ürettiği müsinine yönelik bilindik bir belirteç olan MUC5AC¹⁴, salgılanan ve jel-oluşturan bir ağır molekül-ağırlıklı müsin türüdür¹⁵.

Gastroözefageal bileşkedeki hemen sonra ortalama 5 mm (1-15 mm) uzunluğunda kardiak mukoza bulunur; buradaki epitel mukus salgılar^{9,13}. Midenin en distal kısmında 3-4 cm uzunluğunda antrum bulunur. Kardiaya benzer şekilde mukus salgılayan bezler içerir. Kardiada bulunan bezler pilorik bezlerden farklı olarak daha gevşek yerleşirler ve bazen kistik görünürler⁶. Kardiada müköz bez hücre sınırları belirgin değildir bu nedenle alınan örnekler temsili olmayabilir^{9,13}. Müköz bez hücrelerinde bulunan müsin MUC6 pozitifdir⁶. Saf kardiak tip ve oksinto-kardiak tip mukozaların varlığı normal bulgulardır; ancak bileşkedeki mukus salgılayan mukozanın eskiden sanılandan daha az yer kapladığı düşünülmektedir⁹.

Korpus ve fundus mukozası oksintik tip mukoza ile kaplıdır. Bu bezler asit ve pepsin salgırlarlar⁹. Oksintik bezler hidroklorik asit, intrinsik faktör salgılayan eozinofilik sitoplazmalı parietal hücreler ve pepsinojen salgılayan amfofilik sitoplazmalı esas (chief/zimojen) hücrelerden oluşur. Parietal hücreler esas hücrelere göre daha yüzeysel yerleşimlidir⁹. Oksintik tip glandüler tabakanın diğer elemanları endokrin hücreler ve müköz boyun hücreleridir⁶. Müköz boyun hücreleri mide bezlerinin istmik kısmında gruplar halinde ya da tek olarak bulunur. Salgıladıkları müsin PAS pozitif, diastaz-rezistandır¹⁶. Şekilleri düzensizdir; nukleusları hücre bazalindedir ve yüzeyle yakın salgı granülleri mevcuttur¹⁷.

Esas hücreler tübüler bezlerin alt bölümünde fazladır. Sitoplazmaları kaba endoplazmik retikulumdan zengin olduğu için bazofiliktir. Pepsinojen enzimi sitoplazmalarındaki granüllerde inaktif formda bulunur. İnaktif pepsinojen midenin asit ortamına salındıktan sonra hızla oldukça aktif bir proteolitik enzim olan pepsine dönüşür. İnsanda esas hücreler lipaz enzimini de üretirler¹⁷.

Kök hücreler, müköz bezlerin boyun bölgesinde ve az sayıda bulunurlar. Alçak prizmatik hücrelerdir. Oval nukleusları hücre bazaline yakındır ve yüksek mitotik aktiviteye sahiptir. Foveolar ve sekretuar bezler embriyonel dönemde tek bir hücreden köken alırlar¹⁸. Bazıları 4-7 günlük epitel döngüsünde yukarı doğru yer değiştirirler ve foveolar epitelde müköz bezlerin yerini alırlar. Bazıları ise derine doğru müköz boyun hücreleri ile sekretuar bezlerdeki parietal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşırlar. Bu döngü daha uzun sürer¹⁷.

Pilorik bölge, pilor sfinkterinin proksimalinde kalan pilorik bezler içeren kısımdır. Pilor bezleri dallı sarmallanmış tübüler bezlerdir. Lümen nispeten geniştir. Salgılayıcı görünüm olarak yüzeysel müköz hücrelerine benzemekte olup nispeten visköz bir salgı ürettiklerini düşündürmektedir. Bu hücreler mukozada bulunur ve gastrik çukurcuklara boşalırlar¹⁹. Pilorik tip mukozada bezlerin boyun kısmında bulunan enteroendokrin hücreler, fundik tip mukozada ise bazal yerleşimlidir⁹. Antrumdaki endokrin hücrelerin yarısı gastrin üreten G hücreleridir. Diğer yarısını da çoğunlukla somatostatin üreten enterokromaffin (EC) hücreler ve somatostatin üreten D hücreler oluşturur⁹. Fundik mukozada

endokrin hücrelerin büyük kısmının enterokromaffin-benzeri (ECL) hücreler oluşturur ve histamin salgırlarlar⁹.

Epitelyal hücreler lamina propria ile desteklenmektedir. Lamina propria kan damarları, myelinsiz sinir lifleri, lenfatikler ve alttaki muskularis mukozaya uzanan düz kas liflerini içeren, kollajen ve elastik lifler ile iyi organize olmuş gevşek bağ dokusundan oluşur²⁰. Ayrıca fibroblast, histiositler, plazma hücreleri ve agregat da oluşturabilen lenfositler lamina proprianın normal elemanlarıdır. Sekonder lenfoid foliküller genellikle HP gastritine sekonder izlenir. Mukozanın alt sınırını sirküler bir iç tabaka ve longitudinal bir dış tabaka içeren düz kasların ince bandlarının oluşturduğu muskularis mukoza oluşturur⁹.

Submukoza, muskularis mukoza ve propria arasında lokalize venler, arterler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusunun bulunduğu sıkı bağ dokusu içeren alandır⁷. Submukozal pleksus, submukozanın damarlarını ve muskularis mukozanın düz kasını inerve eder⁷.

Muskularis propria, 3 tabakalı olup dıştan içe doğru longitudinal, sirküler, oblik yönelimli kas liflerinden oluşur. İç sirküler tabaka, gastroduodenal bileşkede pilorik sfinkteri oluşturur⁷. Dıştaki longitudinal kas lifleri özofagusta devam eder, oblik kas lifleri kardiada belirgindir⁹. Myenterik pleksus sirküler ve longitudinal lifler arasında bulunur⁶.

Seroza mide duvarının en dışında bulunur. Eksternal olarak bu tabaka visseral peritonun basit bir mezotelyum ile döşelidir. Omentum majus aracılığıyla abdominal kavitenin parietal peritonu ve karaciğerin viseral peritonu ile devamlılık gösterir¹⁹.

2.4. Mide Adenokarsinom

Midenin en sık malign tümörü adenokarsinomlardır. GK'lerin %90'ını oluştururlar. Genetik ve çevresel etkenleri içeren multifaktoriyal etyogeneze sahiptir. Lauren mide kanserlerindeki "intestinal" ve "diffüz" morfolojik görünümmler üzerine ünlü gözlemini yaptığında mide kanseri Finlandiya'daki en sık kanserdi²¹. Kardia yerleşimli adenokarsinomlar daha çok Barret özofagus zemininde gelişmekte olup distal özofagus adenokarsinomun risk faktörleri ile

benzer risk faktörlerine sahiptir. Bu iki kanser gastroözefajial bileşke kanseri olarak değerlendirilmektedir⁷.

2.4.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri dünyada en sık görülen 5. kanserdir ve tüm kanserlerin %7.8'ini oluşturur¹. Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) 2014 veri tabanına göre Türkiye'de kadınlarda görülen kanserlerin %14.3'ü, erkeklerde görülen kanserlerin %6.5'ini mide kanseri oluşturmaktadır. Kanser ilişkili ölümlerin en sık 3. Sebebidir¹. 2013'te Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 21600 yeni mide kanseri olgusu tanındığı ve 10990 kişinin mide kanserinden öldüğü tahmin edilmiştir²².

Mide kanseri, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür, bu fark mide distalinde yerleşen kanserde daha belirgindir²³. Bu erkek baskınlığının nedeni, erişkin grupta erkeklerde kadınlara göre daha sık HP enfeksiyonu gelişmesi ile kısmen açıklanabilir²⁴.

Mide kanseri insidansı ve mortalitesi son 15 yılda belirgin olarak azalma göstermiştir²², ABD'ye ait verilere göre mide karsinomu görülme sıklığı yaklaşık olarak %35 oranında azalmıştır²⁵. İnsidanstaki azalma eğilimi taze meyve sebze tüketimi ve tuzlanmış-prezerve yiyeceklerden uzaklaşılmasına ve HP enfeksiyonununun tedavi edilebiliyor olmasına bağlanabilir^{7,22,26}.

Mide kanseri insidansı büyük coğrafi değişkenlik gösterir, Birleşik Krallık ile ABD'yi de içine alan birçok batı ülkesinde görece düşük insidans (<15/100000) ve Japonya, Kore, Çin ile Güney Amerika'da (özellikle Şili) görece yüksek insidans (60/100000) kaydedilmiştir^{27,28}. Coğrafi değişkenliğin sebebi belirsiz olmakla birlikte, çevresel etkenlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir⁸. Yüksek riskli bir ülkeden (Japonya) düşük riskli bir ülkeye (ABD) göçen insanların nesillerinde zamanla mide kanseri riskinin göçtükleri ülkeninkine yaklaştığı bildirilmiştir. Yüksek insidansa sahip yerlerde GK yaklaşık %30-50 oranında erken evrede saptanmaktadır. Ancak düşük insidansa sahip yerlerde bu oran daha düşüktür (%16-24)²⁸. Bu farklılık muhtemelen japonya gibi yüksek insidansa sahip ülkelerde uygulanan endoskopik tarama programları ile ilişkilidir, ancak tanı ölçütlerindeki farklılıklar da rol oynayabilir²⁹.

2.4.2. Etyoloji

Mide kanseri sıklığı çevresel ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, düşük sosyoekonomik düzeye sahip ve kalabalık ortamda yaşayan kişilerde daha sık görüldüğü bilinmektedir⁷.

Helikobakter pilori (HP): DSÖ 1994 yılında, HP'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir³⁰. Mide kanserine yakalanma riski düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık, sağlıksız ortamlarda çocuklukta edinilen HP enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir. HP enfeksiyonu distal mide karsinomunun en önemli sebebidir. HP, hemen hemen tüm duodenal ülserli hastaların yanı sıra mide ülseri veya kronik gastritli bireylerin mide biyopsi örneklerinde bulunan gram negatif, spiral şekilli, flajellalı bir basildir². Üreaz, katalaz, oksidaz üretebilir ve selektif olarak midede kolonize olur³¹. HP, üreaz enzimi ile mide sıvısındaki üreyi bikarbonat ve amonyağa çevirir ve mide asidini nötralize ederler. Bu şekilde canlı kalabilecekleri ortamı sağlarlar⁷.

HP hem intestinal hem de diffüz non-kardiak gastrik adenokarsinomların gelişmesinde rol oynayan en güçlü risk faktörüdür³². HP gastriti, yüksek riskli popülasyondaki kişilerin %40-75'ini etkilemekle birlikte, bu enfekte bireylerin sadece %3-5'inde mide kanseri gelişmektedir^{16,33} ve bu da tek başına enfeksiyonun karsinogenez için yeterli olmadığını göstermektedir⁷.

HP'nin patojenitesi büyük ölçüde çeşitli virulans faktörlerine atfedilmiştir (CagA, VacA, FldA, BabA2). CagA (sitotoksin ilişkili gen A)-pozitif HP suşu mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. CagA, cag patojenisite adası (cag PAI) olarak adlandırılan DNA segmentinde bulunan yaklaşık 30 genden biri olan CagA geni tarafından kodlanır. CagA üreten HP daha güçlü inflamatuvar yanıt ortaya çıkarmaktadır. Artan inflamasyon HP enfeksiyonunun mide kanseri riskini arttırabileceği mekanizmada önemli bir özelliştir³⁴. Gastrik epitelyal hücreler içerisinde CagA, Nükleer faktör- Kappa B (NF-κB), B katenin, Fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K)/Akt ve Src/mec/ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağı gibi birçok kritik yolağı aktive eder³⁴.

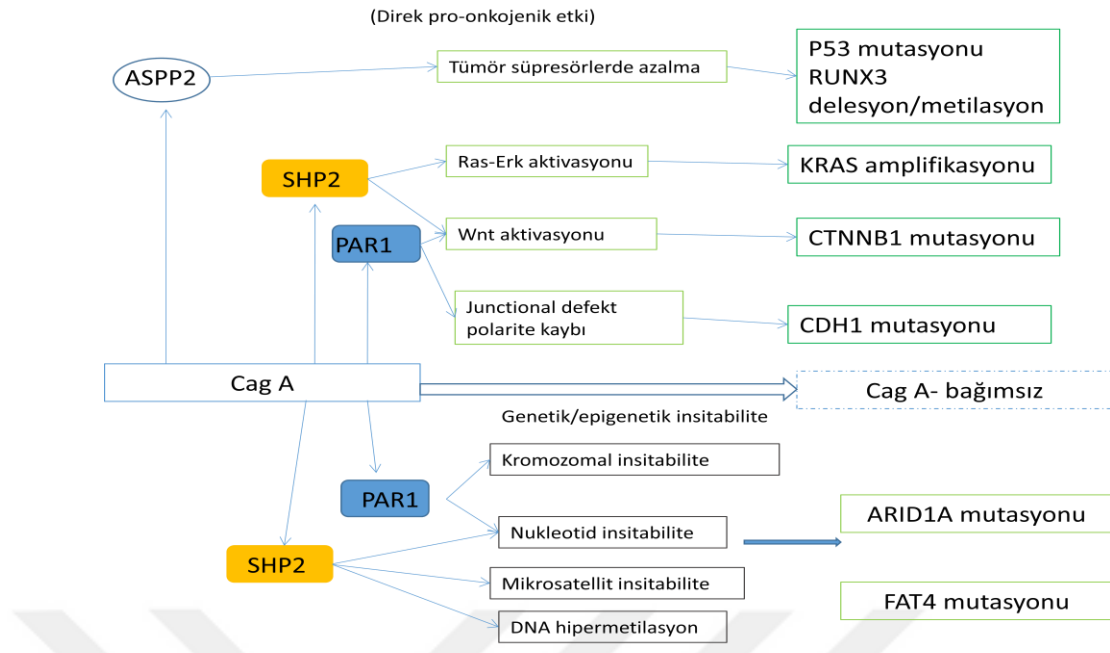
Dadashzadeh ve arkadaşları, HP ile enfekte, nonülser dispepsi, peptik ülser dispepsi veya GK hastalarında HP virülans faktörlerinin (CagE, babA2,

babB, iceA1, iceA2, CagA) sıklığını araştırmıştır. Yüz dokuz HP hastasının alındığı çalışmada; BabA2 ve babB genotipi GK hastalarında saptanmamıştır. IceA1 ise GK hastalarında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur³⁵. Yapılan başka bir çalışma ise GK ile babA2'nin ilişkili olduğunu söylemektedir²⁶. Ayrıca VacA (Vacuolating cytotoxin A)'nın da kanser gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³².

NF-κB yolu, HP aracılı inflamasyonu kansere bağlamada önemli rol oynar³⁴. Bununla birlikte altta yatan mekanizmalar yeterince anlaşılammıştır³⁴. Yang F. ve ark.'ın yaptığı bir çalışma CagA+ HP suşlarının kronik inflamasyon sürecinde NF-κB/miR-223-3p/ARID1A aksının sonucunda ARID1A ekspresyon kaybına neden olarak karsinogenez ile ilişkisinin olduğu ve miR-223-3p'nin tedavi için yeni bir hedef olarak kullanılabileceğini göstermektedir³⁴.

HP eradikasyonu midede prekanseröz lezyon gelişimini engelliyor olabilir. Ancak HP eradikasyonundan sonra bile karsinoma ilerleyişin devam edebileceğini söyleyen kaynaklar da mevcuttur³⁷. Mide kanseri için endoskopik rezeksiyon geçiren HP-pozitif kişilere rezeksiyon sonrası HP eradikasyonu tedavisi verilmesinin kanser rekürrensini azalttığı gösterilmiştir³⁸.

Mide kanseri hücreleri, mide kanseri gelişiminde önemli rolü olan CagA'nın yokluğunda dahi fenotiplerini korurlar. Bu CagA aracılı mide karsinogenezinde bir vur-kaç mekanizması ile ilerlediği düşüncesine yol açar. Bu model ilk olarak Skinner (1976) tarafından bazı virüs kaynaklı kanser türlerini açıklamak için önerilmiştir. Buna göre bir virüs, transforme edilmiş hücrelerde artık bulunmasa bile hücre transformasyonunu devam ettirebilir³⁹. Bakteriyel tip 4 sekresyon ile CagA proteini gastrik epiteliyal hücrelere enjekte edilir ve bir bakteriyel onkoprotein olarak davranır⁴⁰. Bu sırada CagA konağın çoklu sinyal yollarını bozar. Sonuçta bu sinyaller doğrudan onkojenik etkiye ve genetik insitabiliteye neden olur³⁹. Vur-kaç modelinde ARID1A mutasyonuna da neden olabildiği görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: CagA'nın düzenlediği gastrik karsinogeneizde 'vur ve kaç modeli'³⁹

HP enfeksiyonu, kardial yerleşimli mide kanseri riskinde artış ile ilişkili değildir⁴¹. HP enfeksiyonu, mide asidini nötralize ederek yaşamak için uygun ortamı sağlarken gastroözofageal reflü hastalığı bulgularını hafifletiyor ve bu şekilde hem proksimal mide, hem de özofagus alt uç adenokarsinomunu engelliyor olabilir⁷. Ayrıca HP enfeksiyonu tedavisinin yaygın olarak verildiği ve enfeksiyonun azaldığı batı ülkelerinde daha belirgin olan proksimal mide adenokarsinomu sıklığının artışı bununla uyumlu olabilir²⁶.

Sigara: Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu tüm gastrik adenokarsinomların %10'undan sigara içmenin sorumlu olduğunu tahmin etmektedir¹. Sigara ve GK arasındaki ilişki net olmasa da, CagA pozitif HP enfeksiyonunun karsinojenik etkisini arttırmaktadır²⁸.

Diyet: Daha çok intestinal tip GK'le ilişkili olup tuzlu, prezerve gıdalar risk taşımaktadır. Günde 10 gramdan fazla tuz tüketimi yüksek mide kanser insidansı ile ilişkilidir. Bu ilişkinin özellikle HP enfeksiyonu ve atrofik gastrit ile birlikte belirginleştiği bildirilmiştir⁴². Taze meyve ve sebze tüketimi insidansı

azaltırken kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi kardiyak olmayan mide kanser insidansını arttırmaktadır²⁸. Son yıllarda GK insidansında düşüş bildirilmiştir. Bunun nedeni gıdaların modern yöntemlerle soğutulabilmesi, tuzlanmış gıdaların tüketiminin azalması, taze meyve ve sebze ulaşımının kolaylaşması ve HP enfeksiyonunun tedavi edilebiliyor olmasıdır⁷. Bununla birlikte GK sıklığındaki düşüşe rağmen mortalitesi hala yüksektir. Daha sık karşılaşılan kolorektal kanser ile karşılaştırıldığında daha yüksek ölüm oranına sahiptir (GK %74.5, kolorektal kanser 50.4)⁷.

Alkol tüketimi: 34.557 mide kanseri vakasını inceleyen çalışmaların meta analizinde günde 12.5 g ve daha fazla etanol tüketimi ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulunmuştur⁷.

Radyasyon: Japon atom bombasından kurtulanların arasında mide kanseri sıklığında doza bağlı bir artış meydana gelmiş ve bu da iyonize radyasyonun mide karsinogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür^{26,42}. Ayrıca, genç hastalarda lenfoma ve testis kanserinin tedavisinde kullanılan radyoterapi sonrası radyasyon alanına üst batin lenf düğümleri dahil edildiğinde mide kanseri riskinin arttığı görülmüştür^{7,43,44}.

Parsiyel Gastrektomi: Peptik ülser hastalığı ve morbid obezite nedeniyle parsiyel gastrektomi olmuş vakalarda gastrektomi sonrasında oluşan hipoklorhidri, safra reflüsü ve kronik gastrite bağlı, kalan midenin güdük kısmında GK gelişme riskinde artış olur. Parsiyel gastrektomi artık peptik ülseri tedavi etmek için kullanılmadığından, bu risk faktörü giderek azalmaktadır. Günümüzde morbid obezite tedavisi için kullanılan Roux-en-Y gastrojejunostomi ise diğer bir risk faktörüdür. 2007-2014 yılları arasında bariatrik cerrahi sonrası 30 kadar GK olgusu bildirilmiştir⁷.

Epstein-Barr virüs (EBV): EBV mide kanseri etyolojisinde yer alan bir başka enfeksiyöz ajandır. Asya Avrupa ve Amerikada yapılan birkaç çalışmada mide kanserinin yaklaşık %5-16'sının EBV ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{26,45,46}. Erkeklerde görülme sıklığı kadınların yaklaşık 2 katıdır²⁶. Bir çalışmada 8 adet lenfoepitelyoma-benzeri mide karsinomunun 6'sında ve 138 adet konvansiyonel mide adenokarsinomunun 22'sinde in situ hibridizasyon (ISH) yöntemi ile EBV genomu varlığı gösterilmiştir⁴⁷. Tümör hücrelerindeki EBV

genomu monoklonaldır⁴⁸, hemen tüm tümör hücrelerinde bulunur ve çevre displastik veya normal epitelde bulunmaz⁴⁹. Bu bulgular nedeniyle EBV enfeksiyonunun gastrik karsinogenezde rolünün bulunduğu düşünülmektedir⁴⁹. EBV prevalansında intestinal ve diffüz histolojik tipler arasında bir fark görülmemiştir, ancak EBV enfeksiyonu ve nadir görülen lenfoepitelyoma benzeri mide kanseri arasında güçlü bir ilişki (>% 90) tespit edilmiştir. Bununla birlikte, EBV'nin mide karsinogenezindeki rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır²⁶. Lenfoid stromadan zengin olan mide karsinomlarının önemli kısmında EBV genomu saptanmıştır⁵⁰. Lenfoid stromadan zengin ileri evre mide karsinomlarında prognozun diğer ileri evre mide karsinomlarına göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir⁵¹.

Konak faktörü: Mide kanseri riski, başta inflamasyonla ilişkili genleri (örn., IL1 β , IL1RN, IL10 ve TNF) içeren birçok genetik polimorfizm ile ilişkilendirilmiştir⁸. İnterlökin (IL) -1 β ve tümör nekroz faktörü (TNF) - α , gastrik asit üretimini de baskılayan güçlü proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-10, proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini inhibe eden anti-inflamatuvar sitokindir. Genel olarak, daha fazla virülen HP suşu ve artmış inflamatuvar reaksiyonla ilişkili gen polimorfizmleri daha büyük risk taşır²⁶. Ayrıca mide kanseri geliştirme riski, ailede mide kanseri öyküsü bulunan kişilerde 2-10 kat daha fazladır^{24,26}. Ailesel vakaların çoğu sporadik olarak kabul edilir ve HP enfeksiyonu, diyet ve sosyoekonomik durum gibi paylaşılan çevresel faktörlerden etkilenmiş gibi görünmektedir. Mide kanseri, herediter diffüz GK sendromu, Lynch sendromu, ailesel adenomatöz polipoz, Peutz-Jeghers sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gibi bir ailesel kanser sendromunun bir parçası olarak gelişebilir^{26,52}. Herediter, diffüz tip mide kanseri (HDGC), ailesel vakaların % 1-3'ünden sorumlu, nadir, otozomal dominant bir hastalıktır. Bu sendromik kanser epitelyal doku yapısını korumak için gerekli olan hücre adezyon proteini olan E-kaderin (CDH1) kodlayan genin çeşitli mutasyonları nedeni ile oluşur^{26,52}.

Lynch sendromu MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM gibi DNA tamir genlerinden birinde germline mutasyon olması ile karakterizedir. Mikrosatellit instabilite (MSI) sergileyen çeşitli tümörler görülür⁵³. Lynch sendromlu kişilerde mide kanseri riski %6-%13 arasında olup %90 oranında intestinal tiptedir. Mide tümörlerinin %15'inde MSI görülür; bu grubun içinden Lynch sendromlu olan

olgular ile sporadik mutasyonları olan olguları ayırmak için ayrıca genetik testler gerekir⁵³.

Genom dizileme çalışmaları mide kanserinde yeni moleküller ve mekanizmalar ortaya çıkarmıştır. Özellikle, Ras homolog aile üyesi A (RHOA) mutasyonları, diffüz tip mide adenokarsinomlarında mevcut olup intestinal tipte saptanmamıştır^{54,55}. RHOA proteinindeki Tyr42, Arg5 ve Gly17 kalıntılarının mutasyonuna sahip diffüz tip mide kanserlerinin yaklaşık % 25.3'ünde gözlenmiştir. Bu pozisyonlar RHO ailesi üyeleri arasında yüksek ölçüde korunmuştur ve Tyr42 ve Arg5, guanin nükleotid bağlayıcı cebin dışında yer almaktadır. Çeşitli fonksiyonel kanıtlar, mutant RHOA'nın işlev kazancı şekilde çalıştığını göstermiştir. Majör mide kanseri alt tipleri için mutasyonel profillerin karşılaştırılması, RHOA mutasyonlarının diffüz tip mide adenokarsinomlarında spesifik olarak oluştuğunu göstermiştir; bunların çoğunluğu histopatolojik olarak gastrik mukozada daha farklılaşmış bileşenlerle birlikte kötü diferansiye adenokarsinomların varlığı ile karakterize edilmiştir⁵⁴.

Kanser Genom Atlası projesinde yer alan 295 primer mide kanserine ilişkin veriler ile mide kanserinde dört katmanlı moleküler sınıflandırması oluşturulmuştur⁵⁶.

- (I) Tekrarlayan PIK3CA mutasyonları, aşırı DNA hipermetilasyonu gösteren EBV-pozitif mide kanserleri ve Janus kinaz-2 (JAK2), Programlı ölüm ligand (PD-L) 1, PD-L2'nin amplifikasyonu;
- (II) Yüksek mutasyon oranlarını gösteren MSI GK'ler;
- (III) RHOA mutasyonları veya RHO ailesi guanozin trifosfataz (GTPaz) aktive edici proteinleri içeren füzyonlar için zenginleştirilmiş genomik olarak stabil diffüz tip mide kanserleri;
- (IV) Kromozom instabilitesi olan ve tirozin kinaz reseptörleri ile belirgin anöploidi ve fokal amplifikasyonu gösteren GK'ler

FAT tumor supressor homolog-4 (FAT4) ve ARID1A yeni mide kanseri belirteçleri olarak tanımlanmıştır. FAT4 % 5 oranında mutasyona uğrayan ve %4 mide kanserinde silinen kaderin gen ailesinin bir üyesidir⁵⁷. ARID1A tarafından kodlanan protein, DNA onarımı, farklılaşması ve gelişimi ile birlikte

hücre proliferasyonunun homeostazında yer alan SWI-SNF kromatin yeniden modelleme kompleksinin bir yardımcı alt birimidir²⁶.

Tümör protein 53 (TP53) germline mutasyonları ile karakterize Li-Fraumeni sendromuna sahip ailelerde mide karsinomu %4.9 oranında saptanmıştır⁵⁸. Peutz-Jeghers Sendromu STK11/LKB1 mutasyonları ile giden bir herediter kanser sendromu olup gastrointestinal trakt boyunca hamartomatöz ve adenomatöz polipler izlenir; en sık ince barsak, kolon ve mide karsinomları eşlik eder⁵³.

Meme kanseri geni (BRCA) 1 geni, DNA çift sarmal kırıklarının tamiri ile genomik stabiliteye yol açan bir tümör baskılayıcı gendir⁵⁹. BRCA1'in germline mutasyonunu taşıyan kişilerde erken başlangıçlı meme kanseri, over kanseri yanı sıra tuba uterina, primer peritoneal malignensi riski normal popülasyona göre artar^{7,53}. Çeşitli çalışmalar GK için BRCA1 mutasyonlarını bir risk faktörü olarak göstermiş olup BRCA2 ile benzer ilişki gösterilememiştir⁶⁰. Ancak GK riskini arttıran BRCA geni üzerindeki spesifik bölge mutasyonu şu anda bilinmemektedir⁷.

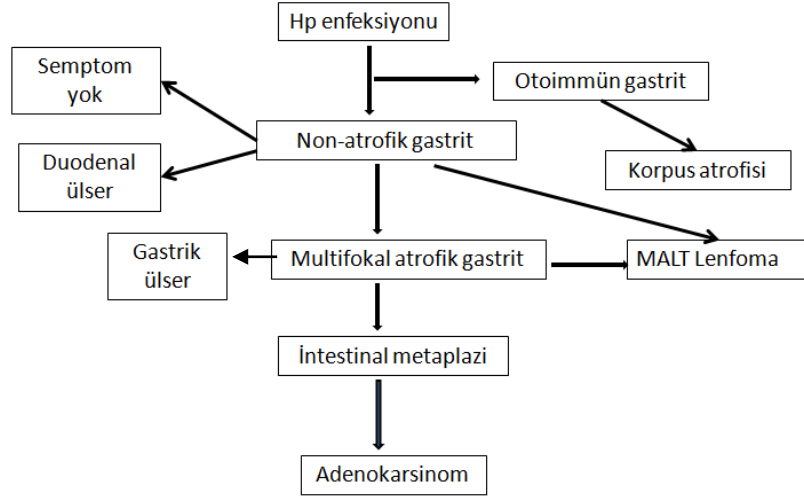
2.4.3. Öncül Gastrik Lezyonlar:

Mide kanseri genellikle normal mukozadan de novo ortaya çıkmaz. Altta yatan neden ne olursa olsun, gastrit genellikle kanser gelişiminde ilk adımdır. Ekzojen veya endojen karsinojenlere karşı özellikle savunmasız hale getiren polimorfizmlere sahip kişilerde, yoğun bir yüzeysel gastrit, kanser öncüsü olabilir⁷.

Multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi: Yüksek riskli popülasyonda intestinal tip GK etyolojisinde "Correa kaskadı" olarak bilinen HP enfeksiyonunun öncülük ettiği kronik inflamasyon sonrasında atrofi, intestinal metaplazi (İM), displazi ve nihayetinde invaziv kansere dönüşüm gerçekleşir⁶¹. Correa kaskadının başlatıcısı olan HP eradikasyonundan sonra bile karsinoma ilerleme devam edebilir (Şekil 2)³⁷.

Endoskopik biyopsi, prekürsör lezyonlar ve mide kanserinin tanısında en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, yüksek riskli popülasyonlarda serum pepsinojen seviyesi, atrofi, İM ve mide kanseri için noninvazif ve uygun maliyetli

bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır⁶². Serum pepsinojen seviyeleri gastrik mukozal intestinalizasyon derecesini yansıtır.



Şekil 2: HP ve Correa kaskadı⁶²

Pepsinogen, pepsin üretmek için gastrik asit tarafından aktive edilen bir proenzimdir. İki formda üretilir: pepsinojen grubu I (PGI) sadece oksintik mukozada üretilirken, midede ve Brunner bezlerinde pepsinojen grup II (PGII) yapılır. Oksintik mukozada İM gelişmesi PGI serum seviyelerinin düşmesine neden olur⁶³. 30 ng / mL'den düşük bir PGI seviyesi veya 2'den düşük bir PGI/PGII oranı, geniş İM'li hastaları belirlemek için ve özellikle yüksek mide kanseri riski olan tarama programlarında kullanılan cut-off değeridir⁶⁴.

İntestinal metaplazi 3 tip olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2)⁶⁵;

Tip I (komplet): İnce barsak tipi müsin olan sialomüsin içeren metaplastik ince barsak tipi özellik içeren mide epiteli

TipII (inkomplet):Sialomüsinle nötral müsin ve sulfomüsini karışık olarak içeren metaplastik kalın barsak tipi özellikli mide epiteli

Tip III (inkomplet): Ağırlıklı olarak sulfomüsin içeren metaplastik kalın barsak tipi özellik içeren mide epiteli

Tablo 2: İntestinal metaplazi tipleri⁶⁶

Tip	Histomorfolojik Özellikler	Histokimyasal Özellikler	Boyama Özellikleri
Tip I (Komplet)	Metaplazik bezler düzenli –tübüler İnce barsak tipi özellikler -Fırçamsı kenarlı absorbtif enterosit -Goblet hücre -Paneth hücre	Sialomüsin +++	Alcian mavisi pH 2.5 pozitif
Tip II (İnkomplet)	Metaplazik bezler kısmen düzenli Kalın barsak tipi özellikler -Sekretuar, non-absorbtif silindirik hücre -Goblet hücre	Sialomüsin ++ Sulfomüsin ++ Nötral müsin +/-	PAS pozitif Alcian mavisi pH 2.5
Tip III (İnkomplet)	Metaplazik bezler belirgin düzensiz, atipi ve differansiyasyon kaybı belirgin Kalın barsak tipi özellikler -Sekretuar, non-absorbtif silindirik hücre -Goblet hücre	Sulfomüsin +++	Alcian mavisi pH 2.5 pozitif Alcian mavisi pH 0.5 pozitif Yüksek demir Diamin pozitif

İntestinal tip mide karsinomlarının gelişiminde yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, ince bağırsak tipi metaplazi, kolonik tip metaplazi ve displazi adımları ile ilerleyen preneoplastik süreç mevcuttur⁶⁷. İnce barsak tipi (komplet) intestinal metaplazide goblet hücreleri bulunur ve sialomüsin üretimi görülür. Kolonik tip (inkomplet) intestinal metaplazide sulfomüsin üretimi görülür¹³. Sialomüsin pH 2,5 iken Alcian Mavisi pozitif; pH 0,5 iken Alcian Mavisi negatif boyanırken sulfomüsin pH 2,5 veya 0,5 iken Alcian Mavisi pozitif; “yüksek demir diamin” pozitif boyanır¹³.

Sulfomüsin içeren inkomplet tip intestinal metaplazi ve multifokal atrofik gastrit varlığı ile intestinal tip mide karsinomu gelişimi arasında ilişki olduğu belirtilmekle birlikte, bu ilişkinin görece zayıf olduğu da iddia edilmiştir¹³. Özefagogastrik bileşkede intestinal metaplazi bulunması olarak tanımlanan Barrett özefagusunda malignite riski, metaplastik kardiyak tip mukoza bulunmasına göre daha yüksektir⁹.

Otoimmün gastrit: Mide kanseri öncüsüdür. Artan risk çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır⁷:

- Gastrik asit kaybı, diyetel aminlerden endojen nitrozo bileşikleri üretebilen bakterilerin büyümesini desteklemektedir.
- Uzamış aklorhidriye yanıt olarak gastrin üretimi büyük ölçüde artar. Hipergastrineminin trofik etkileri, parietal ve ana

hücrelerin kaybına bağlı olarak zaten genişlemiş olan bir replike edici bölmede hızlandırılmış hücre döngüsüyle sonuçlanır.

- c. Bu çoğalan hücreler, inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu reaktif oksijen türlerine maruz kalır.

Gastrik ülser: Mide ülseri olan hastalarda, mide kanseri riski büyük ölçüde artmaktadır. Mide ülseri ve mide kanseri aynı risk faktörlerini paylaştığı için bu şaşırtıcı değildir⁷.

Non-neoplastik polipler: Hiperplastik polip, hamartomatöz polipler (Peutz-Jeghers polibi, Cronkhite-Canada sendrom ilişkili polip) bu grupta yer alır. Midede fundik gland polipten sonra en sık görülen 2. polip türü hiperplastik poliptir. HP veya otoimmün gastrit nedeniyle hasarlanmış mide mukozasından gelişir. Malign transformasyonu nadiren bildirilmiştir²⁸.

Neoplastik polipler: Karsinom (primer ya da sekonder) ve nöroendokrin tümörler yanı sıra adenomatöz polipler (intestinal tip), gastrik tip adenomlar (pilorik bez adenomları ve foveolar tip adenom) fundik gland polip bu grupta yer alır. Adenomatöz polipler, intestinal tip diferansiasyona sahip olduğu için gastrik müsin (MUC5AC ve MUC6) ile boyanmazlar. Malign transformasyon riski boyut (>2 cm) ve displazi derecesi ile ilişkilidir. Foveolar tip adenomlar ailesel adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında yaygındır. Fundik gland polip sporadik ya da FAP ile beraber olarak izlenebilir. FAP ile beraber olan olgularda displazi sıklığı daha fazla olsa da karsinom nadiren görülür²⁵.

2.4.4. Ailevi Mide Kanseri

Gerçek herediter mide kanseri, tüm mide kanserlerinin %2-%8'ini oluşturur^{68,69}. Günümüzde tanımlanmış üç ana sendrom bulunmaktadır⁷⁰:

- Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi
- Herediter diffüz gastrik karsinom (HDGC)
- Ailevi intestinal GK

'Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromu' 2012 yılında tanımlanmış, otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Kolorektal ya da duodenal polipozis veya diğer gastrointestinal kanser sendromları

olmaksızın proksimal mideye sınırlı 10 mm'den küçük yüzden fazla olabilen fundik gland polipleri izlenmektedir. Bu polipler üzerinde displazi ve intestinal tip mide kanseri gelişebilmektedir. Özefagus, antrum, pilor ve duodenum korunmuştur⁷¹.

HDGC, etkilenen kişilerin yaklaşık %25-48'inde germline CDH1 mutasyonları ile saptanan otozomal dominant bir ailevi tümör sendromudur⁷. CDH1 mutasyonu taşıyan kişilerde 80 yaşına kadar mide kanseri gelişim riski kadınlarda %83, erkeklerde %67 olarak hesaplanmıştır; kadınlarda ayrıca 80 yaşına kadar meme kanseri gelişim riski %39'dur⁷². Etkilenen kişilerin tümünde CDH1 mutasyonu izlenmediğinden, sendromik kişilerde CDH1'den başka genlerde germline mutasyon bulunması muhtemeldir⁷³. HDGC sendromu için tanı kriterleri ilk kez 1999 yılında "Uluslararası Mide Kanseri Bağlantı Konsorsiyumu" (International Gastric Cancer Linkage Consortium) tarafından belirlenmiş, 2010 ve 2015 yıllarında yeniden düzenlenmiştir^{70,73,74}. Buna göre aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması durumunda HDGC tanısı konulur ve bu bireylerin ailelerine genetik test ve danışmanlık önerilir:

1. Ailede yaştan bağımsız olarak; biri diffüz mide kanseri olmak üzere iki mide kanseri,
2. Kırk yaşından önce diffüz mide kanseri,
3. Biri 50 yaşından önce tanı almak koşuluyla, aynı kişide ya da ailesinde diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanseri.

Konsorsiyum, 2015 yılındaki güncellemesinde ayrıca bu kriterleri taşımasalar bile genetik testin düşünülebileceği aileleri de şöyle tanımlamıştır⁷⁴:

1. Bilateral lobüler meme kanseri veya 50 yaşından önce iki ya da daha fazla meme kanseri,
2. Diffüz mide kanseri olan bir hastanın kendisinde ya da ailesinde yarık damak/dudak öyküsü,
3. İn-situ taşlı yüzük hücreleri ve/veya taşlı yüzük hücrelerinin Pagetoid yayılımı.

Germline CDH1 mutasyonu taşıyan kişilerde endoskopik takip, her endoskopi seansında en az 30 adet olacak şekilde endoskopik biyopsi alma ve profilaktik gastrektomi gibi yaklaşımlar mevcuttur. Klinik kriterleri sağlayıp CDH1 mutasyonuna sahip olmayan kişilerde nasıl bir yöntem izleneceği henüz açıklık kazanmamıştır ancak CDH1 mutasyonu taşıyıcısı 42 hastaya yapılan profilaktik gastrektomilerin 39'unda invaziv taşlı yüzük hücreli karsinom saptanmıştır⁷³.

2.4.5. Sınıflandırma

Mide kanserleri, klinik olarak öncelikle erken ve geç olarak ikiye ayrılabilir. Ayrıca lokalizasyonlarına göre iki bölgede oluşan tümörler olarak incelenir; Korpus ve antrumda oluşan (distal gastrik karsinom), gastro-özefageal bölge ve kardiada oluşan (proksimal gastrik karsinom).

Lauren sınıflaması 1965'ten beri en çok tercih edilen sınıflama yöntemi olup, DSÖ sınıflaması 2010 yılında güncellenmiştir. Goseki, Ming, Carnio, Namikawa diğer mide adenokarsinom sınıflama yöntemleridir.

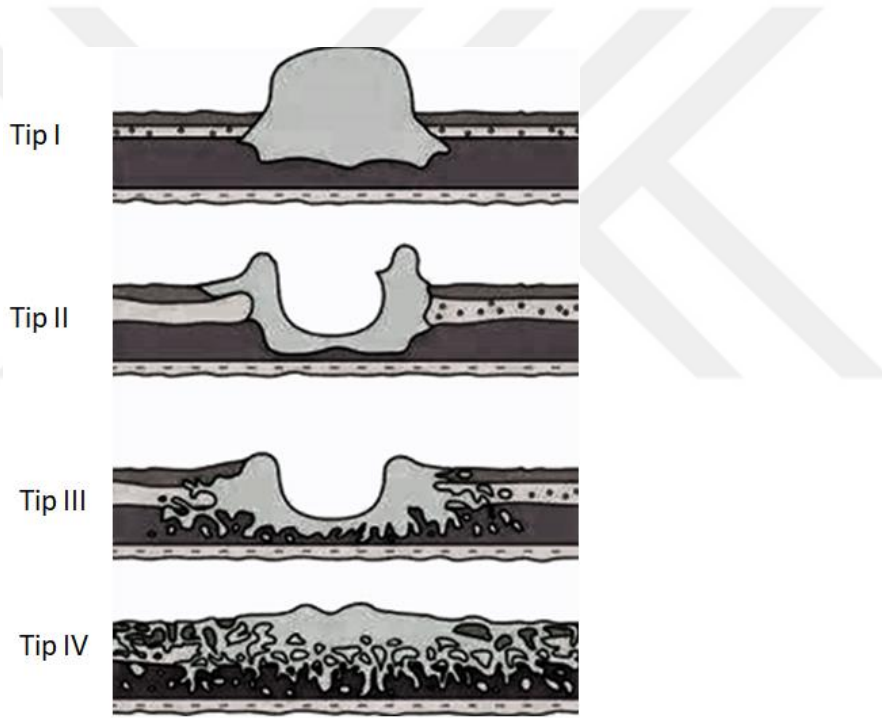
Intramukozal karsinom: Tümör hücrelerinin submukozaya ulaşmadan lamina propria veya muskularis mukozaya invazyonu olarak tanımlanır. Histolojik olarak tümör hücrelerinin tek tek veya kümeler halinde lamina propriaya tomurcuklanması ve içiçe geçmiş bezler oluşturması şeklinde tanımlanmaktadır²⁸.

Mide kanserleri, klinik olarak öncelikle erken ve ileri evre olarak ikiye ayrılabilir.

- **Erken mide kanseri:** Lenf nodu tutulumu varlığından bağımsız olarak submukozadan daha derine ilerlememiş invaziv tümörlerdir²⁸. Prognozunun iyi olması nedeni ile ayrı bir klinik antite olarak ele alınır. Submukozaya sınırlı (<pT2) kanserlerde 5 yıllık sağkalımın %99'a çıkabildiği bildirilmiştir⁷⁵. Erken mide kanserleri, makroskopik olarak lümene protrüde olan (tip 0-I), yüzeysel (tip 0-II) ve ekskave (kazılmış) tip 0-III) olarak sınıflandırılabilirler⁷⁶. En sık %80 oranında yüzeysel tip izlenmekte olup kendi içinde 0-IIa (eleve tip), 0-IIb (flat tip), 0-IIc (deprese tip) olarak 3 tipe ayrılır⁷⁷. Erken mide kanserinde endoskopik

mukoza rezeksiyon, endoskopik submukoza diseksiyon gibi endoskopik rezeksiyon teknikleri yanısıra kısmi veya total gastrektomi ile HP eradikasyonu ve lenf nodu pozitifliği olan hastalarda adjuvan tedavi kullanılır.

- **İleri evre mide kanseri:** Makroskopik olarak sıklıkla Borrmann'a ait sınıflama yöntemi kullanılır. Bu sınıflamaya göre tümörler keskin sınırlı polipoid olanlar (tip I), kabarık, keskin sınırlı ve ülser olanlar (tip II), sınırları belirgin olmayan ülser lezyonlar (tip III) ve polipoid komponenti bulunmayıp tamamen infiltratif olanlar (tip IV) şeklinde kategorize edilir⁷⁸ (Şekil 3).



Şekil 3: Mide kanserinde makroskopik Borrmann sınıflaması

Borrmann tip IV tümörlerin tanı anında diğer Borrmann tiplerine göre daha ileri evrede olduğu, bu hastaların 5 yıllık sağkalımlarının her TNM evresinde, diğerlerine göre daha düşük olduğu rapor edilmiş ve bu sebeplerle Borrmann tip IV tümörün mide karsinomu için kötü prognostik belirteç olduğu ortaya atılmıştır⁷⁸.

Gastroözefageal bileşkeyi tutan tumorler kardiadan veya Barret özefagusundan gelişebilirler⁷⁹. Kardia tümörlerinde, distal mide tümörlerine kıyasla daha kötü prognoza sahiptir (duvar invazyonu yatkınlığı, daha sık lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı). Etiyoloji ve davranış farklılığı göz önünde bulundurulduğunda kardia yerleşimli karsinomlar gastrik karsinomun spesifik bir subtipi olabilir. Distal mide tümörlerinde kardia tümörlerine göre daha fazla Ailevi Polipozis Koli (APC) geni mutasyonu izlendiği saptanmıştır⁸⁰. Epidemiyolojik farklar da gözönüne alındığında, mide kanserlerinin makroskopik incelemede proksimal ve distal tümörler olarak değerlendirilmesi de bir çeşit sınıflama olarak kabul edilebilir. Özefagogastrik bileşke tümörlerinin makroskopik sınıflamasında Siewert yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemle göre tümörler yerleşim yerine göre 3'e ayrılır;

TipI: Özefagus alt uç-Barret özefagusu kaynaklı

TipII: Kardia

TipIII: Subkardial-fundik

Her grubun farklı lenf nodu yayılım alanları olduğunu ve farklı cerrahi seçeneklerle tedavi edilmeleri gerektiğini savunur. "Özefagogastrik bileşke tümörü" kavramı, Siewert tanımlamasına göre, mide mukozal katlantılarının süperiordaki bitiş noktasının 5 cm proksimali veya distali arasındaki bölgede merkezi bulunan tümörleri kapsar⁸¹. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (The American Joint Commintee on Cancer 'AJCC') 8. baskıda bazı değişiklikler yapılmıştır. Buna göre özefagogastrik bileşkeyi kapsayan tümörün merkezi proksimal gastrik mukozanın 2 cm ve daha yakınında ise bu tümör özefagus tümörü olarak kabul edilmektedir (siewert I/II)⁸².

Lauren Klasifikasyonu (1965)

Lauren klasifikasyon sisteminde, intestinal, diffuz ve mikst tip olarak uc histolojik tip tanımlamıştır²¹.

İntestinal Tip Gastrik Karsinom: Erkek/Kadın oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir^{79,83}. Duvarı infiltre eden genişleyen bir büyüme paterni ile birlikte ekzofitik intralüminal kitle yaygınca bulunur. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörlerin de

intestinal tip gastrik karsinomun gelişiminde etkili olacağına inanılmıştır^{79,84}. Histolojik olarak, solid, tübüler ve papiller alanları olabilen iyi oluşmuş bir glandüler pattern ile karakterizedir. Tek hücreler, bazale lokalize nükleuslu, kolumnar veya küboidaldir. İntrastoplazmik müsinli hücreler yaygın değildir, bununla birlikte müsin fenotipi gastrik, intestinal ve mikst tipde olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir. Skuamöz metaplazi de eşlik edebilir.

Diffüz Tip Gastrik Karsinom: Linitis Plastica olarak bilinen ve şu anda taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak tanımlanan tümör tipidir⁶. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Daha genç hastalarda oluşma eğilimi vardır⁷⁹. Gastrik duvarda diffüz infiltratif bir büyüme paterni sergiler²¹. Mikroskopik olarak sıklıkla taşlı yüzük hücre tipinde, hücre içi ve dışı müsin içeren az differansiye, diskoheziv hücreler ile karakterizedir. İntestinal tipe oranla HP gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Oluşumunda diyet ve çevreden daha çok, genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Makroskopik değişiklikler genellikle prepilorik alanda başlar. Kalınlaşmış ve rijit bir hale gelen mide duvarında sıklıkla pilorik obstruksiyon oluşur. Duvarın kesitleri mukozal ülserasyon olsun veya olmasın belirgin submukozal fibrozis gösterir. Kas tabakası hipertrofik ve ince, paralel, grice beyaz, tarak benzeri görünüm alan longitudinal sınırların varlığı ile segmente olmuştur. Bu alanın sınırları subserozal kalınlaşmanın fokusu ile devam eder⁶. Mikroskopik olarak malign hücreler tek tek veya kümeler halinde saçılmış, yaygın fibrozis ve inflamasyon ile ilişkilendirilmiş olarak görülür. Sıklıkla bütün duvar tutulmuştur⁶.

Mikst ya da belirsiz 'indeterminate' tip: GK'lerin yaklaşık % 25'i intestinal ve diffüz tipin her ikisini de içerir. Bunların diffüz tip olarak klasifiye edilmesi tavsiye edilmiştir. İki komponentten de yaklaşık olarak eşit oranda bulunması durumunda mikst tip olarak adlandırılır. Undiferansiye tümörler belirsiz 'indeterminate' tip grubuna alınmaktadır²¹.

Lauren sınıflaması ve WHO sınıflamasının karşılaştırması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Lauren sınıflaması ve WHO sınıflamasının karşılaştırma tablosu⁸⁵

Lauren Sınıflaması	DSÖ sınıflaması
İntestinal Tip	Papiller adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom
Diffüz Tip	Taşlı yüzük hücreli ve diğer zayıf koheziv karsinomlar
İndeterminate (belirsiz) tip	Mikst Karsinomlar Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Hepatoid adenokarsinom vb.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) Klasifikasyonu (2010)²⁸

Ana gastrik adenokarsinom tiplerini ve nadir antiteleri tanımlayan bir klasifikasyon sistemidir. Avantajı, ince ve kalın bağırsakta da görülebilen adenokarsinom morfolojik modellerini de sergileyebilmesidir. Ana kategoriler tübüler, papiller, müsinöz, kohezyonu az (taşlı yüzük içeren ve diğer varyant), ve nadir tiplerdir.

Tübüler adenokarsinom: Önemli oranda dilate, yarık benzeri ve değişen çaplarda dallanan tübüller içerir; Asiner yapılar da bulunabilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya yassılaştırmıştır. İntralüminal müsin içerirler. Berrak hücreler de bulunabilir. Sitolojik atipinin derecesi düşükten yükseğe değişir⁸⁶. Az differansiye bir varyant bazen solid karsinom gibi adlandırılmıştır. Lenfoid stroması göze çarpan tümörler, bazen medüller karsinom veya lenfoid stromalı karsinomlar diye adlandırılmıştır⁸⁷. Değişen oranlarda stromal desmoplazi görülebilir.

Papiller Adenokarsinom: Fibrovasküler korlar ile desteklenen silindirik veya küboidal hücreler ile sınırlanmış, parmak benzeri uzantılar şeklinde görülen iyi differansiye ekzofitik karsinomlardır. Hücreler polaritelerini korumaya eğilimlidir. Bazı tümörler tübüler differansiasyon (papillotübüler) gösterir. Nadiren mikropapiller yapılanma görülebilir. Sellüler atipinin derecesi ve mitotik

indeks değişir; Şiddetli nükleer atipi olabilir. Tümör kenarı, evre yapılarından genellikle keskince sınırlanmış olup akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltre olmuş olabilir.

Müsinöz Adenokarsinom: Tümörün %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunuyorsa müsinöz karsinom olarak tanımlanır. Az sayıda taşlı yüzük hücresi içerebilir.

Kohezyonu az, taşlı yüzük içeren ve diğer varyant:

- Taşlı yüzük hücreli varyant: Yoğun olarak taşlı yüzük hücreleri (eksantrik nukleuslu, intrasitoplazmik müsin içeren, şeffaf sitoplazmalı) içerirler. Derin duvar invazyonu ve desmoplazi ile seyrederler.
- Diğer hücresel varyant: Kohezyonu az histiosit ya da lenfositleri andıran neoplastik hücrelerden oluşur. Bazıları bizar özellik gösterebilir. Az sayıda taşlı yüzük hücresinin de eşlik edebildiği farklı hücre tiplerini içerebilen tümör grubudur.

Nadir histolojik varyantlar: Bu grup tüm GK'lerin %5'ini oluşturur. Bu gruba adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stroma içeren karsinom, koriokarsinom, karsinosarkom, parietal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, mikst-adenonroendokrin karsinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, pure gastrik yolc sac tümör ve onkositik adenokarsinom alınmıştır.

Ming Klasifikasyonu (1977)⁸⁸

Ming klasifikasyonu gastrik karsinomları büyüme paternine göre ayırır⁸⁸:

1. Ekspansif tümörler: Koheziv hücre grupları gibi büyüyen
2. İnfiltatif tümörler: Diffüz olarak infiltratif bir sınıra sahip

Çoğu ekspansif karsinomlar intestinal tiptedir, fakat Lauren klasifikasyonunda, sınıflanması zor olan solid hücre nestleri gibi büyüyen az differansiye karsinomları da içerebilir. İnfiltatif karsinomlar daha çok taşlı yüzük

hücreli diffüz tiptedir, fakat tübüler yapılar da içerebilir. Ekspansif tümörlü hastalar infiltratif tümörlerinkinden daha yüksek bir sağkalım oranına sahiptir.

Goseki Sınıflaması (1992)⁸⁹

Goseki sınıflaması otopsi olguları üzerindeki çalışmalar sonrası iki parametre üzerine kuruludur. Bunlar sitoplazmik müsin varlığı ve tübüler diferansiasyon durumudur. Bu sınıflama aşağıda verilmiştir.

Grup I: Tübüler diferansiasyonu iyi, sitoplazmik müsenden fakir,

Grup II: Tübüler diferansiasyonu iyi, sitoplazmik müsenden zengin,

Grup III: Tübüler diferansiasyonu az, sitoplazmik müsenden fakir,

Grup IV: Tübüler diferansiasyonu az, sitoplazmik müsenden zengin

Goseki sınıflamasında Grup I'in karaciğer metastazı yapmaya, Grup IV'ün lenf nodu metastazı, peritoneal yayılım ve çevre organlara direkt invazyon yapmaya; Grup III'ün ise kemik metastazı yapmaya diğer gruplara göre daha yatkın olduğunu saptanmıştır. 1994 yılında Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Goseki sınıflamasının prognostik önemi saptanmamıştır⁹⁰. Ancak prognostik öneminin bulunduğunu savunan başka çalışmalar da mevcuttur^{91,92}.

Carneiro Sınıflaması⁹³

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; izole-hücre karsinomu, glandüler karsinom, solid karsinom ve mikst karsinomdur. İzole-hücre karsinomu, Lauren sınıflamasındaki diffüz karsinom tanımına denk gelir. Herhangi bir komponent tümörün %5'ten fazlasını oluşturuyorsa mikst karsinom olarak adlandırılır ve mikst karsinomların prognozu diğer alt tiplere göre daha kötüdür⁹³.

Namikawa Sınıflaması¹⁴

Bu sınıflamaya göre de mide kanserleri 4 gruba ayrılmaktadır. Namikawa mide kanserlerini hücre kökenine özgü belirteçler ile gastrik, intestinal, kombine gastrik-intestinal ve sınıflandırılmayan olarak sınıflamaktadır. Bu belirteçler intestinal tip için CD10 ve MUC2; gastrik tip için MUC5AC, HGM (Human Gastrik Müsin), MUC6'dır.

Namikawa sınıflamasına göre erken mide karsinomları değerlendirildiğinde gastrik fenotipli karsinomların intestinal fenotiplilerle karşılaştırıldığında makroskopik olarak daha kötü ve belirsiz sınırlı olduğu, skirröz tarzda geliştiği, daha büyük çaplı olup submukozal invazyon risklerinin daha yüksek olduğu ortaya atılmıştır¹⁴. Erken olmayan mide karsinomlarında periton rekürrensının HGM pozitifliği ile, hematojen yayılımın MUC2 negatifliği ve CD10 pozitifliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür⁹⁴. Gastrik fenotipin peritoneal yayılımla ilişkili olduğu; MUC2 pozitif (intestinal fenotipli) mide karsinomlarının, negatif olanlara göre daha az invaziv olup daha az lenf nodu metastazı yaptığı da saptanmıştır⁹⁴.

2.4.6. Evreleme⁸²

Evreleme dünyada yaygın olarak AJCC sistemine göre yapılmaktadır. Bu evreleme sistemine göre primer tümör invazyon derinliği ve komşu organ yayılımları, bölgesel lenf nodu ve uzak organ metastaz durumu değerlendirilmektedir

Primer Tümör (T) tanımı: (Tablo 4)

Tablo 4: TNM'de Patolojik tümör tanım

T kategorisi	T kriteri
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Kansinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza, veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze*
T3	Tümör subserozal bağ dokuya viseral periton ya da komşu yapılara invazyon göstermeden penetre**/**
T4	Tümör seroza ya da komşu yapılara invaze**/**
T4a	Tümör serozaya invaze
T4b	Tümör komşu yapı ya da organlara invaze

*Tümör muskularis propria invazyonu ile birlikte gastrokolik veya gastrohepatik ligament veya küçük ya da büyük omentum içerisine ilerliyor ve viseral peritonu penetre etmiyorsa T3 olarak kategorize edilir.

** Midenin komşu yapıları dalak, transvers kolon, karaciğer, diafram, pankreas, abdominal duvar, adrenal bezi böbrek, ince barsak ve retroperitondur.

***Duodenum ve özofagusa intramural yayılım komşu organ invazyonu olarak değerlendirilmez.

Rejional Lenf Nodu (N) Tanımı: (Tablo 5)

Tablo 5: TNM'de Rejional lenf nodu tanımı

N Kategorisi	N kriteri
NX	Değerlendirilemeyen rejional lenf nodları
N0	rejional lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 rejional lenf nodunda metastaz
N2	3-6 rejional lenf nodunda metastaz
N3	7 ve >7 rejional lenf nodunda metastaz
N3a	7-15 rejional lenf nodunda metastaz
N3b	16 ve >16 rejional lenf nodunda metastaz

Rejyonel lenf nodları:

- Büyük kurvatur ve küçük kurvatur çevresindeki perigastrik lenf nodları
- Sağ ve sol kardiaosefajial lenf nodları
- Suprapilorik (gastroduodenali içerir) lenf nodları
- İnfrapilorik (gastroepiploiki içerir) lenf nodları
- Sol gastrik arter
- Çöliak arter
- Common hepatik arter
- Hepatoduodenal
- Splenik arter

➤ Splenik hilum

Uzak Metastaz (M) Tanımı: (Tablo 6)

Tablo 6: TNM'de uzak metastaz tanımı

M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

En yaygın metastatik alanlar karaciğer, peritonelal yüzey ve rejyonel olmayan/uzak lenf nodlarıdır. Karaciğer, transvers kolon, pankreas vb komşu organa tümör ekstansiyonu ile invazyon M1 olarak kabul edilmez. T4b grubunda yer alır.

Klinik TNM (cTNM): (Tablo 7)

Tablo 7: Klinik TNM

T	N	M	Evre grubu
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2, N3	M0	IIA
T2	N1, N2, N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2, N3	M0	III
T4a	N1, N2, N3	M0	III
T4b	Herhangi N	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

Patolojik TNM (pTNM): (Tablo 8)

Tablo 8: Patolojik TNM

T	N	M	Evre grubu
Tis	N0	M0	O
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3B	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
4Tb	N3b	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1	IV

2.4.7. Tedavi ve Prognoz

Mide kanseri tedavisinde hala en etkili yöntem, cerrahi olarak tümörü tamamen çıkarmaktır. Uzak metastazların bulunması veya aort, hepatik arter, çölyak trunkus, splenik arter proksimali gibi ana vasküler yapılardan birinin tutulumu en önemli anrezektabilite kriterleridir. Pankreas inferiorundaki, aortokaval bölgedeki, mediastendeki, porta hepatisteki lenf nodlarının tutulumları, tümörün pankreas başını tutması ve linitis plastika da anrezektabilite kriteri olarak kabul edilebilir.

Belli klinikopatolojik kriterlerin varlığı halinde, erken mide kanserleri, deneyimli kuruluşlarda endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile tedavi edilebilirler⁹⁴. Daha ileri T değerlerine sahip tümörlerde gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılır. Mide yakın çevresindeki lenf nodları (D1) yanısıra sol gastrik arter, common hepatik arter, çölyak arter, splenik arter ve dalak hilusunda yeralan lenf nodlarının da çıkarılması (modifiye D2 diseksiyon) tavsiye edilir⁹⁵.

T3 ve T4 tümörler ile lenf nodu pozitifliği olan T1 ve T2 tümörlerde gastrektomi ve modifiye D2 diseksiyon sonrasında kemoterapi önerilir⁹⁶. Daha sınırlı lenf nodu diseksiyon yapılması halinde postoperatif kemoradyoterapi denenebilir⁹⁶. Uzak metastazı veya pozitif periton sitolojisi olan (evre 4) hastalarda, lokal invazyonu rezeksiyona izin vermeyen tümörlerde veya operasyon sonrası lokal rekürrens gösteren tümörlerde hastanın performans durumuna göre kemoterapi veya destek tedavisi önerilir⁹⁶.

Dünyada mide kanserlerinin tanı anında %30'unda lenf nodu tutulumu, %30'unda ise metastaz mevcuttur. İleri evre mide karsinomu mideye sınırlı olduğunda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %35 olup bölgesel lenf nodları tutulduğunda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %25'e düşer⁸².

Kanser teşhisi ve tedavisinde ve moleküler biyolojide kayda değer gelişmeler, anti-HER-2 ve VEGFR-2 inhibitörü gibi mide kanseri olan hastaların genel sağkalımını uzatmak için hedefe yönelik tedavilere olanak tanımıştır⁹⁷. Daha önce tarif edilen sınıflandırmalara ek olarak, diğer kanser türlerinde olduğu gibi, mide kanserinin moleküler sınıflandırmasına doğru yeni bir hareket

olmuştur. Bu hareketin önemi, ileri evre hastalığı olan bir kanserde hedefe yönelik tedavi vaadidir.

2.5. Helikobakter Piloni

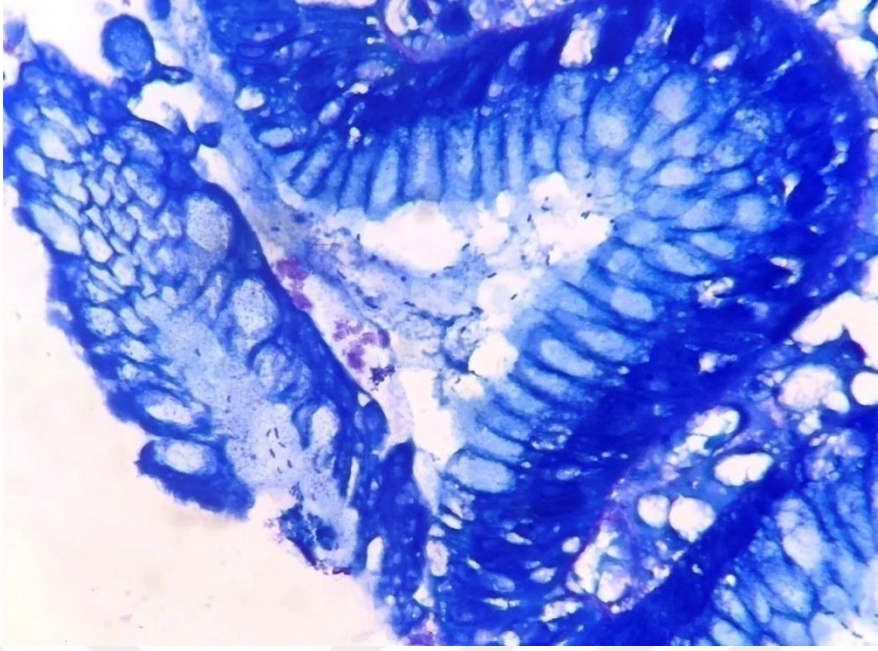
2.5.1. Tarihçesi

1983'de Barry Marshall ve Robin Warren tarafından mide biopsi örneklerinde H.Pylori'nin üretildiği bildirilmiştir ve bazı hayvan çalışmalarında spiral bakterilerin saptanmasına karşın, birçok araştırmacı tarafından asit ortamı nedeni ile mide steril olarak kabul edilmiştir⁹⁸. Warren, Avustralya'da aktif gastritli 135 hastanın mide mukozasında, Campilobakter Jejuni benzeri kıvrımlı spiral basili gözlemiş, 1982'de ise Warren ve Marshall, standart Campilobakter kültür ortamına ve seçici olmayan besiyerlerine antral biopsi örneklerini ekerek bakteriyi izole etmişlerdir⁹⁸. Campilobakter benzeri mikroorganizmalar olarak isimlendirilen bakteri, daha sonra, antrumda yerleşmesi nedeni ile Campilobakter Pylori adını almış ancak fonksiyonel ve enzimatik açıdan farklı özelliklerinin saptanması sonrasında helikal görünümünden dolayı Helikobakter Pylori adını almıştır⁹⁹.

2.5.2. Mikrobiyolojik özellikleri

HP, gram (-),0.5-1 mikrometre genişliğinde 2.5-4 mikrometre boyunda, unipolar, kıvrımlı veya spiral, hareketli 4-6 unipolar kirpiğe sahip, mikroaerofilik, bir bakteridir. HP canlıda spiral şekillidir. Üremesi için uygun olmayan koşullarda ise yuvarlak, düzensiz çubuk şeklinde görülür. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif ve zorunlu mikroaerofildir. HP'nin üremesi için ortama eklenen karbondioksit yanında optimal oksijen konsantrasyonu %2-8 dir¹⁰⁰. HP enerjisini muhtemelen aminoasit ve yağların metabolizmasından sağlamaktadır¹⁰⁰.

HP'yi doku kesitleri ve yayma preparasyonlarda görüntüleyebilmek amacıyla, hematoksilin-eosinin yanısıra, giemsa, Warthin-Starry gümüş boyası, akrinin oranj ve gram boyama kullanılmaktadır. Bakteriler dokuda mukus altında, epitel hücrelerinin yüzeyinde ve lümende görülür¹⁰⁰. (Resim 1)



Resim 1: Mukus altında, epitel hücrelerinin yüzeyinde ve lümende dağınık halde bulunan HP mikroorganizması (Modifiye giemza x1000)

2.5.3. Epidemiyoloji

HP prevalansı sosyoekonomik düzey ve coğrafyaya göre farklılık göstermektedir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde yetişkinlerde HP prevalansının %90'a yaklaştığı bilinmektedir. Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya ve Yeni Zelanda'nın son birkaç on yıl içinde düşüş yaşadığı görülmektedir. Bu ülkelerde çocuklarda HP prevalansı %5 iken, erişkinde %15-30 arasındadır¹⁰¹. Yüksek HP prevalansına sahip olan Doğu Asya'da (örneğin, Japonya, Vietnam, Güney Kore, Çin bölgeleri), ülkelerde de azalan enfeksiyon sıklığının sürekli olarak gelişen yaşam koşullarının ve sağlık önlemlerinin bir sonucu olduğu gösterilmiştir¹⁰². 2010 yılında, ABD'de endoskopi uygulanan hastalarda HP prevalansı yaklaşık %10'du ve farklı etnik köken gruplarında farklı oranlarda (Kuzey Asya'da minimum %5.5, Doğu Asya ve Latin asıllı Amerikalılarda %25- 30) Doğu Asya ve Latin asıllı Amerikalılar için ise %30'dur⁷.

Türkiye'de HP sıklığı, gelişmekte olan ülkelerle benzer oranlardadır. HP'nin erişkinlerdeki prevalansını araştıran en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasıdır. Bu çalışmada Türkiye genelinde 18 yaş üstü 5555 kişi çalışmaya uygun bulunmuş ve bunların %99.9'u (n= 5549) çalışmayı

tamamlamıştır. Çalışmada C13 üre nefes testi kullanılarak saptanan HP prevalansı değerlendirilmiş ve %82,5 olarak rapor edilmiştir. Erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Prevalansın en yüksek olarak bulunduğu yaş grubu 30-39 (%86), en düşük bulunduğu yaş grubu ise 70 yaşın üzeri (%77) olmuştur ve Doğu Anadolu bölgesinde %88, Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise en düşük %79 oranda bildirilmiştir¹⁰³.

2.5.4. Patogenez ve Patogenetik Mekanizmalar:

Bakterinin patojenite özellikleri, konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamı ve bakterinin yaşamını sağlayan devamlılık faktörleri, mide mukozasında hasar yaratan hastalık oluşturuvcu faktörler ile ilişkilidir¹⁰⁴. Sadece mide epitelinde kolonize olabilen HP, metaplastik mide epitelinin varlığında özofagus ve duodenumda da yerleşebilir¹⁰⁵. HP'nin invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması ve mide bezlerinin lümeni içine saklanabilmesi, konakçının savunma sisteminden korunmasına imkan sağlamaktadır¹⁰⁰.

HP'nin tam olarak hangi mekanizmalarla mide epitelinde zarar oluşturduğu anlaşılamamıştır. Mikroorganizma, sitotoksin, üreaz, müsinaz, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin gibi bir çok enzim ve toksin salgılamaktadır.

1- Spiral şekil, flagel ve motilite: Flagel, hareket yeteneğini ve spiral şekli, mukus tabakasını delip altına geçebilmesini sağlamaktadır. HP'nin hareketliliği en önemli virulans faktörüdür. Domuzlarda yapılan çalışmalarda en hareketli suşların en virulan suşlar olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde flageli olmayan mutant suşların virulan olmadığı görülmüştür¹⁰⁰.

2- Spesifik fosfolipidlere bağlanma: Mukus tabakasına penetrasyonun ardından, organizmalar burada bulunan fosfatidiletanolamin, gangliozid GM3 ve O kan grubu taşıyan kişilerde bulunan LewisX antijeni gibi özel bazı fosfolipidlere bağlanırlar. Böylece mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşkelere selektif olarak kolonize olurlar¹⁰⁶.

3- Üreaz A ve B: 550 kDA ağırlığında heksamerik bir moleküldür. Ürenin amonyum iyonu ve suya hidrolizini sağlar. Üreaz enzimi, bazik bir ortam oluşturur ve bakterinin midenin asit ortamından korunmasını sağlar. Bu bazik

ortam G hücrelerinden Gastrin salınımını uyarır ve artan asit sekresyonu ile gastrit oluşumuna katkıda bulunur yada direkt ve immünolojik yollar ile hasar oluşturur¹⁰⁷.

4- Katalaz: HP katalaz enzimi sayesinde nötrofillerde biriken reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkisinden korunur¹⁰⁸.

5- Fosfolipaz ve Proteaz: Epitel hücre membranları ve mukus tabakasının sindirimi için gereklidir. Ayrıca mukus çözünübilirliğini artırırlar¹⁰⁸.

6- Isı şoku proteinleri (Hsp): HspA ve HspB olarak adlandırılan 2 adet ısı şok proteini mevcuttur ve otoimmünitede rol oynamaktadır. Prokaryot ve ökaryotlarda bulunan yüksek düzeyde korunmuş ATP'ye bağımlı proteaz ailesini oluştururlar¹⁰⁹.

7-VacA ve CagA: HP ile ilişkili çok sayıda virülans faktörü yanında klinik tablo ile yakın ilişki gösteren iki loküs saptanmıştır¹¹⁰. CagA geni 40 Kb'lık Cag PAI'nın bir parçası olan, fonksiyonu bilinmeyen büyük (120-140 kD) immunodominant bir proteini (CagA) kodlar. Bu alan kromozomun geri kalan kısmından farklı bir yapılanmaya sahiptir ve 27'den fazla genden oluşan açık okuma çerçevesi (open reading frame 'ORF') bölgesidir. Bu genlerden birkaçının inaktivasyonu, kültüre edilmiş epitelyal hücrelerde CagA içeren suşlarca uyarılan iltihabi yanıtı ortadan kaldırmaktadır. CagA üretmeyen suşlarda genellikle tüm Cag PAI bulunmaz¹¹⁰. VacA geni tarafından sentezlenen vacA proteini de HP patojenitesinde rol alan diğer bir üründür. VacA epitelyal hücrelerde inflamasyon öncüsü sitokin salınımından başka hücre hasarı oluşturmaktadır. VacA protein tirozin fosfataz (PTP) zeta/beta reseptörlerine bağlanarak, mide epitelinde anormal sinyal oluşumu ve ayrılmaya yol açmaktadır. Hücreler arası geçirgenliğin artışı ile organizmanın ihtiyaçlarına daha rahat ulaşabilmesini sağlamaktadır¹¹¹. VacA epitelyal hücrelerde in-vitro koşullarda vakualizasyona neden olabilen, gözenek oluşturan bir proteindir. Retrospektif olarak yapılan çalışmalar sonucunda mide kanseri hastalarının sonuçları değerlendirilmiş ve CagA+/VacA+ pozitif genotip ile ilişki olduğu saptanmıştır¹¹². VacA'nın virülansı gastrik epitelyal hücrelerdeki tirozin fosfataz reseptör fonksiyonuna bağlı görünmektedir¹¹³.

HP ile enfekte bireylerin mide epitel hücrelerinde interlökin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α bulunmaktadır^{114,115}. HP'nin mide mukozasına kolonizasyonu ile konakçının doğal savunma sistemi aktive olmaktadır. Ardından inflamasyon öncüsü ve antibakteriyel faktörlerin salınımı artmaktadır. Bunlardan; TNF- α , IL-6 gibi sitokinler NF κ B ve STAT3 aktivasyonunu uyarırlar ve hücre proliferasyonunu uyarıcı, apoptozisi inhibe edici etkilerini ortaya çıkarırlar. Mide epitel apoptozisi mukozada programlı bir fizyolojik olaydır. Hücre proliferasyonu ile bir denge içerisinde hücre döngüsünü düzenler. Hücre proliferasyonundaki artma veya apoptoziste azalma gibi nedenlerle bu dengenin bozulması mide karsinogenezisinde önemlidir¹¹⁶.

8-Porinler: Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinlerdir. Nötrofil ve mononükleer hücreleri HP'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökin salınması sağlar¹¹⁷.

2.5.5. HP ve Gastrointestinal Sistemle İlişkili Hastalıklar

Gastrit

Gastrik mukozanın kronik inflamasyonu olarak tanımlanır ve histolojik bir teşhistir. HP akut ve kronik gastrite neden olur. Klinik belirti ve bulguları karın ağrısı, bulantı, kusma, hazımsızlık, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi ve peptik ülserle bağlı kanamadır. Serum pepsinojen II yüksekliği, enfeksiyon ve gastrit ile ilişkilidir ve yüksek riskli ülkelerde tarama amaçlı kullanılabilir¹¹⁸. Endoskopik olarak, mukozal eritem, erozyon, nodülerite izlenebilir, mozaik benzeri görünüm görülebilir¹¹⁹.

Kronik gastrit: Olgularının çoğunun nedeni HP'dir. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da, HP enfeksiyonu olan kişilerin büyük çoğunluğunda aktif yüzeysel gastrit vardır. En sık antrum etkilenir, ancak midenin tüm kadrantları etkilenebilir⁷. Kronik HP enfeksiyonunun erken dönemlerinde, karışık, çoğunlukla mononükleer inflamatuvar hücrelerden oluşan inflamasyon yüzeysel mukoza ile sınırlı kalmaktadır. Subepitelyal lenfoplazmositoz daha sonra glandüler kompartmanın değişik derinliklerine uzanır. Zamanla, iltihap, mukozanın tüm katmanlarını kaplar. Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, B hücreleri, makrofajlar, monositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri mukozayı infiltre ederek

mukozada tahribata neden olur. Bu foveolar hücreler musin damlacıklarını yitirir ve kübik bir görünüm alır gibi ifade edilir. Germinal merkezlerle birlikte lenfoid agregatlar HP gastritinin önemli bir özelliğidir. Atipik morfoloji ve lenfoepitelyal lezyonlarla birlikte büyük tahrip edici lenfosit agregatları görülürse, MALT lenfomadan şüphelenilmeli ve uygun hematopatolojik tetkiklerle dışlanmalıdır⁷.

Akut gastrit: Antrumda lokalize olan HP'nin uyarıcı etkisi ile G hücrelerinden gastrin sekresyonu arttırır. Seruma da geçebilen pepsin midenin fundus bölümü ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim enzimidir. Histolojik olarak yoğun nötrofilik infiltrasyon izlenir. Hem HP'nin kendisi hem de inflamasyon alanındaki nötrofiller aracılığıyla reaktif oksijen radikallerinin üretimi artar¹²⁰.

Sidney sınıflaması

Gastrit olgularında, raporlamayı standardize etmek üzere geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. İlk oluşturulduğu günden bu yana pek çok güncelleme yapılmıştır. Yeterli bir patoloji raporunun yazılabilmesi için en az 5 biyopsi örneğinin (2 korpus, 2 antrum, 1 küçük kurvatur-incisura angularis) değerlendirilmesi gerekmektedir¹²¹. Gastrit şiddetini belirlemek amacı ile HP, nötrofil, mononükleer hücre, atrofi ve intestinal metaplaziyi derecelendirmeye yönelik (0-3 arasında) görsel skala oluşturulmuştur. Sidney sınıflaması tüm değişkenlerin varlığı, dağılım paterni, yaygınlığını birlikte değerlendirmeye dayalı yorum yapılmasını önermektedir¹²¹.

Kronik inflamasyon: Lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinde artış olarak tanımlanmakta olup hafif- orta-şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.

Aktivite: Lamina propria gland ya da yüzey epitelinde nötrofilik infiltrasyon olarak tanımlanır. Glandların ve yüzey epitelinin 1/3'ünden az ise 'hafif', 1/3-2/3'ünde ise 'orta', >2/3 ise şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.

Atrofi: Glandüler doku kaybı olarak tanımlanmaktadır. Hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.

İntestinal metaplazi: Mukozanın 1/3'ünden azında ise 'hafif', 1/3-2/3'ünde ise 'orta', 2/3'ünden fazla ise 'şiddetli' olarak sınıflanmaktadır.

Helikobakter pilori: Yüzey epitelinin 1/3'ünden azında dağınık organizmalar halinde ise 'hafif kolonizasyon', yüzey epitelinin 1/3-2/3'ünde ise 'orta kolonizasyon', büyük gruplar halinde ya da 2/3'ünden fazla ise 'şiddetli kolonizasyon' olarak sınıflanmaktadır.

OLGA/OLGİM

İlk olarak 2005 yılında Rugge ve Genta tarafından önerilen, gastritin derecelendirilmesi ve sınıflandırılması, mide atrofisinin uzamasına ve lokasyonuna bağlı olarak GK riskinin derecesini belirlemek için basit bir mekanizma olarak tasarlanmıştır. Daha sonra, uluslararası bir uzman gastroenterolog ve patolog grubu, İtalya'nın Parma kentinde toplandı ve Gastrit Değerlendirme için Operatif Bağlantı (Operative Link for Gastritis Assessment: OLGA) adı verilen bir sistem geliştirdi. Bu sistemde, gastritin kansere ilerleme riskini ölçmek için hepatit değerlendirmesine benzer bir yöntem kullanılır. Atrofi değerlendirmesi, yeterli Sidney Sistemi örnekleme ve Atrofi 2000 kılavuzları ile yapılır. Dünyanın çeşitli bölgelerinden yapılan bir dizi çalışma, 3. ve 4. Evre mide kanseri gelişimi arasında mükemmel bir korelasyon göstermiştir. Yıllar sonra (2010), patoloğlar arasındaki diyagnostik anlaşmayı arttırmak amacıyla¹²² atrofi yerine intestinal metaplazi kullanılan ve Gastritis ve İntestinal metaplazi için Operatif Bağlantı (OLGİM) olarak adlandırılan alternatif bir sistem önerilmiştir. Her iki sistem de yüksek evrelerde adenokarsinoma ilerlemeyi tahmin için kullanılmaktadır; Bununla birlikte, son çalışmalar OLGA'nın OLGİM'den daha spesifik olduğunu göstermiştir¹²³.

Peptik ülser

Peptik ülser terimi, duodenal ülser ve gastrik ülseri kapsar. Tanımı mide ya da duodenum mukoza bütünlüğünün, muskularis mukoza katmanını da içine alacak şekilde bozulmasıdır. Gastroduodenal erozyon ise muskularis mukoza ile sınırlı kalmış yüzeysel doku kaybı olarak tanımlanır. Peptik ülser en sık duodenum ve midede görülmektedir. Ayrıca özefagus alt ucu, jejunum, mide cerrahisi sonrası anastomoz yerinde veya nadiren heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülünde olduğu gibi) görülebilir¹²⁴. Duodenum ülserleri sıklıkla duodenumun bulbus bölgesinde, bunların büyük bir kısmı ön duvarda oluşur. Mide ülserleri çoğunlukla antrum

mukozasında ve genellikle korpus-antrum bileşkesinin yakınında yer alır. Erozyonların görülme yerleri peptik ülser ile benzerdir¹²⁵.

Histopatolojik olarak, sadece mukozayı tutan çapı 5 mm'den küçük, derinliği 1 mm'den yüzeysel defektler erozyon; defektin muskularis mukozayı aşarak submukoza veya muskularis propria tabakasını da içerecek şekilde ilerlemesiyle ülser meydana gelmektedir. Ülser yüzeysel fibrin ve eksuda, fibrinoid nekroz, granülasyon dokusu ve fibrozis olmak üzere dört ayrı bileşeni içermektedir¹²⁶.

HP, aspirin ve non steroid anti inflamatuvar kullanımı ülser oluşumunda etkindir. Başarılı HP eradikasyonu yapılan olgularda peptik ülserde kür sağlanmakta, nüks oranı %1'in altına inmektedir. Peptik ülser veya komplikasyonları için çok yaygın kullanılmış cerrahi tedavilerin endikasyonu bugün artık tedaviye dirençli, kanama, perforasyon ve kronik obstrüksiyon gibi komplikasyonlara sınırlandırılmıştır¹²⁷. HP duodenal ülser etyolojisinde %95, mide ülserinde %70-85 etkindir¹²⁸. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, HP pozitif bir kişinin, HP negatif bir kişiye oranla, yaşam boyu peptik ülser geliştirme riski 3-10 kat artar¹²⁹. HP mide epitelinde, duodenumda, aktif duodenit sonrası gelişen gastrik metaplazi alanlarında yaşayabilmektedir. Aktif duodenit sonrası gelişen gastrik metaplazi ve HP kolonizasyonu ülserasyonun öncül lezyonudur^{109,129}. Yüksek asit yüküne sahip hastalarda diffüz antral gastrit ve duodenal ülser gelişme sıklığı artmıştır. Düşük asit yüküne sahip hastalarda ise korpus gastriti ve multifokal atrofi ve bunların yatkinlik oluşturduğu gastrik ülser gelişmesi daha sık olmaktadır. Duodenal mukoza ve muskularis mukozayı içine alan lokalize doku kaybı olan ülser sık nüks görülen kronik bir hastalıktır¹³⁰.

Adenokarsinom

DSÖ 1994 yılında, HP'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinogen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir³⁰. Gastrik adenokarsinom prevelansının yüksek olduğu bölgelerde HP insidansının yüksek olduğu gözlenmiştir. HP enfeksiyonu distal mide karsinomunun en önemli sebebidir. HP hem intestinal hem de diffüz non-kardiak gastrik adenokarsinomların gelişmesinde rol oynayan en güçlü risk faktörüdür³². HP gastriti, yüksek riskli popülasyondaki kişilerin %40-75'ini etkilemekle birlikte, bu enfekte bireylerin

sadece %3- 5'inde mide kanseri gelişmektedir^{16,33} ve bu da tek başına enfeksiyonun karsinogenez için yeterli olmadığını göstermektedir⁷.

HP'nin patojenitesi büyük ölçüde çeşitli virulans faktörlerine atfedilmiştir (CagA, VacA, FldA, BabA2). CagA-pozitif HP suşu mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. CagA, cag patojenisite adası (cag PAI) olarak adlandırılan DNA segmentinde bulunan yaklaşık 30 genden biri olan CagA geni tarafından kodlanır. CagA üreten HP daha güçlü inflamatuvar yanıt ortaya çıkarmaktadır. Artan inflamasyon HP enfeksiyonunun mide kanseri riskini arttırabileceği mekanizmada önemli bir özelliştir³⁴. Gastrik epitelyal hücreler içerisinde CagA, NF-κB, B katenin, PI3K/AKT ve Src/mec/ ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağı gibi birçok kritik yolağı aktive eder³⁴.

HP enfeksiyonunun arttırdığı doku yanıtı "kronik gastrit" olarak adlandırılır. Kronik gastritin mide kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ve HP enfeksiyonunda görülen intestinal metaplazi ve atrofik gastrit de mide kanseri gelişimine neden olur⁶².

Lenfoma

Primer gastrik lenfoma nadir görülür. Mide malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. MALT "mucosa associated lenfoid tissue" adı verilen mukozata özgü lenfoid dokudan gelişen lenfoma türü, 'Ekstranodal marjinal zon lenfoma, MALT tip' (MALT lenfoma) olarak adlandırılmaktadır. İnsidansı HP enfeksiyonu insidansına uygun olacak şekilde değişmekte olup primer gastrik lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturur. HP'nin çok yüksek olduğu Kuzeydoğu İtalya'da, insidansı fazladır. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, daha erken yaşlarda da görülebilir. Gastrik MALT lenfomalı vakalarda kronik inflamasyon öyküsü mevcut olup bu kronik inflamasyon enfeksiyon, otoimmünite ya da diğer bilinmeyen nedenlerle olabilir. Histolojik incelemede %90'dan fazla HP ile enfekte olduğu saptanmış olup vaka kontrol çalışmaları önce HP enfeksiyonu ve takiben lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir¹³¹. Eskiden MALT lenfomalar histolojik olarak düşük dereceli (DD) ve yüksek dereceli (YD) olarak sınıflandırılırdı. Ancak günümüzde YD MALT lenfoma tabiri terk edilmiştir. Yerine diffüz büyük B hücreli lenfoma denmekte olup eşlik eden MALT lenfoma varlığı not edilebilir¹³¹.

MALT lenfoma en sık midede görülmekle birlikte Tükürük bezleri, konjunktiva, tiroid, timus, gözyaşı bezleri, böbrek, cilt, orbita, akciğer, meme, karaciğer ve prostatta da rastlanır¹³².

Endoskopide genelde tümör, kitlesel lezyon şeklinde görülür ve HP'nin antijenik stimülasyonu ile da tümör progresyonu gösterilmiştir. Hücre kültüründe HP varlığında HP spesifik T hücre ve ilgili sitokinlerle lenfoma B hücre proliferasyonunun uyarılabileceği ortaya konmuştur ¹³³.

HP pozitif mide MALT lenfomasında antibiyotiklerle yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda %35-100 oranında tam remisyona sağlanmaktadır. Hastalığı mide duvarında sınırlı, t(11;18) bulunmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda eradikasyon ile tedavi şansı oldukça yüksektir¹³⁴.

Bunlar dışında HP ile ilişkili diğer hastalıklar; foliküler gastrit, atrofik gastrit, otoimmün gastritlerin bazı formları, G-hücre hiperplazisi, ve daha az sıklıkla granüloamatöz gastrit, lenfositik gastrit, hiperplastik polip, menetrier hastalığıdır⁷.

2.5.6. Helikobakter Piloni Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HP tanısında kullanılan testler invaziv ve non-invaziv olarak iki gruba ayrılırlar. İnvaziv testler (biyopsi-ürez testi, histoloji, kültür, PZR) doku örneği alınarak gerçekleştirilir, dolayısıyla endoskopik biyopsi gerektirir¹³⁵. Non invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve HP stool antijen testlerini içermektedir¹³⁶.

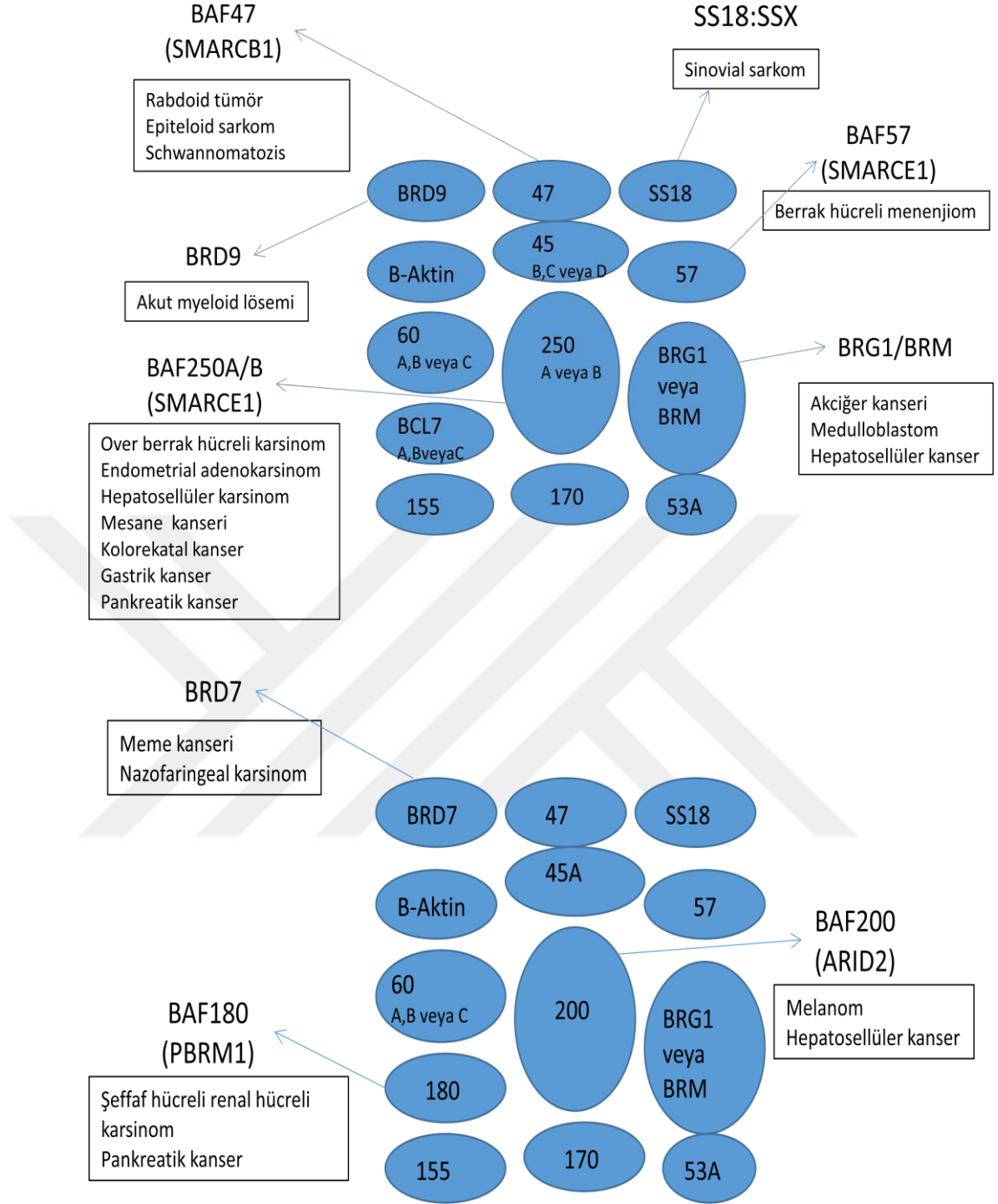
3. ARID1A

Kromatin yeniden modellenmesi, kromatin yapısındaki değişikliklere dayanan gen ekspresyon seviyelerinin düzenlenmesi için bir moleküler mekanizmadır; Yani, ATP'ye bağlı bir şekilde nükleozom yapısını değiştirerek proteinlerin çift iplikli DNA ile etkileşimlerinin düzenlenmesidir. Bu mekanizmanın, transkripsiyon, replikasyon, onarım, metilasyon ve DNA'nın rekombinasyonu üzerinde etkileri vardır. 4 ayrı kromatin remodelling kompleks ailesi (SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80) tanımlanmıştır. Bunlardan insan hastalıkları ile ilişkisi en fazla olan SWI/SNF kompleksidir¹³⁷.

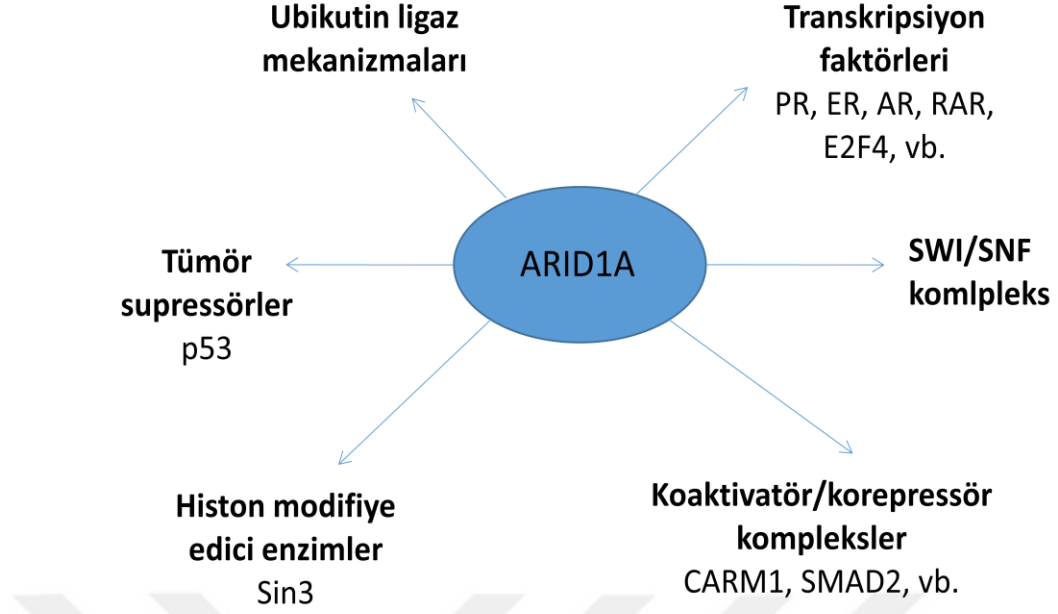
ARID1A (AT-rich interactive domain 1A, BAF250, p270, SMARCF1), ATP bağımlı kromatin düzenlenmesinde rol alan SWI/SNF komplekslerinin bir üyesidir¹³⁸. SWI/SNF kompleksi, ATP'ye bağlı bir katalitik alt birim ve kompleksin yapımında yer alan ve ARID1A içeren bir çekirdek alt birim de dahil olmak üzere birçok alt birimden oluşur¹³⁹.

SWI/SNF kromatin düzenleyici kompleksleri, diferansiasyon, proliferasyon ve DNA onarımı gibi çeşitli hücre içi süreçlerde önemli rol oynayan bir protein ailesidir¹³⁹. SWI/SNF alt birimlerinin kaybı bir çok tümörde gösterilmiştir. Ayrıca birçok deneysel çalışmada bu kompleksin tümör süpresör olarak rol oynadığı tespit edilmiştir¹⁴⁰.

SWI/SNF kompleksi 2 ana kompleksten oluşur; BAF (Brahma ilişkili faktörler) ve PBAF (polibroma ilişkili BAF)^{137,141}. (Şekil 5) ARID1A, hücre içinde birçok proteinle etkileşime girer ancak en bilinen ve yaygın olarak çalışılan etkileşim SWI/SNF kompleksleri ile olan iliřkisidir¹⁴². (Şekil 6)



Şekil 4: Şematik olarak SWI/SNF kompleksi ve subunitlerinin neden olduğu hastalıklar¹⁴¹



Şekil 5: ARID1A ile etkileşime giren 6 temel protein sınıfı¹⁴²

ARID gen ailesi üyesi olan BAF250 alt birimlerini BAF kompleksi içermektedir. İki farklı gen BAF250 proteinlerini kodlar. BAF250A (OSA1, p270/ARID1A), ARID1A geni tarafından, BAF250B (OSA2) ARID1B geni tarafından kodlanır^{143,144}. ARID1A geni 1. kromozomun kısa kolunda, bant 36'nın alt band 11'inde bulunur¹⁴⁵ ve bu alan insanlarda gelişen kanserlerde sıklıkla delesyona uğrar¹⁴⁶. ARID1A ekspresyonu hücre döngüsü sırasında, G0-G1 sırasında en yüksek olup, S ve G2-M fazlarında belirgin şekilde azalmaktadır¹⁴⁷.

ARID1A ve ARID1B'nin aminoasit sekanslarındaki benzerliğe rağmen gelişim ve hücre döngüsü kontrolünde farklı fonksiyonları vardır (ARID1A anti-proliferatif, ARID1B pro-proliferatif). ARID1A hücre siklusunu baskımlarken, ARID1B ise, c-myc gibi hücre siklusunun anahtar düzenleyicilerini indükler¹⁴⁸. Ek olarak bu iki alel kanserde komutasyona uğrarlar. Fakat ARID1A eksikliği olan kanser en az 1 fonksiyonel ARID1B alelini korur¹⁴⁹. Bu nedenle ARID1A kaybı olan olgularda ARID1B'nin alternatif bir terapötik hedef olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur¹⁵⁰.

İlk kez 2010 yılında over berrak hücreli karsinomu ve over endometrioid karsinomda ARID1A ekspresyon kaybının varlığı yeni nesil DNA dizileme çalışmaları ile gösterilmiştir^{151,152}. Bu mutasyon daha çok jinekolojik kanserlerde gösterilmiş olup %46-57 oranında over berrak hücreli adenokarsinom¹⁵¹ %30 oranında over endometrioid adenokarsinom¹⁵², %40 oranında uterin endometrioid adenokarsinomlarda tespit edilmiştir¹⁵³. Sonra yapılan çalışmalarda birçok karsinom ve sarkomlarda değişen oranlarda ekspresyon kaybı saptanmıştır. Örnek olarak %34 oranında renal hücreli karsinomlarda, %8-27 oranında gastrik adenokarsinomlarda, %13 oranında mesane transizyonel hücreli karsinomlarda, ARID1A mutasyonu saptanmıştır¹³⁹.

Wang ve ark. 2011 yılında ARID1A gen mutasyonunun insan mide kanserlerinde yeni aday faktörlerden olduğunu keşfetmiştir. Yapılan çalışmalarda ARID1A ekspresyonunun MSI ve EBV ile ilişkili olduğunu ve ekspresyon kaybının tek nedeninin genetik mutasyonlar olmayabileceği görülmüştür¹⁵⁴.

Yokoyama ve ark. ARID1A ekspresyonunun ovaryan tümörlerde kemorezistansla ilişkili olduğu bulunmuşsa da¹⁵⁵ başka bir çalışmada kemoterapi direnci ile ilişkisi saptanamamıştır¹⁵⁶.

ARID1A mutasyonunun çoğu çerçeve kayması ya da sessiz mutasyonlar şeklindedir. Bu nedenle, bu mutasyonları onarabilen bir antikanser ilacı, mevcut moleküler hedefli ilaçlara kıyasla daha geniş etkiye ve daha az yan etkilere sahip olabilir. Bununla birlikte, mevcut ilaçların çoğu kanser hücrelerinde aberan eksprese olan molekülleri inhibe eder ve gen mutasyonlarını hedefleyen ilaçlar araştırma düzeyinde kalır¹³⁹.

Özellikle ARID1A olmak üzere, ARID1A ve diğer ilişkili SWI/SNF komplekslerinin tümör gelişimindeki rolü aydınlatıldıkça, yeni terapötik ajanların geliştirilmesi mümkün olacaktır ve terapötik ajanlar geliştikçe ARID1A'nın immünohistokimyasal yöntemlerle tespiti, hedefe yönelik tedaviye tümör yanıtını belirlemede yardımcı olacaktır¹⁵⁷.

ARID1A mutasyonu üzerinden gelişen kanserlerin erken tanısı ve yeni hedef tedavisi geliştirilmesi için ARID1A mutasyonu tarafından başlatılan

kromatin yeniden düzenlenme bozukluklarını açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada amacımız primer mide adenokarsinom ve helikobakter pilori gastritinde ARID1A ekspresyonunu değerlendirerek, bu iki grupta ARID1A ekspresyonunu karşılaştırmak ve ayrı ayrı klinik ve patolojik bulgular ile ilişkisini araştırmaktır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların Seçimi

Çalışmaya 2007-2017 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş olan mide adenokarsinom ve helikobakter pilori gastriti tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Genel cerrahi ve Gastroenteroloji bölümlerinden Patoloji bölümüne gelen mide adenokarsinom tanılı parsiyel ve total mide rezeksiyon ve HP gastriti tanılı endoskopik biyopsi materyalleri retrospektif olarak seçilmiştir. 18 yaşından küçük hastalar, takibi kötü olan, yeterli tümörü olmayan mide adenokarsinom vakaları ve herbiri 2 mm'den büyük en az 2 parça bulunmayan HP gastriti vakaları çalışmaya alınmamıştır.

Önemli parametrelerden olan vasküler invazyon varlığı göz önüne alınarak taranan literatür bilgisi¹⁵⁸ doğrultusunda ekspresyon kaybı olan ve olmayan 2 grup arasında %11,5 birimlik bir fark elde edebilmek için, %5 tip 1 hata ve %80 güç ile her gruba minimum 121 hastanın dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir. Çalışmadaki grup sayısı 2 olduğu için bu sayı toplam 242 olacak şekilde seçilmiştir.

Yıllara göre kaydedilmiş hasta sayıları çıkarılarak (N=242) tabakalı örnekleme ile her yıldan alınacak örnek sayıları (%60) belirlenmiştir.

Olgulara ait preperatlar arşivden çıkarılıp, doku tespit ve takibinin iyi olduğu bloklar seçilmiş ve iki araştırmacı tarafından yeniden değerlendirilmiştir.

Verilerin Toplanması ve İncelenen Parametreler

121 mide adenokarsinom olgusuna ait yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümör tipi, histolojik derecesi anjiolenfatik invazyonu, perinöral invazyonu, lenf nodu metastaz sayısı, en büyük lenf nodunun çapı, perinodal yayılım varlığı, tanı anındaki ve takipteki metastaz bilgisi, klinik takip süresi (genel sağkalım süresi) ve olguların bu süre sonunda hayatta olup olmadıkları bilgisine hastane otomasyon sisteminden ulaşılmıştır. Genel sağkalım ameliyat tarihinden ölüm tarihine veya son takip ziyaretine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

121 adet helikobakter pilori gastriti olguları seçilirken kronik inflamasyon derecesi baz alınmış olup 37 hafif, 46 orta, 38 şiddetli inflamasyon içeren olgu

seçilmiştir. Bu vakalarda ayrıca yaş, cinsiyet ve sidney derecelendirme sisteminin diğer kriterlerini (aktivite, atrofi, intestinal metaplazi) içeren bilgiye hastanenin otomasyon sisteminden ulaşılmıştır.

Seçilen olguların tümör blokları yeniden değerlendirilmiş, en çok tümör dokusu, en az tespit artefaktı ve nekroz içeren bloklar seçilmiştir. Ayrıca pozitif kontrol olarak tümör komşuluğunda normal mide mukoza alanı içeren blokların seçilmesine dikkat edilmiştir.

Tümörün histolojik tipi halen en çok kullanılan sınıflama sistemi olan Lauren'e göre belirlenmiş, histolojik derecesi saptanmıştır. İnvazyon derinliği belirlenerek hastalığın evresi AJCC/IUCC 2017 kriterlerine göre verilmiştir. Seçilen mide adenokarsinom ve helikobakter pilori gastriti olgularına ait bloklarda immünohistokimyasal olarak ARID1A belirteci çalışılmış ve ARID1A ekspresyon kaybı olan olguların yukarıda sayılan parametreler ile ilişkisi incelenmiştir.

Sigma poliklonal ARID1A antikoru ile immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Tümör olgularında normal mukozada HP varlığı Modifiye Giemsa histokimyasal yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Kesitler ışık mikroskopunda (Olympus CH 51), x40, x100, x200, x400 (objektif lens x 10x oküler lens) büyütmelemlerde incelenmiştir.

İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Boyama

Deparafinizasyon işlemi

1-%10'luk tamponize formaldehit ile tespit edilen dokulara ait 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır.

2-Kesitler 70 °C'lik etüvde 2 saat bekletilmiştir.

3-5'er dk 3 ayrı ksilende ve 3 ayrı alkolde bekletildikten sonra deparafinizasyon işlemi tamamlanmıştır.

İmmünohistokimyasal yöntem

1. Deparafinizasyon işleminden sonra lamlar distile suya alınıp alkol uzaklaştırıldıktan sonra sitrata alınarak mikrodalga fırın yardımıyla

- antijen retrieval (açığa çıkarma) işlemi yapılmıştır. (7 dk orta, 7 dk orta-yüksek, 10 dk yüksek)
2. 20 dk soğumaya bırakılmıştır.
 3. Lamların zerindeki dokuların çevresi doku kalemi ile çizilerek üzerine %10'luk hidrojen peroksit damlatılıp 10 dk beklenmiştir.
 4. Lamlar fosfat tuzu tamponunda (Phosphate Buffered Salin-PBS) 3-5 dk yıkanmıştır.
 5. 1/400 oranında dile edilen Sigma-aldrich marka anti-ARID1A rabbit poliklonal antikor doku üzerine damlatılmıştır.
 6. Nemli ortam sağlayacak kapaklı kap (chamber) içine ılık su eklenerek dokuların kuruması engellenmiştir.
 7. İnkubasyon süresi 1,5 saat olarak belirlenmiştir.
 8. Biotinylated Goat Anti Polyvalant damlatılıp 10 dk bekletilmıştir. Ardından PBS'de 3-5 dk bekletilmıştir.
 9. Streptavidin Peroksidad damlatılıp 10 dk bekletilmıştir. Ardından PBS'de 3-5 dk bekletilmıştir.
 10. 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) kromojende 10 dk bekletildikten sonra distile suya alınıp 10 dk yıkanmıştır.
 11. Zıt boyama için mayer hemotoksilende 1 dk bekletilip eşe suyunu yıkanmıştır.
 12. Lamlar kuruduktan sonra su bazlı kapama maddesi ile kapatılmıştır.

Histokimyasal yöntem

Deparafinizasyon işleminden sonra lamlar %4 (48 ml H₂O, 2 ml modifiye giemsa) oranında hazırlanmış modifiye giemsa solusyonunda 2 saat bekletildikten sonra distile su ile yıkanıp kurutulmuştur. Kurutma işleminden sonra entellan ile kapatılmıştır.

Teknik nedenlerle boyanmanın suboptimal olduğu vakalardan yeni kesitler hazırlanarak immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışmalar tekrarlanmıştır.

İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

ARID1A ekspresyonu hem tümör hücrelerinde, hem de gastrit olgularında epitel hücrelerinde değerlendirildi. ARID1A mide epiteli, lenfosit, fibroblast gibi normal hücrelerde güçlü bir şekilde nükleer eksprese edilir. Bu hücreler iç kontrol olarak kullanılmıştır. Boyanma oranı ve yoğunluğu ayrı ayrı değerlendirilip skorlanmıştır. Total immünohistokimyasal skor boyanma oranı ve yoğunluğunun çarpımı ile belirlenmiştir¹⁵⁹.

Boyanma oranı; %0-9: Negatif (0), %10-25: Sporadik (1), %26-50: Fokal (2), %51-100: Diffüz (3)

Boyanma yoğunluğu; Boyanma yok: 0, Zayıf boyanma: 1, Orta boyanma: 2, Kuvvetli boyanma: 3

Total immünohistokimyasal skor (OranxYoğunluk): Negatif (skor 0): 0, Zayıf pozitif (+) (Skor 1): 1-3, Orta pozitif (++) (Skor 2): 4-6, Kuvvetli pozitif (+++) (Skor 3): 7-9

'Skor 0' olgular *ARID1A ekspresyon kaybı var*, 'Skor 1', 'Skor 2', 'Skor 3' olan olgular ise *ARID1A ekspresyon kaybı yok* olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Araştırma verisi STATISTICA Version 13.3 aracılığı ile bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler için özet istatistik olarak ortalama \pm standart sapma değerleri verilirken, kategorik değişkenler için vaka sayıları ve yüzdeleri (%) verilmiştir. Çalışmada kullanılan kategorik değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-Kare testi ile kontrol edilmiştir. 2'den fazla grup olan değişkenlerin grupları arasında seçili sürekli değişkenlerin ortalamaları bakımından fark olup olmadığı Varyans Analizi (ANOVA) ile kontrol edildi. Varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Homojenlik sağlanamayanlar için nonparametrik WELCH testi kullanılmıştır. Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin sağkalım üzerindeki etkisi için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır.

İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

5. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 13.04.2017 tarihinde, 2017/101 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır.



6. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşının 64,53 (32-87) olduğu, %37,2'sini kadınların, %62,8'ünü erkeklerin oluşturduğu görülmüştür. Seçilen olgularda tümörün %47,1'i korpus, %38,8'i antrum, %11,6'sı kardial, %2,5'i fundus yerleşimlidir. Tümör çapı 0,2 cm ve 18 cm arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapının 6,1 cm olduğu görülmüştür. Vakalarda sıklık sırasına göre intestinal tip (%63,6), diffüz tip (%32,2) ve mikst tip (%4,1) olmak üzere 3 histolojik tip izlenmiştir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tipteki tümörler iyi, orta ve az diferansiye olarak gruplandırılmıştır. Sırasıyla oranları %31, %36,4, %32,4'tür. Hastaların %14,9'unda normal mide mukozasında HP izlenmiştir. Hastaların %81,8'inde lenfovasküler invazyon, %78,5'inde perinöral invazyon mevcuttur. Bu çalışmada ele alınan 121 gastrik kanserli hastaya ait demografik özellikler, tümör çapı, lokalizasyonu, histolojik tipler, metastatik lenf nodu, lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), HP durumları tablo 9'da verilmiştir.

Patolojik tümör evrelerine bakıldığında pT4 tümörlerin vakaların büyük kısmını oluşturduğu (%53,71) görülmüştür. Vakalar sırasıyla T1 (5/121) , T2 (9/121), T3 (42/121), T4 (65/121) şeklindedir. Lenf nodu metastazı izlenmeyen olgu sayısı (%21,48), izlenenlerden (%78,51) daha düşük bulunmuştur. Metastatik lenf bezi sayısına göre olgu sayıları N0 (26/121), N1 (10/121) , N2 (22/121), N3A (30/121), N3B (33/121) olarak saptanmıştır. Vakaların çoğunda (%83,47) tanı anında uzak organ metastazına rastlanmamıştır. 20/121 vakada uzak organ metastazı izlenmiş olup bunlardan 17 tanesi peritoneal yüzeye 3 tanesi karaciğer lokalizasyonludur. AJCC/IUCC TNM 2017 sistemine göre T, N, M kategorileri ve evrelerine göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Gastrik kanserli vakalara ait demografik özellikler

Değişkenler	Hasta sayısı: 121
Yaş, ortalama (minimum-maksimum)	64,53 (32-87)
Cinsiyet	
Erkek	76 (%62,8)
Kadın	45 (%37,2)
Lokalizasyon	
Korpus	57 (%47,1)
Fundus	3 (%2,5)
Antrum	47 (%38,8)
Kardia	14 (%11,6)
Tümör çapı, ortalama (minimum-maksimum)	6,17 (0,2-18)
Lauren Sınıflaması	
İntestinal tip	77 (%63,6)
Diffüz tip	39 (%32,2)
Mikst tip	5 (%4,1)
İntestinal tipte derece	
İyi diferansiye	23 (%31,0)
Orta diferansiye	27 (%36,4)
Kötü diferansiye	24 (%32,4)
Metastatik lenf nodu	
Var	95 (%78,5)
Yok	26 (%21,5)
Perinöral invazyon	
Var	95 (%78,5)
Yok	26 (21,5)
Lenfovasküler invazyon	
Var	99(%81,8)
Yok	22 (18,2)
Helikobakter pilori	
Var	18 (%14,9)
Yok	103 (85,1)

Tablo 10: Gastrik kanserli vakaların AJCC'ye göre TNM durumu ve evresi

Değişkenler	Hasta sayısı=121
T	
1	5 (%4,1)
2	9 (%7,5)
3	42 (%34,7)
4	65 (%53,7)
N	
0	26 (%21,5)
1	10 (%8,3)
2	22 (%18,2)
3A	30 (%24,8)
3B	33 (%27,3)
M	
0	101 (%83,5)
1	20 (%16,5)
Evre	
1	8 (%6,6)
2	25 (%20,7)
3	70 (%57,9)
4	18 (%14,9)

Lenf nodu metastazı 95 hastada mevcut olup metastatik lenf nodu çapları 0,2-3 cm arasında değişmektedir. Ortalama çapı 1.23 cm'dir. %70,5'inde perikapsüler yayılım mevcuttur.

Tanı anında uzak metastazı olmayan hastaların (101 kişi) klinik takibinde radyolojik ve/veya histopatolojik inceleme ile ortaya konan uzak organ metastazına %8,91 oranında rastlanmıştır.

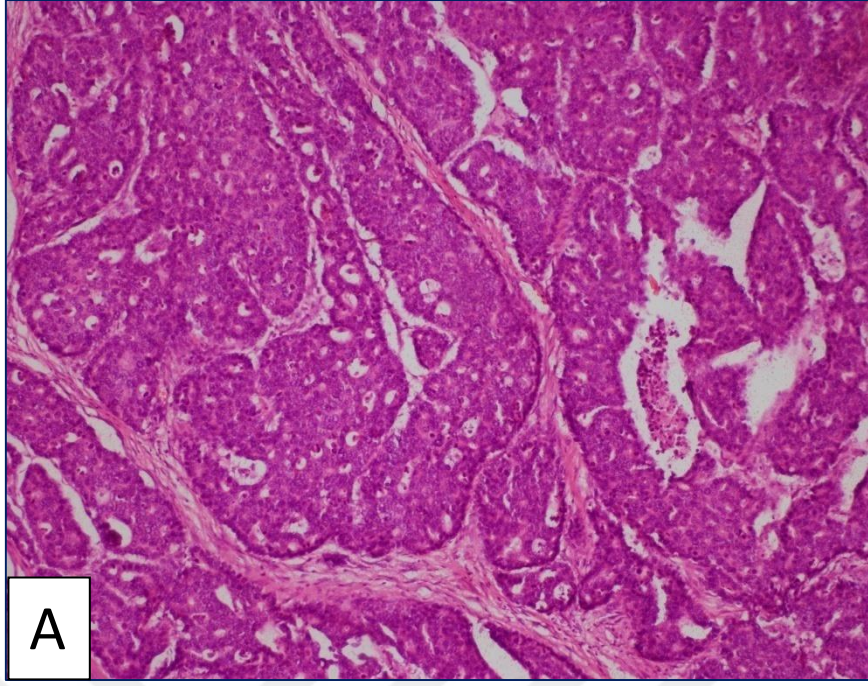
Uygulanan ARID1A immünohistokimyasal boyanın oranı ve yoğunluğu ayrı ayrı değerlendirilmiş ve skoru belirlenmiştir (Tablo 11). Değerlendirme total skora (skor 0=ekspresyon kaybı var) göre yapılmış ve vakaların %17,4'ünde ekspresyon kaybı saptanmıştır.

Tablo 11: Hastaların ARID1A değerlendirmesi

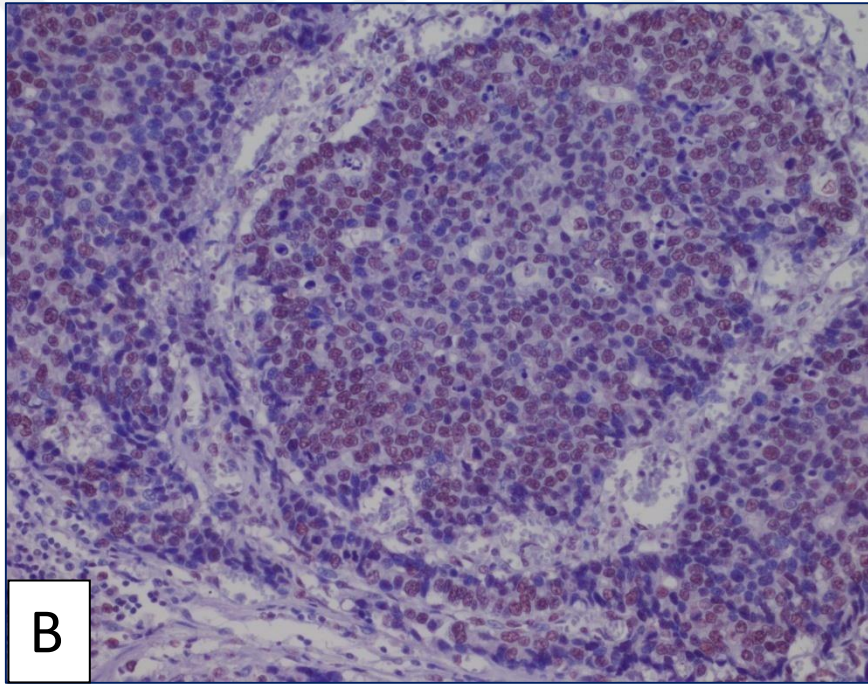
Değişkenler	Hasta sayısı=121		
ARID1A	Oranı	Yoğunluk	Skor
0	21 (%17,4)	13 (%10,7)	21(%17,4)
1	11 (%9,1)	25 (%20,7)	20 (%16,5)
2	17 (%14)	47 (%38,8)	45 (%37,2)
3	72 (%59,5)	36 (%29,8)	35 (%28,9)

ARID1A ekspresyonu korunmuş vakalara ait mikroskopik fotoğraflar resim 2-3-4'te ARID1A ekspresyon kaybı olan vakalar resim 5-6'da internal pozitif kontrollerle birlikte sunulmuştur.

Beş vakada tümörde ARID1A ekspresyonunda heterojenite varlığı saptanmıştır. Bu vakaların birinde az diferansiye komponentte ekspresyon kaybı saptanırken iyi diferansiye komponentte ekspresyon korunmuştur. İki vakada ise arada izlenen taşlı yüzük hücrelerinde ekspresyon kaybı mevcut iken diskoheziv malign hücrelerde ekspresyon korunmuştur. İki vakada da müsinoz komponentte ARID1A ekspresyon yoğunluğunda azalma izlenmiştir. Bu olgulara ait örnek fotoğraflar resim 7 ve 8'de sunulmuştur. Karşılaştığımız vaka sayısının az olması nedeni ile bu vakaların boyanma skorunu verirken ağırlıklı komponent dikkate alınmıştır.

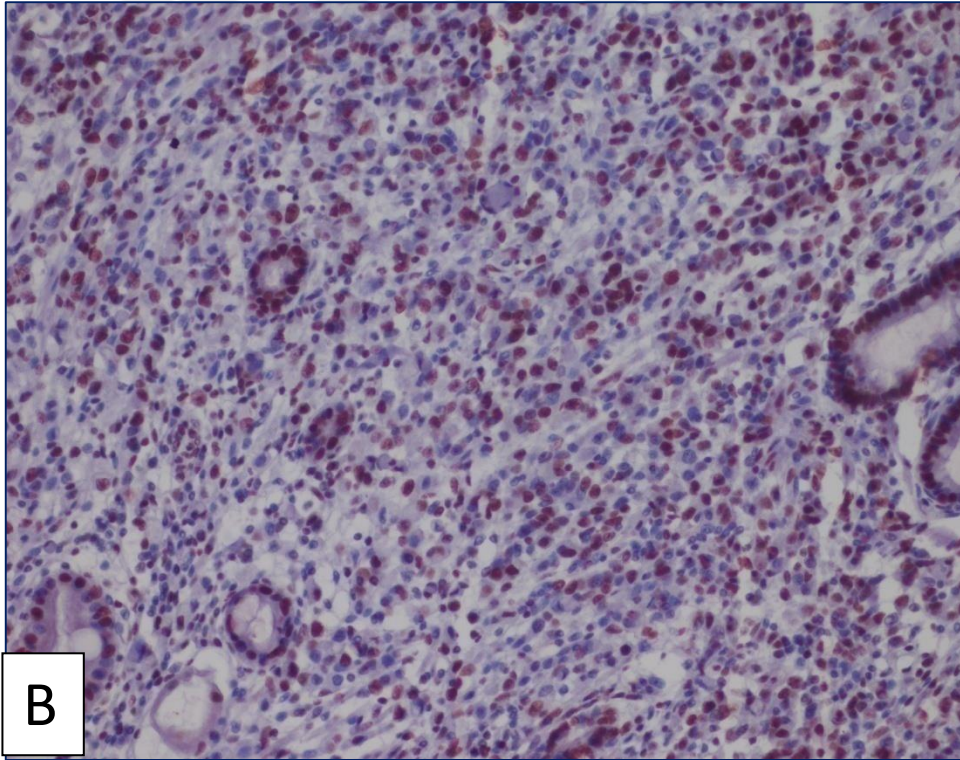
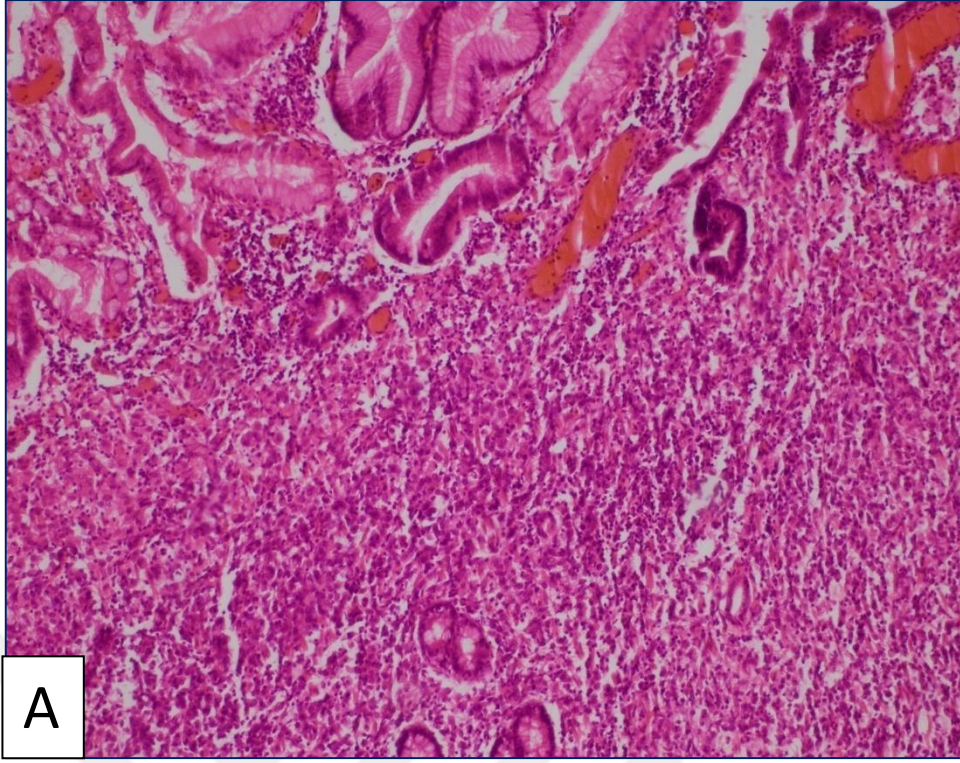


A

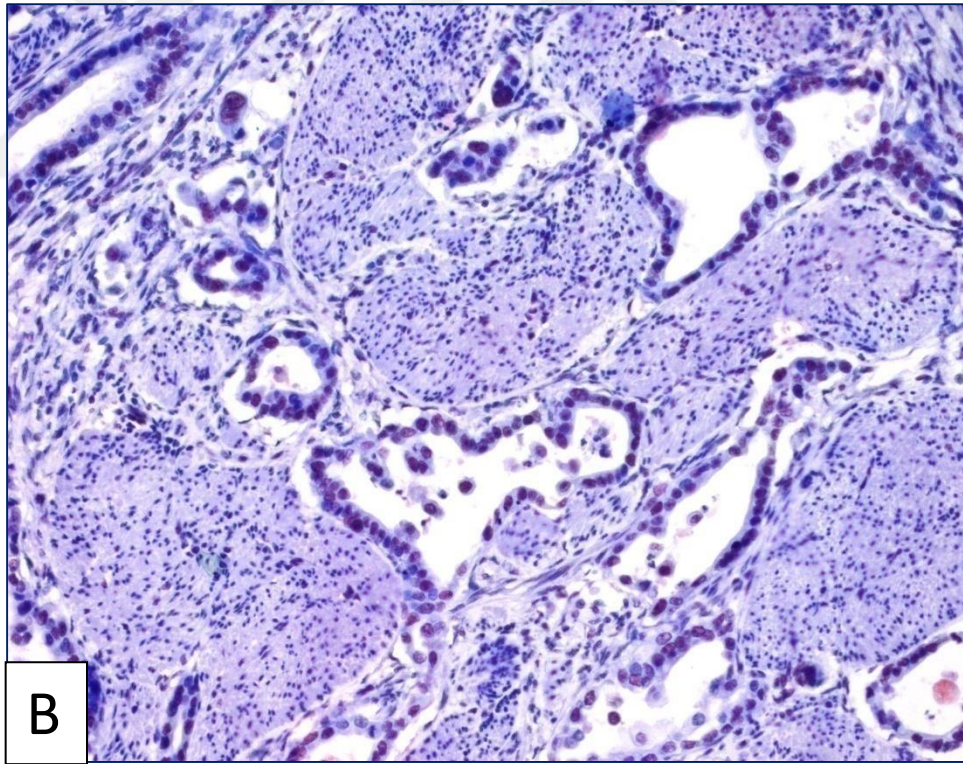
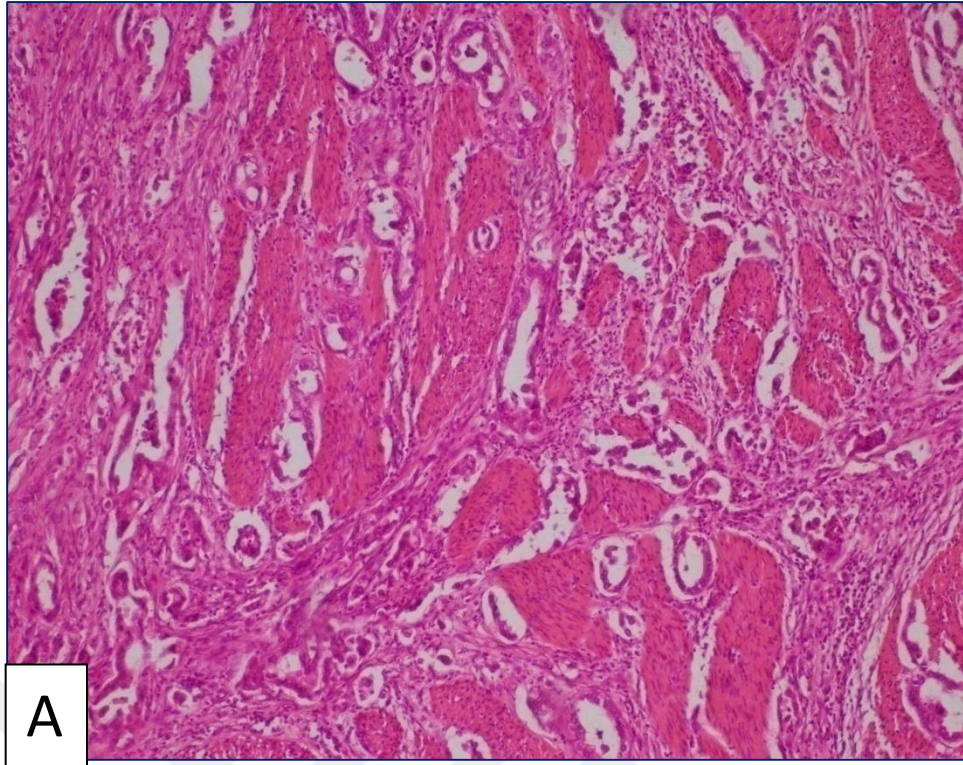


B

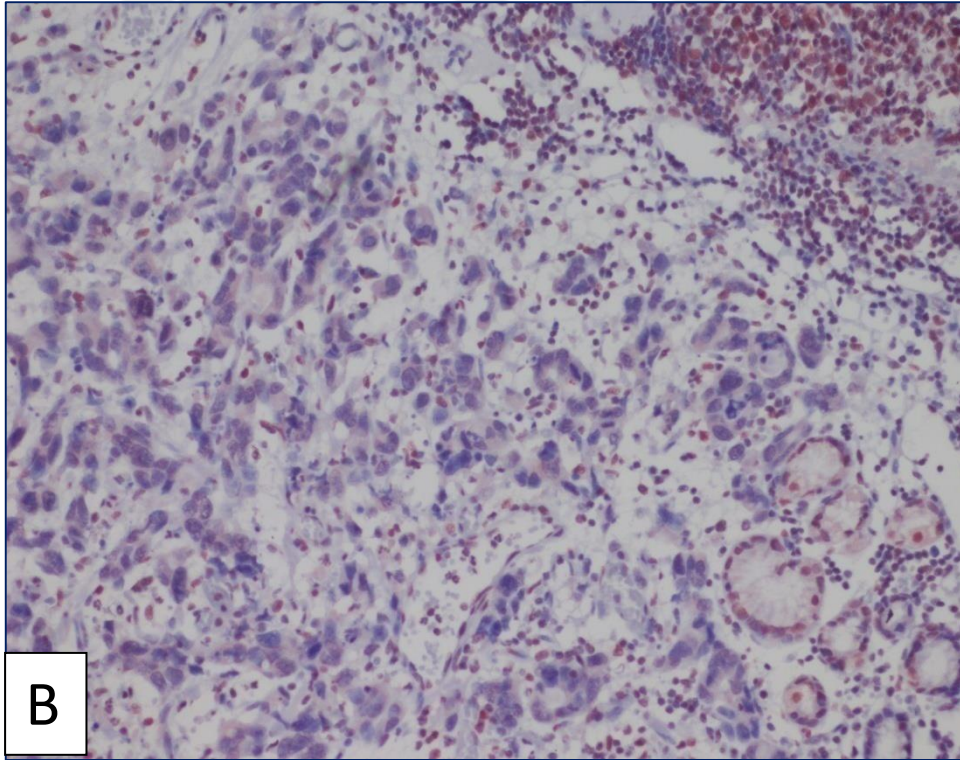
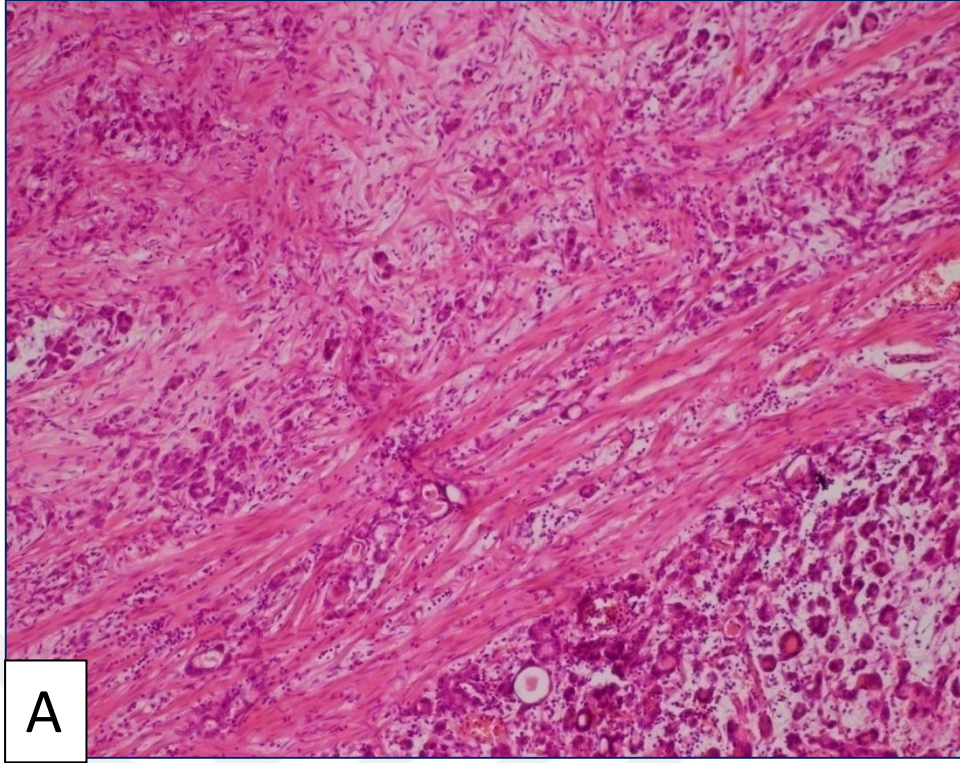
Resim 2: Orta diferansiye GK'de diffüz orta şiddette boyanma 'ARID1A ekspresyon kaybı yok' (A: H&Ex100, B: ARID1Ax200)



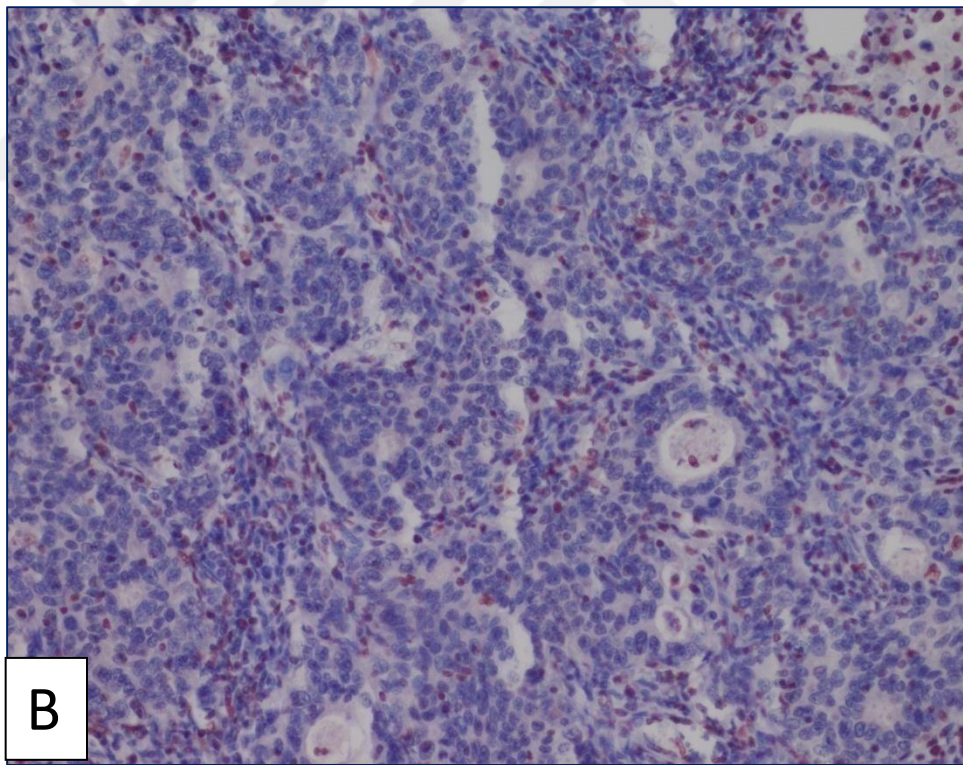
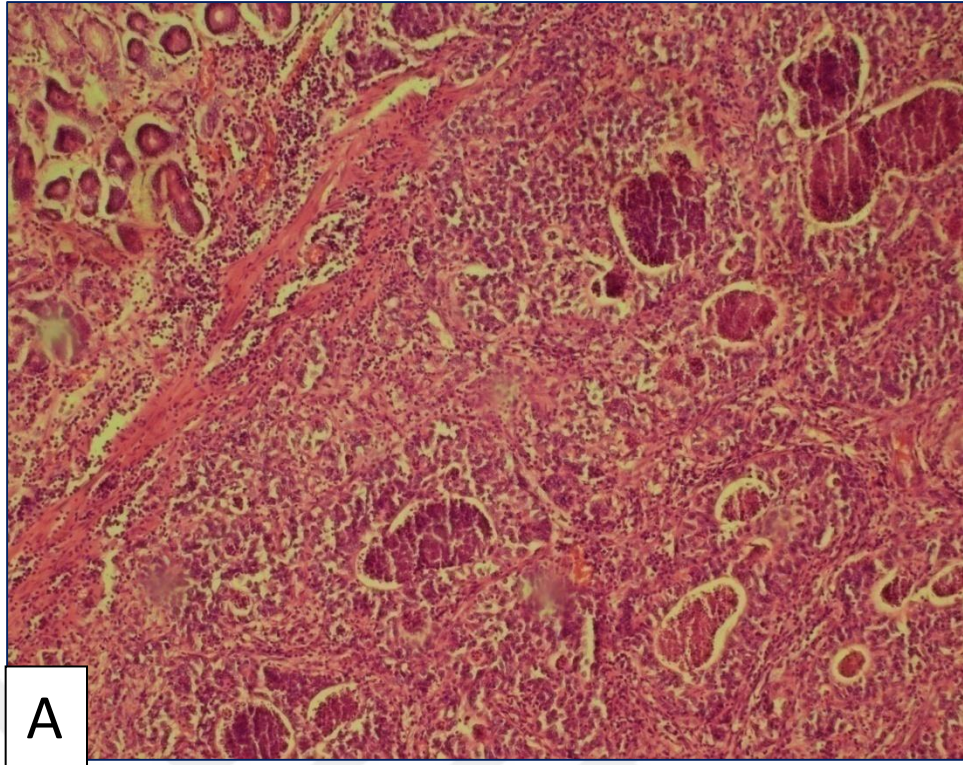
Resim 3: Az diferansiye GK'de ve normal mide bezlerinde diffüz kuvvetli ARID1A ekspresyonu 'ARID1A ekspresyon kaybı yok' (A:H&Ex100, B:ARID1Ax200)



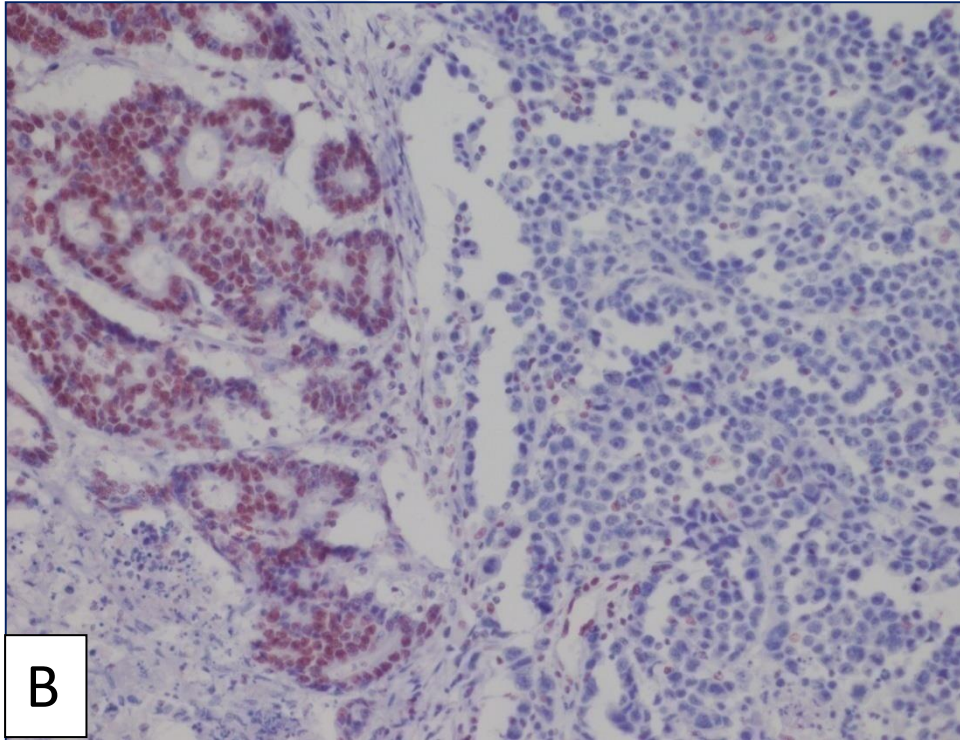
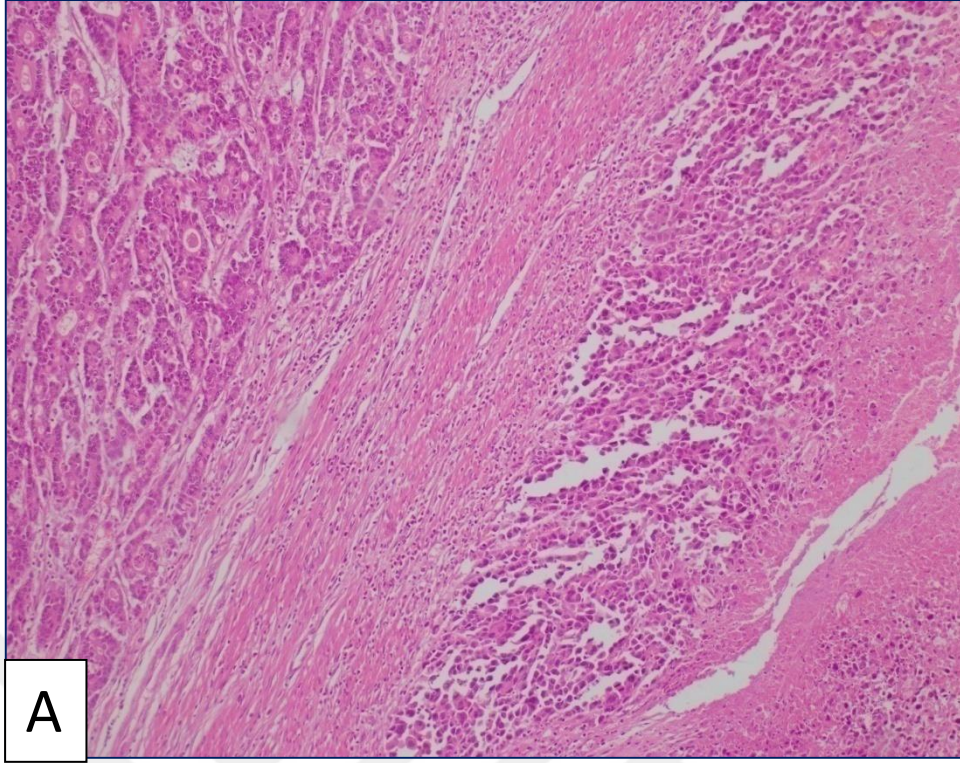
Resim 4: İyi diferansiye GK'de orta şiddette diffüz boyanma 'ARID1A ekspresyon kaybı yok' (A:H&Ex100, B:ARID1Ax200)



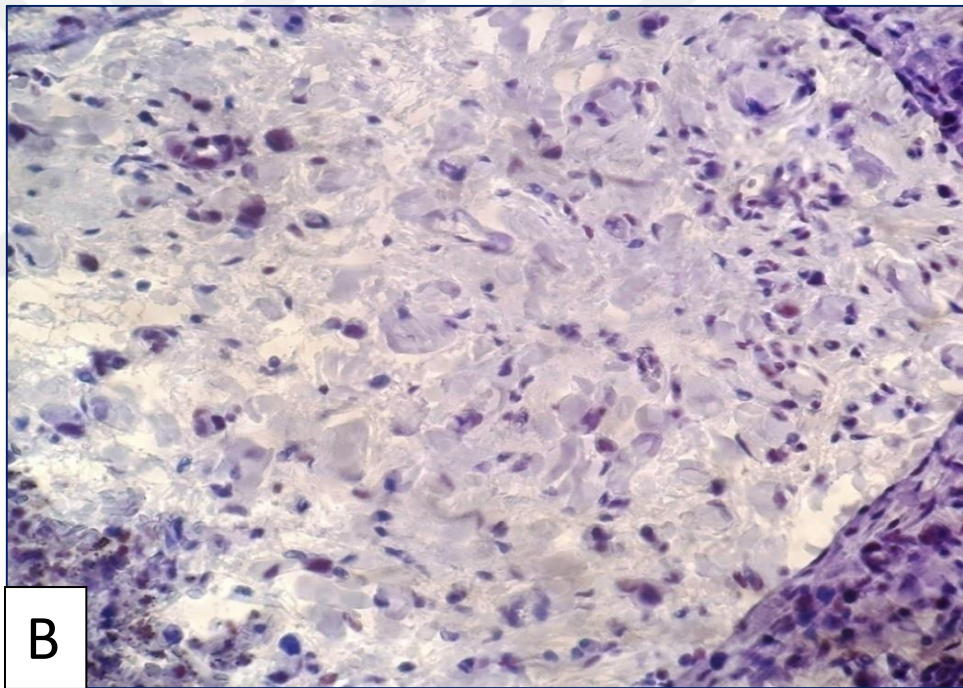
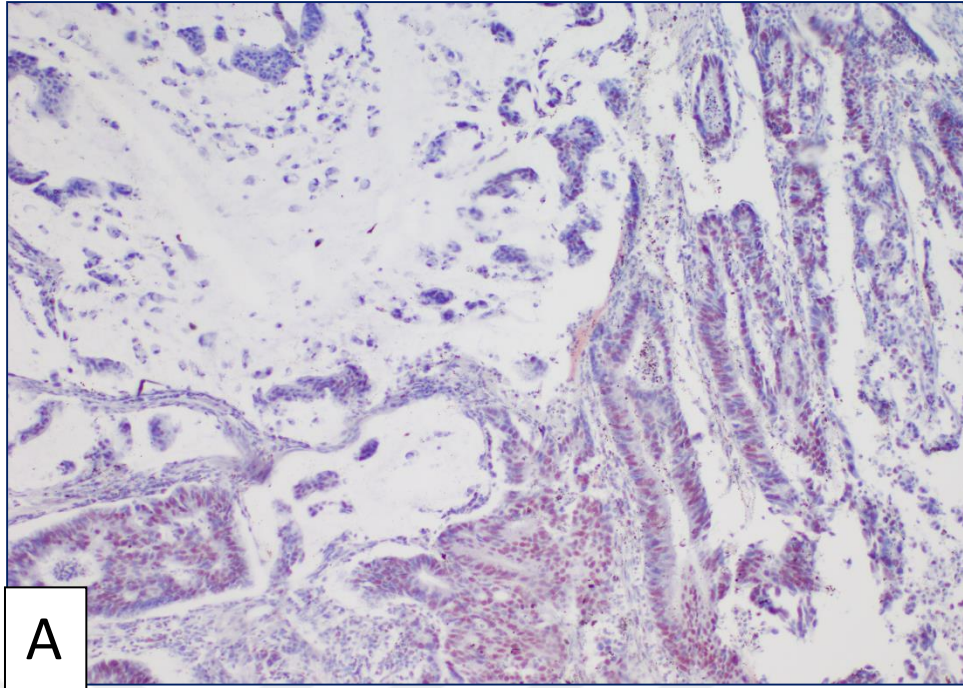
Resim 5: Az diferansiye GK'de ARID1A ekspresyon kaybı (A:H&Ex100, B:ARID1Ax200)



Resim 6: Az diferansiye GK'de ARID1A ekspresyon kaybı (A:H&Ex100, B:ARID1Ax200)



Resim 7: İyi diferansiye GK komponentinde korunmuş ARID1A ekspresyonu (sol taraf), az diferansiye GK komponentinde ARID1A ekspresyon kaybı (sağ taraf) (A:H&Ex100, B:ARID1Ax200)



Resim 8: a) Müsinöz komponentte ekspresyon kaybı mevcutken diğer komponentte korunmuştur. (ARID1Ax100) b) Az difenansiye tümör içerisinde dağınık olarak bulunan taşlı yüzük hücrelerde ARID1A ekspresyon kaybı mevcut iken, kohezyonu az atipik hücrelerde korunmuştur (ARID1Ax400).

Yapılan istatistiksel analizlerde ARID1A ekspresyon kaybı ile cinsiyet, yaş, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, tümörün invazyon derecesi (pT) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılan vakalarda tümör tipi ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. İntestinal tipteki tümörler histolojik derecelerine göre, iyi, orta ve az diferansiye şeklinde 3 gruba ayrılarak incelendiğinde ARID1A ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (Tablo 12)

Tümör komşuluğundaki normal mide mukozasında HP varlığı ile tümör dokusunda ARID1A ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Lenf nodu durumu AJCC'ye göre kategorilendirilmiştir ve ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Metastatik lenf nodu çapı ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tanı anında ve takipte uzak metastaz varlığı ile immünohistokimyasal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 13)

Tablo 12: ARID1A ekspresyonu ile yaş cinsiyet, tümör boyutu, lokalizasyon, pT, Lauren sınıflaması, diferansiasyon ilişkisi

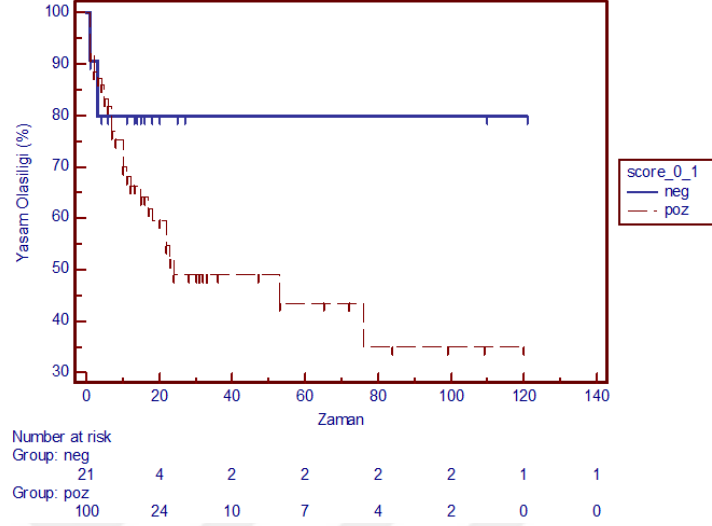
	ARID1A ekspresyon kaybı var	ARID1A ekspresyon kaybı yok	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,925
Kadın	63 (63,0%)	37 (37,0%)	
Yaş			
>60	12 (16,7%)	60 (83,3%)	0,808
≤60	9 (18,4%)	40 (81,6%)	
Tümör boyutu			
>5 cm	12 (17,6%)	56 (82,4%)	0,924
≤5 cm	9 (17,0%)	44 (83,0%)	
Lokalizasyon			
Korpus	9 (42,9%)	48 (48,0%)	0,863
Fundus	1 (4,8%)	2 (2,0%)	
Antrum	9 (42,9%)	38 (38,0%)	
Kardia	2 (9,5%)	12 (12,0%)	
pT			
T1	1 (4,8%)	4 (4,0%)	0,935
T2	2 (9,5%)	7 (7,0%)	
T3	8 (38,1%)	34 (34,0%)	
T4	10 (47,6%)	55 (55,0%)	
Lauren			
Diffüz tip	9 (42,9%)	30 (30,0%)	0,502
İntestinal tip	11 (52,4%)	66 (66,0%)	
Mikst tip	1 (4,8%)	4 (4,0%)	
Diferansiasyon (farklılaşma)			
İyi	4 (36,4%)	19 (30,2%)	0,781
Orta	3 (27,3%)	24 (38,1%)	
Az	4 (36,4%)	20 (31,7%)	

Tablo 13: ARID1A ekspresyonu ile HP varlığı, N, LVİ, PNI, tanı anında uzak metastaz, takipte uzak metastaz varlığı, ve evre ile ilişkisi

	ARID1A ekspresyon kaybı var	ARID1A ekspresyon kaybı yok	p değeri
HP			
Var	1 (4,8%)	17 (17,0%)	0,11
Yok	20 (95,2%)	83 (83,0%)	
N			
0	8(38,1%)	18(18,0%)	0,056
1	0(0%)	10(10,0%)	
2	2(9,5%)	20(20,0%)	
3A	7(33,3%)	23(23,0%)	
3B	4(19,0%)	29(29,0%)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	14 (66,7%)	85 (85,0%)	0,095
Yok	7 (33,3%)	15 (15,0%)	
Perinöral invazyon			
Var	13 (61,9%)	82 (82,0%)	0,081
Yok	8 (38,1%)	18 (18,0%)	
Tanı anında uzak metastaz			
Var	2 (9,5%)	18 (18,0%)	0,315
Yok	19 (90,5%)	82 (82,0%)	
Takipte anında uzak metastaz			
Var	0 (,0%)	9 (11,0%)	0,286
Yok	19 (100,0%)	73 (89,0%)	
Evre			
1 ve 2	7 (33,3%)	26 (26,0%)	0,677
3 ve 4	14 (66,7%)	74 (74,0%)	

Yüz yirmi bir GK hastasının 53'ünün (%31,4) hayatını kaybettiği görülmüştür. Hastalığa yakalanan bireylerin ortalama yaşam süresi 53 aydır. Yaşam süreleri 1 ile 76 ay arasında değişmekte olup ortanca değer 5,5 ay, ortalama 10.4 ay bulunmuştur. Hayatta kalan hastaların takip süreleri 1 ile 121 ay arasında değişmekte olup ortanca değer 8 ay bulunmuştur. Genel sağkallım

süresi ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,174) (Şekil 7)



Şekil 6: Yaşam süresi ile ARID1A ekspresyon kaybı arasındaki ilişki

Yüz yirmi bir adet HP gastriti olgusu çalışmaya alınmış olup bunların yaş ortalaması 48,9'dur. 60'ı erkek, 61'i kadın olan olgularda ARID1A ekspresyon kaybı saptanmamış olup vakalar ADIR1A boyanma durumuna göre skor1, skor2, skor3 grupları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: HP gastriti vakalarında ARID1A durumu

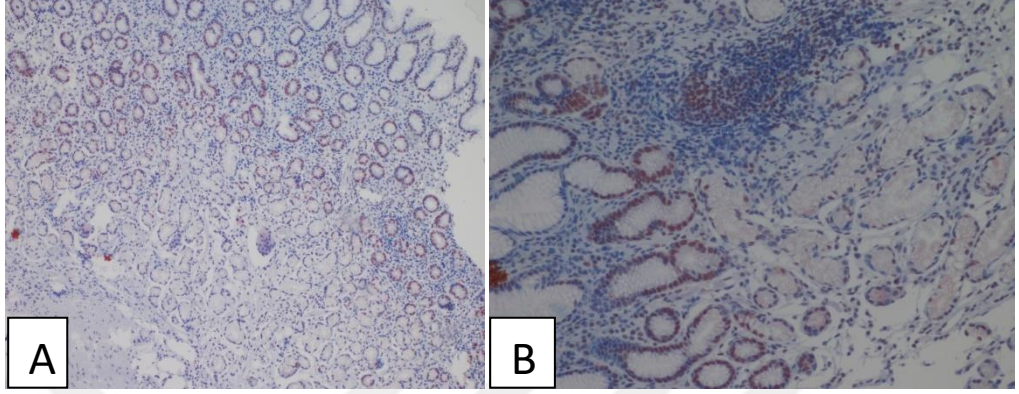
ARID1A	Hasta sayısı=121
Skor 1	4 (3,3%)
Skor 2	47 (38,8 %)
Skor 3	70 (57,8%)

HP gastriti olgularında kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, HP oranı ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 15)

Tablo 15: HP gastriti olgularında kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, HP oranı ile ARID1A ekspresyon kaybı arasındaki ilişki.

Arıd1a	Skor1	Skor2	Skor3	p değeri
Kronik inflamasyon				
Hafif	3 (75,0%)	14 (29,8%)	20 (28,6%)	0,302
Orta	1 (25,0%)	17 (36,2%)	28 (40,0%)	
Şiddetli	0 (0%)	16 (34,0%)	22 (31,4%)	
Aktivite				
Yok	3 (75,0%)	13 (27,7%)	11 (15,7%)	0,058
Hafif	0 (0%)	15 (31,9%)	16 (22,9%)	
Orta	1 (25,0%)	14 (29,8%)	29 (41,4%)	
Şiddetli	0 (0%)	5 (10,6%)	14 (20,0%)	
Atrofi				
Yok	3 (75,0%)	20 (51,3%)	33 (58,9%)	0,586
Hafif	1 (25,0%)	13 (33,3%)	16 (28,6%)	
Orta	0 (0,0%)	6 (15,4%)	5 (8,9%)	
Şiddetli	0 (0%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	
İntestinal metaplazi				
Yok	4 (100,0)	24 (51,1%)	45 (64,3%)	0,152
Hafif	0 (0%)	12 (25,5%)	19 (27,1%)	
Orta	0 (0%)	8 (17,0%)	5 (41,4%)	
Şiddetli	0 (0%)	3 (6,4%)	1 (1,4%)	
Helikobakter pilori				
Hafif	3 (75,0%)	27 (57,4%)	39 (55,7%)	0,137
Orta	0 (0%)	9 (19,1%)	23 (32,9%)	
Şiddetli	1 (25,0%)	11(23,4%)	8 (11,4%)	

HP gastriti olgularında ARID1A ekspresyonu örnekleri resim 9'da verilmiştir.



Resim 9: HP gastriti vakalarında ARID1A ekspresyonu (A:ARID1Ax100, B:ARID1Ax200)

7. TARTIŞMA

GK bilinen ve henüz bilinmeyen çevresel ve genetik faktörlerin beraber oluşturduğu heterojen bir kanser türüdür. Moleküler genetik alanındaki son ve hızlı gelişmeler, birçok kalıtsal kanser sendromunun nedenini anlamayı sağlayarak, bireysel genetik testler, aile danışmanlığı ve önleyici yaklaşımlar için olanaklar sunmaktadır⁵³.

Mide kanserine yol açan birçok sürücü gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar genom bütünlük (TP53, BRCA2), kromatin remodelling (ARID1A), hücre adezyon (CDH1, FAT4, CTNNA1), sitoskelet ve hücre motilite (RHOA), Wnt yolağına (CTNNB1, APC) ait mutasyonları içerir⁵⁶. Ayrıca MSI tümörlerin çoğunda SWI-SNF kromatin yeniden şekillenme ailesinin bir üyesi olan ARID1A'yı inaktive eden gen mutasyonları bulunmuştur¹⁶⁰. Bununla birlikte, bu somatik gen değişikliklerinden herhangi birinin varlığının kanser riskini ortaya çıkardığı tespit edilmiştir⁵³.

HP mikroorganizması, en sık görülen gastrit nedeni olup aynı zamanda mide kanserine de neden olmaktadır. HP ile ilişkili preneoplastik durumlar, genelde intestinal tip mide adenokarsinomuna neden olmaktadır. HP'nin patojenitesi büyük ölçüde çeşitli virulans faktörlerine atfedilmiştir (CagA, VacA, FldA, BabA2)¹⁶¹. Gastrik epitelyal hücreler içerisinde CagA, NF-κB, β katenin, PI3K/AKT yolağı gibi birçok kritik yolağı aktive eder³⁴.

Kromatin yapısı, 2 temel protein grubunun koopere çalışması ile düzenlenir. Birinci grup kovalent bağlarla histon kuyruklarını modifiye eder, diğer grup ise ATP bağımlı mekanizmalarla nükleozomları yeniden düzenler. 4 ayrı kromatin remodelling kompleks ailesi (SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80) tanımlanmıştır. Bunlardan insan hastalıkları ile ilişkisi en fazla olan SWI/SNF kompleksidir¹³⁷. SWI/SNF kompleksleri 9-12 alt birim içerir. Nükleozom yeniden düzenlenmesinde rol oynar ve sıklıkla kanserlerde yapısı bozulur^{162,163}. Çok sayıda çalışma göstermiştir ki SWI/SNF kompleksleri DNA hasar yanıtında rol almaktadır. İnaktivasyonu halinde DNA hasarına karşı hassasiyet artmaktadır¹⁶⁴. Transkripsiyon faktörlerine ve transkripsiyonel koaktivatör/korepressör komplekslere bağlanarak kromatinin yeniden düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir¹⁶⁵.

Aso ve ark. ARID1A, ARID1B ve ARID2 ekspresyonunu gastrik karsinom ve adenom örnekleri üzerinde değerlendirmiştir. Üçünün de tümör progresyonu ile ilişkisi olduğunu ve bu ilişkinin ARID1A'da daha belirgin olduğunu bulmuşlardır¹⁶⁶.

Tümör süpresör genler caretaker (bakıcı) ve gatekeeper (bekçi) genler olarak ikiye ayrılırlar. Bakıcı genler genomun bütünlüğünü korur. Bekçi genler hücre döngüsünü düzenleyerek veya apoptozisi uyararak hücrel proliferasyonun kontrolünü sağlarlar. ARID1A'nın tümör süpresör olarak her iki fonksiyonu da gördüğü ve inaktive edici mutasyonlarının tümörogenezde etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur¹⁶⁷.

ARID1A mutasyonları sıklıkla meme ve over kanseri gibi hormon tedavisine cevap veren tümörlerde görülür. Çok sayıda çalışma ARID1A'nın, özellikle nükleer hormon bağımlı transkripsiyon ve hücre siklusu düzenleyicilerinin ekspresyonunda olmak üzere, transkripsiyonel düzenlemede rol oynadığını göstermiştir^{25,163,168}. Hormon sinyalizasyon regülasyonunda ARID1A'nın tümör baskılanmasında katkısı olup olmadığı bilinmese de hormona duyarlı dokularda meydana gelen kanserlerde ARID1A mutasyonunun sıklıkla görülmesi dikkat çekicidir¹⁴². İlk kez 2010 yılında over berrak hücreli karsinomu (%46-57) ve over endometrioid karsinomda (%30) ARID1A ekspresyon kaybının varlığı yeni nesil DNA dizileme çalışmaları ile gösterilmiştir^{151,152}. Görüldüğü üzere ARID1A mutasyonu daha çok jinekolojik tümörlerde görülmekte olup Guan ve ark.'ın çalışmasında %40 oranında uterin endometrioid adenokarsinomlarda tespit edilmiştir¹⁵³. Sonra yapılan çalışmalarda birçok karsinom ve sarkomlarda değişen oranlarda ekspresyon kaybı saptanmıştır. Örnek olarak %34 oranında renal hücreli karsinomlarda, %8-27 oranında gastrik adenokarsinomlarda, %13 oranında mesane transizyonel hücreli karsinomlarda, ARID1A mutasyonu saptanmıştır¹³⁹.

Ekzon sıralama çalışmaları, mide kanserinin ortaya çıkması ve gelişiminin, sürücü gen mutasyonu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sürücü genleri arasında, ARID1A sıklıkla mide kanserinde mutasyona uğrar (% 8 -% 27)^{4,169}. Bununla birlikte, ARID1A'nın işlevi belirsizdir

ve ARID1A ekspresyonu ile mide kanserinin klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki araştırılmaya devam etmektedir¹⁷⁰.

Luchini ve ark.'ın yaptığı meta-analiz sonucunda, ARID1A kaybının kansere özgü mortalite ve kanser nüksü ile ilişkili olduğunu görülmüştür¹⁶⁴. Bu çalışmaya göre ARID1A ekspresyon kaybının prognostik önemi tümörün lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Örneğin endometrial karsinomlarda sağkalımla ilişkisi olmadığı halde, gastrik ve overyan karsinomlarda prognostik değeri olabileceği gösterilmiştir^{171,172}. Wang ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada ARID1A mutasyon varlığı GK'lerde iyi prognostik olarak bulunmuşsa da¹⁵⁴ sonradan yapılan çalışmalar kötü prognozla ilişkili olduğu yönünde verilere sahiptir^{152,173}.

Guan ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada 45 gastrik karsinom olgusu da içeren 995 çeşitli lokalizasyonlardan 21 tip karsinom vakasında immünohistokimyasal olarak ARID1A ekspresyonu araştırılmış¹⁵³. Uterin düşük dereceli endometrial karsinomda %26, gastrik karsinomda %11, diğer karsinom türlerinde ise <%10 oranında ekspresyon kaybı saptanmıştır. Çalışmanın devamında mutasyon analizi sadece uterin düşük dereceli endometrioid karsinoma uygulanmış ve ARID1A mutasyon oranı %40 bulunmuştur¹⁵³.

ARID1A'nın terapötik yaklaşımlar açısından önemli bir potansiyel aday olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur. ARID1A'nın PI3K/AKT moleküllerini aktive ettiği gösterilmiştir^{168,173}. PI3K/AKT molekülü rapamisin yolağı ile ilişkilidir. Overin şeffaf hücreli karsinomunda ve meme karsinomunda ARID1A kaybının PI3K/AKT inhibisyonuna neden olduğu görüşmüştür¹⁶⁸. Yokoyama ve ark., azalmış ARID1A ekspresyonunun overyan tümörlerde kemorezistansla ilişkili olduğu bulunmuşsa da¹⁵⁵ başka bir çalışmada kemoterapi direnci saptanamamıştır¹⁵⁶. AKT, mTOR molekülü üzerinde hücre büyümesi, anjiyogenez ve proliferasyonunda rol oynar. Temsirolimus bir mTOR inhibitörüdür ve trabectedin gibi yeni antikanser ilaçlarla kombinasyonunun over berrak hücreli karsinomlarında etkinlik gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur¹⁷⁴.

Yapılan çalışmalar ARID1A kusurlarını göstermede immünohistokimyasal yöntemler ile moleküler teknikler arasında iyi bir korelasyon olduğunu söylemektedir^{160,175}. Çeşitli kanser türlerinde (ör: over, mide, endometrium,

karaciğer, meme, mesane, pankreas, serviks uteri, böbrek, kolorektal, ince barsak) ARID1A'nın immünohistokimyasal olarak tespitine dayalı çok sayıda çalışma mevcuttur^{151,176}. Bu kaynaklara dayanarak bizim çalışmamızda da immünohistokimyasal yöntemle ARID1A mutasyon varlığını değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda olguların %17,4'ünde ARID1A ekspresyon kaybı görülmüştür. Bu oran, literatürde ARID1A ekspresyon kaybı %8 ile %27 arasında değişen çalışmalar ile benzerdir^{4,154}. Yalnızca bir çalışmada %51 gibi yüksek bir kayıp oranı da bildirilmiştir¹⁵⁹.

Wang ve ark. 224 gastrik kanser olgusundan oluşan bir çalışma yapmış ve %51 oranında ekspresyon kaybı saptamıştır. Bu çalışmada polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve western blot yöntemi ile ARID1A'nın GK hücrelerinde etkilerini değerlendirilmiş ve ARID1A transfekte edilmiş hücrelerde hücre büyüme hızında anlamlı bir azalma izlenmiştir¹⁵⁹. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ARID1A ekspresyon kaybı ile yüksek T seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur¹⁵⁹. Kim ve ark.'ın çalışması ise bizim çalışmamızla benzer olup T seviyesi ile anlamlı ilişki görülmemiştir¹⁷³. Bu farklılığın vaka sayısı yanısıra çalışmada kullanılan değerlendirme yöntemleri arasındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Wang ve ark, yanısıra Yang ve ark'ın çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer şekilde yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenf nodu metastazı varlığı ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır^{159,173}.

Tümörün histolojik tipi önemli bir prognostik faktördür. Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısının evreden bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir¹⁷⁷. Lee ve ark. erken evre kolorektal karsinom vakalarından oluşan çalışmalarında adenokarsinom vakalarında, taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz karsinom vakalarına göre daha sık ARID1A kaybı olduğunu gözlemişlerdir¹⁷⁸. Zhang ve ark. ise 74 endometrial kanser vakasını inceledikleri çalışmalarında endometrioid tip endometrial adenokarsinomlarda, seröz ve şeffaf hücreli karsinoma göre daha sık ARID1A kaybı olduğunu saptamıştır¹⁷². ARID1A ekspresyon kaybının daha çok intestinal tipte olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁷³ ancak bizim çalışmamızda Kim KJ ve ark.'ın çalışması ile benzer

şekilde¹⁵⁸ histolojik tip ve ARID1A ekspresyon kaybı arasında ilişki bulunmamıştır.

Prognozu negatif olarak etkileyen güçlü prognostik faktörlerden biri de tümör grade'dir. İntestinal tipi değerlendirirken difensiasyonu iyi, orta ve az olarak kategorilendirilmektedir. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmaların aksine, diferansiasyon ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır^{158,159,173,179}. Wang ve ark.'ın yaptığı 224 vakalık çalışmada az diferansiye GK'lerde iyi diferansiye karsinomlardan daha fazla ARID1A ekspresyon kaybına rastlanmıştır. Bu sonuca dayanarak tümör diferansiasyonu konusunda rolü olabileceği düşünülmüştür¹⁵⁹. Ancak bizim çalışmamızda gruptaki vaka sayılarının literatürde bahsi geçen çalışmalardan daha az olmasının farklı sonuçlara neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda beş vakada tümörde ARID1A ekspresyonunda heterojenite dikkatimizi çekmiştir. Bu vakaların birinde az diferansiye komponentte ekspresyon kaybı saptanırken iyi diferansiye komponentte ekspresyon korunmuştur. Diğer iki vakada ise arada izlenen taşlı yüzük hücrelerinde ekspresyon kaybı mevcutken diskoheziv malign hücrelerde ekspresyon korunmuştur. İki vakada ise müsinöz komponentte ARID1A ekspresyon yoğunluğunda azalma izlenmiştir. Bu durum daha agresif seyirli tümörlerde ekspresyon kaybının prognostik değeri olabileceğini ancak vaka sayısının çok az olması nedeni ile anlamlı bir ilişki saptanamadığı düşündürmüştür. Heterojen ARID1A ekspresyon paterni endometrial ve gastrik kanserlerde bildirilmiştir^{173,180,181}. Ancak bunun klinik önemi tam olarak açıklanamamıştır.

Venöz ve lenfatik invazyonun sağkalımı etkileyen bağımsız faktör olduğu bilinmektedir¹⁸². Inada ve ark. yanısıra Kim KJ ve ark.'ın çalışmalarında, gastrik karsinomlarda, ARID1A kaybı ile lenfovasküler invazyon varlığı açısından anlamlı ilişki saptanmıştır^{158,180}. Zhu ve ark.'ın çalışmasında ise bizim çalışmamızla benzer şekilde ARID1A ekspresyon kaybı ile lenfovasküler invazyon arasında ilişki saptanmamıştır¹⁷⁰. Zhu ve ark. yanısıra Kim YB ve

ark.'in çalışmaları ile benzer şekilde perinöral invazyon ile ARID1A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır^{170,173}.

Çalışmamızda önemli bir prognostik parametre olan evre ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Zhu ve ark. yanısıra Kim KJ ve ark. gastrik kanserler için yaptığı çalışmalarında evre ile ilişki saptanmamış olup^{158,170} Wiegand ve ark. erken evre mide kanserinde prognostik değere sahipken ileri evre ve proksimal yerleşimli mide kanserlerinde daha az prognostik öneme sahip olduğunu bulmuşlardır¹⁸³.

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile benzerdir^{158,159,173}. Çalışmamızın aksine Inada ve ark.'in çalışmasında ise ARID1A ekspresyon kaybı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur¹⁸⁰.

Tümör lokalizasyonu ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kim KJ ve ark.'in yaptığı çalışmada üst 1/3 yerleşimli tümörler ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmışken¹⁵⁸, Zhu ve ark.'in çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı ilişki mevcut değildir¹⁷⁰. Etnisite ve tümör lokalizasyonunun, GK'deki ARID1A kaybı ve zayıf prognoz arasındaki ilişkiyi etkileyen potansiyel kritik faktörler olabileceği görülmüştür. Tümör lokasyonundaki bu çeşitlilik, genetik arka plan ile kombinasyon halinde, tümör davranışında ve sonuçlarda farklılıklara yol açabilir¹⁸³, bu da sonuç olarak, prognozda ARID1A ekspresyon kaybının önemini belirsizleştirmektedir¹⁸⁵.

HP varlığının GK gelişiminde öncül olduğu bilinmektedir³⁹. Tümör komşuluğundaki mide dokusunda HP varlığı ile tümör dokularındaki ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yang ve ark.'in yaptığı bir çalışmada Cag A+ HP suşlarının kronik inflamasyon sürecinde NF-kB/miR-223-3p/ARID1A aksının sonucunda ARID1A ekspresyon kaybına neden olarak karsinogenez ile ilişkisinin olduğunu göstermiştir³⁴. Bizim çalışmamıza benzer başka çalışma mevcut değildir. Zhu ve ark, mide kanseri dokularında, parakanseröz dokularda ve normal gastrik mukoza dokularında ARID1A ekspresyonu immünohistokimyasal analiz ile incelenmiştir. 40 gastrik

mukozadan 1'inde, 98 parakanseröz dokudan 4'ünde ve 98 GK dokusunun 19'unda ARID1A ekspresyon kaybı saptanmıştır. Ekspresyon kaybı olan parakanseröz dokuların kanseröz alanlarında da ekspresyon kaybı saptanmış olup, kalan 15 ekspresyon kaybı olan kanser dokusunun parakanseröz mukozasında ekspresyon korunmuştur¹⁷⁰. Bu bulgular ARID1A ekspresyon kaybının kanserleşmede etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda kanser tanısı almamış, HP gastriti nedeni ile takipli hastaların mide biyopsilerinde ARID1A ekspresyonu araştırılmış ancak ekspresyon kaybı izlenmemiştir. Bu durum mide adenokarsinom gelişiminde ARID1A ekspresyon kaybının erken dönemlerde değil ama daha ileri aşamalarda gerçekleşebileceğini düşündürmüştür. Ancak daha geniş serilerde çalışılan araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sağkalım ile ARID1A ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. 2011 yılında Luchini ve ark.'ın gastrointestinal kanser de dahil olmak üzere kanserde ARID1A ekspresyon kaybının prognostik rolünü araştıran sistematik bir meta analiz yapmıştır. Bu derlemede ARID1A'nın rekürrens ve kanser spesifik mortalite ile ilişki olduğunu bulmuşlardır. Ancak tüm nedenlere bağlı ölümlerle ARID1A kaybı arasında ilişki bulamamışlardır¹⁶⁴. Benzer şekilde Kim YB ve ark.'ın çalışmasında da sağkalım ile anlamlı ilişki bulunmamıştır¹⁷³. 2016 yılında Yang ve ark. GK'leri inceleyen ingilizce dili ile sınırlı kalmayan, çince literatürleri de içeren 14 çalışmadan oluşan bir meta-analiz yapmıştır. Bu çalışmaların meta-analizi sonucunda GK hastalarında ARID1A ekspresyon kaybının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır ve Asyalılarda, proksimal yerleşim \leq % 30, EBV (+) > % 5 subgruplarda kötü sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir¹⁸⁶. Zhu ve ark. mide kanseri hastalarında ARID1A ekspresyonu kaybı ile kötü sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğunu ortaya çıkarmışken¹⁷⁰ Kuwayama ve ark.'ın çalışmasında en sık kullanılan primer kemoterapotikler ile ARID1A ekspresyonu durumunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisini araştırmış ancak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır¹⁸⁷. Abe ve ark. EBV (-)/ MLH1 korunmuş GK olan hastalarda ARID1A ekspresyonu kaybının hastalısız sağkalım oranlarıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir¹⁸². Bununla birlikte, Wang ve ark, ARID1A mutasyonu olan GK'li hastalarda uzamış hastalısız sağkalım eğilimini

tanımlamışlardır¹⁵⁴. Lee ve ark., iki grup arasında sağkalımda anlamlı bir farklılık gösterememiştir¹⁸⁸. Çalışmalar GK'lerdeki ARID1A ekspresyonunun prognostik rolü ile ilgili tartışmalı sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, gastrik karsinogenezde ARID1A geninin işlevini açıklığa kavuşturmak için daha çok çalışmaya ve daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Genellikle ARID1A mutasyonunun varlığı insan malignitelerinde kötü prognostik faktör olarak kabul edilir¹⁷³. Çalışmalar arasındaki uyumsuzluklar değerlendirme kriterlerinin farklılık göstermesinden kaynaklanabilir. Örneğin bazı çalışmalar ARID1A ekspresyonunu yoğunluktan bağımsız olarak pozitif boyanan hücre varlığında ekspresyon korunmuş olarak kabul ederken^{181,183} bazı çalışmalar ise bizim çalışmamızda da olduğu gibi yoğunluk ve boyanma paternini beraber değerlendirmiştir^{159,180}. Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Yüz yirmi bir gastrik karsinom hastasını dahil ettiğimiz çalışmada alt gruplara ayırdığımızda bazı gruplarda yeterli hasta olmadığı görülmüştür. Bu da daha geniş serilerde yapılacak olan çalışmaların ARID1A ile GK arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya koyacağını düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalara verilen kemoterapi rejimi ve komorbid (diabet, hipertansiyon vs.) hastalıkları ile alakalı verilerimiz mevcut olmadığından bu çalışma, cerrahi sonrası kemoterapi alan ve almayan mide kanseri hastalarının genel sağkalımı ile ARID1A durumu arasındaki ilişkiyi etkileyip etkilemediğini belirlememiştir.

Sonuç olarak over ve endometrium karsinomlarında prognostik öneminin daha iyi ortaya koyulduğu ARID1A ekspresyon kaybının GK'deki rolü ile ilgili uyumsuz sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da ekspresyon kaybı ile tümör progresyonu ve diğer prognostik parametreler arasında direkt ilişki bulunmamıştır. HP'nin indüklediği kronik inflamasyonun gastrik karsinoma ilerleyişte ARID1A ekspresyon kaybı ile ilişkisini görememiş olsak da daha geniş serilerde moleküler teknikler kullanılarak anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir. Daha homojen ve çok sayıda hasta ile çok merkezli çalışmalar ARID1A'nın gelecekte prognostik önemini netleştirebilir. Bu şekilde hastaya ve tümöre spesifik, hedefe yönelik tedaviye yön veren bir molekül de olabileceği tahmin edilmektedir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Yüz yirmi bir gastrik karsinom vakasını dahil ettiğimiz çalışmamızda %17,4 ARID1A ekspresyon kaybı görülmüştür.

2. ARID1A ekspresyon kaybı ile yaş, tümörün yerleştiği mide bölümü, tümörün boyutu, grade'i, anjiolenfatik invazyon varlığı, T, N, M kategorileri, tanı ya da takipte metastaz gelişimi, hastalığın evresi ve hastaların genel sağ kalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

3. Yüz yirmi bir HP gastriti olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Vakaların hiçbirinde ARID1A ekspresyon kaybı izlenmemiştir. Gastrit olgularında sidney klasifikasyonuna göre kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, HP derecesi ile ARID1A ekspresyon derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4. HP'nin indüklediği kronik inflamasyonun gastrik karsinoma ilerleyişte ARID1A ekspresyon kaybı ile ilişkisini görememiş olsak da daha geniş serilerde moleküler teknikler kullanılarak anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

5. Daha homojen ve çok sayıda hasta ile çok merkezli çalışmalarla birlikte, gelecekte ARID1A'nın HP ile ilişkisi, karsinogenezdeki rolü ve ARID1A ekspresyon kaybının gastrik karsinomda prognostik önemini netleştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2015. 136(5): p. E359-E386.
2. Kumar, V., et al., Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 2005, Philadelphia: Elsevier Saunders.
3. Tan, P. and K.-G.J.G. Yeoh, Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. 2015. 149(5): p. 1153-1162. e3.
4. Zang, Z.J., et al., Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. 2012. 44(5): p. 570.
5. Said, H.M., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Two Volume Set. 2012: Academic Press.
6. Rosai, J., Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book. 2011: Elsevier Health Sciences.
7. Noffsinger, A.E., Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology. 2017: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Montgomery, E.A., Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Mills, S.E., Histology for pathologists. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Mehmet Mihmanlı, E.İ., Ali Alemdar Mihmanlı'nın Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Vol. 5-14. 2004: İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık.
11. Listrom, M.B. and C.M.J.G. Fenoglio-Preiser, Lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic, and neoplastic tissue. 1987. 93(3): p. 506-514.
12. Raybould, H.E., et al., Vagal afferent innervation and regulation of gastric function, in Sensory Nerves and Neuropeptides in Gastroenterology. 1991, Springer. p. 109-127.
13. Sternberg, S.S., et al., Diagnostic Surgical Pathology (2-Volume Set). 1999: Lippincott Williams & Wilkins.

14. Namikawa, T. and K.J.W.j.o.g.W. Hanazaki, Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. 2010. 16(37): p. 4634.
15. Corfield, A., et al., Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. 2000. 47(4): p. 589-594.
16. Hanby, A.M., et al., The mucous neck cell in the human gastric corpus: a distinctive, functional cell lineage. 1999. 187(3): p. 331-337.
17. Junqueira, L.C., et al., Temel histoloji. 1993: Barış Kitabevi.
18. Thompson, M., et al., Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. 1990. 110(2): p. 477-481.
19. Ross, M.H. and W. Pawlina, Histology. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
20. Owen, D.A.J.S.S.P., Carcinoma of the Stomach In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Staler MH, editor. 2004. 4: p. 1455-60.
21. Lauren, P.J.A.P.M.S., The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. 1965. 64(1): p. 31-49.
22. Siegel, R., D. Naishadham, and A.J.C.a.c.j.f.c. Jemal, Cancer statistics, 2013. 2013. 63(1): p. 11-30.
23. Wang, T., Fox, James, Giraud, Andy (Eds.), The Biology of Gastric Cancers. 2009.
24. De Martel, C., J.J.D.d. Parsonnet, and sciences, Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. 2006. 51(12): p. 2292-2301.
25. Wu, H., et al., Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. 2009. 18(7): p. 1945-1952.
26. Rugge, M., M. Fassan, and D.Y. Graham, Epidemiology of gastric cancer, in Gastric Cancer. 2015, Springer. p. 23-34.
27. Lynch, H.T., et al., Gastric cancer: new genetic developments. 2005. 90(3): p. 114-133.
28. Bosman, F., et al., WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC, 2010.

29. Noguchi, Y., et al., Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? A comparison of patient survival among three institutions. 2000. 89(11): p. 2237-2246.
30. Neubauer, A., et al., Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. 1997. 89(18): p. 1350-1355.
31. Wroblewski, L.E., R.M. Peek, and K.T.J.C.m.r. Wilson, Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. 2010. 23(4): p. 713-739.
32. Peek Jr, R.M. and M.J.J.N.R.C. Blaser, Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. 2002. 2(1): p. 28.
33. K., M., Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma J Cancer Res Ther, 2013: p. 162-163.
34. Yang, F., et al., NF- κ B/miR-223-3p/ARID1A axis is involved in Helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression. 2018. 9(1): p. 12.
35. Dadashzadeh, K., et al., Helicobacter pylori Pathogenicity Factors Related to Gastric Cancer. 2017. 2017.
36. Torres, L.E., et al., Prevalence of vacA, cagA and babA2 genes in Cuban Helicobacter pylori isolates. 2009. 15(2): p. 204.
37. Kato, S., et al., Helicobacter pylori infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. 2007. 98(6): p. 790-794.
38. Fukase, K., et al., Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. 2008. 372(9636): p. 392-397.
39. Hatakeyama, M.J.C.h. and microbe, Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. 2014. 15(3): p. 306-316.
40. Terradot, L. and G.J.T.F.j. Waksman, Architecture of the Helicobacter pylori Cag-type IV secretion system. 2011. 278(8): p. 1213-1222.

41. Helicobacter and C.C.G.J. Gut, Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. 2001. 49(3): p. 347-353.
42. Shikata, K., et al., A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. 2006. 119(1): p. 196-201.
43. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. 2005. 55(2): p. 74-108.
44. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Vol. 61. 1994: International Agency for Research on Cancer.
45. Magni, E., A. Sonzogni, and M.G.J.R.T. Zampino, Primary pure gastric yolk sac tumor. 2010. 2(1): p. 31-33.
46. Roh, J.H., et al., Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. 2010. 34(8): p. 1139-1146.
47. Shibata, D., et al., Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. 1991. 139(3): p. 469.
48. Imai, S., et al., Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. 1994. 91(19): p. 9131-9135.
49. Chen, J.-N., et al., Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. 2012. 46(4): p. 262-271.
50. Matsunou, H., et al., Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. 1996. 77(10): p. 1998-2004.
51. Huang, K.H., et al., Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without. 2013. 107(5): p. 523-528.
52. Mera, R., et al., Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. 2005. 54(11): p. 1536-1540.
53. Chun, N. and J.M.J.T.C.J. Ford, Genetic testing by cancer site: stomach. 2012. 18(4): p. 355-363.
54. Kakiuchi, M., et al., Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. 2014. 46(6): p. 583.

55. Wang, K., et al., Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. 2014. 46(6): p. 573.
56. Nature, C.G.A.R.N.J., Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. 2014. 513(7517): p. 202.
57. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet.* 2012;44(5):570–4
58. Masciari, S., et al., Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. 2011. 13(7): p. 651.
59. Güner, G., Primer Mide Karsinomlarının Histomorfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması. 2014.
60. Friedenson, B.J.M.G.M., BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. 2005. 7(2): p. 60.
61. Correa, P., et al., A model for gastric cancer epidemiology. 1975. 306(7924): p. 58-60.
62. Correa, P., M.B.J.D. Piazuelo, and L. Disease, Natural history of *Helicobacter pylori* infection. 2008. 40(7): p. 490-496.
63. Stemmermann, G., et al., Serum pepsinogen I and gastrin in relation to extent and location of intestinal metaplasia in the surgically resected stomach. 1980. 25(9): p. 680-687.
64. Urita, Y., et al., Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. 2004. 49(5): p. 795-801.
65. Correa, P.J.C.r., A human model of gastric carcinogenesis. 1988. 48(13): p. 3554-3560.
66. Özer Etik, D., Turhan, N., Gastrik intestinal metaplaziye gastroenterolog ve patolog gözüyle bakış. *güncel gastroenteroloji*, 2016. 20: p. 375-382.
67. Correa, P.J.C.r., Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. 1992. 52(24): p. 6735-6740.

68. Vasen, H., et al., Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. 1996. 110(4): p. 1020-1027.
69. La Vecchia, C., et al., Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. 1992. 70(1): p. 50-55.
70. Caldas, C., et al., Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. 1999. 36(12): p. 873-880.
71. Worthley, D., et al., Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. 2012. 61(5): p. 774-779.
72. Pharoah, P.D., et al., Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. 2001. 121(6): p. 1348-1353.
73. Fitzgerald, R.C., et al., Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. 2010. 47(7): p. 436-444.
74. van der Post, R.S., et al., Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. 2015. 52(6): p. 361-374.
75. Uedo, N., et al., Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. 2006. 9(2): p. 88-92.
76. Nish M, O.Y., Miwa K, Group classification of gastric biopsy specimens. In: Japanese Classification of gastric carcinoma. . Japanese research society for cancer 1965: p. 74-76.
77. Xuan, Z.X., et al., Time trends of early gastric carcinoma: a clinicopathologic analysis of 2846 cases. 1993. 72(10): p. 2889-2894.
78. An, J.Y., et al., Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. 2008. 12(8): p. 1364.
79. Der, R., P.J.C.P.G.P. Chandrasoma, Stamford, Connecticut, Appleton, and Lange, Gastric neoplasms. 1999: p. 120-44.
80. Tajima, Y., et al., Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. 2007. 96(4): p. 631.

81. Siewert, J. and H.J.B.j.o.s. Stein, Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. 1998. 85(11): p. 1457-1459.
82. Amin, M.B., et al., The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. 2017. 67(2): p. 93-99.
83. Laurén, P.A. and T.J.J.C. Nevalainen, Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma a time-trend study in finland with comparison between studies from high-and low-risk areas. 1993. 71(10): p. 2926-2933.
84. Kelley, J.R. and J.M.J.J.o.c.e. Duggan, Gastric cancer epidemiology and risk factors. 2003. 56(1): p. 1-9.
85. Berlth, F., et al., Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. 2014. 20(19): p. 5679.
86. Endoh, Y., et al., Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach. 1999. 30(7): p. 826-832.
87. Watanabe, H., M. Enjoji, and T.J.C. Imai, Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. 1976. 38(1): p. 232-243.
88. Ming, S.C.J.C., Gastric carcinoma: a pathobiological classification. 1977. 39(6): p. 2475-2485.
89. Goseki, N., T. Takizawa, and M.J.G. Koike, Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. 1992. 33(5): p. 606-612.
90. Fontana, M., et al., Prognostic value of Goseki histological classification in adenocarcinoma of the cardia. 2003. 88(3): p. 401.
91. Martin, I., et al., Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. 1994. 35(6): p. 758-763.
92. Songun, I., et al., Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. 1999. 85(10): p. 2114-2118.
93. Carneiro, F., et al., New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. 1995. 191(6): p. 571-584.

94. Tajima, Y., et al., Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and recurrence pattern after surgery-immunohistochemical analysis of 213 lesions. 2004. 91(7): p. 1342.
95. Gotoda, T.J.C.o.i.g., Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. 2006. 22(5): p. 561-569.
96. Ajani, J.A., et al., Gastric cancer, version 2.2013. 2013. 11(5): p. 531-546.
97. Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. 2014. 15(11): p. 1224-1235.
98. Marshall, B. and J.R.J.T.L. Warren, Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. 1984. 323(8390): p. 1311-1315.
99. Dooley, C.J.G.c.o.N.A., Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. 1993. 22(1): p. 1.
100. Goodwin, C. and B.J.G.C.o.N.A. Worsley, Microbiology of *Helicobacter pylori*. 1993. 22(1): p. 5-19.
101. Graham, D.Y., et al., Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race, and socioeconomic status. 1991. 100(6): p. 1495-1501.
102. Chen, J., et al., Decreasing seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection during 1993–2003 in Guangzhou, southern China. 2007. 12(2): p. 164-169.
103. Özden, A., Midenizdeki Yabancı. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayınları, 2003.
104. Peek, J.R., et al., Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. 1995. 73(6): p. 760-770.
105. Elitsur, Y. and W.E.J.A.J.o.G. Triest, Is duodenal gastric metaplasia a consequence of *Helicobacter pylori* infection in children? 1997. 92(12).
106. Logan, R.J.A.p. and therapeutics, Adherence of *Helicobacter pylori*. 1996. 10(Sup1): p. 3-15.

107. Mobley, H.J.A.p. and therapeutics, The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. 1996. 10(Sup1): p. 57-64.
108. Nilius, M., P.J.A.p. Malfertheiner, and therapeutics, *Helicobacter pylori* enzymes. 1996. 10(Sup1): p. 65-71.
109. Suerbaum, S. and P.J.N.E.J.o.M. Michetti, *Helicobacter pylori* infection. 2002. 347(15): p. 1175-1186.
110. Pan, Z.-J., et al., Relation between *vacA* subtypes, cytotoxin activity, and disease in *Helicobacter pylori*-infected patients from The Netherlands. 1999. 94(6): p. 1517-1521.
111. Lamarque D, M.P.R.J., Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003.
112. Crabtree, J., et al., Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. 1993. 34(10): p. 1339-1343.
113. Fujikawa, A., et al., Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by *VacA* of *Helicobacter pylori*. 2003. 33(3): p. 375.
114. Crabtree, J., et al., Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. 1994. 47(1): p. 61-66.
115. Yamaoka, Y., et al., Relationship of *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* to *cagA* status, cytotoxin production, and clinical outcome. 1998. 3(4): p. 241-253.
116. Robinson, K., et al., The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. 2007. 21(2): p. 237-259.
117. MB., F., *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med. Review*, 1994.
118. Lewin, K., et al., Stomach and proximal duodenum: inflammatory and miscellaneous disorders. 1992: p. 506-69.
119. Özokutan, B., et al., Pediatric gastric outlet obstruction following corrosive ingestion. 2010. 26(6): p. 615-618.
120. Baik, S.-C., et al., Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. 1996. 56(6): p. 1279-1282.

121. Pashankar, D.S., et al., Chemical gastropathy: a distinct histopathologic entity in children. 2002. 35(5): p. 653-657.
122. Capelle, L.G., et al., The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. 2010. 71(7): p. 1150-1158.
123. Ruge, M., et al., Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. 2011. 17(41): p. 4596.
124. Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 2015: Elsevier Health Sciences.
125. Soll, A.H., J. Kurata, and J.E.J.G. McGuigan, Ulcers, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and related matters. 1989. 96(2): p. 561-568.
126. Scott L Friedman, K.R.M., Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. 2002. 2: p. 323-25.
127. Shiotani, A. and D.Y.J.M.C. Graham, Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. 2002. 86(6): p. 1447-1466.
128. Danesh, J.J.A.p. and therapeutics, Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. 1999. 13(7): p. 851-856.
129. Nomura, A., et al., Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. 1994. 120(12): p. 977-981.
130. Axon, A., et al., Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of Helicobacter pylori infection. 1997. 314(7080): p. 565.
131. Swerdlow S.H.,WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues Lyon: IARC,2017
132. Zinzani, P.L., et al., Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. 1999. 17(4): p. 1254-1254.
133. Hussell, T., et al., The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. 1993. 342(8871): p. 571-574.
134. Howden, C.W. and R.H.J.T.A.j.o.g. Hunt, Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. 1998. 93(12): p. 2330.

135. DİKİLİTAŞ, M. and A.J.H.T.V.G.B.D. KOÇYIĞIT, Canlılarda “tek hücre jel elektroforez” yöntemi ile DNA hasar analizi (teknik not): comet analiz yöntemi. 2010. 14(2): p. 77-89.
136. Yılmaz, Y.A.J.H.T.D., Helicobacter pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. 2004. 35: p. 182-186.
137. Clapier, C.R. and B.R.J.A.r.o.b. Cairns, The biology of chromatin remodeling complexes. 2009. 78: p. 273-304.
138. Kim, M.J., et al., Loss of ARID 1 A expression is associated with poor prognosis in small intestinal carcinoma. 2015. 66(4): p. 508-516.
139. Takeda, T., et al., ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers. 2016. 35(2): p. 607-613.
140. Reisman, D., S. Glaros, and E.J.O. Thompson, The SWI/SNF complex and cancer. 2009. 28(14): p. 1653.
141. Pierre, R.S., C.J.C.o.i.g. Kadoch, and development, Mammalian SWI/SNF complexes in cancer: emerging therapeutic opportunities. 2017. 42: p. 56-67.
142. Wu, J.N. and C.W.J.C.d. Roberts, ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor? 2013. 3(1): p. 35-43.
143. Hurlstone, A.F., et al., Cloning and characterization of hELD/OSA1, a novel BRG1 interacting protein. 2002. 364(1): p. 255-264.
144. Xiaomei, W., et al., Two related ARID family proteins are alternative subunits of human SWI/SNF complexes. 2004. 383(2): p. 319-325.
145. Kozmik, Z., et al., Characterization of mammalian orthologues of the Drosophila osa gene: cDNA cloning, expression, chromosomal localization, and direct physical interaction with Brahma chromatin-remodeling complex. 2001. 73(2): p. 140-148.
146. Huang, J., et al., Genomic and functional evidence for an ARID1A tumor suppressor role. 2007. 46(8): p. 745-750.
147. Flores-Alcantar, A., et al., Dynamics of expression of ARID1A and ARID1B subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle. 2011. 345(1): p. 137-148.
148. Nagl, N.G., et al., The c-myc Gene Is a Direct Target of Mammalian SWI/SNF-Related Complexes during Differentiation-Associated Cell Cycle Arrest. 2006. 66(3): p. 1289-1293.

149. Helming, K.C., et al., ARID1B is a specific vulnerability in ARID1A-mutant cancers. 2014. 20(3): p. 251.
150. Sato, E., et al., ARID1B as a Potential Therapeutic Target for ARID1A-Mutant Ovarian Clear Cell Carcinoma. 2018. 19(6): p. 1710.
151. Jones, S., et al., Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. 2010: p. 1196333.
152. Wiegand, K.C., et al., Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. 2011. 224(3): p. 328-333.
153. Guan, B., et al., Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. 2011. 35(5): p. 625.
154. Wang, K., et al., Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. 2011. 43(12): p. 1219.
155. Yokoyama, Y., et al., Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. 2014. 25(1): p. 58-63.
156. Lee, D., et al., AKT inhibition is an effective treatment strategy in ARID1A-deficient gastric cancer cells. 2017. 10: p. 4153.
157. Ye, J., et al., Immunohistochemical detection of ARID1A in colorectal carcinoma: loss of staining is associated with sporadic microsatellite unstable tumors with medullary histology and high TNM stage. 2014. 45(12): p. 2430-2436.
158. Kim, K.-J., et al., Loss of ARID1A expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and clinicopathologic features. 2015. 15(3): p. 201-208.
159. Wang, D.-d., et al., Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. 2012. 7(7): p. e40364.
160. Wiegand, K.C., et al., ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. 2010. 363(16): p. 1532-1543.
161. Naumann, M. and J.E.J.T.i.m. Crabtree, Helicobacter pylori-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. 2004. 12(1): p. 29-36.
162. Wilson, B.G. and C.W.J.N.R.C. Roberts, SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. 2011. 11(7): p. 481.

163. Varela, I., et al., Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. 2011. 469(7331): p. 539.
164. Luchini, C., et al., Prognostic role and implications of mutation status of tumor suppressor gene ARID1A in cancer: a systematic review and meta-analysis. 2015. 6(36): p. 39088.
165. Nie, Z., et al., A specificity and targeting subunit of a human SWI/SNF family-related chromatin-remodeling complex. 2000. 20(23): p. 8879-8888.
166. Aso, T., et al., Loss of ARID1A, ARID1B, and ARID2 expression during progression of gastric cancer. 2015. 35(12): p. 6819-6827.
167. Wu, R.-C., et al., The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. 2014. 15(6): p. 655-664.
168. Samartzis, E.P., et al., Loss of ARID1A expression sensitizes cancer cells to PI3K-and AKT-inhibition. 2014. 5(14): p. 5295.
169. Ali, S.M., et al., Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. 2015. 20(5): p. 499-507.
170. Zhu, Y.P., et al., Loss of ARID1A expression is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. 2018. 78: p. 28-35.
171. Katagiri, A., et al., Loss of ARID1A expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. 2012. 25(2): p. 282.
172. Zhang, Z.-m., et al., The clinicopathologic significance of the loss of BAF250a (ARID1A) expression in endometrial carcinoma. 2014. 24(3): p. 534-540.
173. Kim, Y.-B., et al., Various ARID1A expression patterns and their clinical significance in gastric cancers. 2016. 49: p. 61-70.
174. Takano, M., et al., Weekly administration of temsirolimus for heavily pretreated patients with clear cell carcinoma of the ovary: a report of six cases. 2011. 16(5): p. 605-609.

175. Maeda, D., et al., Clinicopathological significance of loss of ARID1A immunoreactivity in ovarian clear cell carcinoma. 2010. 11(12): p. 5120-5128.
176. Gui, Y., et al., Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. 2011. 43(9): p. 875.
177. Kang, H., et al., A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. 2005. 48(6): p. 1161-1168.
178. Lee, L.H., et al., ARID1A expression in early stage colorectal adenocarcinoma: an exploration of its prognostic significance. 2016. 53: p. 97-104.
179. Zhang, L., et al., Loss of ARID1A Expression Correlates With Tumor Differentiation and Tumor Progression Stage in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. 2018. 17: p. 1533034618754475.
180. Inada, R., et al., ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. 2015. 21(7): p. 2159.
181. Abe, H., et al., ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein–Barr virus infection and microsatellite instability. 2012. 461(4): p. 367-377.
182. Di Fabio, F., et al., Prognostic variables for cancer-related survival in node-negative colorectal carcinomas. 2004. 21(2): p. 128-133.
183. Wiegand, K.C., et al., ARID1A/BAF250a as a prognostic marker for gastric carcinoma: a study of 2 cohorts. 2014. 45(6): p. 1258-1268.
184. Lin, S.J., et al., Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. 2015. 64(11): p. 1721-1731.
185. Yang, L., et al., Combined treatment with PI3K inhibitor BKM120 and PARP inhibitor olaparib is effective in inhibiting the gastric cancer cells with ARID1A deficiency. 2018. 40(1): p. 479-487.
186. Yang, L., et al., Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: a systematic meta-analysis from 14 studies. 2016. 6: p. 28919.
187. Kuwayama, M., et al., P1-034ARID1A expression in advanced gastric cancer: Correlation with clinical outcome and response to first-line chemotherapy. 2016. 27(suppl_7).

188. Lee, S.Y., et al., Loss of AT-rich interactive domain 1A expression in gastrointestinal malignancies. 2015. 88(4): p. 234-240.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARID1A: AT-rich interactive domain 1A

HP: Helikobakter pilori

SWI-SNF: Switching defective/sucrose non-fermenting

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CagA: Sitotoksin-ilişkili genA (Cytotoxin-associated gene A)

Cag PAI: Cag patojenisite adası

NF- κ B: Nükleer faktör- Kappa B

PI3K: Fosfoinositid 3 kinaz

PAS: Periyodik Asit-Schiff

VacA: Vacuolating cytotoxin A

EBV: Epstein-Barr virüs

ISH: İn situ hibridizasyon

IL1 β : İnterlökin -1 β

IL1RN: İnterlökin 1 reseptör antagonisti

TNF - α : Tümör nekroz faktörü- α

CDH1: E-kaderin

CD: Cluster of differentiation

MLH1: MutL homolog 1

MSH2: MutS protein homolog 2

MSH6: MutS protein homolog 6

PMS2: Mismatch tamir endonükleaz

RHOA: Ras Homolog Family Member A

JAK2: Janus kinaz 2

PD-L1: Programlı ölüm ligand 1

PIK3CA: Fosfotidil 3-kinazın p110a alt ünitesi

GTPaz: Guanozin trifosfataz

FAT4: FAT tumor supressor homolog-4

SWI-SNF: Switching defective/sucrose non-fermenting

BRCA1 ve 2: Meme kanseri geni 1 ve 2

TP53, p53: Tümör proteini 53

İM: İntestinal metaplazi

PG: Pepsinojen grup

HDGC: Hereditör Diffüz Gastrik Karsinom

APC: Adenomatosis poliposis geni

WHO: World Health Organization

MUC: Müsin geni

HGM: Human Gastric Müsin

ATP: Adenin trifosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

PTP: Protein tirozin fosfataz

BAF: Brahma ilişkili faktörler

SMARCF1: SWI/SNF-related, matrix associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily f, member 1

Wnt: Wingless-integrated

OLGA: Gastrit Değerlendirme için Operatif Bağlantı (Operative Link for Gastritis Assessment)

OLGIM: Gastritis ve İntestinal metaplazi değerlendirme için Operatif Bağlantı

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lenfoid tissue)

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PBAF: Polibroma ilişkili BAF

MSI: Mikrosatellit insitabil

TNM: Tümör-nod-metastaz

AJCC: The American joint comminittee on cancer

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekiller

Şekil 1 (CagA'nın düzenlediği gastrik karsinogenezde 'vur ve kaç modeli').....	19
Şekil 2 (HP ve Correa kaskadı).....	24
Şekil 3 (Mide kanserinde makroskopik Borrmann sınıflaması).....	29
Şekil 4 (Şematik olarak SWI/SNF kompleksi ve subunitlerinin neden olduğu hastalıklar).....	51
Şekil 5 (ARID1A ile etkileşime giren 6 temel protein sınıfı).....	52
Şekil 6 (Yaşam süresi ile ARID1A ekspresyon kaybı arasındaki ilişki).....	74

Resimler

Resim 1 (Mukus altında, epitel hücrelerinin yüzeyinde ve lümeninde HP mikroorganizması (Modifiye giemza x1000)).....	41
Resim 2 (Orta diferansiye GK'de diffüz orta şiddette boyanma-korunmuş ARID1A ekspresyonu (H&Ex100, ARID1Ax200)).....	64
Resim 3 (Az diferansiye GK'de ve normal mide bezlerinde korunmuş ARID1A ekspresyonu (H&Ex100, ARID1Ax100)).....	65
Resim 4 (İyi diferansiye GK orta şiddette difüz boyanma-korunmuş ARID1A ekspresyonu (H&Ex100, ARID1Ax200)).....	66
Resim 5 (Az diferansiye GK'de ARID1A ekspresyon kaybı (H&Ex100, ARID1Ax200)).....	67
Resim 6 (Az diferansiye GK'de ARID1A ekspresyon kaybı (H&Ex100, ARID1Ax200)).....	68

Resim 7 (İyi diferansiye GK komponentinde korunmuş ARID1A ekspresyonu (sol taraf), az diferansiye GK komponentinde ARID1A ekspresyon kaybı (H&Ex100, ARID1Ax200)).....69

Resim 8 (a) Müsinöz komponentte ekspresyon kaybı mevcutken diğer komponentte korunmuştur.(ARID1Ax100) b) Az difenansiye tümör içerisinde dağınık olarak bulunan taşlı yüzük hücrelerde ARID1A ekspresyon kaybı mevcut iken, kohezyonu az atipik hücrelerde korunmuştur (ARID1Ax400).)...70

Resim 9 (HP gastriti vakalarında ARID1A ekspresyonu (A:ARID1Ax100, B:ARID1Ax200)).....76



TABLÖLAR

Tablo 1 (Mide epitel hücreleri ve ürünleri).....	13
Tablo 2 (İntestinal metaplazi tipleri).....	25
Tablo 3 (Lauren sınıflaması ve WHO sınıflamasının karşılaştırma tablosu).....	32
Tablo 4 (TNM'de Patolojik tümör tanımı).....	35
Tablo 5 (TNM'de Rejional lenf nodu tanımı).....	36
Tablo 6 (TNM'de uzak metastaz tanımı).....	37
Tablo 7 (Klinik TNM).....	37
Tablo 8 (Patolojik TNM).....	38
Tablo 9 (Gastrik kanserli valakara ait demografik özellikler).....	61
Tablo 10 (Gastrik kanserli vakaların AJCC'ye göre TNM durumu ve evresi)...	62
Tablo 11 (Hastaların ARID1A değerlendirmesi).....	63
Tablo 12 (ARID1A ekspresyonu ile yaş cinsiyet, tümör boyutu, lokalizasyon, pT, Lauren sınıflaması, diferansiasyon ile ilişkisi).....	72
Tablo 13 (ARID1A ekspresyonu ile HP varlığı, N, LVİ, PNİ, tanı anında uzak metastaz, takipte uzak metastaz varlığı ile ilişkisi).....	73
Tablo 14 (HP gastriti vakalarında ARID1A durumu).....	74
Tablo 15 (HP gastriti olgularında kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, HP oranı ile ARID1A ekspresyon kaybı arasındaki ilişki).....	75