



**T.C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA ADAMTS12,  
HLA-F, LTBP1, JAGGED2 PROTEİN  
EKSPRESYONLARI VE HİSTOPATOLOJİK  
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayça ORHAN GÖKÇE  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Esin DOĞAN**

**HATAY – 2017**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA ADAMTS12,  
HLA-F, LTBP1, JAGGED2 PROTEİN  
EKSPRESYONLARI VE HİSTOPATOLOJİK  
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayça ORHAN GÖKÇE**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr. Esin DOĞAN**

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu Birimi tarafından 16531 proje numarası ile desteklenmiştir

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA ADAMTS12,  
HLA-F, LTBP1, JAGGED2 PROTEİN EKSPRESYONLARI VE  
HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Ayça ORHAN GÖKÇE**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Esin DOĞAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Prof. Dr. Esin DOĞAN  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Esin DOĞAN
2. Prof. Dr. Mehmet YALDIZ
3. Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ

# I. İÇİNDEKİLER

II. TABLO LİSTESİ .....	II
III. ŞEKİL LİSTESİ .....	IV
IV. RESİM LİSTESİ .....	V
V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....	VII
VI. TEŞEKKÜR .....	VII
VII.ÖZET .....	VII
VIII ABSTRACT .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	7
2.1. Midenin Embriyolojisi .....	7
2.2. Midenin Histolojisi .....	7
2.3. Midenin Anatomisi .....	10
2.4. Mide Kanserleri .....	12
2.4.1 İnsidans ve Epidemiyoloji .....	12
2.5. Mide Kanserlerinin Klinik Özellikleri .....	19
2.6 Histokimya, İmmünohistokimya ve Moleküler Biyoloji .....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	42
3.1. Hasta Seçimi .....	42
3.2. Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi .....	43
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme .....	43
3.4. HLA F, ADAMTS12, LTBP1, Jagged2 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi ....	45
3.5. İstatistik .....	46
4. BULGULAR .....	47
5. TARTIŞMA .....	75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	81
7. KAYNAKLAR .....	83
8. ÖZGEÇMİŞ .....	103

## II. TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Mide Kanseri Risk Faktörleri.....	14
Tablo-2. Midede displazi/intraepitelyal neoplazi derecelendirilmesi (DSÖ 2010).....	18
Tablo-3. AJCC'ye göre mide karsinomlarında histolojik subtipler.....	26
Tablo-4. Japon sınıflandırmasına göre mide karsinomlarında histolojik subtipler.....	27
Tablo-5. Gastrik Epitelyal Tümörler(WHO 2010 SINIFLAMA).....	28
Tablo-6. TNM Sınıflaması (7 th ed. AJCC/UICC).....	33
Tablo-7. TNM Evrelendirme Sistemi Evre Grupları (7th ed. AJCC/UICC).....	34
Tablo-8. Hastaların Cinsiyet Dağılımları.....	47
Tablo-9. Hastaların Yaş Bilgileri.....	47
Tablo-10. Tümör Grade, Tanı ve Lauren Sınıflaması.....	48
Tablo-11. Tümör Boyutu ve İnvazyon Derinliği.....	49
Tablo-12. Tümörlerin Bazı Özellikleri.....	49
Tablo-13. HLA-F, ADAMSTS12, LTBP-1 T ve S Skorları Dağılımları.....	50
Tablo-14. Cinsiyete Göre Tanı, Lauren Sınıflaması, Grade, Lokalizasyon, pN, Pt, Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon.....	51
Tablo-15. Cinsiyete Göre Tümör Boyutu ve İnvazyon Derinliği .....	52
Tablo-16. Cinsiyet, Tanı, Lauren Sınıflaması, Grade, Lokalizasyon, pN, Pt, Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon Göre Yaş Karşılaştırması.....	54
Tablo-17. Tanıya Göre Lauren Sınıflaması, Grade, Lokalizasyon, pN, pT, Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon.....	55
Tablo-18. Lauren Sınıflamasına Göre Grade, Lokalizasyon, pN, Pt, Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon.....	56
Tablo-19. Grade'e Göre Lokalizasyon, pN, pT, Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon....	57
Tablo-20. HLA-F T Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı.....	58
Tablo-21. HLA-F S Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı.....	59
Tablo-22. AdamSTS12 T Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı.....	60
Tablo-23. AdamSTS12 S Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı .....	61
Tablo-24. LTBP-1 T Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı.....	62
Tablo-25. LTBP-1 S Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı .....	63

Tablo-26. HLA-F, AdamSTS-12 ve LTBP-1 T ve S Skorları Korelasyonları..... 64



### III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Mide Anatomisi.....	11
Şekil-2. Midede karsinogenezin patogenetik Şeması.....	16
Şekil-3. Mide karsinomlarının makroskopik görünümlerine göre sınıflandırılması.....	21
Şekil-4. Tümör lokalizasyon yüzdeleri.....	48
Şekil-5. Tümörlerin Patolojik Tümör Evresine Göre Dağılım Yüzdeleri.....	50
Şekil-6. Cinsiyet-Tümör Boyutu Boxplot Grafiği ( $p=0,64$ ).....	52
Şekil-7. Cinsiyet-İnvazyon Derinliği Boxplot Grafiği ( $p=0,18$ ).....	53
Şekil-8. AdamSTS-12 T ve S Skoru Korelasyon Grafiği ( $p<0,001$ ).....	65

## IV. RESİM LİSTESİ

Resim-1. Midenin iç ve duvar içindeki doku ve hücrelerin mikro yapıdaki bölgeleri.	9
Resim-2. Gastrik karsinomlarda Borrmann Sınıflaması.	22
Resim-3. T evresinin şematik gösterimi	32
Resim-4. HLA-F Tümöral hücrelerde 1+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x100)	65
Resim-5. stromal hücrelerde zayıf pozitif boyanma(x400)	66
Resim-6. HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde zayıf pozitif boyanma (x400)	66
Resim-7. HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde zayıf pozitif boyanma (x100)	67
Resim-8. HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x100)	67
Resim-9. HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x100)	68
Resim-10. HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x200)	68
Resim-11. HLA-F Normal doku- Tümör geçişi (x200)	69
Resim-12. ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 2+, stromal hücrelerde 2+ boyanma (x200)	69
Resim-13. ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 2+, stromal hücrelerde 2+ boyanma (x200)	70
Resim-14. ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 3+, stromal hücrelerde 3+ boyanma (x40)	70
Resim-15. ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 3+, stromal hücrelerde 3+ boyanma (x200)	71
Resim-16. LTBP1 Tümöral hücrelerde ve stromal hücrelerde negatif boyanma (x100)	71
Resim-17. LTBP1 stromal hücrelerde 1+ boyanma (x40)	72
Resim-18. LTBP1 stromal hücrelerde 2+ boyanma (x100)	72
Resim-19. LTBP1 stromal hücrelerde 2+ boyanma (x100)	73
Resim-20. LTBP1 tümöral hücrelerde 1+ boyanma (x200)	73
Resim-21. Jagged2 stromal boyanma (x40)	74



## V. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

<b>TGF-B</b>	:Transforming growth factor –betas
<b>ADAMTS 12</b>	: A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombosdin Motifs 12
<b>LTBP1</b>	: Latent TGF-B Binding Protein 1
<b>DÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>WHO</b>	:World Health Organisation
<b>HLA</b>	:Human Lökosit Antijen
<b>HLA-F</b>	: Human leukocyte antigen –F
<b>T skoru</b>	:Tümör hücrelerinde yapılan skora
<b>S skoru</b>	:Stromada yapılan skora
<b>HCL</b>	:Hidrojen Klorür
<b>NSAI</b>	:Non-steroid anti-inflamatuar
<b>EBV</b>	:Epstein-Bar Virüsü
<b>APC</b>	:Adenomatöz polipozis coli
<b>FAP</b>	:Familyal Adenomatöz Polipozis
<b>HGM</b>	:Human Gastric Mucin
<b>AJCC</b>	:American Joint Committee on Cancer
<b>TNM</b>	:Tümör,Nod,Metastaz
<b>UICC</b>	:International Union Against Cancer
<b>PAS</b>	:Periodic Asid Schiff
<b>MUC</b>	:Mucicarmine
<b>EGF</b>	:Epidermal Growth Faktör
<b>HCG</b>	:Human Chorionic Gonadotrophin
<b>MHC</b>	:Major Histocompatibility
<b>İHK</b>	:İmmunohistokemiyoloji
<b>H&amp;E</b>	:Hematoksilen- Eozin
<b>HBYS</b>	:Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
<b>MMPs</b>	:Matriks metalloproteinazlar
<b>MPs</b>	:Metalloproteinazlar

## VI. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilgi, beceri ve tecrübesi ile beni yönlendiren, tezimin planlanma, gerçekleşmesi ve tüm aşamalarında her türlü desteği esirgemeyen, özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Esin DOĞAN'a kliniğimizde görev yapan ve mesleki eğitimime katkı sağlayan kıymetli hocalarım, Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ'ye, Doç. Dr. Tümay ÖZGÜR'e, Yard. Doç. Dr. İlke Evrim SEÇİNTİ'ye, Yard. Doç. Dr. Didar GÜRSOY'a ve Prof. Dr. Mehmet YALDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca birlikte uzun ve zor bir süreci aile ortamı şeklinde paylaştığımız; araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Gizem YAYLA'ya, kıdemlilerim Dr. Özlem İpci'ye, Dr. Serhat TOPRAK' a, Dr. Zeynel Abidin Taş'a çok teşekkür ederim.

Olgulara ait dokuların kesit alınmasından immünohistokimya boyaması aşamalarında özverili, titiz çalışmaları için Işıl KÜNEFECİ'ye, İsmail SARIÇAM ve Burak KESİK'e,

Rapor-bölüm sekreterlerimize ve tüm bölüm çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, hayatımda hedeflediğim ve attığım her adımda bana her türlü desteği sonuna kadar sağlayan biricik eşim Dr. Recep'e, bu zor süreci olgunlukla karşılayan zamanından çaldığım canım kızım Ada'ya, kendimi bildiğimden beri başım sıkıştığında sığındığım, yanımda olcaklarını bildiğim aile düzenimi sağlamak adına her daim yanımda olmaya çalışan başta biricik annem ve biricik babam olmak üzere canım kardeşim Aycan'a ve kardeşim gibi gördüğüm sevgili eşi Elif'e teşekkürlerimi sunarım.

## VII. ÖZET

### MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA ADAMTS12, HLA-F, LTBP1, JAGGED2 PROTEİN EKSPRESYONLARI VE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

**Amaç:** Gastrik adenokarsinomda ADAMTS12, HLA-F, LTBP1, Jagged2 ekspresyonlarını tanımlamak elde ettiğimiz sonuçları klinik ve prognostik parametreler ile ilişkisini araştırmak.

**Yöntem:** Gastrik adenokarsinom tanısı almış 45 olguya ait blokların immünohistokimyasal (İHK) olarak HLA-F, ADAMTS12, LTBP1, Jagged2 antikoları ile boyanma sonuçlarının saptanması ve bu sonuçların diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

**Bulgular:** Gastrik adenokarsinomlu 45 olgunun HLA-F, ADAMTS12, LTBP1 ile hem tümöral hücre hemde tümöre komşu stromal hücrelerde eksprese olduğu saptandı. HLA-F nin olguların tamamında eksprese olduğu izlendi. HLA-F ile tümöral hücrelerde 2 (%4,4) olguda 1+, 2 (%4,4) olguda 2+, 5 (%11,2) olguda 3+, 36 (%80) olguda 4+ boyanma izlendi. HLA-F ile stromal hücrelerde 4 (%8,9) olguda zayıf pozitiflik, 41(%91,1) olguda güçlü pozitiflik izlendi. ADAMTS12 ile tümöral hücrelerde olguların 43 tanesinde (%95,6) pozitif, 2 tanesinde (%4,4) negatif, stromal hücrelerde 44 tanesinde (%97,8) pozitif, 1 tanesinde (%2,2) negatif boyanma izlendi. LTBP1 ile tümöral hücrelerde olguların 9'unda (%20) pozitiflik, 36'sında (%80) negatiflik, stromal hücrelerde olguların , 36'sında (%80) pozitif, 9'unda (%20) negatif boyanma görüldü. Jagged2 ile İHK'sal çalışma teknik nedenlerden dolayı optimal düzeyde yapılamadı. Vakaların sadece birkaçında stromal hücrelerde pozitiflik izlendi. Büyük çoğunluğunda boyanma izlenmedi. Bu nedenle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.

**Sonuçlar:** İncelenen klinikopatolojik parametrelerde ADAMTS12, HLA-F, LTBP1 boyanması açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Literatürün kapsamlı incelenmesi ve kendi serimizdeki analizlerimizin sonuçlarına göre boyanmadaki heterojenite, hasta sayısının yetersiz oluşu ve antikoların klonlarındaki farklılıklar İHK analizlerini etkilemektedir. Mide adenokarsinomlarında rol oynayan biyolojik faktörleri belirlemek tanı ve tedaviye yönelik yeni hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Bu nedenle bu çalışmaların daha ileri laboratuvar koşullarında ve daha fazla olguya tekrar uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** ADAMTS12, HLA-F, LTBP1, Jagged2, Mide adenokarsinom

## VIII. ABSTRACT

### ADAMTS 12, HLA-F, LTBP1, JAGGED PROTEIN EXPRESSION AND HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION IN THE GASTRIC ADENOCARCINOMA

**Background and aim:** The purpose of this study is to describe ADAMTS12, HLA-F, LTBP1, Jagged2 expressions in gastric adenocarcinoma and to investigate the relationship between our results and clinical and prognostic parameters.

**Methods:** The detection of blocks of 45 patients diagnosed with gastric adenocarcinoma through immunohistochemical (IHK) staining with HLA-F, ADAMTS12, LTBP1, Jagged2 antibodies and the statistical evaluation of these results by comparing to with other prognostic parameters.

**Results:** 45 patients with gastric adenocarcinoma were found to express in both cancerous and near the neoplastic stromal cells with HLA-F, ADAMTS12 LTBP1. It was observed that HLA-F was expressed in all of patients. In tumoral cells with HLA-F on 2 (%4,4) patients 1+, on 2 (%4,4) patients 2+, on 5 (%11,2) patients 3+, on 36 (%80) patients 4+ staining was observed. With HLA-F in stromal cells, on 4 (8,9%) patients were weakly positive, on 41 (91.1%) patients a strong positive result observed. With ADAMTS12, 43 (95.6%) of the cases were positive and 2 (%4,4) were negative in tumoral cells; in stromal cells, 44 (97.8%) were positive and 1 (2.2%) negative staining was observed. With LTBP1, 9(20%) of the cases were positive, 36 (80%) were negative in tumoral cells; in stromal cells 36 (80%) positive, 9 (20%) were negative staining was observed. IHK study with Jagged 2 was not optimal. The big part of the cases were negative staining.

**Conclusion:** There was no significant difference in clinicopathologic parameters analysed in terms of ADAMTS12, HLA-F, LTBP1 staining. Based on the extensive review of the literature and the results of our own series of analyzes heterogeneity of staining, inadequate number of patients and differences in clones of antibodies affect the IHK analyzes. Identifying the biological factors that play a role in gastric adenocarcinomas diagnosis and target-oriented treatment. For this reason, we think that these studies should be reapplied in more advanced laboratory conditions and with more occasions.

**Key words:** ADAMTS12, HLA-F, LTBP1, Jagged2, Gastric adenocarcinoma

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada mide karsinomlarının görülme sıklığı 4. sıradadır. Erkeklerde en sık ikinci, kadınlarda ise en sık beşinci sırada görülür. Kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer alır (1). En agresif tümörlerden biridir ve erken evrede teşhis edildiği zaman sağkalım önemli oranda artmaktadır (2). Gastrik kanserlerin en sık tipi adenokarsinomlardır (3). Son yıllarda World Health Organization (WHO) tarafından gastrik karsinomların sınıflaması kısmen değiştirilmiş olmasına rağmen hala tam olarak tatmin edici bir sınıflaması yoktur (3). WHO 2010 sınıflamasına göre primer mide karsinomları papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, tubuler adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve mikst olarak sınıflandırılır (2). Şu anki klinik yaklaşımlar ve tedavi stratejileri gastrik karsinomun histolojik tipiyle değişiklik göstermemektedir.

Hücre dışı matriks (ECM) hücreler için arkitektürel destek sağlayan çapraz bağlı proteinlerin bulunduğu kompleks bir ağdır. ECM proteinleri büyüme faktörlerini bağlar, hücrelere sunar ve bu şekilde hücrelerin davranışını majör regülatörleri olan biofiziksel ve biokimyasal desteği sağlar (4). ECM tümör mikroçevresinin majör komponentidir ve tumor progresyonunda birçok rolü vardır. Tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve sağkalımını destekler, kanser kök hücre oluşumuna katkıda bulunur ve böylece primer tümör gelişimi devam eder. Tümör hücrelerini destekleyecek bir mikroçevre oluşturup uzak bölgelere yayılımına neden olur (5-7).

Hücreler ve ECM arasındaki ilişki, hücre bölünmesinin, hücre büyümesinin ve hücre şeklinin düzenlenmesi için oldukça önemlidir (8). Tümörlerde, periselüler proteoliz hücre-ECM etkileşimlerini değiştirir, aynı zamanda normal matriks ve normal doku azaldığında tümoral invazyona da yol açabilir. Hücre-ECM ilişkisi arasındaki regülasyon bozukluğu, malign hücre dönüşümünü düzenleyen mekanizmanın bir parçasıdır. Proteazlar hem tümörögenizde hem de tümör progresyon, invazyon ve metastazın son basamağında rol oynar (9-12). Proteazlar beş

ana sınıfa ayrılır: sistein, aspartik, serin, treonin ve metalloproteinazlar (MPs)(13). Bu proteazlar arasında özellikle MPs'ler ilgi çekicidir. Bunun en önemli nedeni proteazların topluca ECM'nin tüm protein bileşenlerini parçalayabilir olmasıdır. En dikkat çekici MPs'ler salgılanan matriks metaloproteazları (MMPs'ler), membrana bağlı MT-MMP'ler, ADAM'lar (a disintegrin and metalloproteinase) ve ADAMTS'ler (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) olup, önemli fonksiyonel benzerlikler gösterirler. Hemen hemen tüm insan kanserlerinde, MPs'lerin ekspresyonu ve aktivitesi normal dokuya göre daha yüksektir (14-18).

Proteaz aktivitesi hem hücre fonksiyonunun dinamik olarak düzenlenmesi için hem de hücre, doku ve sistemik ortamın düzenlenmesi için şarttır. MMPs'ler apoptoza karşı koyar, anjiyogenezi düzenler, doğuştan gelen bağışıklığı düzenler, metastazı ve tümör büyümesini destekler. Proteazlar, kanserin fenotipik gelişiminde önemli bir kuvvettir. Yaygın olarak kabul edilen görüş MMPs'lerin sadece bağ dokusu stromasını ve bazal membranı indirgediğidir. Bu nedenle tümör hücresi migrasyonunu ve yayılmasını kolaylaştırarak metastaza ve anjiyogeneze katkıda bulunur (19, 20). Bununla birlikte, MMPs'lerin birçok konakçıyı koruyucu fonksiyonu vardır; yakın zamanda kabul edilmiş fare tümör modellerinde anjiyogenezin baskılanması, organa özgü metastaza aracılık eden kemokinlerin parçalanması ve inaktive edilmesi gibi (21, 22). Yıllarca araştırmalar sonucu 11.000'den fazla yayında yer alan asıl dikkat çekici olayın MMPs ailesinden 23 tanesinden sadece 3'ünün anti-tümör hedefi olarak bulunmuş olmasıdır (23). Uzun zaman önce MMPs'ler geç evre hastalığının tedavisinde umut vadeden hedefler olarak düşünülmüştür. MMPs inhibitörlerinin geliştirilmesinde dikkate alınması gereken birçok kriter bulunmaktadır. Bazı MMPs'lerin inhibisyonu, hedef inhibisyonun yararlarını dengelemek için pro-tümörojenik etkilere sahip olabilir (onları anti hedefler yapar). Hangi MMPs'lerin ilaç hedefi olduğu ve hangilerinin anti hedef olduğu hala araştırılmaktadır.

Human leukocyte antigen (HLA), Major Histocompatibility Complex (MHC) antijenleri olarak da bilinir. HLA sınıf1 antijenleri; sınıf1a (klasik) ve sınıf1b (klasik olmayan) olarak iki gruba ayrılır. Sınıf1a molekülleri HLA-A,-B,-C dir. Sınıf1b molekülleri HLA-E, -F, -G dir. Sınıf1b molekülleri arasında HLA-E ve HLA-G'nin

klirik önemi hakkında çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. HLA-F hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. HLA-F 6.kromozomun kısa kolunda kodlanır. İntrasellüler protein içeren hücrenin yüzeyinde eksprese olan bir antijendir. HLA-F; B ve T lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreleri ve bazı monositlerin hücre yüzeyinde eksprese olur. B ve T lenfositlerin aktivasyonuyla HLA F yüzey ekspresyonunda artış görülür (24). HLA sınıf1 antijenlerin ekspresyonun azalması tümör progresyonunda görülen en sık durumdur (25). HLA sınıf1b moleküller hücrelerin NK hücreler ve sitotoksik T hücreler tarafından tanınmasında özel bir rol oynar. HLA sınıf1 ekspresyonun kaybı kanser hücrelerinin CD8+T hücre tarafından tanınmasına engel olur (26, 27). Mide adenokarsinomunda HLA-F ekspresyon kaybının antitümöral hücrelerin aktivitesini baskılayarak tümör agresif davranışları tetiklediği gösterilmiştir. Birçok kanser türünde ekspresyonları görölmüş ve prognostik faktör olarak rol aldığı tespit edilmiştir (28).

Latent TGF-β Binding Protein1 (LTBP1) TGF-β (Transforming growth factor-betas ) süper ailesinin bir üyesidir. TGF-β genellikle 3 parçadan (TGF-β, TGF-β parapeptid ve Latent TGF-β bağlayan protein=LTBP) oluşan inaktif bir komplekstir (29). TGF-β1, pro TGF-β1 'nin NH2-terminal kısmı olan β1-LAP ile bağlantılı olarak latent form olarak salgılanır (30). TGF-β1 nin büyüme önleyici etkisi ile tümör supresör genlerin fonksiyonları arasında ilişki bildirilmiştir (31, 32). LTBP1 sekrete proteini ECM'nin bir parçasıdır. Hücre büyümesi, morfogenez, differansiasyon ve apoptoz regölasyonunda önemli rol oynar. Doku hemostazında fibrozis ve karsinogenez dahil olmak üzere bir çok önemli patofizyolojik olaylarla ilişkili olduğu gözlenmiş olmasına rağmen fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır (29). Son zamanlarda, insan fibroblastlarında LTBP'nin tamamlayıcı DNA klonlaması ve sekansı bildirilmiştir (33). Yapılan çalışmalarda LTBP1 malign mezotelyoma (34) pankreatik duktal adenokarsinom (35) ve over karsinomu (36) gibi bir çok kanser türünde ekspresyonları bildirilmiştir. MMPs aşırı ekspresyonu ve tümör progresyonu arasındaki güçlü nedensel ilişkiler genellikle, son çalışmalardaki fare kanseri modelleriyle desteklenmektedir. Günümüzde, fare kanseri modellerinde transkriptom çalışmaları MMPs'lerin son derece agresif insan tümörlerdeki metastaz mekanizmasındaki rolünü ortaya koymaktadır (37, 38).

ADAM ve ADAMTS ailesi, adamalysinler olarakta adlandırılan ECM'in önemli bir parçasıdır. ADAMTS (A Disintegrin and Metalloprotease Domains with Thrombospondins Motifs) hem onkojenik hem de tümör koruyucu fonksiyonlarla ilişkili olan kompleks ekstrasellüler proteazlardır. Bu enzimler kanser ve stromal hücreler tarafından salgılanabilir ve çok yönlü mekanizmalarla tümör mikroçevresinin modifiye edilmesine katkıda bulunabilirler. Bu metalloproteazların kanser gelişiminde doğrudan etkisi olduğu ileri sürülmüştür. ADAMTS'lerin antitümör etkileri kendi substratlarına veya hücreden sekrete edildikten sonra etkileşimdeki ortaklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda ADAMTS'lerin tümör biyolojisindeki yeri ile ilgili gelişmelere rağmen, tümör mikroçevresini etkileyerek kanser büyümesini nasıl potansiyalize ettiği veya tümör regresyonunu nasıl indüklediği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu sürecin tam olarak anlaşılabilmesi için daha mekanistik ve fonksiyonel çalışmalar gereklidir (39). ADAMTS12 ADAMTS ailesinin farklı bir üyesidir (40). ADAMTS12 proteolitik aktivitesi olan ana metalloproteinlerinden biridir. Kıkırdak oligomerik matriks proteinini (COMP) yıkarak artrit ve intervertebral disk dejenerasyon patogeneğinde rol alır (41), kolorektal kanserlerde ekspresyonları prognozla yakın ilişkili bulunmuştur (42).

Notch sinyalleme, kök hücre sinyalizasyon ağını oluşturan anahtar yollardan biridir. Notch sinyal yolağı, kök hücrelerin kendi kendini yenilemesi ve çoğalan hücrelerin terminal farklılaşması ile ilgilidir (43). Delta homologları, DLL1, DLL3 ve DLL4, hücre dışı N-terminal DSL alanına ve Epidermal growth factor (EGF) benzeri tekrarlar taşıyan tip I transmembran proteinlerdir (44, 45). JAG1 ve JAG2; hücre dışı N-terminal DSL alanı, EGF benzeri tekrarlar, von Willebrand faktör C (vWF C) tipi alanı taşıyan tip I transmembran proteinlerdir (46-48). Akut lenfoblastik lösemide NOTCH1'in kromozomal translokasyonu sonucu Notch sinyali, aşırı şekilde aktive olur (49). Ayrıca medulloblastomda NOTCH2'nin aşırı ekspresyonu (50), akciğer kanserinde NOTCH3'ün kromozomal translokasyonu (51), over kanserinde NOTCH3'ün aşırı ekspresyonu (52) ve meme kanserinde JAG1/NOTCH1'in aşırı regülasyonu görülmüştür (53, 54). Bu nedenle de çeşitli insan tümörlerinde Notch sinyalizasyonunun onkojenik olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, Notch sinyalinin, cilt ve serviks skuamöz hücreli karsinomu (SCC) ve nadiren



cildin bazal hücreli karsinomu (BCC) için anti-onkojenik olduğu görülmüştür (55, 56). Akciğer (57) meme (58), kolon (59) mesanenin ürotelyal karsinomu (60) ve pankreas adenokarsinomlarında Jagged2 ekspresyonu metastaz ile ilişkili bulunmuştur (61, 62).

Tümör oluşum mekanizması sofistike bir olaydır. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen genetik değişikliklerle yakın ilişkilidir. Tümör gelişimi tümör hücre prosesinin (hücre siklus kontrolü, apoptozis, anjiogenezis ve ECM'nin yeniden şekillenmesi ve bunun sonucunda metastaz) anormal regülasyonu ile ilişkilidir. Bugüne kadar tüm araştırmalar temel mekanizmayı aydınlatma üzerineydi (63). Epitelden-mezenkimal geçiş (EMT) tümör metastazını indükleyen bir başlatıcı mekanizmadır. Tümör progresyonunda önemli rol oynar. EMT, polarize bir epitel hücrelerinin mezenkimal bir hücre fenotipi oluşturmaya izin veren biyolojik bir süreçtir(64). EMT'ye geçen kanser hücreleri, çevredeki stromaya girmek için agresif özellikler kazanır, böylece gelişmiş migrasyon, invazivlik ve apoptoza karşı artmış direnç kazanılır (65).

Tümörlerin vaskülarizasyonu onların hematogen yayılımı ve metastazı için önemlidir (66). Son yıllarda, çoğunlukla ECM bileşenlerinden türetilen bir takım endojen anjiyogenez inhibitörleri tanımlanmıştır (67)

Mide karsinomlarının çoğu ileri evrede yakalandığı ve mortal seyrettiği için tanı ve tedavide bir çok faktör araştırılmıştır. Mide karsinomlarında prediktif ve prognostik parametrelerin bulunması ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Mide kanserli hastalarda tümörögenез ve tümör progresyonunda pek çok onkogen ve tümör supresor gende mutasyon saptanmıştır. Son yıllardaki araştırmalar mide kanserinde prognoz için şu anda kullanılanlardan daha üstün yeni belirteçler arayışındadır (68). Bu amaçla, neoplastik dizideki çok kademeli farklı basamaklar araştırılmıştır. Bunlardan birisi, tümör hücreleri ile tümörü çevreleyen normal doku arasındaki ilişkiyi içerir. Proteolitik bir ailenin bulunduğu enzimler, proteazlar bu nedenle birçok araştırmanın konusu olmuştur. Tümör hücreleri çevresindeki dokuları infiltre etmek ve uzak bölgelere yayılım için ECM bileşenlerini parçalamak zorundadırlar (69). Klasik patoloji abartılı ECM oluşumunu (desmoplazi) kötü prognoz faktörü olarak kabul etmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ayrıca, ECM'nin ilaç

dağılımı için bir bariyer oluşturabileceğini ve tümörlere kemoterapi direnci sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (70, 71).

Kanser gibi çok faktörlü hastalıkların 5.000-10.000 potansiyel ilaç hedefi bulunduğu için ilaç hedeflerinin belirlenmesi zordur (72, 73). Proteazlar, çok nadir olarak kanser tedavisinde potansiyel ilaç hedeflerinin kaynağı olarak kullanılmaktadır. İlaç hedefleri arasında (taşıyıcılar, membran reseptörleri ve onların ligandları, nükleer hormon reseptörleri, iyon kanalları, enzimler ve DNA), proteazlar grubun % 5-10'unu temsil etmektedir (72). Proteazların 'substrat degradomes' olarak adlandırılan substrat repertuarlarını belirlenmesi çeşitli yollardaki in vivo rollerini aydınlatmak ve böylece terapötik olarak hedef olabilecek proteazları tanımlamak için gereklidir (74). Proteaz degradasyonunun yarısı henüz yeni tanımlanmış olduğundan çoğu proteazın biyolojik rolleri belirsizdir. MMPs'ler sinyal yoluyla ve ECM'i bozarak tümörün ilerlemesini teşvik eder (75, 76).

Tez çalışmamızdaki amacımız; bölümümüzdeki mide adenokarsinomların ADAMTS12, HLA-F, LTBP1, Jagged2 immunohistokimyasal boyama şiddeti ve yaygınlığını değerlendirip, elde ettiğimiz sonuçları klinik ve prognostik parametrelerle karşılaştırmak ve bu yolla tanı ve hedef tedavide olabilecek etkinliğini tespit etmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Midenin Embriyolojisi

Mide embriyonik hayatın 4.haftasında ön barsağın distal kısmının genişlemesi ile oluşur (77). Mide uzun eksenini etrafında saat yönünde 90 derece döner. Bu dönüş sırasında midenin orijinal arka duvarı, ön duvardan daha hızlı bir gelişim göstererek büyük ve küçük kurvaturların oluşmasını sağlar. Mide enzim ve asit üretimine fetal hayatın dördüncü ayında başlar. Yenidoğanın midesi erişkin midesi gibi, gelişimini tamamlamıştır (78); ancak mide salgısı minimal düzeydedir (79).

### 2.2. Midenin Histolojisi

Mide hem ekzokrin hem de endokrin salgı yapan bir organdır. Midenin asıl görevi besinleri salgılamış olduğu asidik sıvı ile karıştırmak, peristaltik kas hareketleriyle kimus haline getirmektir. Bir diğer görevi ise pepsin enzimi ile proteinlerin sindirimi, gastrik lipaz salgısı ile trigliserid sindirimini sağlamaktır (80). Mide kardial, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört kısma ayrılır. Histolojik olarak ise içten dışa doğru; tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur (81)

#### **Tunika mukoza:**

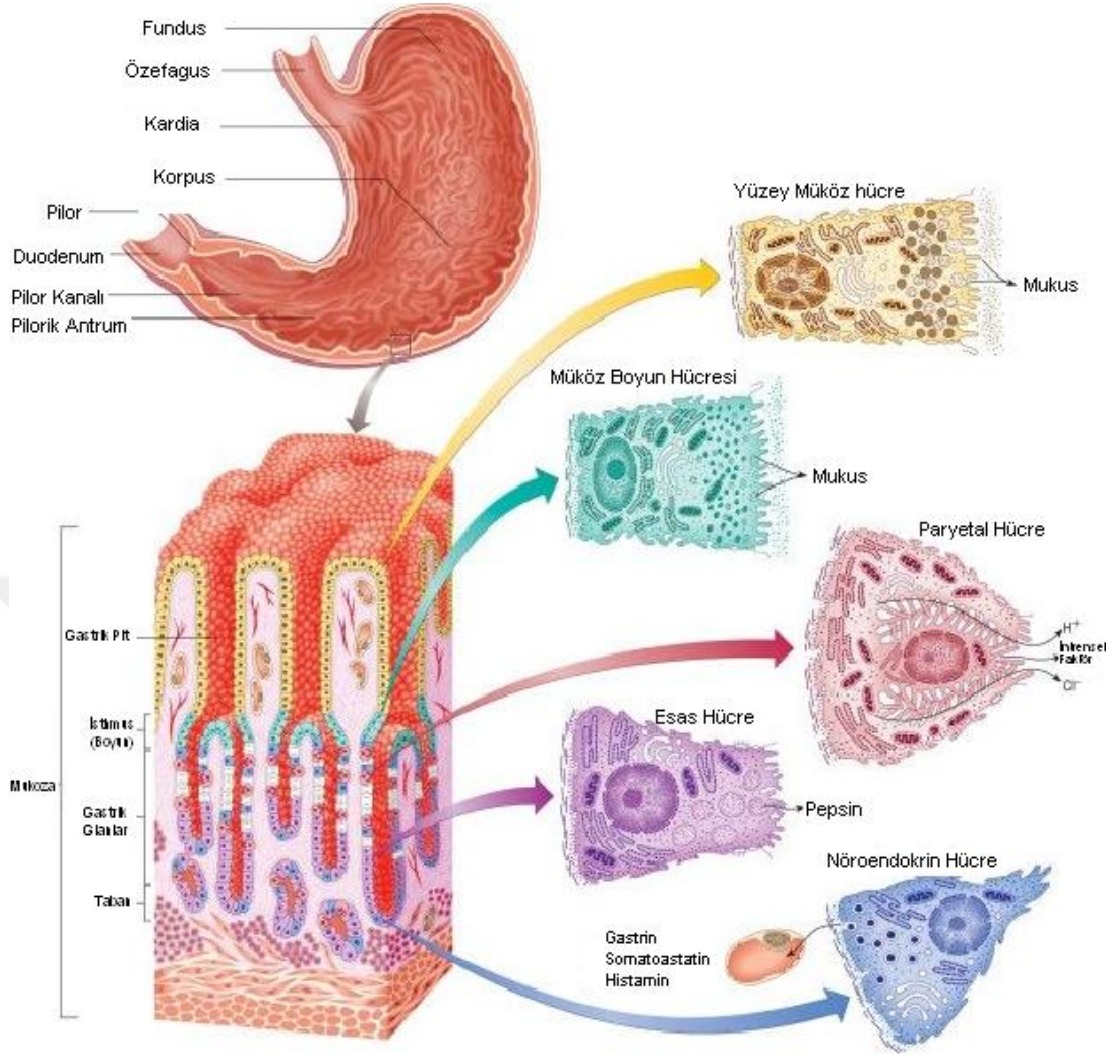
Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza olmak üzere 3 bölümden oluşur (81). Tüm mide mukozası tek katlı prizmatik epitelle döşelidir. Mukus ve bikarbonat salgılar (82-84). Mukus kalın bir tabaka oluşturarak hücreleri asidin etkisinden korur. Epitel hücrelerinin nükleusları yuvarlak-oval şekillidir, bazalde lokalizedir (85). Mukus salgısı nötral müstendir. Histokimyasal boyamada PAS ile pozitif, Alcian–blue ile negatif boyanma gösterir (86). Yüzey epiteli lamina propria içine doğru uzanır, foveoları oluşturur (81).

Epitel histolojik olarak kardial, fundik ve pilorik olmak üzere 3 tiptir:

1-Kardiya ve pilor: Foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarı kalınlığını oluştururlar. Kardiya özofagus ile mide arasında 15-40 mm genişliğinde dar sirküler bir banttandır oluşur. Lamina propriasında basit yada dallanmış túbüler bezler bulunur. Kardiyak ve pilorik bezlerin çoğu mukus ve lizozim sekrete eden kolumnar hücrelerden oluşur Arada HCL (Hidrojen klorür) salgılayan az sayıda parietal hücre bulunur. Kardiyak glandlar nötral müsine ek olarak bir miktar sialomüsün de salgılar iken pilorik glandlar sadece nötral müsün salgılar (86). Pilor bezinin müköz hücrelerinin arasında Gastrin salgılayan (G) hücreler bulunur. Bu hormon parietal hücrelerden asit salgılanmasını uyarır. Diğer enteroendokrin hücreler (D hücreleri) somatostatin salgılar ve gastrin dahil diğer hormonların salgılanmasını inhibe eder (86).

2-Fundus ve korpus: Glandlar kardiyak ve pilorik bölgeden farklı olarak düzdür. Foveolalar mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını oluşturur (86).

Müköz glandlarda 6 farklı hücre tipi bulunur. Yüzey foveolar hücreler, kök hücreler, pariyetal (okzintik) hücreler, müköz boyun hücreleri, esas (zimojen) hücreler, enteroendokrin hücrelerdir (82, 84). Bezlerin tabanında pariyetal, enteroendokrin ve esas (zimojen) hücreler, boyun bölgesinde kök, pariyetal ve müköz boyun hücreleri bulunur (Resim 1) (87, 88).



**Resim - 1.** Midenin iç ve duvar içindeki doku ve hücrelerin mikro yapıdaki bölgeleri.

Lamina Propria bazal membran altında kollajen ve elastik lifleri ile iyi organize olmuş retikulin şebekesinden oluşur. Yapısal destek sağlar. Bu tabakada çok sayıda fibroblastlar, histiositler, lenfositler, plazma hücresi, kapillerler, arterioller ve nonmyelinize sinir lifler bulunur(82, 86). Muskularis mukoza mukozanın alt sınırını oluşturur. İç tabaka sirküler, dış tabaka longitudinal uzanım gösteren düz kas liflerinden oluşur (84, 86).

### **Tunika submukoza**

Çok sayıda lenfosit makrofaj ve mast hücreleri içeren, kan ve lenf damarlarından zengin gevşek konnektif dokudan oluşur. Meissner'in otonomik sinir pleksusu bu tabakada yer alır (84, 86).

### **Tunika muskularis**

Düz kas liflerinden oluşur. 3 tabakadır. Dış tabaka longitudinal, orta tabaka sirküler, iç tabaka oblik dizelenmiştir. Pilon sifinkteri orta tabakanın kalınlaşması ile oluşur. Orta ve dış tabakalar arasında myenterik (Auerbach's) sinir pleksusu bulunur (84, 86).

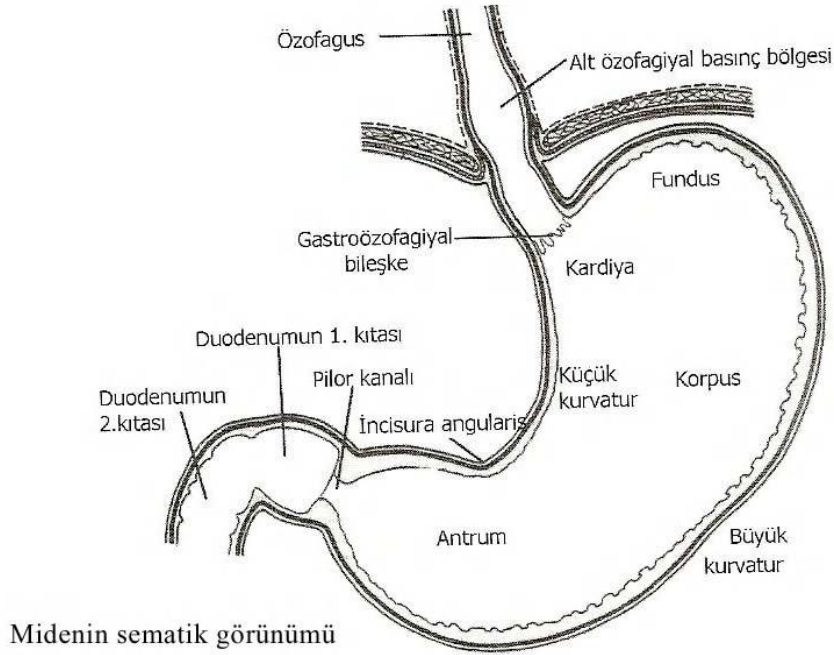
### **Tunika seroza**

Midenin en dış bağ dokusundan oluşan tabakasıdır. İnce bir tabakadır ve mezotel ile örtülüdür. Yağ hücresi içerebilir (86).

## **2.3. Midenin Anatomisi**

Mide sindirim sisteminin (canalis alimentarius) en geniş, J şeklinde olan kısmıdır (86). Mide diafram altında üst karın boşluğunda özofagus ile duodenum arasında epigastrium ve sol hipogastriumda yer alır (89, 90). Midenin ön üst yüzü paries anterior, arka alt yüzü paries posterior, sağ kenarı kurvatura minor, sol kenarı kurvatura majordür. Ligamentum gastrosplenicum ve omentum majus, midenin büyük kurvaturuna, omentum minus ise midenin küçük kurvaturuna tutunur. Paries anterior peritonla kaplıdır. Paries posterior pilora ait bölümde pankreas ve hemen üzerinde küçük bir alanda sol glandula suprarenalis, altında sol böbrek ve transvers mezokolon ile komşudur. Midenin arka küçük kurvatura yakın olan yüzü diafragma ile, büyük kurvatura yakın yüzü dalak ile komşudur. Anatomik olarak proksimalden distale doğru kardiya, fundus, korpus ve pilor olmak üzere 4 bölümden oluşur (91). Midenin anatomik bölgeleri mikroskobik olarak bazı değişiklikler gösterir. Kardiya özofagusun mideye açıldığı 1-3 cm'lik bölgedir. Özofagus ile midenin birleşme yerinde oluşan açığı incisura cardialis, kurvatura minor üzerinde oluşan kıvrıma ise incisura angularis denir (92). Fundus; incisura cardialis seviyesinin üzerindeki kubbe şeklinde havayla dolu alandır, diafragma ile komşudur (89, 90). Fundus ile korpus arasında belirgin bir sınır yoktur. Korpus gastroözofagial bileşken ve insisura

angularisten çekilen 2 horizantel çizgi arasında kalan alandır. Midenin en geniş kısmıdır. Pilor antrum ve kanalis pilorikus olmak üzere iki parçadan oluşur (92). Kanalis pilorikus 1–2 cm uzunluğunda dar bir kanaldır. Pilor sfinkteri gerçek bir sfinkter olmayıp ve düz kastan oluşmuştur.



Şekil - 1. Mide Anatomisi

### Midenin Arterleri:

Mide, kan damarları açısından zengin bir organdır. Mide 1. lomber vertebranın üstünde bulunan trunkus çölyakus'tan çıkan damarlarla beslenir. Mide çölyak trunkusunun her üç dalından kanlanır (89, 90). Mideyi besleyen arterlerden çıkan küçük dallar, midenin ön ve arka yüzünde, kas tabakasını delerek submukozaya gelir. Submukoza tabakasında birçok dallara ayrılır ve birbiriyle birleşerek submukozal pleksusu oluşturur. Submukozal pleksustan çıkan küçük damar yapıları lamina propriayı penetre ederek yüzey epiteli komşuluğuna kadar gelir ve süperfisyal poligonal kapiller ağını oluşturur (93, 94).

### Midenin Venleri:

Midenin arterleriyle aynı isimle anılan venler aracılığıyla v. splenica'ya, v. mezenterica superiora ve v. porta hepatis'e açılırlar. V.gastrika sinistra ve v.gastrika

dekstra direkt olarak vena portaya açılırlar. V. gastrika breves ve v.gastro-omentalis sinistra ise v.lienalis katılır. V.gastro-omentalis dekstra ise v.mesenterika superiora dökülür. Kardiak bölgedeki venler ile özofagus venleri arasında önemli anastomoz (porto-kaval anastomoz) yaparlar (89).

### **Midenin Lenf Drenajı:**

Midenin lenfatikleri kardiya da özofagusun lenfatikleriyle, pilor bölgede ise duodenumun lenfatikleriyle devam eder. Lenfatikler bu bölgede bulunan damarlara eşlik ederler (95). Bu lenfatikler tunika submukoza ve tunika seroza altında iki pleksus oluştururlar. Lenf damarları bu pleksuslardan çıkarak, midenin ön ve arka yüzlerinde bulunan kenarlara doğru uzanarak buralarda "nodi lymphatici gastrici"lere açılırlar. Bu nodüllerden çıkan lenf damarları midenin arterlerini takip eder ve "nodi lymphatici coeliaci"ye bağlanırlar.

### **Midenin Sinirleri:**

Sempatik ve parasempatik sistemle aracılığıyla midenin innervasyonu gerçekleşir. Midenin sempatik sinir innervasyonu çölyak pleksus'dan gelir. Parasempatik innervasyon ise nervus vagus'tan gelir.

## **2.4. Mide Kanseri**

### **İnsidans ve Epidemiyoloji**

Mide kanseri dünyada görülme sıklığı 4. sıradadır ve tüm kanserlerin yaklaşık %8'ini oluşturur. Türkiye' de mide kanseri 2009 verilerine göre kadınlarda %6 erkeklerde %7.4 oranında saptanmıştır (96). Bu verilere göre Türkiye'de kadınlarda en sık 5. ,erkeklerde en sık 6. kanser türüdür (97). Dünyada son 15 yılda mide kanseri insidans ve mortalitesinde belirgin bir azalma izlenmektedir (98-100).

Mide kanseri görülme sıklığı coğrafyalar arası belirgin farklılıklar gösterir. Kanser insidansı özellikle Japonya ve Kore gibi Doğu Asya ülkelerinde, Doğu Avrupa ,Orta ve Latin Amerika ülkelerinde yüksektir. İnsidansın düşük olduğu yerler başlıca Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleridir ve bu ülkelerde mide kanseri insidansı yüksek olan ülkelere kıyasla 10-20 kat oranında az görülebilir (101). Japonya'da insidans erkeklerde 78.8/100.000, kadınlarda



46.3/1000.000 iken ABD 'de yaklaşık 9.6/100.000 dır (102). Coğrafi farklılık dışında sosyoekonomik düzey ile mide karsinomu sıklığı arasında yakın bir ilişki vardır. Sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde mide kanser insidansı ve mortalite oranı artar. Mide kanseri 30 yaş altında çok nadir görülür. Hem erkeklerde hem de kadınlarda mide kanserinin görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. İntestinal tipin diffüz tipe göre sıklığıda yaşla birlikte artış gösterir. Diffüz tip mide karsinomları intestinal tip mide karsinomlarına göre kadınlarda ve daha genç yaştakilerde daha sık görülür (103).

Mide kanseri kanser-ilişkili ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır (104). Mortalite erkeklerde ortalama 4.3/100.000, kadınlarda ortalama 2.5/100.000 oranındadır (96). Cinsiyet ve ırk sağ kalımı ve tanı sırasındaki tümörün yaygınlığını etkilememektedir (105).

### **Etiyopatogenez**

Adenokarsinomlar midenin en sık görülen malign tümörüdür (3). Midenin kardiya ve kardiya dışı kanserlerinde epidemiyolojik verilere bakıldığında hem etiyolojik faktörler hem de olası patogenezlerde farklılıklar gösterilmiştir. Kardia kanseri gastroözofageal reflü ile yakın ilişkilidir, kardia dışı kanserler ise çeşitli faktörler (diyet, çevresel, bireysel genetik yatkınlık gibi) sonucu oluşur (106).

**Tablo - 1.** Mide Kanseri Risk Faktörleri

<b>A—KAZANILMIŞ FAKTÖRLER</b>	I	Beslenme ile ilişkili Yüksek tuz tüketimi Yüksek nitrat tüketimi Diyet te düşük vit A ve vit C miktarı Kötü yiyecek hazırlanış şekilleri (tütsülenme, tuzlama vb ) Soğutma yetersizliği Sağlıklı su tüketim azlığı
	II	Mesleki maruziyet Lastik, kauçuk sanayisinde çalışanlar Kömür işçileri
	III	Sigara
	IV	Helikobacter Pylori enfeksiyonu
	V	Epstein Bar virüs enfeksiyonu
	VI	Radyasyon maruziyeti
	VII	Gastrik ülser nedeni ile uygulanan gastrik cerrahi operasyonları
	VIII	Mukoza ile ilişkili lenfoma (MALToma) nedeni ile tedavi edilmiş olmak
<b>B— GENETİK FAKTÖRLER</b>	I	A kan grubu
	II	Pernisiyöz anemi
	III	Birinci derece akrabalarında bilinen mide kanseri öyküsü olması
	IV	Ailesel gastrik kanserler
	V	Hereditör non polipozis kolon kanserleri
	VI	Familiyal adenomatöz polipozis sendromu
	VII	Li-Fraumeni sendromu
	VIII	BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları
<b>C—PREKÖRSÖR LEZYONLAR</b>	I	Adenomatöz gastrik polipler
	II	Kronik atrofik gastrit
	III	Displaziler
	IV	İntestinal metaplazi
	V	Menetrier hastalığı
<b>D – ETNİK FAKTÖRLER</b>	I	Mide kanseri Amerikalılarda; Asya, Pasifik Adaları, İspanyollardan daha sık gözlenir
<b>E – OBEZİTE</b>	I	Bu ilişki net değildir

## **Çevresel Faktörler:**

### **Diyet**

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda mide kanseri ve diyet arasında direkt ve önemli bir ilişki gösterilmiştir. Özellikle intestinal tip mide karsinomlarında bu ilişki daha belirgindir. Gastrik kanser riskini azalttığını gösterilen besinler; lifli sebzeler ve antioksidan özelliklerinden dolayı askorbat (vit C), alfatokoferol (vit E), beta karoten ve selenyum içeren turunçgillerdir. Soğutma yetersizliği, tütülenmiş, konserve ve tuzlanmış gıdaların tüketimi; nitratlarla su kontaminasyonu; taze meyve ve sebzelerin yokluğu ise mide kanser riskini arttıran durumlardır (82, 107, 108). Kızarmış et veya balık, salamura sebze ve biber tüketimi diğer yüksek risk faktörleri arasında gösterilmiştir. Tuz alımı mide kanseri için önemli risk faktörüdür (109). Günde 10 gramdan fazla tuz tüketiminin mide mukozada zedelenmeye ve bunun sonucu rejeneratif inflamatuvar yanıtı (DNA yapımında ve hücre proliferasyonunda artışa) yol açtığı düşünülmektedir (110).

Besinlerle alınan nitratların mide asidi ile nitrik oksit (NO) ve N-nitroso bileşiklerine (potansiyel karsinojen) dönüşerek intestinal metaplazi ve proksimal mide tümörlerine yol açabildiği söylenmiştir (111, 112).

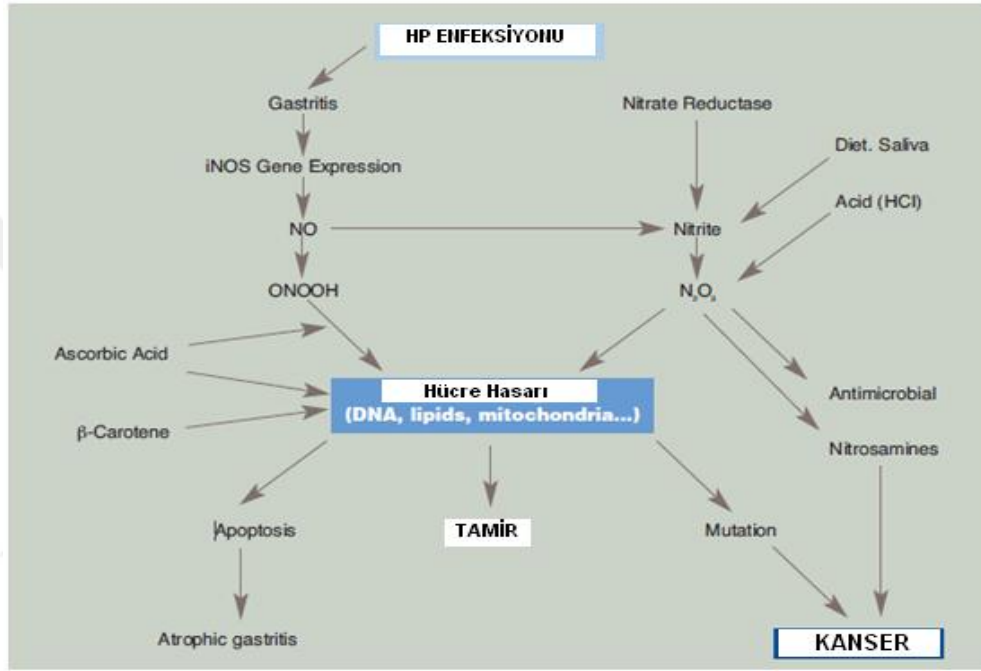
Aspirin ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımının mide kanser riskini azalttığı söylenmiştir (113).

### **Helikobakter Piloni ile Enfeksiyonu**

Helikobakter Piloni (H.Piloni) gram negatif, spiral şekilli, flajellalı bir basildir, üreaz, katalaz, oksidaz üretebilir ve selektif olarak midede kolonize olur (114). Genellikle çocukluk çağında kazanılır. Tüm kanserlerin %5.5'inden tek başına H.piloni enfeksiyonunun sorumlu olduğu düşünülmüştür (115). 1994 yılında WHO H.piloni'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kesin olarak bildirmiştir. Çalışmalarda kronik H.Piloni enfeksiyonu olan kişilerde mide karsinomu riskinin 2–6 kat arttığı gösterilmiştir (116-118). Ayrıca H.Piloni enfeksiyonu distal mide karsinomunun en önemli sebebi olarak bulunmuştur (99). Mide kardial kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır (119). Dünya popülasyonunun ortalama yarısı H.Piloni ile enfektedir (120) Gelişmekte olan

ülkelerde H.pilori prevalansı artmaktadır (121). H.pilori'nin kişiden kişiye oral-oral veya fekal-oral yollarla geçtiği düşünülmektedir (120).

H.Pilori ile uzun süre enfekte olan bireylerin bazılarında aktif kronik gastrit, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve displazi gelişir (122). Mukozal atrofide mide asidinde azalma meydana gelir ve pH'nın artması ile mide mukozası diğer bakterilerle enfeksiyona açık hale gelir (101, 103).



Şekil - 2. Midede karsinogenezin patogenetik şeması

Bireydeki inflamasyonun şiddeti ve kanser gelişim riski H.Pilori'ye ait genler tarafından belirlenir (100). H. pilori kolonizasyonu ve patojenitesi ile ilişkili dış zar proteinleri, BabA, SabA, OipA, AlpA/B, homB ile Cag patojenlik adasındaki CagA virulans faktörleri ve vakuolizasyon yapan sitotoksin VacA'dır. CagA proteini (epitel hücresi içine enjekte edilen ve epitelyal hücre polarizasyonunu bozan bir protein) taşıyan H.Pilori daha büyük inflamasyona sebep olur ve prekanseröz lezyonların ve non-kardiya karsinomların gelişme riskini artırır. VacA genotipi bazı Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da mide kanseri riski ile ilişkili bulunmuşken, bu ilişki Doğu Asya ülkelerinde bulunamamıştır. H.Pilori'deki vakuolizasyon aktivitesi coğrafi bölgelere değişkenlik gösterir. H.Pilori eradikasyonu ile midede prekanseröz lezyon gelişiminin önüne geçilebilir. H.Pilori-pozitif mide kanserli kişilerde

endoskopik rezeksiyon sonrası hastalarda H.Pilori eradikasyon tedavisi sonrası kanser rekürrensinde azalma gözlenmiştir (123).

### **EBV (Epstein-Bar virüsü)**

1990 yılında mide karsinomlarında EBV genomunun varlığı saptanmıştır. Yapılan sonraki çalışmalar sonucunda mide karsinomunun ortalama %10'unda EBV genomunun olduğu düşünülmüştür (124). EBV ilişkili tümörler arasında ilk sırada EBV ilişkili mide karsinomları vardır (125). EBV pozitif kişilerde mide karsinom riski 4 kat fazla bulunmuştur(126)

### **Genetik faktörler**

Mide karsinomlarının yaklaşık %3-%5'i herediterdir. P53 mutasyonu, p16 kaybı ve hipermetilasyonu, APC (adenomatosis polyposis coli), RB1 (retinoblastoma) ve DCC (deleted in colorectal carcinomas) gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, cyclinD1 ve c-met gibi bazı onkogenlerin overekspresyonu, EGF, TGF, c-erb-B2 gibi büyüme faktörlerinin overekspresyonu, E-cadherin, alfa-katenin kaybı ve  $\beta$ -katenin ekspresyonu, 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q ve y gibi kromozomlardaki LOH'nin gastrik karsinogenezde rolleri olduğu düşünülmektedir (82, 127-131). Pozitif aile hikâyesi mide kanseri için risk faktördür (82, 106) Zanghieri ve arkadaşları bir çalışmalrında pozitif aile öyküsü bulunanlarda mide kanser riskinin 3 kat arttığını söylemişlerdir (132).

### **İntraepitelyal neoplazi (displazi)**

İntraepitelyal neoplazi (displazi) hücre boyutunda, oryantasyonunda ve konfigürasyonunda anormallikler görülür. Mukus sekresyonu azalmıştır veya kaybolmuştur, nükleus / sitoplazma oranı artmıştır ve psödostratifiyedir. Mitoz siktir atipik mitoz görülebilir. Glandlarda arkitektür bozulmuştur. Mide displazisi intestinal(adenomatöz), gastrik (foveolar) ve kombine olarak alt tiplere ayrılır. Displazinin derecelendirilmesi oldukça önemlidir. İntraepitelyal neoplazi (displazi) düşük ve yüksek olarak iki gruba ayrılır (2) (Tablo-2).

Düşük dereceli displazi genellikle ilerlemez (%19-50) veya yavaş olarak yüksek derceli displaziye dönüşür (%0-15), regresyonda izlenebilir (%38-78). Diğer taraftan yüksek derceli displazinin %0-15'i regrese olur, %14-58'i ilerlemez ve %25-

85'i ise invaziv karsinoma ilerler. Gastrik intraepitelyal neoplazinin (displazi) tanısına karar vermede ki başlıca problem, intramukozal ve invaziv karsinom arasındaki ayırmadır. Displazi sınıflamasında DSÖ-2010, Viyana, Podova gibi farklı sınıflamalar kullanılmaktadır. Klasik olarak kullanılan DSÖ-2010 displazi sınıflamasıdır (2) (Tablo-2).

**Tablo - 2.** Midede displazi/intraepitelyal neoplazi derecelendirilmesi (DSÖ 2010)(2)

➤ İntraepitelyal Neoplazi (Displazi) için Negatif
➤ İntraepitelyal Neoplazi (Displazi) için Belirsiz
➤ İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
➤ Düşük Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
➤ Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)
➤ İntramukozal İnvaziv Neoplazi/İntramukozal Karsinom
➤ İnvaziv Neoplazi

### **İntramukozal invaziv neoplazi/İntramukozal karsinom**

İntramukozal invaziv neoplazi lamina propriyayı invaze etmesi, fazla glandüler kalabalıklaşma, aşırı dallanma ve tomurcuklanma gibi farklı yapısal anormallikler içermesiyle intraepitelyal neoplaziden (displazi) ayrılır. Lümen içi nekrotik debrid yaygın olarak görülür. Minimal desmoplazi görülebildiği gibi desmoplazi olmaksızın lamina propriyada tek hücre infiltrasyonu görülebilir (2).

İntramukozal invaziv neoplazideki hücreler, genellikle yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip küboidal hücreler içerirler. Belirgin nükleollü yuvarlak nükleuslu olan bu hücrelerde polarite genellikle kaybolmuştur. Mitozlar genellikle artmıştır ve atipik mitozlar görülebilir. İntramukozal karsinom tanısı konulduğu anda lenfatik invazyon ve lenf düğümü metastazı riski ortaya çıkmaktadır. Yeni endoskopik teknikler ile 2 cm'den küçük ve iyi differansiye olmuş olgularda hastanın ameliyat olmadan tedavisine olanak sağlamaktadır (2).

### **Erken mide karsinomu:**

Erken mide karsinomu lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukozaya veya submukozaya sınırlı mide karsinomudur (133). Erken mide karsinomu, karsinoma in

situ veya yüksek dereceli displazi ile aynı antiteye sahip değildir. Bazal membranı aşmamış ve metastaz potansiyeli olmamasına rağmen bazıları lokal lenf nodu metastazı yapabilir. Erken gastrik karsinomların histopatolojik görünümü invaziv karsinomla aynıdır ve intestinal, diffüz veya mikst formları vardır. Japon Gastroenterolojik Endoskopi Grubu'nun yaptığı sınıflamada karsinomatöz mukozanın normal mide mukozasına göre seviyesini temel alınmıştır (103).

Erken mide karsinomunun makroskopik olarak Tip I-Protrude tip (Küçük nodül veya polipoid ), Tip II-Superfisyal tip ve Tip III-Ekskavaze tip olmak üzere üçe ayrılır. Tip II- Superfisyal tip de kendi içerisinde Tip IIa-Superfisyal eleve tip (plak tarzında mukozadan hafif kabarık), Tip IIb-Superfisyal flat tip (Mukoza ile aynı seviyede), ve Tip IIc-Superfisyal deprese tip (küçük deprese lezyon veya ülser) olmak üzere üç alt gruba ayrılır (2).

Erken mide kanserleri iyi prognoza sahiptir. Bunların damar invazyonu ve lenf düğümü metastaz insidansı düşüktür. Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörleri olarak submukozal invazyon, tümör boyutu (3.0-3.5 cm'den büyük olması), vasküler invazyon, lenfatik yayılım ve deprese ve ülser lezyonlar ile undifferansiye histolojik varyantlar tanımlanmıştır. Hastaların 10 yıllık survey oranları %90 dır. Japonya'da erken mide kanserinin standart tedavisi endoskopik rezeksiyondur (134). Erken mide kanserinin tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon, kısmi veya total gastrektomi ile HP eradikasyonu ve lenf nodu pozitifliği olan hastalarda adjuvan terapidir.

## **2.5. Mide Kanserlerinin Klinik Özellikleri**

### **Belirti ve Bulgular**

Gastrik karsinom genel olarak geç döneme kadar asemptomatik olan sinsi bir hastalıktır (135). Erken dönemde gastrik kanserler genellikle spesifik semptom vermezler (136). Semptomlar kilo kaybı, epigastrik hassasiyet, anoreksi ve bulantı, kusma, yemek sonrası dolgunluk hissi, midede yanma, değişmiş barsak alışkanlıkları ve disfaji, ülserle tümörlerin neden olabildiği hematemez, hemoraji ve kansızlıktır (135, 136). Hastalarda en sık semptom kilo kaybı ve karın ağrısıdır. Dewys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 179 ileri evre mide kanseri hastasının %80'inde

tanı öncesi %10'dan daha fazla kilo kaybı olduğunu bulmuşlardır (137). Tümör midenin kardiya veya pilorik bölgesinde lokalize ise erkenden obstrüksiyona yol açabilir. Tümörün ilk bulgusu lenf düğümü, karaciğer veya pulmuner metastaz olarak görülebilir (138).

### **Mide kanserinde Tanı**

Dünyada mide kanser tanısında en yaygın kullanılan yöntem endoskopidir. Bu yöntem oldukça spesifik ve sensitiftir. Video-endoskopi yöntemi ile mukoza yüzeyinin renk değişiklikleri, kabarıklıkları ve yapısal değişiklikleri belirlenebilir (103) Çeşitli radyolojik tetkikler ile birçok mide tümörü tespit edilebilir. Fakat hastaların yaklaşık %10'unda benign malign ayrımı yapılamaz (138).

Batılı ülkelerde gastrik kanserlerin % 80-90'nı ileri evre mide kanseridir. Japonya gibi mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde endoskopi, sitoloji ve biyopsi ile kitle tarama çalışmaları yapılmaktadır. Bu gibi tarama programları ile gastrik kanserlerin yaklaşık % 80'i erken evrede tanı alır. Japon halkının bir kısmı bu tarama yöntemlerine başvurmadığı için bu oran %50'ye düşmüştür. (139).

### **Mide Kanserlerinin Yayılımı**

Mide kanserleri peritoneal yüzeylere ve duodenum gibi komşu organlara direkt invazyon yoluyla yayılır. Mide kanserlerinde vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı genellikle izlenir (103). Lenf nodu metastazının %70 inden fazlası mide büyük ve küçük kurvatür lenf nodlarına olur. Daha sonra ise porta hepatis ve paraaortik lenf nodları tutulumu görülür. Mide kanserleri duktus torasikus yoluyla sol subklavikular lenf noduna (virchow nodu) metastaz yapabilir. İntestinal tip mide kanserleri genellikle hematojen yolla yayılır ve en sık karaciğere metastaz yaparlar (140). Diffüz tip kanserler ise direkt invazyonla peritona yayılır. Krukenberg tümörü mide kanserinin transperitoneal ve hematojen yayılım sonucu bilaterel overlere metastaz yapması sonucu meydana gelir (103).



## 2.6. Mide Karsinomlarının Patolojik Özellikleri

### Lokalizasyon

Gastrik karsinomlar midedeki lokalizasyonlarına göre proksimal ve distal mide karsinomu olarak iki gruba ayrılırlar. Proksimal mide karsinomları midenin kardiya ve gastro-özofagial bileşke yerleşimli, distal mide karsinomları midenin korpus ve antrum bölgelerinde yerleşimli tümörleridir (141). Mide karsinomları en sık mide distalinde özellikle antropilorik bölgede yerleşim gösterirler. Son yıllarda proksimal mide kanseri insidanslarında artma olduğu söylenmiştir (103, 133). Tümör vakaların yaklaşık %6'sında multifokaldir (133).

Kardia bulunan tümörler, distal mide tümörlerine kıyasla daha sık lenfovasküler invazyon olduğu, distal mide tümörlerinde ise kardia tümörlerine göre daha fazla APC geni mutasyonu izlendiği görülmüştür (142).

### Makroskopik özellikleri

İlerlemiş mide kanserlerinde makroskopik özelliklerine göre birçok sınıflandırma kullanılmıştır (Şekil 3).

#### Borrmann Sınıflaması, 1926;

- 
- Tip I (polipoid)
  - Tip II (fungatif, ülservejetan)
  - Tip III (ülser)
  - Tip IV (infiltratif)
- 

#### Stout Sınıflaması, 1953;

- 
- Fungatif(ülservejetan)
  - Penetran
  - Yayılan
  - Yüzeysel yayılan
  - Linitis plastika
  - Özgü olmayan tip
- 

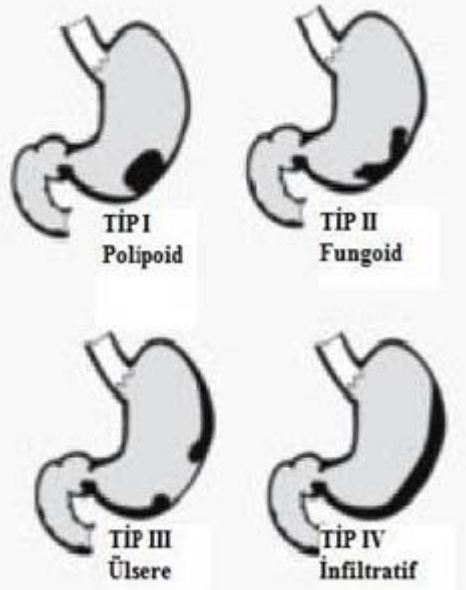
#### Ming Sınıflaması, 1977;

- 
- Ekspansif
  - İnfiltratif
- 

**Şekil - 3.** Mide karsinomlarının makroskopik görünümüne göre sınıflandırılması

İlk olarak 1926'da Borrmann tarafından sınıflandırılmıştır (143). Borrmann sınıflaması en sık kullanılandır. Bu sınıflama tümörün ekzofitik ve endofitik komponentlerin oranlarına göre gastrik karsinomları 4 gruba ayırmıştır (94, 133). Bunlar polipoid tip, fungiform tip (ülserovejetan), ülser ve infiltratif tiptir (143).

TipI (Polipoid Tip) tümör geniş tabana oturur, nodüler ve kabarık kitleler şeklindedir, yüzeyinde belirgin ülserasyon bulunmaz, TipII (Fungatif-ülserovejetan tip) tümörler nodüler kitleler şeklindedir ve yüzeyinde geniş ülser alanları içerir. TipIII (Ülsere Tip) tümörler kenarları kabarık, infiltratif ülser tabanına sahip düzensiz ülserler şeklindedir. TipIV (İnfiltratif Tip) tümörler ise mukozada belirgin kitle oluşturmada mukozada ve submukozada yüzeysel yayılım gösterir. Yaygın infiltrasyon varsa linitis plastica olarak isimlendirilir (103) (Resim 2).



**Resim - 2.** Gastrik karsinomlarda Borrmann Sınıflaması.

Mide kanserlerinde makroskopik özelliklerine göre yapılan diğer bir sınıflama ise Stout tarafından 1953 yılında yapılmıştır. Stout sınıflamasında gastrik karsinomlar makroskopik görünümüne göre ülsero-vejetan, penetran yayılan, yüzeysel yayılan, linitis plastika ve özgü olmayan tip olarak gruplandırılmıştır (138).

Özefagogastrik bileşke tümörlerinin makroskopik sınıflamasında ise Siewert sınıflaması kullanılır. Üç gruba ayrılır. Tip I tümörler özefagus alt uç-Barret özefagusu kaynaklı, tip II tümörler kardial ve tip III subkardial-fundik kaynaklıdır.

Siewert yöntemi her grupta lenf nodu tutulumunun farklı olduğunu ve farklı şekillerde tedavi edilmeleri gerektiğini savunur. Siewert tanımlamasına göre “özefagogastrik bileşke tümör” kavramı, mide mukozal katlantılarının süperiordeki bitiş noktasının 5 cm proksimali veya distali arasındaki bölgede merkezi bulunan tümörleri tanımlar (144).

### **Mikroskopik özellikleri**

Gastrik karsinomlar mikroskopik olarak ileri derecede heterojen tümörlerdir (145). Heterojenite nedeniyle çok sayıda mikroskopik sınıflandırma yöntemi ortaya atılmıştır. Birçok mide karsinomu tipi/alt tipi ismi bulunması nedeniyle mide karsinogenezinin anlaşılmasında zorlanılmaktadır.

Mide karsinomlarının tamamına yakını foveolalardaki stem/bazal hücrelerden köken alır. Tümöre genelde intestinal metaplazili kronik gastrit, farklı aşamalarda displazi ve karsinoma in situ eşlik eder (94, 103, 133).

### **Histolojik tipler**

Mide kanserlerindeki histopatolojik varyasyonlar ve bunların prognoza olan etkisi nedeniyle birçok histopatolojik sınıflandırma yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan sınıflamalar DSÖ ve Lauren sınıflamaları olmasına rağmen, Ming, Nakamura, Mulligan, Goseki, Adachi, Jass ve Carneiro sınıflamaları da farklı planlar önermektedir (2).

### **Lauren Sınıflandırması**

İlk kez 1965 yılında Lauren tarafından tanımlanmıştır. Lauren sınıflandırmasında mide kanserleri intestinal, diffüz, mikst tip olarak 3 gruba ayrılmıştır (140).

**1-İntestinal tip gastrik karsinom;** İntestinal tip mide karsinomu, nodüler veya polipoid görünümlü, intestinal glandları taklid eden baskın olarak bez yapılarından oluşan solid veya papiller alanlar da içerebilen kitlesel lezyonlardır. İyi differansiye tümörlerde hücreler müsin sekrete eden kolumnar tiptedir. Müsin genelde hücre sınırları içindedir. Az differansiye varyantlar daha çok solid tiptedir. Bol miktarda müsin sekrete eden tümörler çoğunlukla kalsifikasyon alanları içerir.

Bazen primer tümörde ya da metastazında ossifikasyon alanı bulunur. İntestinal tip mide karsinomu ortalama olarak 55 yaş civarında görülür. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. İntestinal metaplazi ve HP ile ilişkilidir. Elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal çalışmalarda karsinomun metaplastik epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çevre dokulardan düzgün sınırla ayrılırlar. Peritümoral stroma nötrofiller ve histiyositler ile infiltredir. "İntestinal" tip tümörler karaciğere yayılmaya meyillidir (99). Beş yıllık survey %20'dir (103).

**2-Diffuz tip gastrik karsinom:** Diffuz tip gastrik karsinom plak-benzeri, kötü sınırlı tarzda büyüyen, çok seyrek gland formasyonu içeren, genellikle tek tek veya ufak kordonlar halinde infiltrasyon gösteren neoplastik hücrelerden oluşurlar (3). Tümör hücreleri genellikle asidik veya nötral müsin içerirler. Diffüz tipte intestinal tipe göre daha fazla müsin üretimi görülür. Tümör sınırları düzensizdir ve çevre yapıları infiltre eder (146). Gastrik duvarda büyüme, diffüz infiltratif paterndedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşlarda görülür. Ortalama yaş 48'dir. Erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görülür. Makroskopik değişiklikler genelde prepilorik alanda başlar. Kalınlaşmış ve rijit hale gelen mide duvarında pilorik obstruksiyon meydana gelir. En belirgin tipleri linitis plastica ve iyi tanınan taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Taşlı yüzük hücreleri az diferansiye diskoheziv hücrelerdir. DSÖ-2010 Sınıflandırması'na göre tümörün %50'sinden fazlasını taşlı yüzük hücreleri oluşturuyorsa tümör taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılır. Malign hücrelerin diffüz yayılımı, yaygın fibrozis ve inflamasyonla ilişkilidir. İntestinal metaplazi ve HP ile ilişkileri intestinal tipe göre daha azdır. Mitoz intestinal tipe oranla daha azdır. Diffüz tip tümörler peritona yayılmaya meyillidir. Beş yıllık survey %10 ya da daha düşüktür (103).

**3- Mikst tip gastrik karsinom:** Her iki tipinde özelliklerini taşıyan karsinomlardır (103). Lauren sınıflamasında olguların yaklaşık %16'sı mikst kabul edilir (3).

### **Ming Sınıflandırması**

Ming sınıflandırması mide karsinomları büyüme paternine göre ekspansil ve infiltratif olarak gruplandırır. Ekspansil tümörler çevre dokuları iterek büyür, infiltratif tümörlerde ise tümör hücreleri tek tek infiltrasyon yapar (147). Bu

sınıflamada infiltratif gruptaki tümörlerin prognozu, ekspansil olanlara göre daha kötüdür (148). Ekspansil olan tümörlerde tanı anındaki hasta yaşı, infiltratif olan tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur (149).

Ming sınıflaması Lauren sınıflaması ile kısmen örtüşmekle birlikte, glandüler yapı oluşturmayan keskin sınırlı bir tümör, Lauren'e göre "diffüz", Ming'e göre "ekspansil" olarak değerlendirilir (147).

#### **Namikawa sınıflandırması**

Mide kanserlerini gastrik, intestinal, kombine gastrik-intestinal ve sınıflandırılmayan olarak 4 sınıfa böler. Bu sınıflandırmada kullanılan CD10 ve MUC2 intestinal; MUC5AC, HGM (Human Gastric Mucin), MUC6 gastrik tip belirteçlerdir (150).

#### **Mulligan Sınıflandırması**

Mulligan sınıflandırması mide kanserlerini üç gruba ayırır. Grup1 mukus hücreli tip, Grup2 pilokardiak bez hücreli tip ve Grup3 intestinal tiptir (151).

#### **Adachi sınıflandırması**

Mide karsinomlarını iyi ve kötü differansiye tip olarak ikiye ayırır. İyi differansiye tip; papiller ve tubüler adenokarsinom, meduller karsinom ve iyi differansiye müsinöz karsinomu içerir. Kötü differansiye tip ise az differansiye skirröz karsinomu, taşlı yüzük hücreli karsinomu ve az differansiye müsinöz karsinomu içerir (152).

#### **Carneiro sınıflandırması**

Mide karsinomlarını izole-hücreli karsinom, glandüler karsinom, solid karsinom ve mikst karsinom olarak gruplandırmıştır (153). İzole-hücre karsinomu, Lauren sınıflamasındaki diffüz karsinom tipine denk gelir. Herhangi bir komponent tümörün %5'ten fazlasını oluşturuyorsa mikst karsinom olarak adlandırılır. Mikst karsinomlar diğer alt tiplere göre daha kötü prognozludur (153).

### **Goseki sınıflandırması**

Goseki sınıflaması sitoplazmik müsin varlığı ve tübüler diferansiasyon durumuna göre 4 gruba ayrılır. Bu sınıflamaya göre;

Grup I: Tübüler diferansiasyonu iyi, sitoplazmik müsinden fakir,

Grup II: Tübüler diferansiasyonu iyi, sitoplazmik müsinden zengin,

Grup III: Tübüler diferansiasyonu az, sitoplazmik müsinden fakir,

Grup IV: Tübüler diferansiasyonu az, sitoplazmik müsinden zengin tümörler mevcuttur.

Grup I'in karaciğer metastazı yapma, Grup IV'ün lenf nodu metastazı, peritoneal yayılım ve çevre organlara direkt invazyon yapma; Grup III'ün ise kemik metastazı yapma eğilimleri diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (154). Bazı çalışmalarda Goseki sınıflamasının prognostik öneme sahip olmadığı saptanmıştır (155). Öte yandan prognostik önemi bulunduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (156, 157).

### **Jass sınıflandırması**

Mide karsinomlarını gastrik tip ve intestinal tip olmak üzere ikiye ayırır ve tümörün histolojik özelliklerine göre tümöre -3'ten +3'e kadar puan verilerek değerler toplanır. Toplam skor +4 ile +8 arasında ise intestinal tip, skor -9 ile +3 arasında ise gastrik tip mide karsinomu diye isimlendirilir (158).

### **AJCC evreleme sistemi histolojik sınıflandırması**

AJCC evreleme sistemi mide karsinomları subtiplerine ayırabildiği gibi intestinal, diffüz ve mikst olarakda sınıflandırır (159) (Tablo-3).

**Tablo - 3.** AJCC'ye göre mide karsinomlarında histolojik subtipler(159)

Adenokarsinoma,
➤ Papiller adenokarsinoma
➤ Tübüler adenokarsinoma
➤ Müsinöz adenokarsinoma
➤ Taşlı yüzük hücreli karsinoma
Adenoskamöz karsinoma
Skuamöz hücreli karsinoma
Küçük hücreli karsinoma
Andifferansiye karsinoma

## Japon mide kanseri sınıflandırması

Japon mide kanseri sınıflandırmasında malign epiteliyal tümörler yaygın tipler ve özel tipler olarak ayrılmıştır (160) (Tablo 4).

**Tablo - 4.** Japon sınıflandırmasına göre mide karsinomlarında histolojik subtipler(160)

<b>Yaygın tipler</b>
➤ Papiller adenokarsinoma
➤ Tubuler adenokarsinoma
• İyi differansiye
• Orta differansiye
➤ Az differansiye adenokarsinoma
• Solid tip
• Non-solid tip
➤ Taşlı yüzük hücreli karsinoma
➤ Müsinöz karsinoma
<b>Özel tipler</b>
➤ Karsinoid tümör
➤ Endokrin karsinoma
➤ Lenfoid stromalı karsinoma
➤ Hepatoid adenokarsinoma
➤ Adenoskuamöz karsinoma
➤ Skuamöz Hücreli Karsinoma
➤ Andifferansiye karsinoma
➤ Miskollajenöz karsinoma

## DSÖ-2010 sınıflandırması

DSÖ-2010 sınıflaması mide adenokarsinomun beş ana türünü ve diğer nadir türleri tam olarak tanımlayan bir sınıflamadır. Bu sınıflama baskın histolojik paterne göre yapılmıştır. Başlıca subtipler tubuler, papiller, müsinöz, poorly koheziv (taşlı yüzük hücreli tipi dâhil) ve mikst karsinomlardır (2). DSÖ sınıflamasındaki diğer alt tipler; adenoskuamoz karsinom, skuamoz karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stromanın eşlik ettiği karsinom, koryokarsinom, paryetal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, paneth hücreli karsinom, undifferansiye karsinom, mikst adeno-nöroendokrin karsinom, endodermal sinüs tümörü, embryonel karsinom, pür gastrik yol sak tümör ve onkositik adenokarsinom gibi nadir görülen diğer histolojik varyantlarda yer almaktadır (2).

**Tablo - 5.** Gastrik Epitelial Tümörler (WHO 2010 SINIFLAMA)

<b>PREMALİGN LEZYONLAR</b>	
<b>Adenoma</b>	
<b>İntraepitelial neoplazi (displazi), düşük dereceli</b>	
<b>İntraepitelial neoplazi (displazi), yüksek dereceli</b>	
<b>KARSİNOMLAR</b>	
Adenokarsinoma	
Papiller adenokarsinom	
Tubuler adenokarsinoma	
Müsinöz adenokarsinoma	
Poorly koheziv karsinoma(Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğerleri)	
Mikst adenokarsinoma	
Adenoskuamöz karsinoma	
Skvamöz hücreli karsinoma	
Lenfoid stromalı karsinoma (medüller karsinoma)	
Hepatoid adenokarsinoma	
Koryokarsinom	
Paryetal Hücreli Karsinom	
Malign Rabdoid Tümör	
Mukoepidermoid Karsinom	
Paneth Hücreli Karsinom	
Andifferansiye karsinoma	
Mikst Adeno-Nöroendokrin Karsinoma	
Endodermal Sinüs Tümörü	
Embriyonel Karsinom	
Pür Gastrik Yolk Sak Tümör	
Onkositik Adenokarsinom	
<b>NÖROENDOKRİN NEOPLAZMLAR:</b>	
Nöroendokrin tümör (NET)	
NET G1 (karsinoid tümör)	
NET G2	
Nöroendokrin karsinoma (NEC)	
Büyük hücreli (NEC)	
Küçük hücreli (NEC)	
Mikst adenonöroendokrin karsinoma	
EC hücreli, serotonin üreten NET	
Gastrin üreten NET (gastrinoma)	
<b>MEZENKİMAL TÜMÖRLER:</b>	
Glomus Tümörü	
Granüler Hücreli Tümör	
Leiomyoma	
Pleksiform fibromiksoma	
Schwannoma	
İnflamatur miyofibroblastik tümör	
Gastrointestinal stromal tümör	
Kaposi sarkomu	
Leiomyosarkoma	
Sinoviyal sarkoma	
<b>LENFOMALAR</b>	
<b>SEKONDER TÜMÖRLER</b>	



### **Tubuler adenokarsinom**

Tubuler adenokarsinom farklı çaplarda, genişlemiş, yarıklanma gösteren veya dallanan tubüllerden oluşmaktadır. Asiner yapılar içerebilir. Tümör hücreleri intraluminal müsin içeren kolumnar, kuboidal hücrelerdir ve müsin nedeniyle yassı görünebilirler. Berrak hücreli varyantı tanımlanmıştır. Nükleer atipi değişkendir. Tubuler adenokarsinomun az differansiye varyantı solid karsinom olarak isimlendirilir (2).

### **Papiller adenokarsinom**

Papiller adenokarsinom, fibrovasküler kora sahip silindirik veya küboidal hücrelerle döşeli, parmak-benzeri projeksiyonlar içeren iyi differansiye ekzofitik bir karsinomdur. Çok nadirde olsa mikropapiller yapılar görülebilir. Bazı tümörlerde tubüler (papillotubuler) farklılaşma olabilir. Hücresel atipinin ve mitotik aktivitenin derecesi değişkendir. Tümörün çevre dokudan keskin sınırla ayrılır (2).

### **Müsinöz adenokarsinom**

Müsinöz adenokarsinom ekstraselüler müsin içerir. Ekstraselüler müsin tümörün %50 sinden fazlasını oluşturur. Tümörde taşlı yüzük hücre komponenti izlenebilir (2).

### **Poorly koheziv karsinom (taşlı yüzük hücreli karsinoma ve diğer türler dahil)**

Poorly koheziv karsinomlar küçük topluluklar ya da tek tek dağılmış neoplastik hücrelerden oluşurlar. Tümör hücreleri 5 farklı morfolojiye sahip olabilir;

1- Hücre membranını karşıya iten nükleus, genişlemiş, globoid, optik olarak berrak bir sitoplazmaya bağlı klasik taşlı yüzük görünümü vardır. Bu hücreler asidik müsin içerir ve pH 2,5'de Alcian Blue ile pozitif boyanır.

2- Diğer diffüz karsinomlarda, histiyositlere benzeyen santral nükleuslu hücreler vardır ve hafif mitotik aktivite içerir.

3- Nötral müsin ve küçük granüller içeren koyu eozinofilik hücreler vardır.

4- Müsin içermeyen ya da az müsin içeren hücreler vardır.

5- Müsin içermeyen ya da az müsin içeren anaplastik hücreler vardır.

Malign taşlı yüzük hücreleri mukozada kordon benzeri ve ince mikrotrabeküler yapılar oluşturabilir, mide duvarının daha derin seviyelerinde belirgin dezmozoplazi yapabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratif tümörlerdir. Taşlı yüzük hücrelerini de içeren farklı hücre tiplerinin karışımı bulunabilir.

### **Mikst karsinom**

Bu karsinomlar glandüler (tübüler/glandüler) ve poorly koheziv/taşlı yüzük hücreli gibi farklı histolojik komponentlerin karışımını içerir (2).

### **Nadir histolojik varyantlar**

Mide kanserlerinin %5'ini oluşturur. Bunlar, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, lenfoid stromalı karsinom, koryokarsinom, karsinosarkom, parietal hücreli karsinom, malign rabdoid tümör, mukoepidermoid karsinom, Paneth hücreli karsinom, andifferansiye karsinom, mikst adeno-nöroendokrin karsinomlar, endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom, pür mide yolk-sac tümörü ve onkositik adenokarsinomu içermektedir (2).

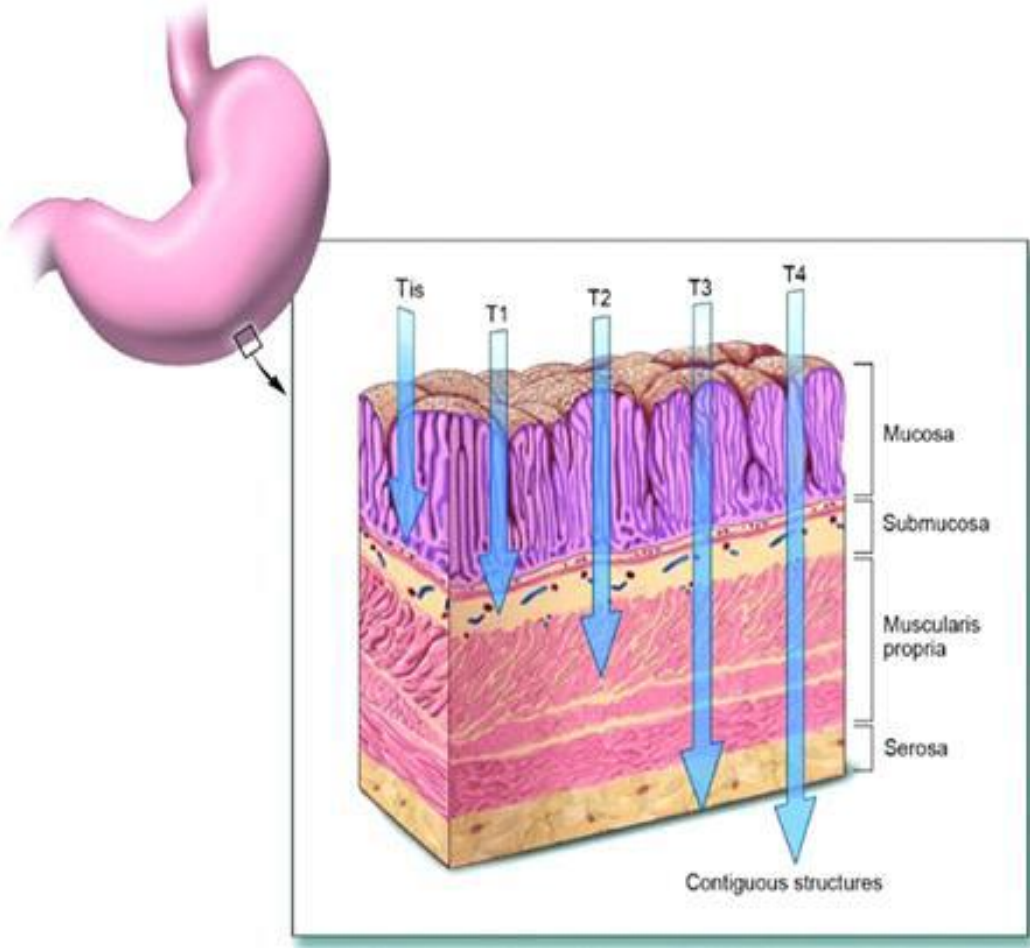
### **2.7. Histolojik grade**

Mide adenokarsinomları klasik DSÖ sınıflamasına göre iyi, orta, az differansiye ve undifferansiye olmak üzere dört histolojik gruba ayrılır. Derecelendirme sistemi sadece papiller ve tübüler karsinomlar için uygulanabilir, diğer tümör tiplerinde kullanılmamaktadır. Tümörün differansiyasyon derecesi gland yapılarını taklit edebilme derecesi ile orantılıdır. İyi differansiye adenokarsinomlar genellikle gland yapıları içerir, az derece differansiye tümörler zor tanınan irregüler glandlardan daha çok oranda tümör kordonlar, tek hücre infiltrasyonlarından oluşurlar. Orta dercede differansiye tümörler irregüler glandlar ve kribriform yapılar içerir. Mide adenokarsinomları düşük derece (iyi ve orta dercede differansiye) ve yüksek derece (az differansiye) olarak ta derecelendirilmektedir. Az Differansiye mide adenokarsinomları iyi differansiye tümörlere göre daha fazla atipik mitoz içerir (103).

## 2.8. Tümör evresi

Evrelemede, Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sistemi kullanılır (103, 133, 140). Çok sayıda TNM sistemi geliştirilmiştir, fakat şuan kullanılan 2 sistem vardır; “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ve “International Union Against Cancer” (UICC) birlikteliği ile hazırlanmış sistem ile Japon Gastrik Kanser Topluluğu (“Japanese Gastric Cancer Association”) tarafından hazırlanan sistem. (2). 1998 Japon evreleme sistemi, lenf nodlarını lokalizasyonlarına göre ayrıntılı şekilde sınıflandırdıktan sonra bu alanları 3 gruba ayırır (grup 1, 2 ve 3 olarak). 2011’de bu evreleme sistemi değiştirilerek batıda kullanılan AJCC-UICC evreleme sistemine yakın hale getirilmiştir (161). Japon evreleme sistemi, AJCC-UICC evreleme sistemine göre daha detaylıdır.

Tümör evresi, tümörün invazyon derinliğine, lenf nodu tutulumuna ve uzak metastaz gibi bağımsız prognoz kriterlere göre belirlenir. Tümör evresi hastalığın prognozunu tahmin etmede en etkili ve en yaygın kullanılan parametredir. Retropankreatik, para-aortik, portal, retroperitoneal, mezenterik lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz kabul edilir. AJCC evreleme sistemi sadece karsinomlara uygulanır. Lenfomalar, sarkomlar ve karsinoid tümörlerde evreleme yapılmaz. 2002’den sonra 2010’da revize edilen bu evreleme sisteminde özefagogastrik bileşke tümörlerinin tanımı yapılmış, T, N ve evreleme grupları değiştirilmiş ve pozitif peritoneal sitoloji metastatik hastalık (M1) kabul edilmiştir (162) (Tablo 6-7).



**Resim - 3.** T evresinin şematik gösterimi

**Tablo - 6.** TNM Sınıflaması (7 th ed. AJCC/UICC)

<b>T (Primer Tümör)</b>
TX Saptanamayan primer tümör.
T0 Primer tümör delili yoktur.
Tis Karsinoma in situ.
T1 Tümör lamina propriya, muskularis mukozaya veya submukozaya infiltridir.
T1a-Tümör lamina propriya veya muskularis mukozaya infiltridir.
T1b-Tümör submukozaya infiltridir.
T2 Tümör muskularis propriyaya infiltridir.
T3 Tümör subserozaya infiltridir.
T4 Tümör serozaya veya komşu yapılara infiltridir.
T4a-Tümör serozaya infiltridir.
T4b-Tümör komşu yapılara infiltridir.
<b>N (Metastatik Lenf Dügümü)</b>
NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiştir.
N0 Bölgesel lenf düğümlerine metastaz yoktur.
N1 1 veya 2 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
N2 3-6 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
N3 7 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
N3a-7-15 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
N3b-16 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz mevcuttur.
<b>M (Uzak Organ Metastazı)</b>
M0 Uzak metastaz yoktur.
M1 Uzak metastaz mevcuttur.

**Tablo - 7.** TNM Evrelendirme Sistemi Evre Grupları (7th ed. AJCC/UICC)

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

### **2.9. Mide kanserinde prognostik faktörler**

Mide kanseri prognozunu belirlemede birçok klinik ve patolojik parametreler kullanılmaktadır. Hastanın yaşı, tümörün çapı ve görünümü, lokalizasyonu, mide duvarındaki invazyon derinliği, histopatolojik tipi, evresi, lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon, cerrahi sınırlar mide kanserindeki prognostik parametrelerdir (3).

Gençlerde diffüz tip mide kanserinin daha yüksek oranda izlenmesi ve tanının geç konması sebebiyle prognoz kötüdür. En önemli prognostik parametre tümör evresidir. Tümör evresi invazyon derinliği, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sağ kalımla ilişkilidir, serozal tutulum kötü prognoz göstergesidir. Diffüz tip mide karsinomu intestinal tip tümörlere göre daha kötü prognozludur. Mide distal lokalizasyonlu karsinomlar proksimalde (kardiya, fundus ve özofago-gastrik bileşke) yerleşmiş kanserlere göre daha iyi prognozludur. Tümörün kenarının ekspansil ve itici sınırlı olması pozitif bir prognostik parametredir. Genelde tümörün çapı ve makroskopik görünümü ile prognoz arasında belirgin bir ilişki tanımlanmamıştır (3, 140). Bazı çalışmalarda tümör boyutunun küçük olması daha iyi bir prognoz ile

ilişkilendirilmiştir (133). Adenoskuamöz, anaplastik ve küçük hücreli nöroendokrin tümörlerde diğer gruptakilere göre prognoz kötüdür. Evre T3 ve T4 tümörlerde perinöral invazyon varlığı kötü prognoz göstergesidir. Cerrahi sınırlarda tümör pozitifliği erken rekkürens riskini artırır. Histopatolojik incelemede lenf düğümüne metastaz bulunmadığında hastaların %50 sinden fazlasının 5 yıllık sağkalıma ulaştığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalar immünohistokimyasal çalışma yapılarak belirlenen lenf nodundaki mikrometastazın prognostik önem taşıdığını söylemektedir.

## **2.10. Histokimya, İmmünohistokimya ve Moleküler Biyoloji**

Gastrik karsinomlarda PAS boyası kullanılan en faydalı histokimyasal boyadır. Fakat nonspesifiktir. Kullanılan diğer boyalar Mayer's musikarmen, Alcian blue veya kolloidal demir boyasıdır (163). Müsinlerin siyalidasyonu çeşitli değişiklikler oluşturur ve histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak başlıca müsin tipleri intestinal tip için MUC 1, diffuz tip için MUC 5AC ve müsinöz tip için MUC 2'dir. Müsin tipi ile tümör lokalizasyonu arasında ilgi çekici bir ilişki vardır. MUC 5AC antrumdaki kanserlerde, MUC 2 kardiadaki kanserlerde daha fazla eksprese olur (163). Mide adenokarsinomları sitokeratin (164), EMA ve CEA eksprese eder. Bulunan keratinler genellikle basit epitelyum tipinde olup, düşük molekül ağırlıklıdır. Fakat bazen skuamöz epitelde görülen sitokeratin (CK) 13 ve 16 gibi belirleyiciler de bulunabilir. Gastrik adenokarsinomun CK7/CK20 ekspresyon paterni önemli oranda değişir. Vakaların yaklaşık % 70'i CK7 pozitif, % 20'si CK20 pozitifdir. Bazı vakalarda (özellikle diffüz tiplerde) keratin ve vimentinin koekspresyonu görülür. Gastrik differensiyasyonun spesifik belirleyicileri pepsinojenI, pepsinojenII ve kimosin gibi gastrik proteinlerdir. Ayrıca lizozim, antitripsin, antikimotripsin, makroglobulin, HCG, hormon reseptörleri, hormon reseptör ilişkili proteinler, P52 ve ERD5, EGF ve EGF reseptörleri ile immunreaktivite görülebilir (163). Gastrik karsinomlar EGF kodlayan genlerin amplifikasyonu, TGF alfa, platelet growth faktor, İnsülin growth faktor ve P185 (cerb B2 veya Her-2/neu gen) gibi diğer karsinomlarda gözlenen benzer genetik özellikler taşır; Bcl-2 proteininin hatalı ekspresyonu; E-cadherin ve K-sam amplifikasyonunun azalması veya disfonksiyonu; RAS onkogeninin ve p53 tümör süpresor genin nokta mutasyonu; 7p, 17p, 1q ve 5q kromozomlarında heterozigositinin kromozomal kaybı gibi (165, 166). Her-2/neu amplifikasyonu,

metastaz ve kötü prognoz için bir gösterge olabilir. EGF reseptör sisteminin aşırı ekspresyonu malignensi için biyolojik belirleyici olabilir. TGF $\beta$ , insülin growth faktor ve platelet growth faktor linitis plastika oluşturan kollajen sentezi ile ilişkili bulunmuştur. EGF reseptör, transforme growth faktor ve RAS, P21'in senkron ekspresyonu tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda gen analizleri ile mide kanserlerinin "tümörojenik", "reaktif", "mide-benzeri" olarak üç gruba ayrılabilceği rapor edilmiştir (167). Yapılan başka bir çalışmada non-metastatik ileri evre mide kanserlerinde ile gen ekspresyon profillerine göre "proksimal non-diffüz", "diffüz" ve "distal non-diffüz" olmak üzere üç grupta toplanmıştır. Her üç grubu birbirinden ayıran birer gen ekspresyon profili mevcuttur (168).

## **2.11. Araştırmada Kullanılan Belirleyiciler ile İlgili Genel Bilgiler**

### **HLA-F**

MHC antijenler HLA olarak da bilinir. HLA sınıf1; sınıf1a (klasik) ve sınıf1b (non klasik) olarak iki gruba ayrılır. Sınıf1a molekülleri HLA-A,-B,-C dir. Sınıf1b molekülleri. HLA sınıf1 antijenlerin ekspresyonun azalması tümör progresyonunda görülen en sık durumdur (25). HLA sınıf1b moleküller hücrelerin NK hücreler ve sitotoksik T hücreler tarafından tanınmasında özel bir rol oynar. HLA sınıf1 ekspresyonun kaybı kanser hücrelerinin CD8+T hücre tarafından tanınmasına engel olur (26, 27). HLA sınıf1a antijenleri çok yüksek polimorfizm taşırken, HLA sınıf1b molekülleri HLA-E, HLA-F ve HLA-G sınırlı polimorfizm taşır ve sınırlı ekspresyon paterni gösterir (169, 170). HLA-E ve HLA-G'nin peptid sunabildikleri gösterilmişken, HLA-F'de durum farklıdır (171-174). HLA-G hem dokuda eksprese olur hem de membrana bağlı HLA-G1-HLA-G4 ve çözünür HLA-G5-HLA-G7 proteinlerini kapsayan en kompleks yapıyı barındırır (175). HLA-G ve HLA-E'nin kanser üzerinde biyolojik özellikleri ve klinik önemi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (176, 177). Önceki çalışmalar, HLA-G'nin immünosupresif bir molekül olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu etki HLA-G'nin T regülatör hücrelerini (Treg) indüklemesi ile NK hücreleri, dendritik hücre ve T hücreleri üzerinde doğrudan inhibe edici etki oluşturmasıyla görülür (178). Normal dokularda HLA-G ekspresyonu çok sınırlıdır. HLA-G'nin ektopik aşırı ekspresyonu, lösemi ve solid



tümörler de dahil olmak üzere yaklaşık 30 tür kanserde gözlemlenmiş olup prognoz ile ilişkisi yoğun bir şekilde araştırılmıştır (176). Ayrıca mesanenin transizyonel hücreli karsinomlarından, glioblastomdan ve karaciğer karsinomlarından elde edilen hücrelerde sitoplazmada HLA-G ekspresyonu tespit edilmiştir (179). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin lenfoma, over karsinomu, gliomlar, kolon karsinomu ve melanomlar gibi çeşitli insan kanserlerinde HLA-E eksprese ettiği bildirilmiştir (180-183).

HLA-F hakkında yeterli bilgi bulunmama ile birlikte son zamanlarda ciddi olarak çalışılmaya başlanmıştır. HLA-F 6.kromozomun kısa kolunda kodlanır. İntrasellüler protein içeren hücrenin yüzeyinde eksprese olan bir antijendir. Periferik kandaki lökositlerin daha fazla incelenmesi ile tüm dinlenme durumundaki lenfosit alt gruplarında hücre içi HLA-F proteini ekspresyonunu gösterilmiştir. HLA-F, B ve T lenfositler, NK hücreleri ve bazı monositlerin hücre yüzeyinde eksprese olur. B ve T lenfositlerin aktivasyonu ile HLA F yüzey ekspresyonunda artış görülür (24). Gebelikte trofoblastların yüzeyindeki HLA-F ekspresyonu gebelik boyunca fetusu NK hücrelerinin saldırısından korur (173, 184). HLA-F'nin bağışıklık üzerindeki potansiyel rolü HLA F/beta2m-tetramerlerin immün inhibitör reseptörler ILT-2'ye ve ILT-4'e bağlanmasıyla olur (185). Önceki bir çalışmada hücre içi HLA-F ekspresyonu periferik kandaki B hücrelerinde, B hücre öncülerinde ve B hücreleri içeren dokularda, tüm T ve B hücrelerde (ILT-2), monosit/makrofaj/dendritik hücrelerde (ILT-2 ve ILT-4) bulunmuş. HLA-F ve ILT'ler arasındaki bağlanma bağışıklık hücreleri üzerinde doğrudan inhibitör etkiye sahiptir ve anti-tümör bağışıklığından kaçan kanser hücreleri için ek bir mekanizma sağlayabilir (186). Buna ek olarak, karaciğer, mide, pankreas ve diğer kanserli hastaların serumlarındaki anti-HLA-F antikoru potansiyel tanı değeri olarak ele alınmıştır. Mide adenokarsinomunda HLA-F ekspresyon kaybının antitümöral hücrelerin aktivitesini baskılayarak tümör agresif davranışları tetiklediği gösterilmiştir. Birçok kanser türünde ekspresyonları görülmüş ve prognostik faktör olarak rol aldığı tespit edilmiştir (28). Bununla birlikte, kanserde HLA-F ekspresyonu hakkında bilgi azdır ve fonksiyonu gizemli kalmıştır.

## LTBP1

Latent TGF- $\beta$  Binding Protein1 (LTBP1) TGF- $\beta$  (Transforming growth factor-beta) süper ailesinin bir üyesidir. TGF- $\beta$  genellikle 3 parçadan (TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$  parapeptid ve Latent TGF- $\beta$  bağlayan protein=LTBP) oluşan inaktif bir komplekstir (29). TGF- $\beta$ 1 homodimerik bir polipeptittir. Bu büyüme faktörü, hem normal hücrelerde hem de transforme hücrelerdeki hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenler (187-189). TGF- $\beta$ 'in ilk olarak sıçan fibroblastlarında proliferasyonu uyardığı görüldü. Bununla birlikte, günümüzde birçok farklı hücre için güçlü bir büyüme inhibitörü olarak bilinmektedir (190). Yapılan çalışmalarda TGF- $\beta$ 1'in büyüme önleyici etkisi ile tümör supresör genlerin fonksiyonları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (31, 32). TGF- $\beta$ 1, pro TGF- $\beta$ 1 'nin NH<sub>2</sub>-terminal kısmı olan  $\beta$ 1-LAP ile bağlantılı olarak latent form olarak salgılanır (30). Ayrıca  $\beta$ 1-LAP, LTBP'ye kovalent olarak bağlanır ve insan trombositlerinde yüksek molekül ağırlıklı bir kompleks oluşturur (191, 192).

Son zamanlarda, insan fibroblastlarında LTBP'nin tamamlayıcı DNA klonlaması ve sekansı bildirilmiştir (33). LTBP, esas itibariyle 16 EGF benzeri tekrarlar içerir. LTBP'nin latent TGF- $\beta$ 1'nin toplanması ve salınmasında kritik bir rol oynaması beklenir (193). LTBP1 ECM'nin bir parçasıdır. Hücre büyümesi, morfogenez, differansiasyon ve apoptoz regülasyonunda önemli rol oynar. Doku homeostazında fibrozis ve karsinogenez dahil olmak üzere bir çok önemli patofizyolojik olaylarla ilişkili olduğu gözlenmiş olmasına rağmen fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut bilgilere göre LTBP1'lerin, TGF- $\beta$ 'nin fonksiyonları üzerinde önemli rolleri vardır (29). Kolon kansinmaları sıklıkla TGF- $\beta$  sinyal yolundaki mutasyonlarla ilişkili bulunmuştur (29). Önceden TGF- $\beta$ 'nin epitel hücreleri üzerinde direkt olarak rol aldığı ve TGF- $\beta$  sinyal kaybının hücrelerin çoğalmaya başlamasını tetiklediği düşünülüyordu. Ancak son zamanlardaki bir çalışmada immunsuprese farelerde TGF- $\beta$  sinyali hem stromal hücrelerde hem de T hücrelerinde tanımlanmıştır. En ilgi çekici kısmı da farelerde mide, barsak epitelinde ve normal TGF- $\beta$  sinyali olan dokularda tümör gelişmiş (29). Bundan dolayı TGF- $\beta$ 'nin tümör mikroçevresinde tümör büyümesini kontrol ederek kritik rol oynadığı düşünülmektedir (29). Farede gastrointestinal kanserlerin epitel hücrelerinde ve tümörü çevreleyen hücrelerde üretilen TGF- $\beta$ 'nin azalması nedeniyle mi olduğu tam

olarak bilinmemektedir (29). Bu uzun vadede cevap bekleyen ilginç bir sorudur. Yapılan bazı çalışmalarda LTBP'nin malign mezotelyoma (194), pankreatik duktal adenokarsinom (35) ve over karsinomu (36) gibi bir çok kanser türünde ekspresyonları bildirilmiştir ancak ne işlevsel rolü ne de doku lokalizasyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha fazla immünohistokimyasal çalışmanın LTBP'nin fizyolojik özelliklerini aydınlatılabileceği düşünülmüştür.

## **ADAMSTS12**

ADAM ve ADAMTS ailesi, adamalysinler olarak adlandırılan ECM'in önemli bir parçasıdır. İnsan proteomunda, 21 tane ADAM ve 19 tane ADAMTS proteini bulunur. ADAMTS hem onkojenik hem de tümör koruyucu fonksiyonlarla ilişkili olan kompleks ekstrasellüler proteazlardır. Bu enzimler kanser ve stromal hücreler tarafından salgılanabilir ve çok yönlü mekanizmalarla tümör mikroçevresinin modifiye edilmesine katkıda bulunabilirler (39). ADAMTS'ler geniş bir dizi ECM proteini veya düzenleyici faktörler ile etkileşimde bulunabilir veya bağlanabilirler. Bu şekilde hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon ve anjiogenezisi etkileyebilirler. Bu metalloproteazların kanser gelişiminde doğrudan etkisi olduğu söylenmektedir. ADAMTS'lerin antitümör etkilerinin substratlarına veya hücreden sekrete edildikten sonra etkileşimdeki ortaklarına bağlı olabileceği görülmüştür (39). Bir fare kolon kaşeksi modelinde ADAMTS proteini tümör hücre dizisinde belirlenmiştir ve endotelial hücre proliferasyonunu engelleyebilmesi nedeniyle ADAMTS1 anjioinhibitör enzim olarak tanımlanmıştır (39). Endotelial hücrelerin kanser kök hücrelerini uyarma mekanizmasının anlaşılması halinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımları sağlanabilecektir (195). Yapılan bir çalışmada kolon kanserinde kanser kök hücrelerinin endotelial hücreler aracılığı ile uyarılışını gösteren bir parakrin etki saptanmıştır (195). Notch aktivasyonu aracılığı ile hücreden hücreye temas olmaksızın endotelial hücrelerin salgıladığı faktörlerin kanser kök hücrelerini uyardığını göstermişlerdir (195). Endotelial hücreler Notch sinyalizasyonunda ve kanser kök hücre fenotipinin uyarılmasında soluble Jagged1 salınımı ile etkili olmaktadır (195).

ADAMTS1, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTS12, ADAMTS15 ve ADAMTS18 gibi bazı ADAMTS'lerin son yapılan çalışmalarda antitümorojenik özellikte olabileceği, kanser progresyonunda farklı basamaklarda rol aldıkları

gösterilmiştir (196, 197). ADAMTS1 ekspresyonunun kolorektal kanserlerde epigenetik inhibe olduğu görülmüştür (198). Aynı zamanda birçok kanserde ADAMTS8, ADAMTS9 ve ADAMTS18'in gen promotörleri hipermetilasyona uğramıştır (199-201). Başka bir çalışmada ADAMTS12'nin Ras'a bağlı ERK (extracellular signal-regulated kinase) sinyal yolağını düzenleyerek tümör büyümesini engellediğini açıklamışlardır (202). Başka bir çalışma kolon karsinomunda ADAMTS12 nin ekspresyonunda çift regülasyon bildirilmiştir. Kanser hücrelerindeki ADAMTS12 ve onun stromal hücrelerdeki indüksiyonun koruyucu bir stromal yanıt olabileceği ve kanser progresyonunu inhibe edebileceği söylenmiştir (203).

ADAMTS12 ADAMTS ailesinin benzersiz bir üyesidir (40). Ayrıca ADAMTS12 proteolitik aktivitesi olan ana metalloproteinlerinden biridir. Kıkırdak oligomerik matriks proteinini (COMP) yıkarak artrit ve intervertebral disk dejenerasyon patogenezinde rol alır (41). Bu metalloproteinazın diğer substratları VEGF (Vascular endothelial growth factor) ve HGF (Hepatocyte growth factor)'dir. ADAMTS12 Ras-MAPK yolağının regülasyonunda rol alır. ADAMTS12 salınımıyla Ras-MAPK yolağı bloke olur. Bazı çalışmalar ADAMTS12'nin yeni bir gen inhibitörü olabileceğini göstermektedir (204). ADAMTS12'nin enflamasyon ve bazı tümörlerde invazyon ve metastaz ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca kolorektal kanserlerde ekspresyonları prognozla yakın ilişkili bulunmuştur (42). Son yıllarda ADAMTS'lerin tümör biyolojisindeki yeri ile ilgili gelişmelere rağmen, tümör mikroçevresini etkileyerek kanser büyümesini nasıl potansiyalize ettiği veya tümör regresyonunu nasıl indüklediği tam olarak anlaşılammıştır. Bu sürecin tam olarak anlaşılabilmesi için daha mekanistik ve fonksiyonel çalışmalar gereklidir (39).

## **Jagged 2**

Notch sinyalleme kök hücre sinyalizasyon ağını oluşturan anahtar yollardan biridir. Notch sinyal yolağı, kök hücrelerin kendi kendini yenilemesi ve çoğalan hücrelerin terminal farklılaşması ile ilgilidir (43). Delta homologları, DLL1, DLL3 ve DLL4, hücre dışı N-terminal DSL alanına ve EGF benzeri tekrarlar sahip tipI transmembran proteinlerdir (44, 205). Jagged 2 NOTCH Ligandlarından biridir. JAG1 ve JAG2 hücre dışı N-terminal DSL alanı, EGF benzeri tekrarlar, vWF C tipi alana sahip tipI transmembran proteinlerdir (45-47). DNER, hücre dışı EGF benzeri

tekrarlar bulunduran tipI transmembran proteindir (48). F3/Contactin ve NB-3, immüoglobülin benzeri alanlar ve EGF benzeri tekrarlar içeren glikozil fosfatidilinositol (GPI)-tutulan proteinlerdir (206, 207). DLL1, DLL3, DLL4, JAG1 ve DSL alanlı JAG2, yüksek afiniteye sahip tipik Notch ligandları iken, DSL alanı olmayan DNER, F3/Contactin ve NB-3, daha düşük afiniteye sahip atipik Notch ligandlarıdır. Akut lenfoblastik lösemide NOTCH1'in kromozomal translokasyonu sonucu Notch sinyali, aşırı şekilde aktive olur (49). Ayrıca medulloblastomda NOTCH2'nin aşırı ekspresyonu (50), akciğer kanserinde NOTCH3'ün kromozomal translokasyonu (51), over kanserinde NOTCH3'ün aşırı ekspresyonu (52) ve meme kanserinde NAGB'nin regülasyon azalması veya JAG1/NOTCH1'in aşırı regülasyonu görülmüştür (53, 54). NOTCH1, NOTCH2 ve NOTCH3 sekiz gastrik kanser hücre hattının hepsinde, HES1 yedi gastrik kanseri hücre hattında ve ATOH1, MUC6 üç gastrik kanser hücre hattında ekspresyonu izlenmiştir (208). HES1 kanonik Notch sinyal yolağının hedef genidir ve HES1 ATOH1'in transkripsiyonunu inhibe eder. MUC6, ana hücreli soyunun göstergesidir. Çalışmalarda gastrik karsinomda ana hücre farklılaşmasını önlemek için kanonik Notch sinyal yolunun sıklıkla aktive edildiği gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli insan tümörlerinde Notch sinyalizasyonunun onkojenik olduğu bildirilmiştir. Akciğer (209), meme (58), kolon (59), mesanenin ürotelyal karsinomlarında (60) ve pankreas adenokarsinomlarında Jagged2 ekspresyonu metastaz ile ilişkili bulunmuştur (61, 62). Öte yandan, Notch sinyalinin, cilt ve serviksin skuamöz hücreli karsinomu (SCC) ve nadiren cildin bazal hücreli karsinomu (BCC) için anti-onkojenik olduğu görülmüştür (55, 56).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006 – Ocak2017 tarihleri arasında primer mide adenokarsinomu tanısı almış ve subtotal/total gastrektomi yapılmış 45 olgu çalışmaya dahil edildi. Preoperatif endoskopik mide mukoza biyopsileri bulunan olguların (45 olgu) preperat ve blokları, rezeksiyon materyallerinin preperat ve blokları ile birlikte çıkartılarak histopatolojik tanıların kontrolü için tekrar gözden geçirildi ve immünohistokimyasal analizler için uygun bloklar seçildi. Hastaların hiç birisi cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi almamıştı. Çalışmada analiz edilecek konvansiyonel patolojik parametreler; adenokarsinoma histolojik tipi (Lauren'e göre), tümör histolojik diferansiyasyon derecesi (grade), tümör boyutu, tümör invazyon derinliği (pT), kan ve lenfatik damar invazyonu, perinöral /nöral invazyon, metastatik bölgesel lenf düğümü olarak tayin edildi. Diğer parametre, İHK yöntemi ile analiz edilen HLA F, LTBP1, ADAMTS12, Jagged 2 idi. İHK analiz için LEICA marka BOND model immünohistokimya aygıtı kullanıldı. Bu aygıtta, seçilmiş uygun parafin bloklardan alınan 4 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitler üzerinde mikropolimer bazlı sistem kullanılarak İHK analiz gerçekleştirildi. Kullanılan primer antikorlar ile ilgili özellikler aşağıda verilmiştir. Hastalar ile ilgili klinik bilgiler (yaş, cinsiyet) Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'nden tümör çapı, grade, lokalizasyon, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon patolojik evre gibi bilgiler ise hastalara ait patoloji raporlarından temin edildi. Raporlarda bulunan grade, invazyon derecesi, lenf nodu metastazı gibi bilgiler histopatolojik olarak doğrulandı. Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi 27/10/2016/172 sayılı Etik Kurulu'nun izni alındı.

#### Çalışmada kullanılan primer antikorların özellikleri

**HLA-F**, Dilüsyon 1/100, Katalog numarası:14670-1-AP, Marka: Proteintec Group, Chicago, İnkübasyon:20 dakika

**ADAMTS12**, Dilüsyon 1/100, Katalog numarası: 24934-1-AP, Marka: Proteintec Group, Chicago, İnkübasyon:20 dakika

**LTBP1**, Dilüsyon 1/50, Katalog numarası: Sc-271140, Marka: Proteintec Group, USA, İnkübasyon:30 dakika

**Jagged2**, Dilüsyon 1/100, Katalog numarası: GTX49093, Marka: Genetex, İnkübasyon:60 dakika

### **3.2. Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi**

Histopatolojik değerlendirme, %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve H&E ile boyanmış arşiv preparatlarında yapıldı. Histolojik tiplendirme için 2010 DSÖ sınıflaması esas alındı. AJCC 8.edisyona göre çalışmaya alınan primer mide adenokarsinom solid alanlar %5'ten az ise iyi diferansiye (grade1), %5-50 arasında ise orta derecede diferansiye (grade2), %50'den fazla ise kötü diferansiye (grade3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Olgulardan tümör dokusunu en iyi yansıtan parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı pozitif yüklü lamlara immunhistokimyasal boyama yapmak üzere 2-3 mikron kalınlığında yan yana yeni kesitler alındı. Kontrol olarak HLA F için plasenta ve cilt kanseri, ADAMTS12 için mide kanseri ve iskelet kası, LTBP1 için iskelet kası ve malign mezotelyoma, Jagged2 için pankreatik adenokarsinom ve testis olguları kullanıldı.

### **3.3. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme**

Histopatolojik değerlendirilmesi yapılarak çalışmaya alınan tümör ve kontrol grubu olguları Olympus BX50 marka ışık mikroskopunda incelenerek belirlendi. İmmünohistokimyasal uygulamalar için olgulara ait parafin bloklardan 3-4 mikron kalınlıkta rotary mikrotom cihazında kesitler alındı. Hazırlanan kesitler, streptavidin-biotin-peroksidaz ve mikrodalga antigen retrieval kombinasyon metodu ile, HLA F (1:100 dilution, Cat.No 14670-1-AP, Proteintech Marka), ADAMTS12 (1:100 dilution, Cat.No.24934-1-AP, Proteintech Marka), LTBP1 (1:50 dilution, Cat.No.22065-1-AP, Proteintech Marka), Jagged2 (1:100, Cat.No.GTX49093, GeneTex Marka 100µl Ambalaj) antikorları kullanılarak boyandı. İmmünohistokimyasal olarak boyanan lamlar, parlak alan ışık mikroskopunda (Olympus BX50) iki araştırmacı tarafından aynı anda kör olarak incelendi. İmmünohistokimyasal boyama aşamaları:

1. Bir gece önceden 3 mikron kalınlıkta kesilip hazırlanan preparatlara etüvde 70 C°de 1 saat deparafinizasyon işlemi uygulandı.

2. Kesitler, sıcak ve soğuk ksilen içinde beşer dakika, absolü alkolde beş dakika bekletildi ve distile su ile yıkandı.

3. İçerisinde %3'lük hidrojen peroksit solüsyonu bulunan şalelerde yarım saat oda sıcaklığında bekletildi.

4. Üç defa distile su içinde, beşer dakika süre ile yıkandı.

5. Etrafı kurulandıktan sonra içerisinde %10'luk sitrat buffer solüsyonları bulunan şalelere yerleştirildi. Mikrodalga fırında orta (medium) derecede beş dakika kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı

6. Kesitler soğuduktan sonra üç defa distile suda beşer dakika süre ile yıkandı. Daha önceden hazırlanmış olan fosfat buffered solüsyonunda (PBS 0,01 Ph 7.2) üç defa beşer dakika süre ile yıkandı.

7. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerine kesitlerin üzerini tamamen kapatacak şekilde Large Volume Ultra V Block (LabVision) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Burada amaç nonspesifik antikor bağlanmasını engellemekti.

8. Kesitlerin üzerindeki PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika süre ile şalede yıkandı. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

9. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde primer antikorlar HLA F (1:100 dilution, Cat.No. 14670-1-AP, Proteintech Marka), ADAMTS12 (1:100 dilution, Cat.No.24934-1-AP, Proteintech Marka), LTBP1 (1:50 dilution, Cat.No.22065-1-AP, Proteintech Marka), Jagged2 (1:100, Cat.No.GTX39914, GeneTex Marka 100µl Ambalaj) damlatıldı. Oda sıcaklığında nemli ortamda 90 dakika bekletildi.

10. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika şalede yıkandı. Dokuları çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

11. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent/LabVision) damlatıldı ve 20 dakika bekletildi.



12. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika yıkandı. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

13. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatıldı ve 30 dakika bekletildi.

14. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika şalede yıkandı. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

15. Kesitlere tarife göre hazırlanan AEC substrat içinde AEC kromojen (3-amino-9-ethyl karbazol) (AEC Substrat Sistem, LabVision TA-125-HA) bol miktarda damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

16. Kesitler PBS solüsyonunda, ardından da distile suda yıkandı.

17. Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye süreyle zemin boyanması yapıldı.

18. Daha sonra çeşme suyunda yıkandı.

19. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler özel kapama maddesiyle (Large volume ultramaunt/LabVision) ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

#### **3.4. HLA F, ADAMTS12, LTBP1, Jagged2 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi**

HLA F immünreaktivitesi semikantitatif olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinde ve stromada ayrı skorlamalar kullanıldı. Membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma pozitif olarak değerlendirildi. Tümör ve stromal hücrelerin boyanma yaygınlığı ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör hücrelerinde Zhang ve ark' nın yaptığı çalışmadaki skorlama kullanıldı (210). Olgularının semi-kantitatif analizinde 400 büyük büyütmede 10 alanda yaklaşık 1000 tümör hücrede boyanma oranı yüzde olarak not edilerek  $\leq 5\%$  negatif ,  $> 5-25$  (1+),  $> 25- 50$  (2+),  $> 50-75$  (3+) ve  $> 75\%$  (4+) olarak 5 grupta değerlendirmeye alındı. Tümöral hücrelerdeki skorlama HLA-F T skoru olarak ifade edildi. Ishigami ve arkadaşlarının gastrik adenokarsinomlar üzerine yaptığı çalışmada HLA-F skorlanması yapılırken hem

kanser hücrelerinde hemde stromal hücrelerdeki ekspresyona bakılmış. HLA-F pozitifliği kanser ve stromal hücrelerinin % 5 'inden fazlasını boyadıysa pozitif kabul edilmiş (211). Bu çalışmada kullanılan stromal sınıflandırılma tez çalışmamızda da kullanılmıştır. Çalışmamızdaki stromada HLA-F skorlaması HLA-F S skorlaması olarak ifade edildi, güçlü ve zayıf pozitif olarak iki gruba ayrıldı.

ADAMTS12 immünreaktivitesi semikantitatif olarak değerlendirildi. İmmünreaktivitesinin değerlendirilmesinde tümör ve stromal hücrelerin boyanma yaygınlığı  $\leq$ %5 negatif ,  $>$ % 5-25 (1+),  $>$ % 25– 50 (2+),  $>$ %50 (3+) olarak 4 grupta skorlandı. Tümör ve stromal hücrelerin boyanma yaygınlığı ayrı ayrı değerlendirildi. Tümördeki T skoru, stromadaki S skoru olarak ifade edildi.

LTBP1 immünreaktivitesi semikantitatif olarak değerlendirildi. İmmünreaktivitesinin değerlendirilmesinde tümör ve stromal hücrelerin boyanma yaygınlığı negatif(-), seyrek ve zayıf pozitif(+) ,yaygın ve güçlü pozitif (++) olarak 3 grupta değerlendirildi. Tümör ve stromal hücrelerin boyanma yaygınlığı ayrı ayrı değerlendirildi. Tümördeki T skoru, stromadaki S skoru olarak ifade edildi.

Jagged2 immunreaktivitesi teknik nedenlerden dolayı optimal düzeyde yapılamadı.

Skorlama prosedürü iki bağımsız gözlemci tarafından her biri diğerinin skoruna kör herhangi klinik bir parametre veya diğer prognostik faktör hakkında bilgisi olmadan uygulandı.

### **3.5. İstatistik**

Veri girişi ve analizi bilgisayar ortamında SPSS 21 paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin karşılaştırılmasında Ki-kare, One way ANOVA, Student, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde p değeri  $<$ 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki var, p değeri  $>$ 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %28,9'u kadın, %71,1'i erkek idi (Tablo 8).

**Tablo - 8.** Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	13	28,9
Erkek	32	71,1
Toplam	45	100,0

Hastaların yaş ortalaması  $61,62 \pm 15,07$  (En küçük:31-En büyük:88) bulundu (Tablo 9).

**Tablo - 9.** Hastaların Yaş Bilgileri

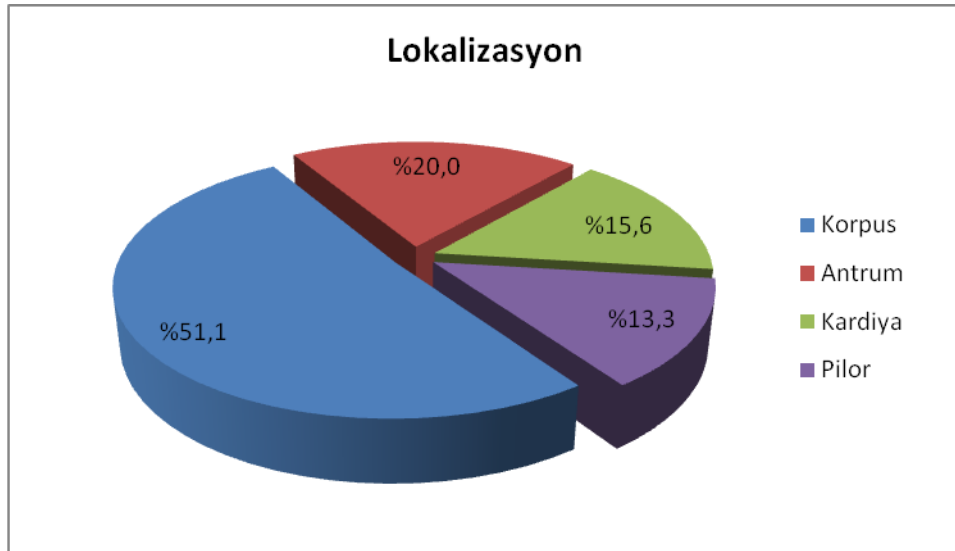
	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Yaş (yıl)	61,62	15,07	31	88

Katılımcıların %60,0'ı adenokarsinom, %33,3'ü taşlı yüzük hücreli karsinom, %6,7'si müsinöz adenokarsinom tanısı aldı (Tablo 10). Lauren sınıflamasına göre tümörlerin %44,4'ü diffüz tip, %37,8'i intestinal tip, %17,8'i mikst tip olarak tespit edildi. Tümörlerin %64,4'ü grade az, %31,2'si grade orta, %4,4'ü ise grade iyi olarak bulundu.

**Tablo - 10.** Tümör Grade, Tanı ve Lauren Sınıflaması

	Sayı	Yüzde
Tanı		
Adenokarsinom	27	60,0
Taşlı yüzük hücreli	15	33,3
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7
Lauren Sınıflaması		
Diffüz	20	44,4
İntestinal	17	37,8
Mikst	8	17,8
Grade		
Az	29	64,4
Orta	14	31,2
İyi	2	4,4

Tümörlerin %51,1'i korpusta, %20,0'ı antrumda, %15,6'sı kardiya, %13,3'ü pilorda lokalize idi (Şekil 4).



**Şekil - 4.** Tümör lokalizasyon yüzdeleri

Tümör boyutu ortalaması  $6,49 \pm 2,68$  cm, invazyon derinliği ise  $2,16 \pm 1,05$  cm bulundu (Tablo 11).

**Tablo - 11.** Tümör Boyutu ve İnvazyon Derinliği

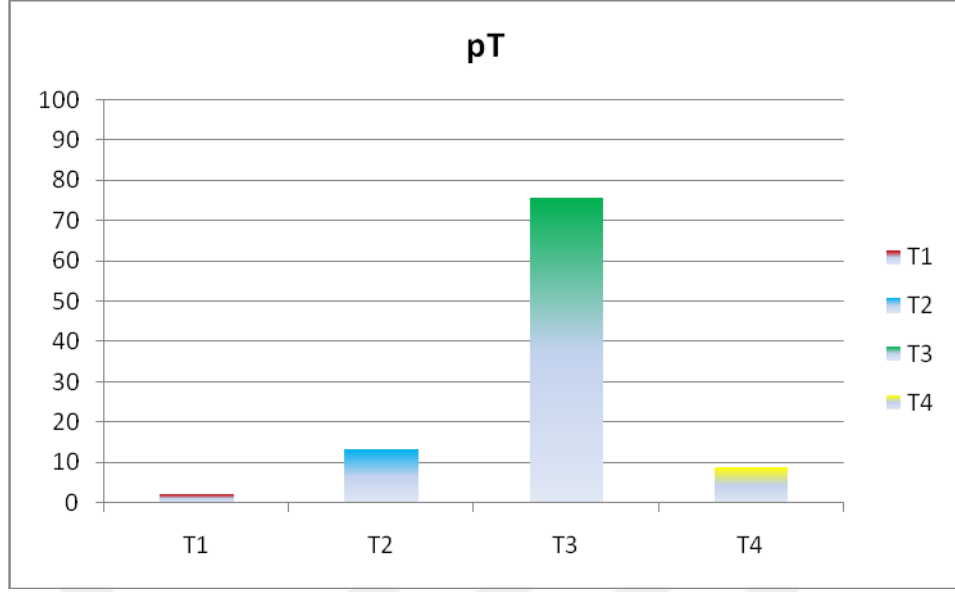
	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Tümör Boyutu (cm)	6,49	2,68	1,50	14,0
İnvazyon (cm)	2,16	1,05	0,80	5,50

Tümörlerin lenf nodu tutulumu incelendiğinde; N0 %31,1, N1 %11,1, N2 %33,4, N3a %20,0, N3b %4,4 olarak belirlendi (Tablo 12). Tümörlerin %62,2'sinde lenfovasküler invazyonu bulunurken, %37,8'inde lenfovasküler invazyonu bulunmamakta idi. Perinöral invazyon tümörlerin %26,7'sinde tespit edildi. Hastaların %48,9'una subtotal, %51,1'ine total prosedür uygulanmış idi.

**Tablo - 12.** Tümörlerin Bazı Özellikleri

	Sayı	Yüzde
Lenf Nodu Tutulumu		
N0	14	31,1
N1	5	11,1
N2	15	33,4
N3a	9	20,0
N3b	2	4,4
Lenfovasküler İnvazyonu		
Var	28	62,2
Yok	17	37,8
Perinöral İnvazyon		
Var	12	26,7
Yok	33	73,3
Prosedür		
Subtotal	22	48,9
Total	23	51,1

Duvar patolojik tümör evresine bakıldığında T1 %2,2, T2 %13,3, T3 %75,6, T4 %8,9 idi (Şekil 5).



**Şekil - 5.** Tümörlerin Patolojik Tümör Evresine Göre Dağılım Yüzdeleri

Tümörlerin HLA-F, ADAMSTS12, LTBP-1 T ve S skorları dağılımları Tablo13’de özetlenmiştir.

**Tablo - 13.** HLA-F, ADAMSTS12, LTBP-1 T ve S Skorları Dağılımları

HLA_F T Skoru	Sayı	Yüzde
+	2	4,4
++	2	4,4
+++	5	11,2
++++	36	80,0
HLA_F S Skoru		
Zayıf +	4	8,9
Güçlü +	41	91,1
ADAMSTS12 T Skoru		
-	2	4,4
+	3	6,7
++	7	15,6
+++	33	73,3
ADAMSTS12 S Skoru		
-	1	2,2
+	6	13,3
++	8	17,8
+++	30	66,7
LTBP-1 T Skoru		
-	36	80,0
+	8	17,8
++	1	2,2
LTBP-1 S Skoru		
-	9	20,0
+	21	46,7
++	15	33,3

Cinsiyete göre; tanıyı, Lauren sınıflamasını, grade, lenf nodu tutulumu, pT, lenf ve perinöral invazyonu karşılaştırdığımızda arada istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14). Lokalizasyon ve cinsiyet arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak önemli idi ( $p=0,04$ ).

**Tablo - 14.** Cinsiyete Göre Tanı, Lauren Sınıflaması, Grade, Lokalizasyon, pN, Pt, Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon

		Kadın		Erkek		p**
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde	
Tanı	Adenokarsinom	6	46,2	21	65,6	0,25
	Taşlı Yüzük Hücreli	5	38,4	10	31,3	
	Müsinöz Adenokarsinom	2	15,4	1	3,1	
Lauren	Mikst	1	7,7	7	21,9	0,49
	İntestinal	5	38,5	12	37,5	
	Diffüz	7	53,8	13	40,6	
Grade	Az	9	69,2	20	62,5	0,64
	Orta	4	30,8	10	31,3	
	İyi	0	0,0	2	6,3	
Lokalizasyon	Korpus	6	46,2	17	53,1	<b>0,04</b>
	Pilor	4	30,8	2	6,3	
	Antrum	3	23,1	6	18,8	
	Kardiya	0	0,0	7	21,9	
Lenf Nodu Tutulumu	N0	2	15,4	12	37,5	0,06
	N1	4	30,8	1	3,1	
	N2	5	38,5	10	31,3	
	N3a	2	15,4	7	21,9	
	N3b	0	0,0	2	6,3	
pT	T1	0	0,0	1	3,1	0,17
	T2	2	15,4	4	12,5	
	T3	8	61,5	26	81,3	
	T4	3	23,1	1	3,1	
Lenf İnvazyonu	Var	6	46,2	22	68,8	0,15
	Yok	7	53,8	10	31,3	
Perinöral İnvazyon	Var	3	23,1	9	28,1	0,72
	Yok	10	76,9	23	71,9	

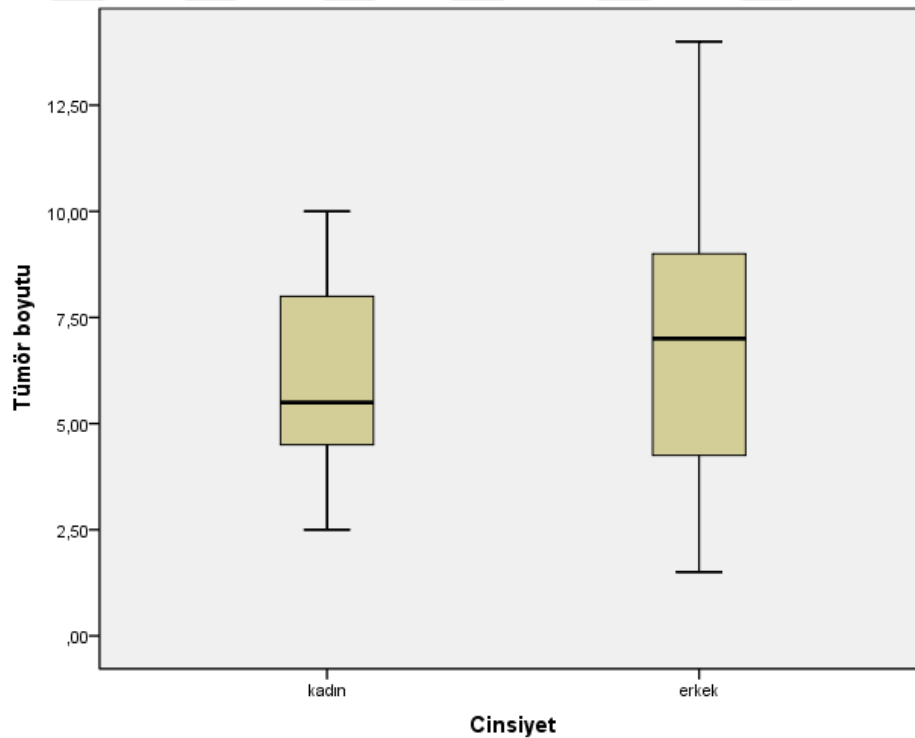
\*Kolon yüzdesi \*\*Ki Kare Testi

Cinsiyete göre tümör boyutunu kıyasladığımızda kadınlarda tümör boyutu  $6,12 \pm 2,70$  cm, erkeklerde  $6,64 \pm 2,70$  cm olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,64$ ) (Tablo 15) (Şekil 6). Kadınlarda invazyon derinliği  $1,75 \pm 0,5$  cm, erkeklerde  $2,32 \pm 1,17$  cm olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,18$ ) (Şekil 7).

**Tablo - 15.** Cinsiyete Göre Tümör Boyutu ve İnvazyon Derinliği

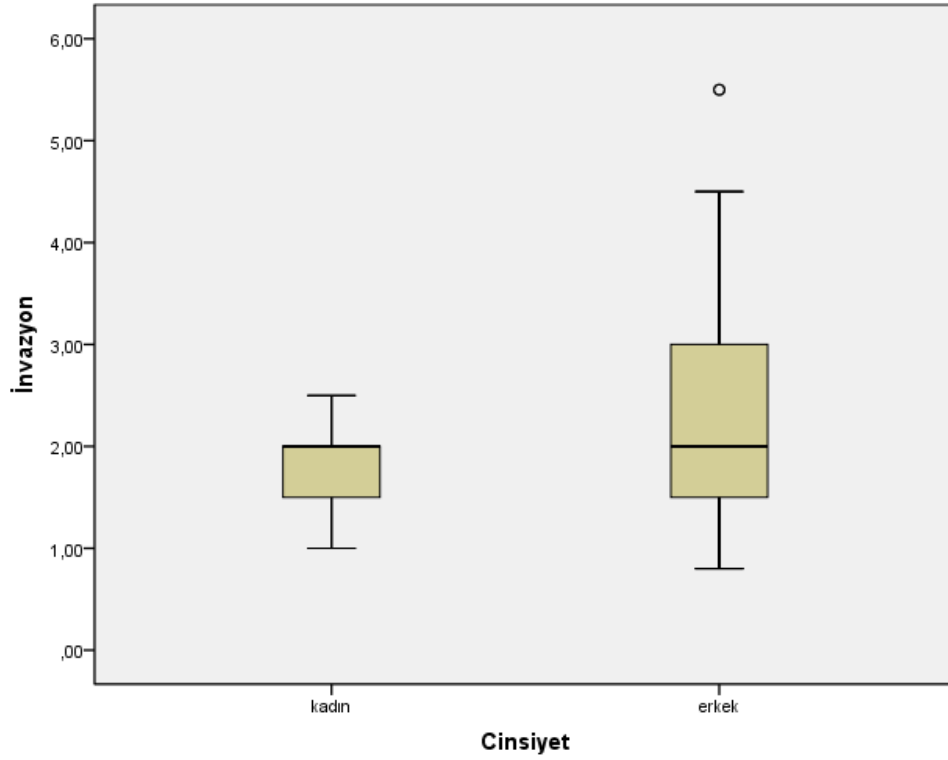
	Kadın (Ortalama± Standart Sapma)	Erkek (Ortalama± Standart Sapma)	p*
Tümör Boyutu (cm)	$6,12 \pm 2,70$	$6,64 \pm 2,70$	0,64
İnvazyon (cm)	$1,75 \pm 0,50$	$2,32 \pm 1,17$	0,18

\*Mann-Whitney U Testi



**Şekil - 6.** Cinsiyet-Tümör Boyutu Boxplot Grafiği ( $p=0,64$ )





**Şekil - 7.** Cinsiyet-İnvazyon Derinliği Boxplot Grafiği (p=0,18)

Kadınların yaş ortalaması  $57,23 \pm 16,48$ , erkeklerinki  $63,41 \pm 14,34$  olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi (p=0,224) (Tablo 16). Tanı, Lauren sınıflaması, grade, lokalizasyon ve diğer değişkenlerle yaş arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı (p>0,05).

**Tablo - 16.** Cinsiyet, Tanı, Lauren Sınıflaması, Grade, Lokalizasyon, pN, Pt, Lenfovaskuler ve Perinöral İnvazyon Göre Yaş Karşılaştırması

		Yaş (Ortalama±Standart Sapma)	p
Cinsiyet	Kadın	57,23±16,48	0,224*
	Erkek	63,41±14,34	
Tanı	Adenokarsinom	62,48±15,44	0,417**
	Taşlı Yüzük Hücreli	58,53±13,10	
	Müsinöz Adenokarsinom	69,33±22,85	
Lauren Sınıflaması	Mikst	63,38±15,93	0,054**
	İntestinal	67,41±13,24	
	Diffüz	56,0±14,83	
Grade	Az	58,14±15,42	0,075**
	Orta	66,57±12,73	
	İyi	77,50±4,95	
Lokalizasyon	Korpus	61,04±16,44	0,874**
	Pilor	60,00±11,76	
	Antrum	62,66±20,18	
	Kardiya	63,57±2,37	
pN	N0	60,14±16,53	0,444**
	N1	72,00±12,59	
	N2	60,87±12,05	
	N3a	57,78±19,03	
	N3b	69,00±7,07	
pT	T1	81,00	0,052**
	T2	72,50±10,97	
	T3	60,44±15,11	
	T4	50,50±8,70	
Lenfovaskuler İnvazyon	Var	60,39±15,05	0,440*
	Yok	63,65±15,32	
Perinöral İnvazyon	Var	57,25±17,00	0,389*
	Yok	63,21±14,25	
İnvazyon			
Korelasyon Katsayısı (r)		-0,17	0,914***

\*Mann-Whitney U Testi \*\*Kruskal Wallis Testi \*\*\*Spearman Korelasyon

Tanı ile Lauren sınıflaması, grade ve lenfovaskuler invazyon arasında istatistiksel olarak önemli ilişki var iken; lokalizasyon, lenf nodu tutulumu, pT ve perinöral invazyon arasında önemli bir ilişki tespit edilemedi (Tablo 17). Tanıya göre invazyon derinliğini incelediğimizde; adenokarsinomlarda  $2,26\pm 1,1$ cm, taşlı yüzük hücrelilerde  $1,83\pm 0,5$ cm, müsinöz adenokarsinomlarda  $2,83\pm 2,4$  cm olup aradaki ilişki istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,66$ ).

**Tablo - 17.** Tanıya Göre Lauren Sınıflaması, Grade, Lokalizasyon, pN, pT, Lenfovaskuler ve Perinöral İnvazyon

	Adenokarsinom	Taşlı Yüzük Hücreli	Müsinöz Adenokarsinom	p*
<b>Lauren</b>				
Mikst	6	2	0	<b>&lt;0,001</b>
İntestinal	14	0	3	
Diffüz	7	13	0	
<b>Grade</b>				
Az	13	15	1	<b>0,01</b>
Orta	12	0	2	
İyi	2	0	0	
<b>Lokalizasyon</b>				
Korpus	15	6	2	0,58
Pilor	2	4	0	
Antrum	5	3	1	
Kardiya	5	2	0	
<b>pN</b>				
N0	9	4	1	0,84
N1	2	2	1	
N2	9	5	1	
N3a	5	4	0	
N3b	2	0	0	
<b>pT</b>				
T1	1	0	0	0,10
T2	4	0	2	
T3	20	13	1	
T4	2	2	0	
<b>Lenfovaskuler İnvazyon</b>				
Var	17	11	0	<b>0,04</b>
Yok	10	4	3	
<b>Perinöral İnvazyon</b>				
Var	6	6	0	0,25
Yok	21	9	3	

\*Ki Kare Testi

Lauren sınıflamasıyla grade arasında önemli bir ilişki var iken, diğer değişkenlerle arasında ilişki bulunamadı (Tablo 18). Lauren sınıflamasına göre mikst tümörlerde

invazyon derinliği  $2,35\pm 1,5$ cm, intestinal tümörlerde  $2,31\pm 1,2$ cm, diffüz tümörlerde  $1,95\pm 0,65$  cm olup aradaki ilişki istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,84$ ).

**Tablo - 18.** Lauren Sınıflamasına Göre Grade, Lokalizasyon, pN, Pt, Lenfovaskuler ve Perinöral İnvazyon

	Mikst	İntestinal	Diffüz	p*
<b>Grade</b>				
Az	6	3	20	<b>&lt;0,001</b>
Orta	2	12	0	
İyi	0	2	0	
<b>Lokalizasyon</b>				
Korpus	2	11	10	0,53
Pilor	2	1	3	
Antrum	2	2	5	
Kardiya	2	3	2	
<b>pN</b>				
N0	3	3	8	0,58
N1	0	2	3	
N2	2	8	5	
N3a	2	3	4	
N3b	1	1	0	
<b>pT</b>				
T1	0	1	0	0,11
T2	1	5	0	
T3	7	9	18	
T4	0	2	2	
<b>Lenfovaskuler İnvazyon</b>				
Var	6	8	14	0,25
Yok	2	9	6	
<b>Perinöral İnvazyon</b>				
Var	2	2	8	0,15
Yok	6	15	12	

\*Ki Kare Testi

Grade ile pT arasında istatistiksel olarak önemli ilişki var iken, diğer değişkenlerle önemli düzeyde ilişki belirlenemedi (Tablo 19). Grade az olan tümörlerde invazyon derinliği  $1,95\pm 0,7$  cm, orta olanlarda  $2,64\pm 1,6$  cm, iyi olanlarda  $1,85\pm 0,9$  cm olup aradaki ilişki önemli değildi ( $p=0,52$ ).

**Tablo - 19.** Grade'e Göre Lokalizasyon, pN, pT, Lenfovaskuler ve Perinöral İnvazyon

	Az	Orta	İyi	p*
Lokalizasyon				
Korpus	13	9	1	
Pilor	4	2	0	0,72
Antrum	7	1	1	
Kardiya	5	2	0	
pN				
N0	9	3	2	
N1	3	2	0	0,44
N2	8	7	0	
N3a	7	2	0	
N3b	2	0	0	
pT				
T1	0	0	1	
T2	1	4	1	<0,01
T3	26	8	0	
T4	2	2	0	
Lenfovaskuler İnvazyon				
Var	19	8	1	0,81
Yok	10	6	1	
Perinöral İnvazyon				
Var	10	1	1	0,12
Yok	19	13	1	

\*Ki Kare Testi

Değişkenlerle HLA-F T skoru arasındaki ilişki Tablo 20'de özetlenmiştir.

**Tablo - 20.** HLA-F T Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişken	n	%	HLA-F T Skoru				p*
			+	++	+++	++++	
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	13	28,9	1	1	1	10	0,79
Erkek	32	71,1	1	1	4	26	
<b>Yaş</b>							
<60	19	42,2	1	1	4	13	0,31
≥60	26	57,8	1	1	1	23	
<b>Tanı</b>							
Adenokarsinom	27	60,0	1	0	5	21	
Taşlı Yüzük Hücreli	15	33,3	1	1	0	13	0,09
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7	0	1	0	2	
<b>Lauren Sınıflaması</b>							
Mikst	8	17,8	0	1	1	6	
İntestinal	17	37,8	1	1	1	14	0,76
Diffüz	20	44,4	1	0	3	16	
<b>Grade</b>							
Az	29	64,4	1	2	3	23	
Orta	14	31,2	1	0	2	11	0,92
İyi	2	4,4	0	0	0	2	
<b>pN</b>							
N0	14	31,1	0	0	3	11	
N1	5	11,1	0	0	1	4	0,44
N2	15	33,4	2	1	0	12	
N3	11	24,4	0	1	1	9	
<b>pT</b>							
T1-T2	7	15,6	0	0	1	6	0,84
T3-T4	38	84,4	2	2	4	30	
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>							
Var	28	62,2	2	1	3	22	0,71
Yok	17	37,8	0	1	2	14	
<b>Perinöral İnvazyon</b>							
Var	12	26,7	0	1	2	9	0,62
Yok	33	73,3	2	1	3	27	

\*Ki Kare Testi

Değişkenlerle HLA-F S skoru arasındaki ilişki Tablo 21’de özetlenmiştir.

**Tablo - 21.** HLA-F S Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişken	n	%	HLA-F S Skoru		p*
			Zayıf +	Güçlü +	
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	13	28,9	1	12	0,85
Erkek	32	71,1	3	29	
<b>Yaş</b>					
<60	19	42,2	4	15	<b>0,01</b>
≥60	26	57,8	0	26	
<b>Tanı</b>					
Adenokarsinom	27	60,0	2	25	
Taşlı Yüzük Hücreli	15	33,3	2	13	0,69
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7	0	3	
<b>Lauren Sınıflaması</b>					
Mikst	8	17,8	1	7	
İntestinal	17	37,8	0	17	0,26
Diffüz	10	44,4	3	17	
<b>Grade</b>					
Az	29	64,4	3	26	
Orta	14	31,2	1	13	0,85
İyi	2	4,4	0	2	
<b>pN</b>					
N0	14	31,1	3	11	
N1	5	11,1	0	5	0,19
N2	15	33,4	0	15	
N3	11	24,4	1	10	
<b>pT</b>					
T1-T2	7	15,6	1	6	0,58
T3-T4	38	84,4	3	35	
<b>Lenfovaskuler İnvazyon</b>					
Var	28	62,2	3	25	0,58
Yok	17	37,8	1	16	
<b>Perinöral İnvazyon</b>					
Var	12	26,7	2	10	0,27
Yok	33	73,3	2	31	

\*Ki Kare Testi

Değişkenlerle AdamSTS12 T skoru arasındaki ilişki Tablo 22'de özetlenmiştir.

**Tablo - 22.** AdamSTS12 T Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişken	n	%	AdamSTS12 T Skoru				p*	
			-	+	++	+++		
<b>Cinsiyet</b>								
Kadın	13	28,9	0	2	1	10	0,30	
Erkek	32	71,1	2	1	6	23		
<b>Yaş</b>								
<60	19	42,2	1	2	1	15	0,37	
≥60	26	57,8	1	1	6	18		
<b>Tanı</b>								
Adenokarsinom	27	60,0	2	2	4	19		
Taşlı Yüzük Hücreli	15	33,3	0	1	2	12	0,88	
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7	0	0	1	2		
<b>Lauren Sınıflaması</b>								
Mikst	8	17,8	1	1	1	5		
İntestinal	17	37,8	1	1	5	10	0,27	
Diffüz	20	44,4	0	1	1	18		
<b>Grade</b>								
Az	29	64,4	1	1	5	22		
Orta	14	31,2	1	2	1	10	0,60	
İyi	2	4,4	0	0	1	1		
<b>pN</b>								
N0	14	31,1	0	1	1	12		
N1	5	11,1	0	1	0	4	0,40	
N2	15	33,4	2	1	3	9		
N3	11	24,4	0	0	3	8		
<b>pT</b>								
T1-T2	7	15,6	0	2	2	3	0,08	
T3-T4	38	84,4	2	1	5	30		
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>								
Var	28	62,2	1	1	5	21	0,69	
Yok	17	37,8	1	2	2	12		
<b>Perinöral İnvazyon</b>								
Var	12	26,7	0	0	2	10	0,56	
Yok	33	73,3	2	3	5	23		

\*Ki Kare Testi

Değişkenlerle AdamSTS12 S skoru arasındaki ilişki Tablo 23'de özetlenmiştir.



**Tablo - 23.** AdamSTS12 S Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişken	n	%	AdamSTS12 S Skoru				p*	
			-	+	++	+++		
Cinsiyet								
Kadın	13	28,9	0	3	0	10	0,15	
Erkek	32	71,1	1	3	8	20		
Yas								
<60	19	42,2	0	4	1	14	0,15	
>60	26	57,8	1	2	7	16		
Tanı								
Adenokarsinom	27	60,0	1	4	5	17	0,83	
Taşlı Yüzük Hücreli	15	33,3	0	1	3	11		
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7	0	1	0	2		
Lauren Sınıflaması								
Mikst	8	17,8	1	1	2	4	0,12	
İntestinal	17	37,8	0	4	4	9		
Diffüz	20	44,4	0	1	2	17		
Grade								
Az	29	64,4	1	2	6	20	0,37	
Orta	14	31,2	0	4	1	9		
İvi	2	4,4	0	0	1	1		
pN								
N0	14	31,1	0	1	1	12	0,46	
N1	5	11,1	0	1	0	4		
N2	15	33,4	1	3	3	8		
N3	11	24,4	0	1	4	6		
pT								
T1-T2	7	15,6	0	2	2	3	0,41	
T3-T4	38	84,4	1	4	6	27		
Lenfovasküler İnvazyon								
Var	28	62,2	1	2	6	19	0,35	
Yok	17	37,8	0	4	2	11		
Perinöral İnvazyon								
Var	12	26,7	0	0	3	9	0,36	
Yok	33	73,3	1	6	5	21		

\*Ki Kare Testi

Bazı değişkenlerle LTBP-1 T skoru arasındaki ilişki Tablo 24'de özetlenmiştir.

**Tablo - 24.** LTBP-1 T Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişken	n	%	LTBP-1 T Skoru			p*
			-	+	++	
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	13	28,9	11	1	1	0,17
Erkek	32	71,1	25	7	0	
<b>Yaş</b>						
<60	19	42,2	15	3	1	0,49
≥60	26	57,8	21	5	0	
<b>Tanı</b>						
Adenokarsinom	27	60,0	21	5	1	
Taşlı Yüzük Hücreli	15	33,3	13	2	0	0,84
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7	2	1	0	
<b>Lauren Sınıflaması</b>						
Mikst	8	17,8	7	1	0	
İntestinal	17	37,8	13	4	0	0,76
Diffüz	20	44,4	16	3	1	
<b>Grade</b>						
Az	29	64,4	22	6	1	
Orta	14	31,2	12	2	0	0,85
İyi	2	4,4	2	0	0	
<b>pN</b>						
N0	14	31,1	11	2	1	
N1	5	11,1	5	0	0	0,66
N2	15	33,4	12	3	0	
N3	11	24,4	8	3	0	
<b>pT</b>						
T1-T2	7	15,6	6	1	0	0,87
T3-T4	38	84,4	30	7	1	
<b>Lenfovakuler İnvazyon</b>						
Var	28	62,2	23	4	1	0,56
Yok	17	37,8	13	4	0	
<b>Perinöral İnvazyon</b>						
Var	12	26,7	10	1	1	0,17
Yok	33	73,3	26	7	0	

\*Ki Kare Testi

Bazı değişkenlerle LTBP-1 S skoru arasındaki ilişki Tablo 25'de özetlenmiştir.

**Tablo - 25.** LTBP-1 S Skorunun Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişken	n	%	LTBP-1 S Skoru			p*
			-	+	++	
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	13	28,9	2	7	4	0,80
Erkek	32	71,1	7	14	11	
<b>Yaş</b>						
<60	19	42,2	5	8	6	0,66
≥60	26	57,8	4	13	9	
<b>Tanı</b>						
Adenokarsinom	27	60,0	6	14	7	0,68
Taşlı Yüzük Hücreli	15	33,3	2	6	7	
Müsinöz Adenokarsinom	3	6,7	1	1	1	
<b>Lauren Sınıflaması</b>						
Mikst	8	17,8	4	1	3	0,09
İntestinal	17	37,8	1	10	6	
Diffüz	20	44,4	4	10	6	
<b>Grade</b>						
Az	29	64,4	7	13	9	0,52
Orta	14	31,2	2	6	6	
İyi	2	4,4	0	2	0	
<b>pN</b>						
N0	14	31,1	5	5	4	0,45
N1	5	11,1	0	4	1	
N2	15	33,4	3	7	5	
N3	11	24,4	1	5	5	
<b>pT</b>						
T1-T2	7	15,6	1	5	1	0,35
T3-T4	38	84,4	8	16	14	
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>						
Var	28	62,2	5	13	10	0,86
Yok	17	37,8	4	8	5	
<b>Perinöral İnvazyon</b>						
Var	12	26,7	1	6	5	0,47
Yok	33	73,3	8	15	10	

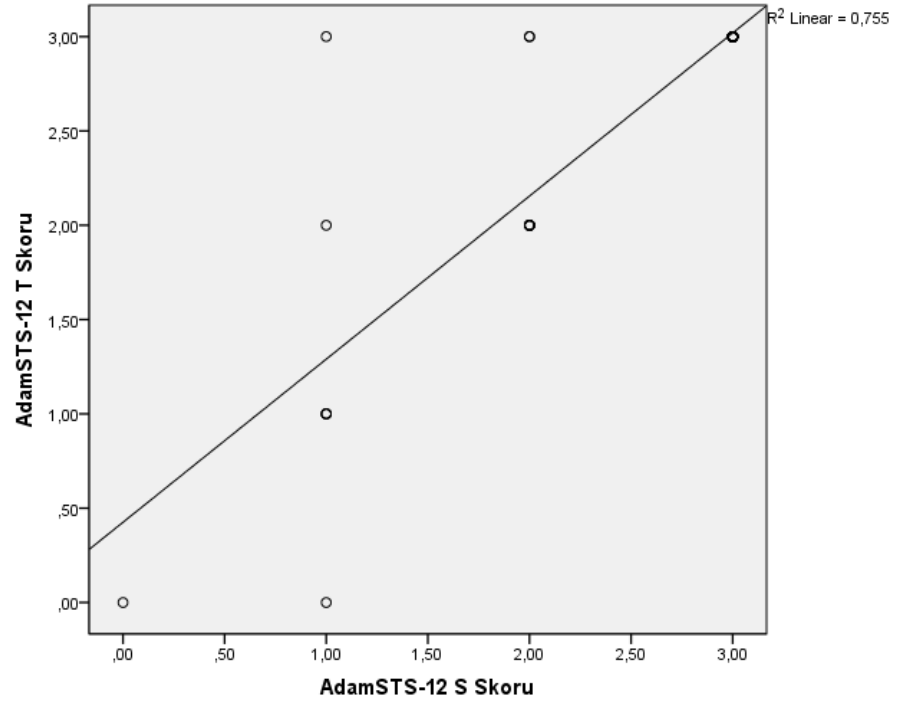
\*Ki Kare Testi

AdamSTS-12 T ve S skorları arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 8). Diğer bakılan skorlar arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyon tespit edilememiş olup Tablo 26’da özetlenmiştir.

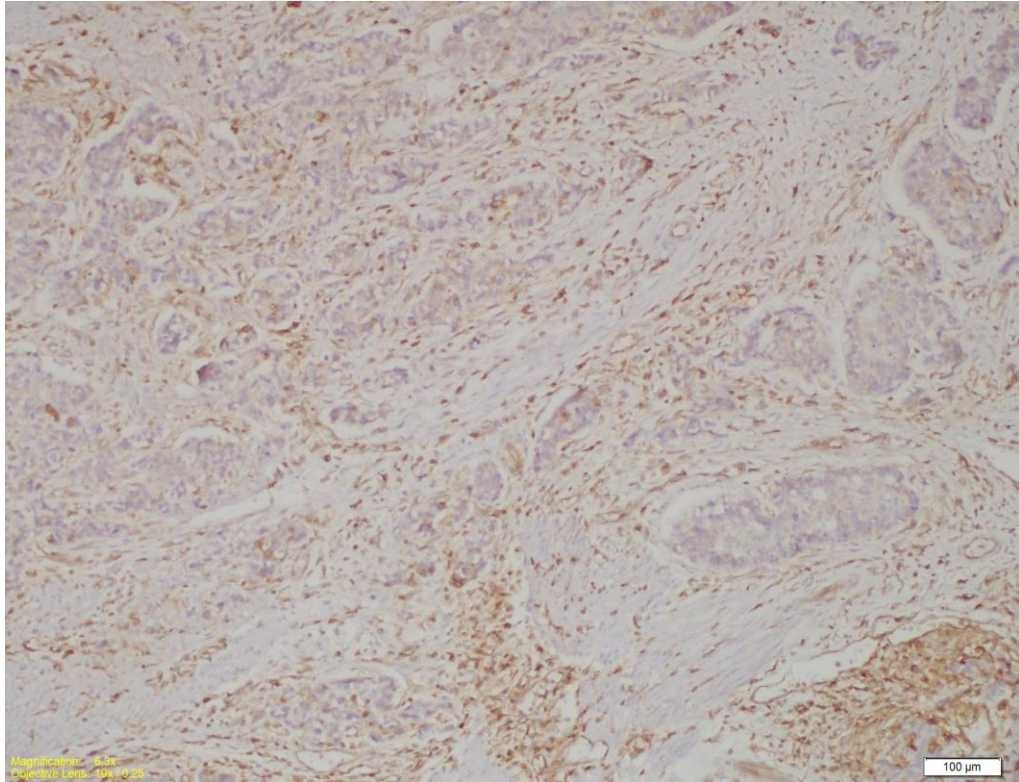
**Tablo - 26.** HLA-F, AdamSTS-12 ve LTBP-1 T ve S Skorları Korelasyonları

		HLA- F T Skoru	AdamSTS- 12 T Skoru	AdamSTS- 12 S Skoru	LTBP- 1 T Skoru	LTBP- 1 S Skoru
HLA-F	r*	1,000				
T Skoru	p**	-				
AdamSTS- 12 T Skoru	r	0,063				
	p	0,682				
ADAMTS12 S Skoru	r	0,021	<b>0,865</b>			
	p	0,889	<b>&lt;0,001</b>			
LTBP-1 T Skoru	r	0,104	0,082	0,025		
	p	0,496	0,593	0,870		
LTBP-1 S Skoru	r	0,160	0,216	0,255	0,082	1,000
	p	0,295	0,153	0,090	0,594	-

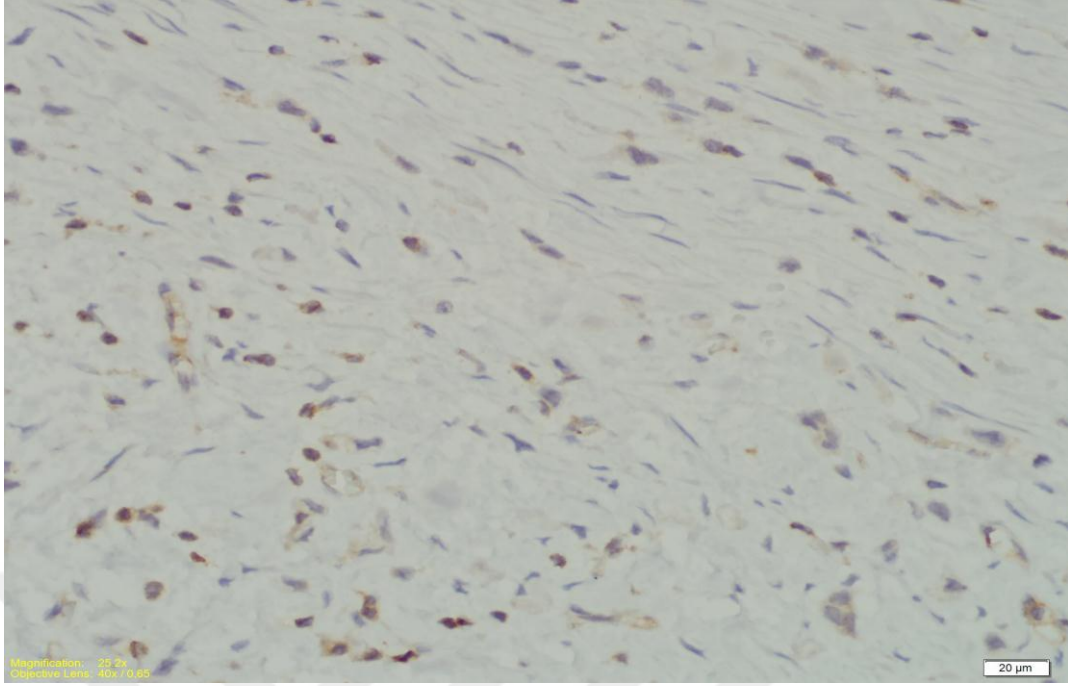
\*Korelasyon Katsayısı \*\*Spearman Korelasyon Testi



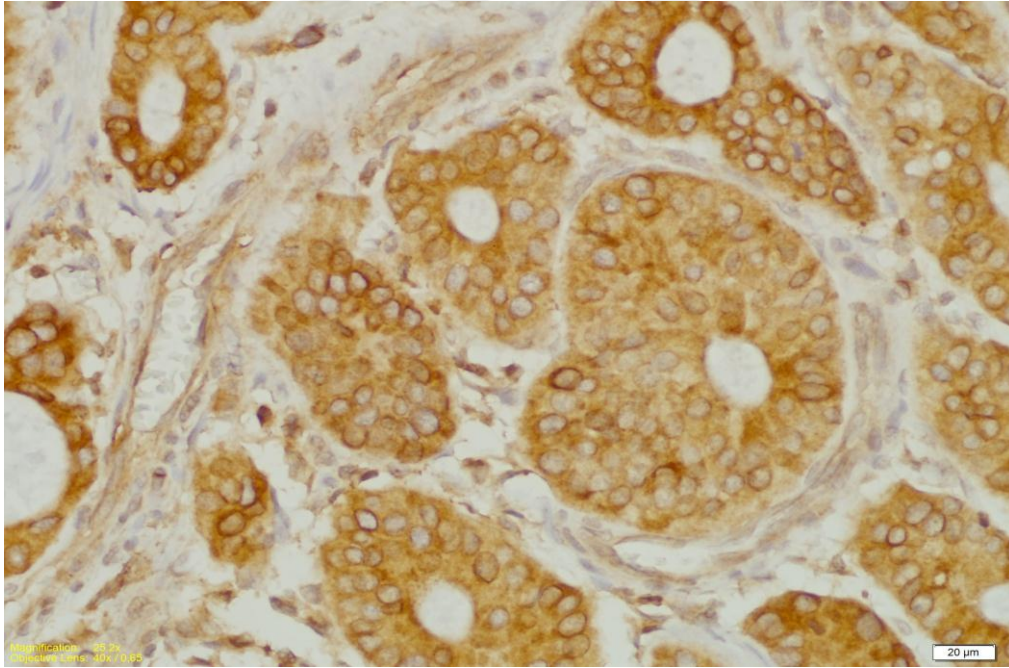
Şekil - 8. AdamSTS-12 T ve S Skoru Korelasyon Grafiği ( $p < 0,001$ )



Resim - 4. HLA-F Tümöral hücrelerde 1+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x100)

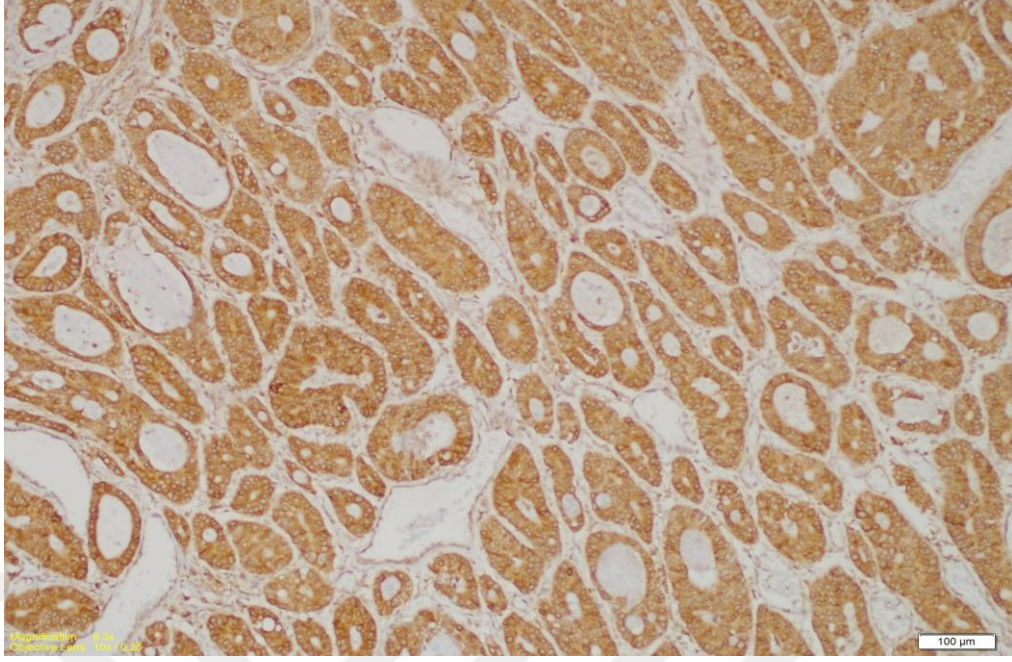


**Resim - 5.** stromal hücrelerde zayıf pozitif boyanma(x400)

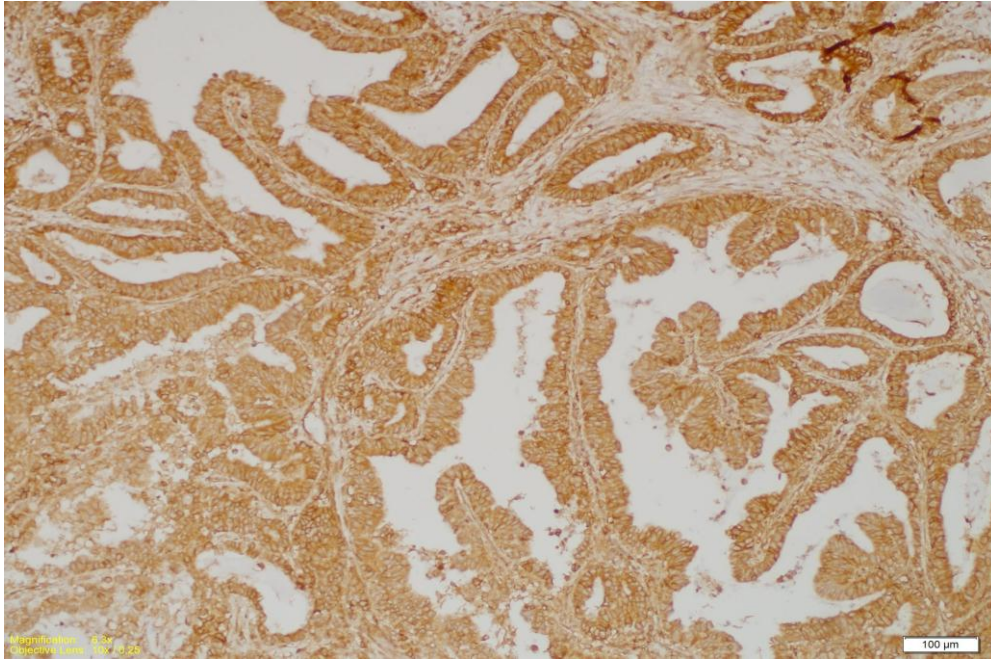


**Resim - 6.** HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde zayıf pozitif boyanma (x400)



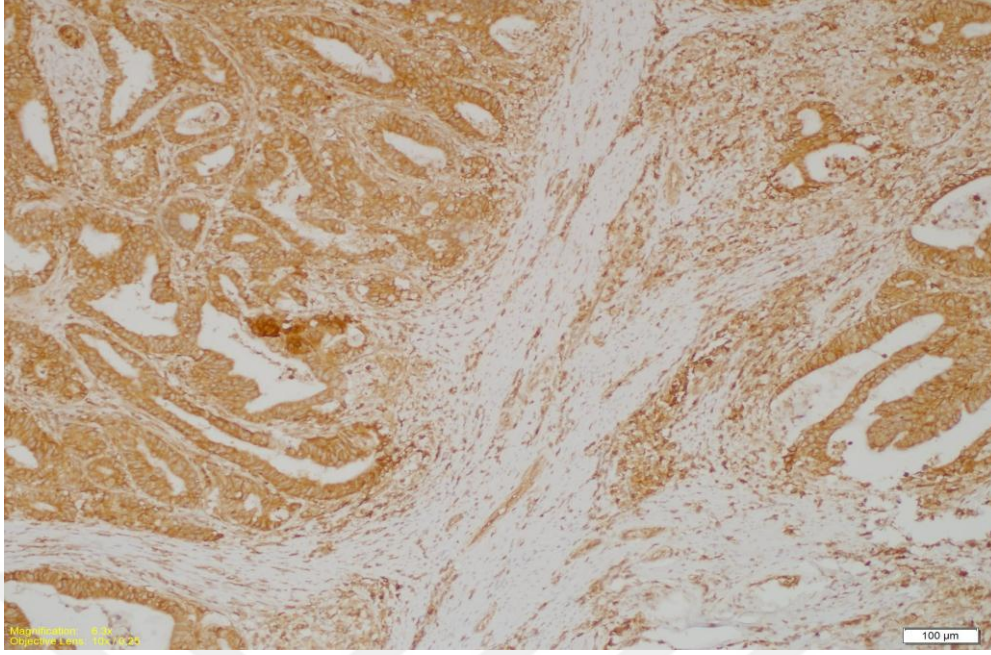


**Resim - 7.** HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde zayıf pozitif boyanma (x100)

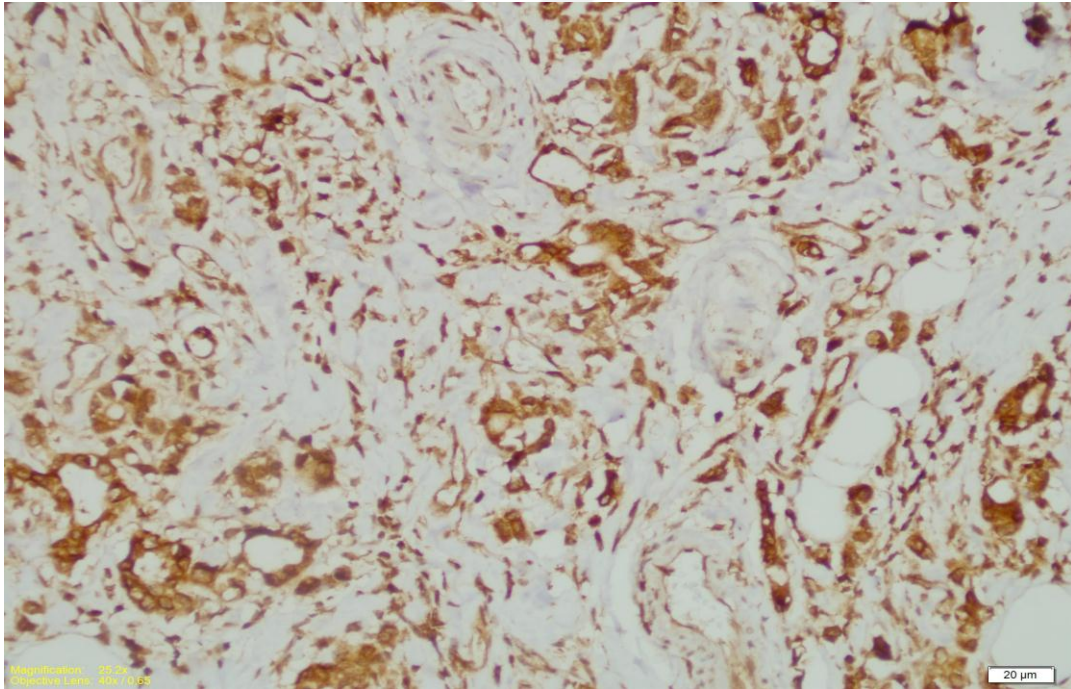


**Resim - 8.** HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x100)



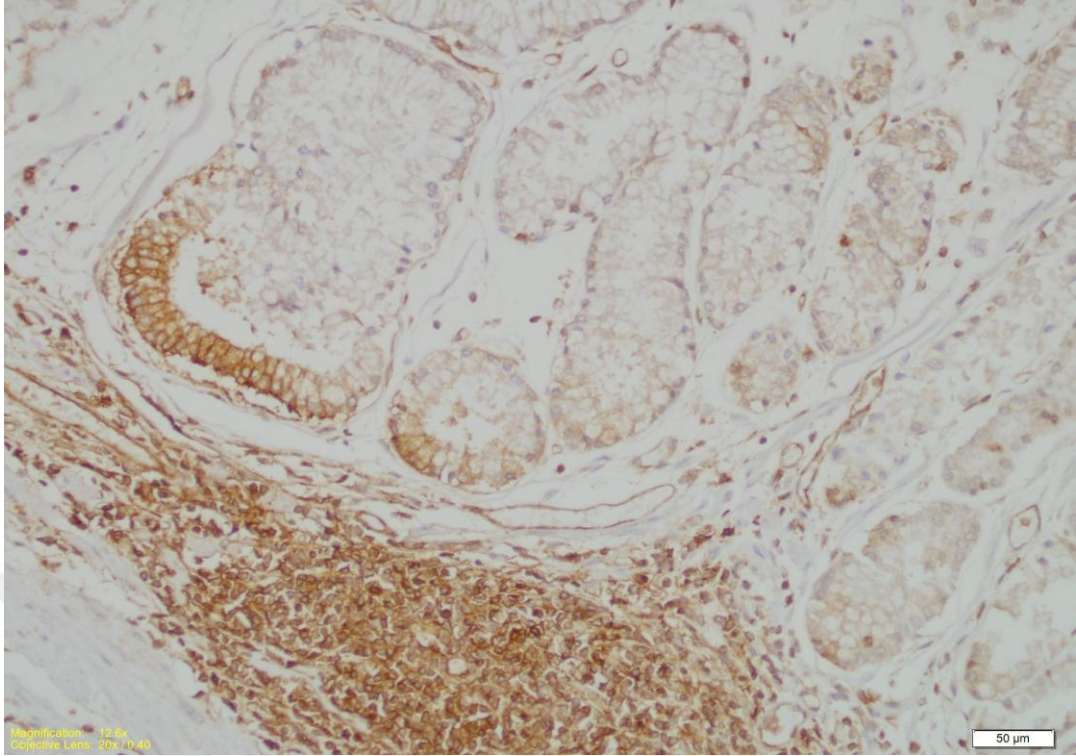


**Resim - 9.** HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x100)

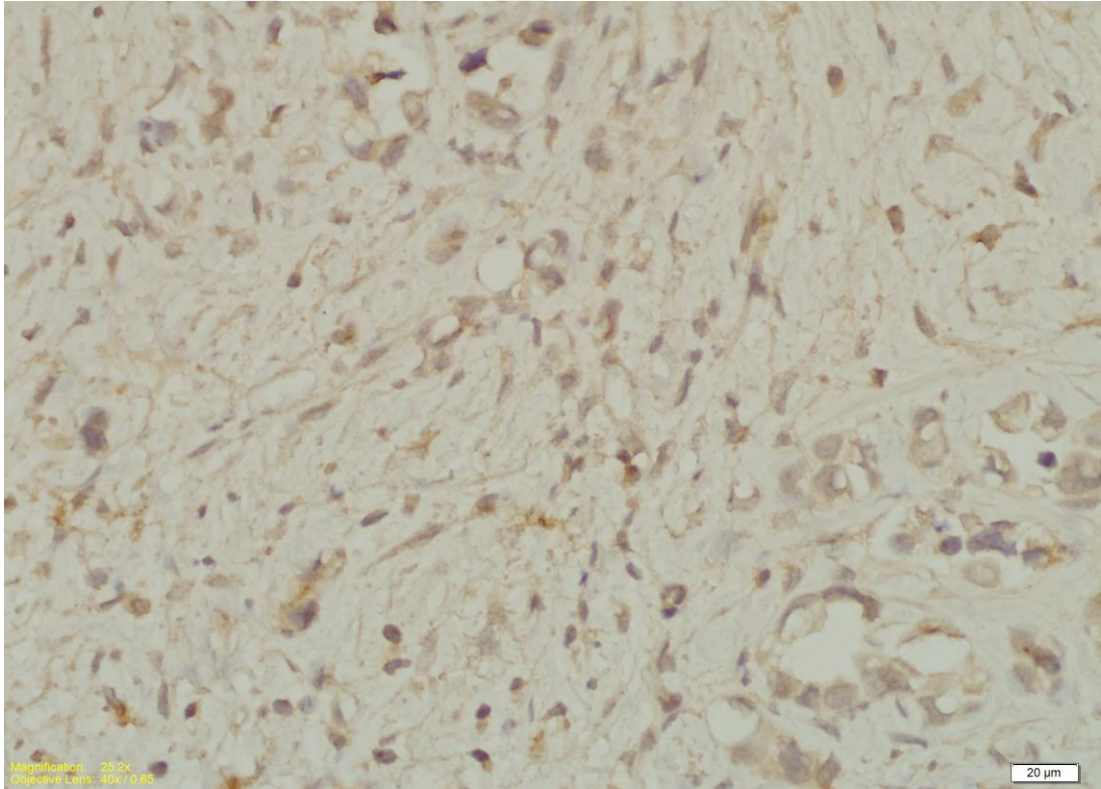


**Resim - 10.** HLA-F Tümöral hücrelerde 4+, stromal hücrelerde güçlü pozitif boyanma (x200)



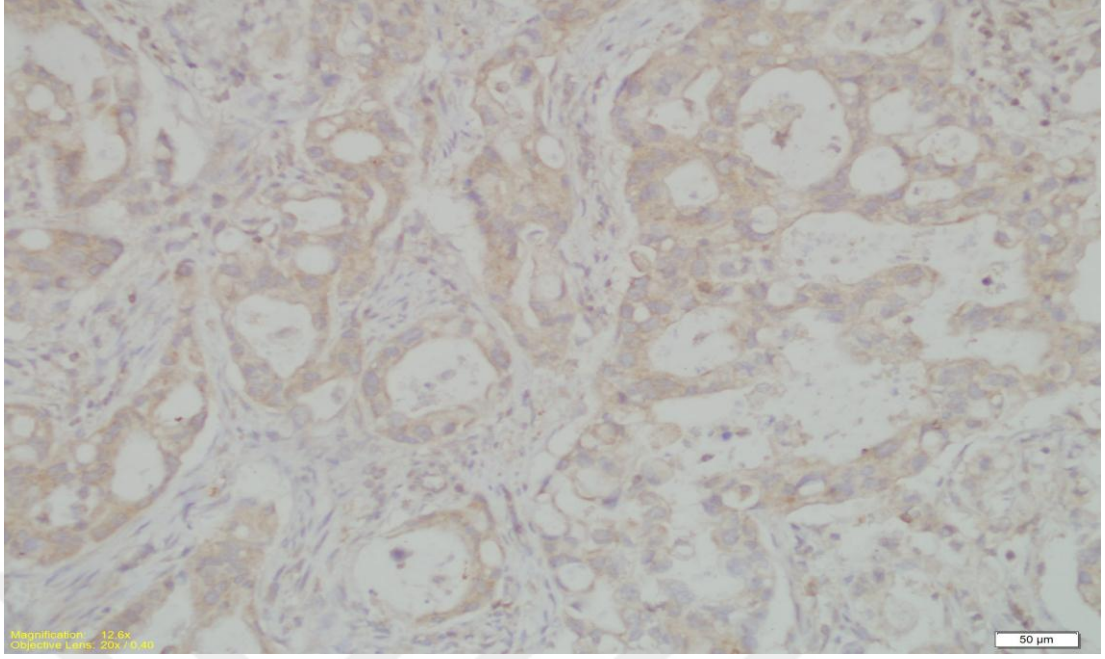


**Resim - 11.** HLA-F Normal doku- Tümör geçişi (x200)

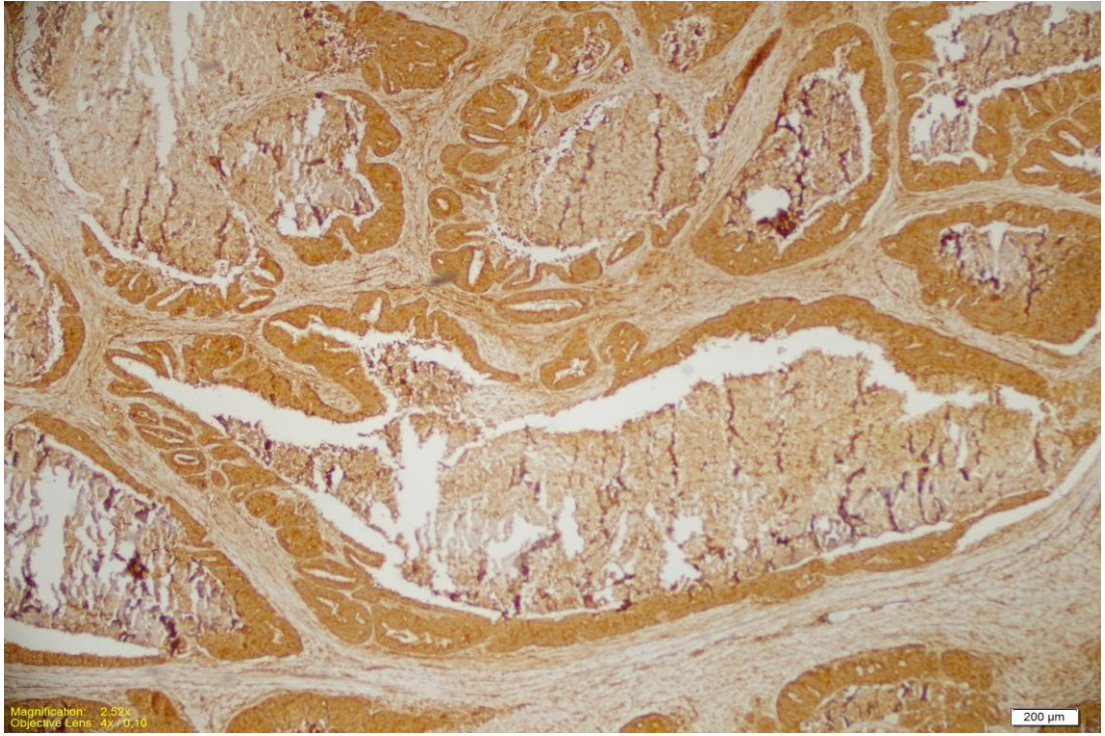


**Resim - 12.** ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 2+, stromal hücrelerde 2+ boyanma (x200)



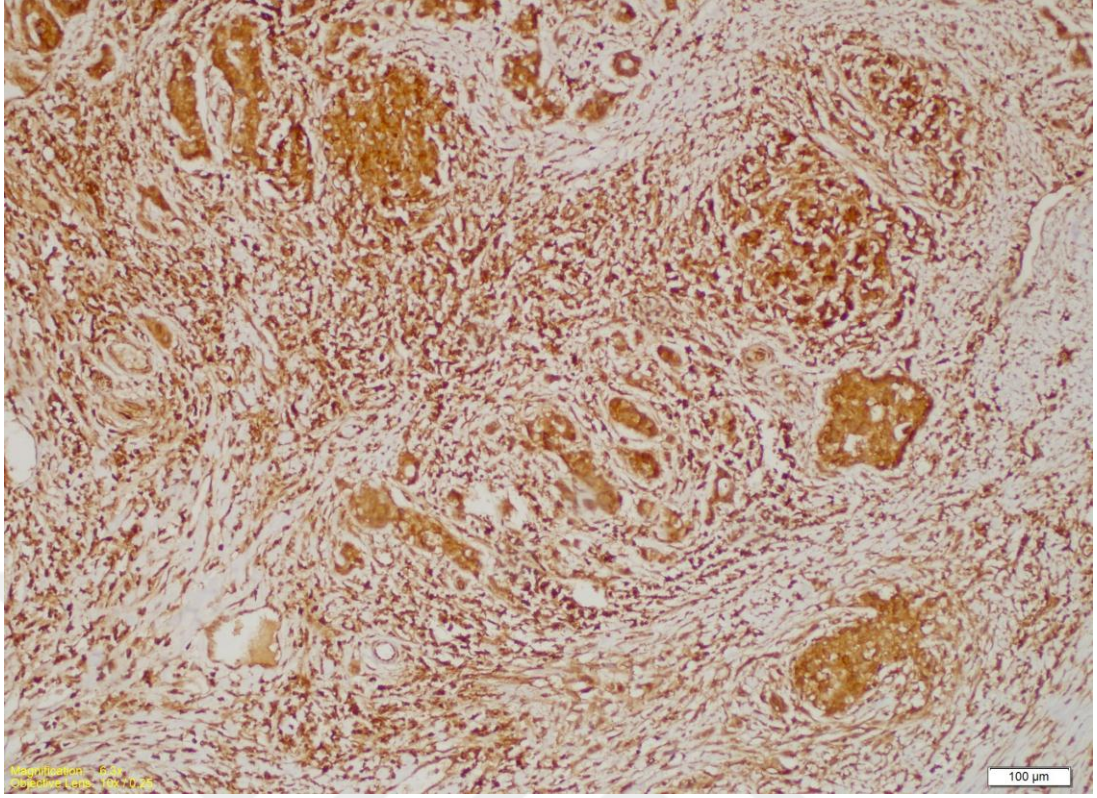


**Resim - 13.** ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 2+, stromal hücrelerde 2+ boyanma (x200)

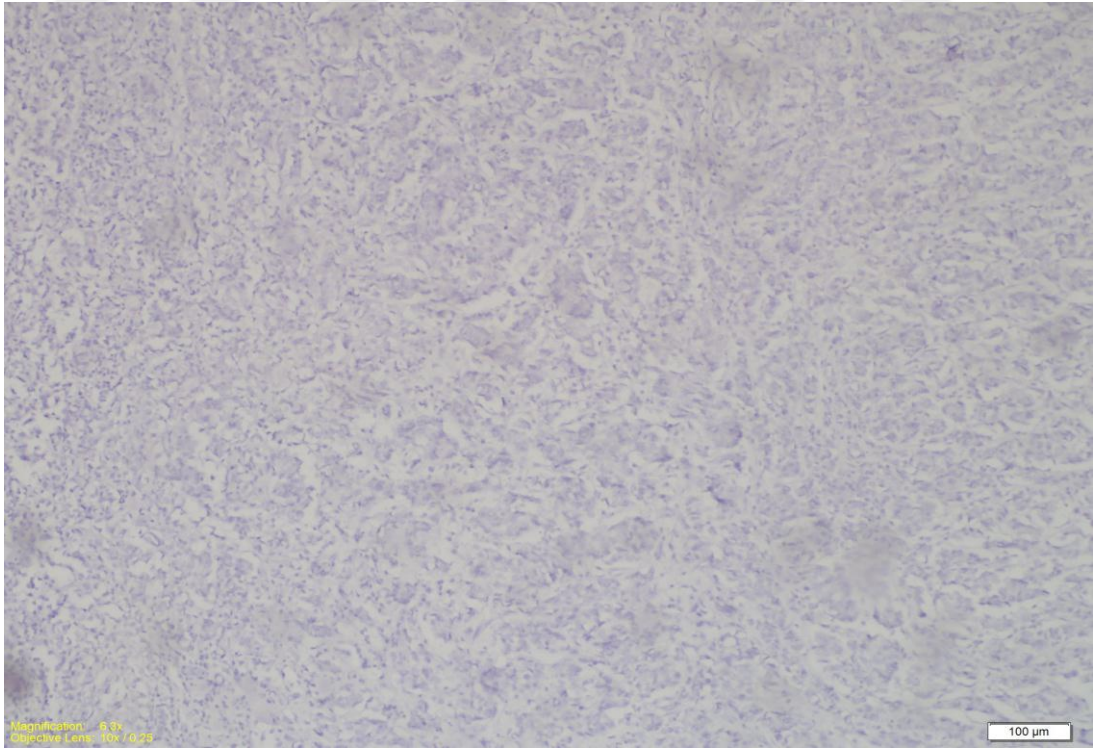


**Resim - 14.** ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 3+, stromal hücrelerde 3+ boyanma (x40)



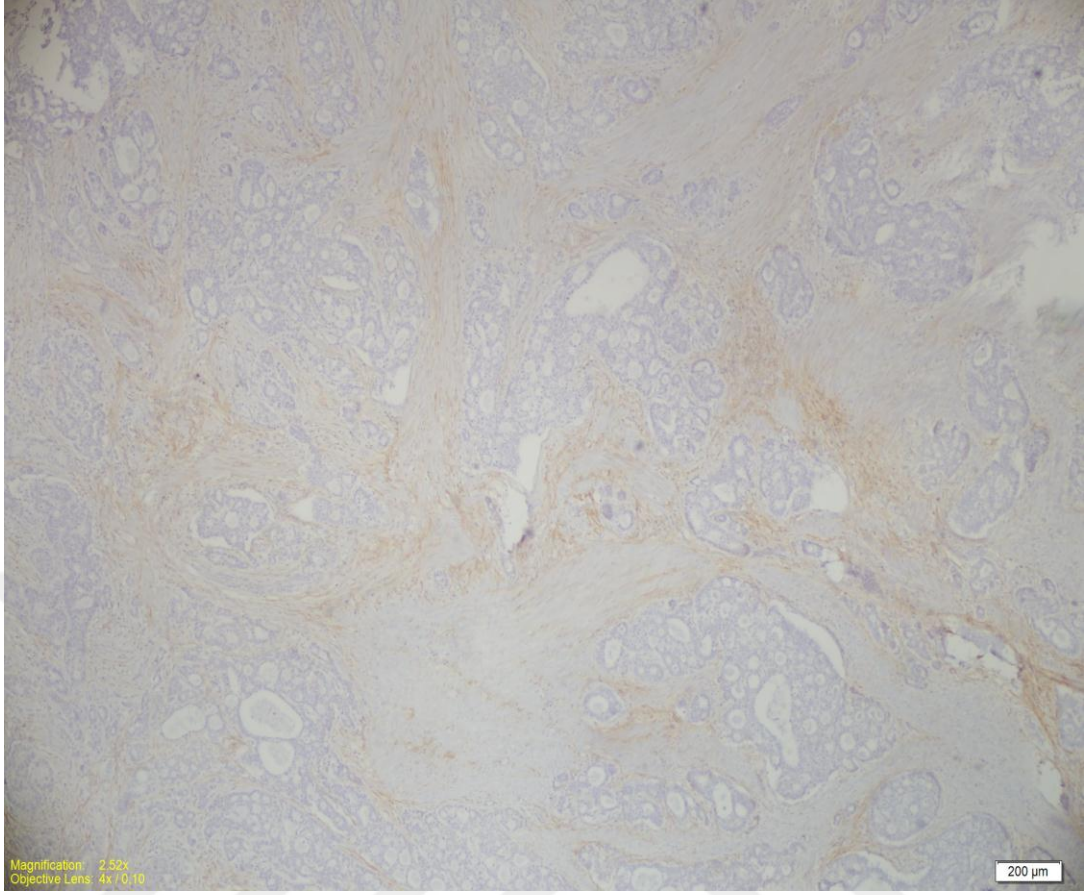


**Resim - 15.** ADAMTS12 Tümöral hücrelerde 3+, stromal hücrelerde 3+ boyanma (x200)

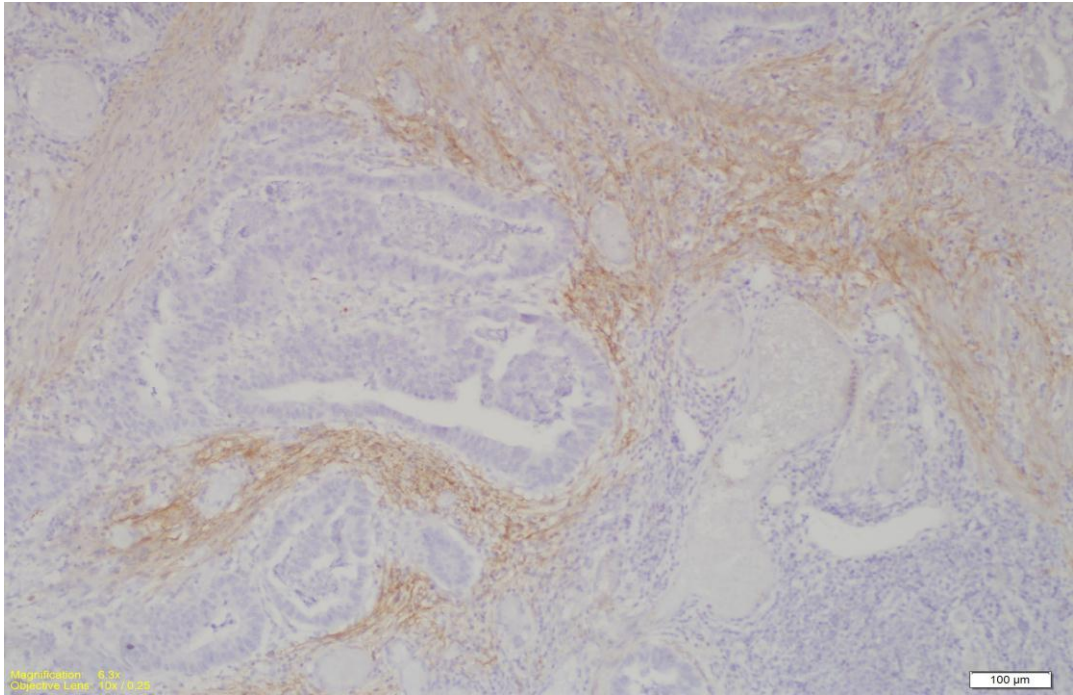


**Resim - 16.** LTBP1 Tümöral hücrelerde ve stromal hücrelerde negatif boyanma (x100)

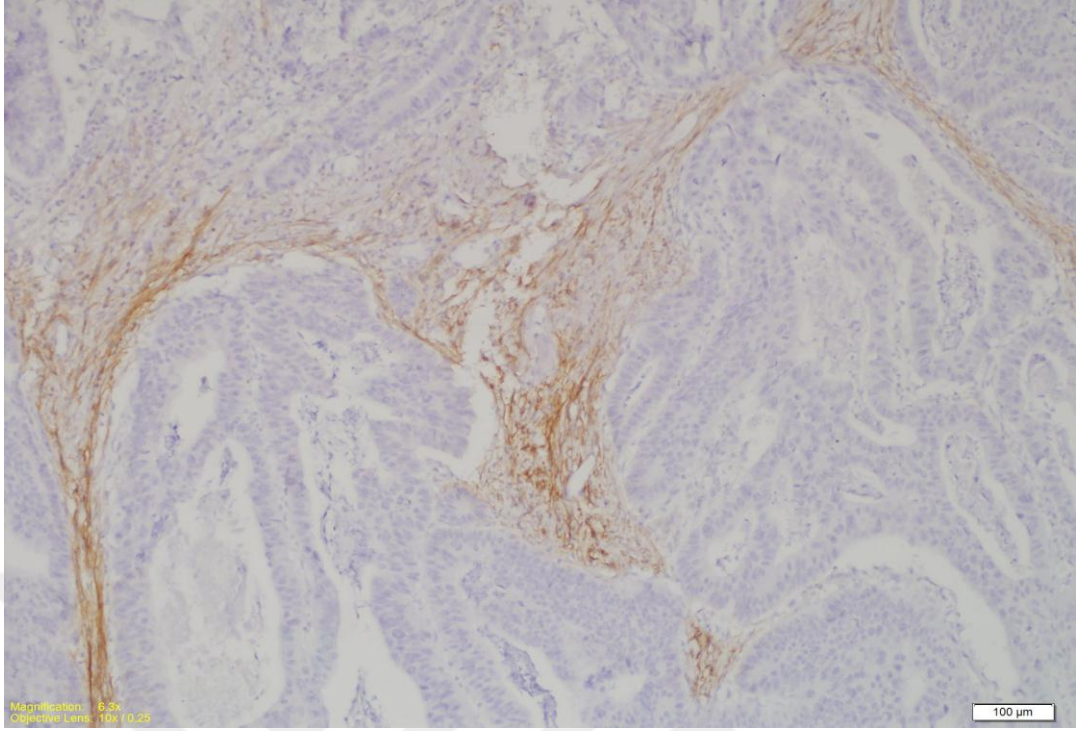




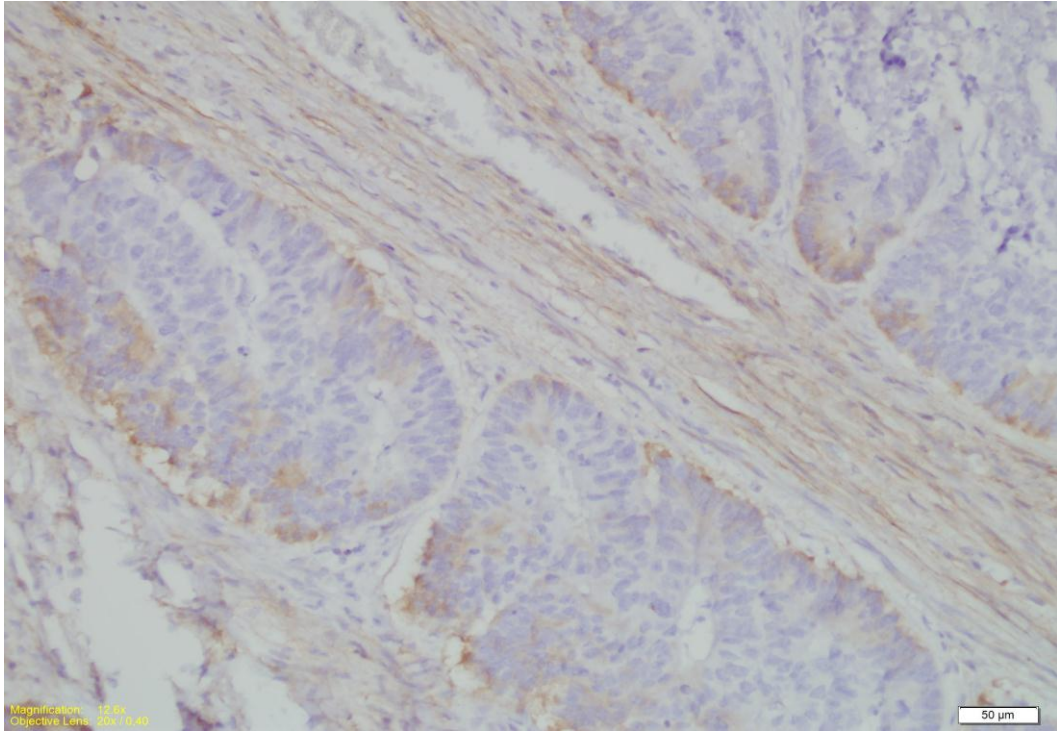
**Resim - 17.** LTBP1 stromal hücrelerde 1+ boyanma (x40)



**Resim - 18.** LTBP1 stromal hücrelerde 2+ boyanma (x100)

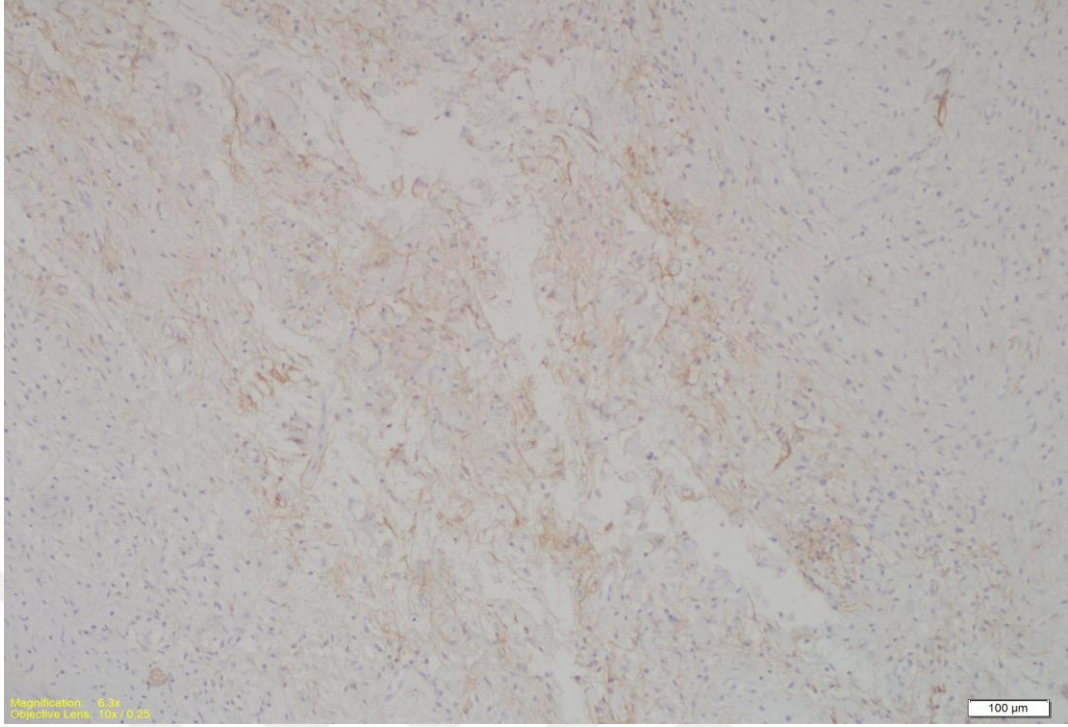


**Resim - 19.** LTBP1 stromal hücrelerde 2+ boyanma (x100)



**Resim - 20.** LTBP1 tümoral hücrelerde 1+ boyanma (x200)





**Resim - 21.** Jagged2 stromal boyanma (x40)

## 5. TARTIŞMA

Mide karsinomları dünyada görülme sıklığı 4. sıradadır. Erkeklerde en sık ikinci, kadınlarda ise en sık beşinci sıradadır (212). Kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer alır (213). En agresif tümörlerden biridir ve erken evrede teşhis edildiği zaman sağkalım önemli oranda artmaktadır (2).

Mide kanserleri erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazla oranda görülür. En sık 50-70 yaş arasında görülür (214). Bülent ve ark. 971 olguda yaptığı çalışmada %66,2 erkek, %33,8 kadın ve ortalama yaşı 56,8 olarak belirtmişlerdir (215). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; mide kanserli 45 hastadan %71,1'i erkek, %28,9'u kadın idi, ortalama yaş 61,67 olarak saptandı.

Gastrik kanserler en sık antral ve antropilorik bölgede görülmektedir. Fundus tümörlerinin, histolojik tipten bağımsız olarak daha agresif olduğu ve submukozaya invaze olmaya daha eğilimli olduğu gösterilmiştir (216, 217). Bu tez çalışmasında literatürün aksine olguların çoğu korpusa lokalize idi (%51,1). Daha sonra sırasıyla %20,0'ı antrumda, %15,6'sı kardiyada, %13,3'ü pilorda lokalizeydi.

Mide tümörlerinin yaklaşık %90-95'ini adenokarsinomlar oluşturur. WHO'nun histolojik sınıflamasına göre en sık görülen varyant tubuler adenokarsinomlardır. Müsinöz adenokarsinomlar tümörlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Taşlı yüzük hücreli varyant ise daha az görülmektedir (56). Martin ve ark. 181 olguluk çalışmalarında vakaların %63,5'i tübüler, %5'i taşlı yüzük hücreli, %10,5'i müsinöz tip olarak söylenmiştir (218). Tez çalışmamızda ise olguların %60'ı tübüler, %33,3'ü taşlı yüzük hücreli, %6,7'si müsinöz adenokarsinom olarak belirlendi. Literatür ile karşılaştırıldığında taşlı yüzük hücreli tipin bizim çalışmamızda nispeten daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.

Mide kanserinin histopatolojik sınıflandırılmasında WHO'nun yanısıra Lauren sınıflandırması da yaygın olarak kullanılmaktadır. Laurens mide kanserlerini intestinal ve diffüz tip olarak iki gruba ayırmıştır. Laurens'in çalışmasında, intestinal tipteki tümörlerin daha sık görüldüğü ve daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir

(219-221). Anna ve ark. 200 vakada yaptıkları çalışmada olguların Lauren's sınıflamasına göre vakaların %58'nin intestinal tip, %25'nin ise diffüz tip olduğu bildirilmiştir (222, 223). Bu çalışmamızda literatürün aksine vakaların %44,4'ü diffüz tip, %37,8'i intestinal tip olarak tespit ettik.

Birçok çalışmada diferansiyasyon derecesi ile prognoz, tümör invazyonu, lenf nodu metastazı arasında ilişki bulunmuştur (221, 224). Sheikh ve ark. 84 olguda yaptıkları çalışmada vakaların %47,6'sını orta dercede diferansiye, %29,7'sini iyi diferansiye, %22,6'sını ise az diferansiye olarak tespit etmişlerdir (225). Martin ve ark. 181 vakada yaptıkları çalışmada %17,7 vaka iyi diferansiye, %29,8 vaka orta diferansiye, %52,5 vaka ise az diferansiye olarak belirtilmiştir (218) Bizim çalışmamızda olguların %4,4'ü iyi diferansiye, %31,2'si orta derece diferansiye ve %64,4'ü az diferansiye idi. Bu değerler literatür ile karşılaştırıldığında nispeten uygundur. Çalışmamızda diferansiyasyon derecesi ile patolojik tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Diferansiyasyon derecesi azaldıkça patolojik evrenin arttığı izlendi.

Yasuda ve ark. 118 vakada yaptıkları çalışmada tümör çapı ve invazyon derinliğinin lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (226). Başka çalışmalarda seroza invazyonu ve lenf nodu metastazının bağımsız prognostik parametreler olduğu bildirilmiştir (227, 228). Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine böyle bir korelasyon görülmedi. Çalışmamızda tümörün invazyon derinliğine göre yapılan değerlendirmelerde olguların %2,2'si mukozada sınırlı (T1), %13,3'ü muskularis propriaya invaze (T2), %75,6'sı subserozal konnektif dokuya invaze (T3), %8,9'u serozaya invaze idi (T4). Literatürün aksine çalışmamızda subserozaya invaze vakaların daha fazla olduğu ve erken evrelerde çok daha az vakanın yakalanabildiği dikkati çekmektedir.

Li ve ark. 4709 vakada yaptıkları çalışmada taşlı yüzük hücreli karsinomların diğer varyantlara göre daha fazla lenf nodu metastazı ve invazyon eğilimi gösterdiğini belirtmişlerdir (229). Çalışmamızda taşlı yüzük hücreli karsinom ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak literatür ile uyumlu olarak taşlı yüzük hücreli karsinomlarda lenfovasküler invazyon pozitifliği arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişki tespit ettik.



Ishigami ve ark. gastrik adenokarsinom tanılı 179 vakada yaptıkları çalışmada HLA-F ekspresyonunu hem tümöral hücrelerde ve hemde tümör stromasındaki infiltratif hücrelerde izlemişlerdir. Stromadaki infiltratif hücrelerin CD4+ ve CD25– T hücreleri olduğunu tespit etmişlerdir. Normal mide dokusunda ekspresyon gözlememişlerdir. HLA-F pozitif tümör hücreleri ve tümör hücresi yanındaki lenfosit infiltrasyonunun derecesi arasında korelasyon izlemişlerdir. HLA-F ekspresyonu ile klinik parametreler (yaş,cinsiyet,tümör invazyon derinliği) ve prognoz arasında ilişki olmadığı, ancak invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu arasında ise pozitif korelasyon olduğu tespit etmişlerdir. HLA-F ekspresyonunun gastrik adenokarsinomlarda immün toleransla (sitotoksik T hücreleri) ilişkili olabileceği ve bu yolla tümörün yayılıp ve metastaz yapabileceğini söylemişlerdir (211).

Zhang ve ark. 277 tanılı hastada yaptığı çalışmada mide denokarsinomlarında HLA-F ekspresyonunu sadece tümör hücrelerinde izlemişlerdir. HLA-F ekspresyonu ile klinik parametreler (yaş,cinsiyet,tümör,invazyon derinliği), prognoz arasında ilişki bulunmamıştır (230).

Zhang ve ark. ESCC'lu (özofagus squamoz hücreli karsinom) 62 hastada yaptığı çalışmada hem normal dokuda hemde tümöral dokuda HLA-F ekspresyonu tespit etmişlerdir (231). Lin ve ark. NSCLC (küçük hücre dışı akciğer kanseri) tanılı 83 hasta üzerinde yaptığı çalışmada HLA-F ekspresyonunu sadece tümör hücrelerinde tespit etmişlerdir. HLA-F pozitifliği ile klinik parametreler (yaş,cinsiyet,tümör,invazyon derinliği) ve prognoz arasında ilişki bulunmamışlardır. Zhang ve ark ve Lin ve ark yaptığı iki çalışmada da HLA-F ekspresyonu ile yaşam süresi arasında ilişki gözlenmiş olup HLA-F ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle ESCC ve NSCLC da HLA-F ekspresyonu bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (210). Bizim çalışmamızda 45 hastanın tamamında hem tümör hücresi hemde stromadaki infiltratif hücrelerde HLA-F ile pozitif boyanma izlendi. 60 yaş üstü hastalarda stromada güçlü HLA-F ekspresyonu görüldü. Önceki çalışmalarla paralel olarak HLA-F ekspresyonu ile klinik parametreler ve prognoz arasında ilişki bulunmadı. Ishigami ve arkadalarının yapmış olduğu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda invazyon derinliği ve lenf tutulumu arasında pozitif korelasyon görülmedi. Ayrıca HLA-F pozitif tümör ve stromadaki infiltratif hücreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Wang ve ark. kolorektal kanserli 112 hastada yapmış olduğu çalışmada tümöre komşu fibroblastlarda ve tümör marjini önündeki makrofajlarda ADAMTS12 ekspresyonu izlemişlerdir. Kolorektal kanser hücrelerinde, normal kolorektal epitelyal hücrelerde, adenom ya da metastatik tümör hücrelerinde ekspresyon gözlememişlerdir. Ayrıca tümörsüz dokudaki stromal hücrelerde ekspresyon saptanmış olup ekspresyonun tümör ile ilişkili stromada (özellikle iyi diferensiyel tümör komşuluğundaki stromada) aşırı olduğu tespit edilmiştir. ADAMTS12 ekspresyonunun kolorektal kanserlerde histolojik grade, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, ve Dukes evresi ile korele olduğu görülmüştür. Yaş cinsiyet ve tümör orjini ile ilgili ilişki bulunmamıştır. ADAMTS12 ekspresyon skorlamasında -/1+ olanların yaşam sürelerinin kısa olduğu gözlenmiştir. ADAMTS 12 ekspresyonu kötü diferensiyel tümörlerin %86,4 ünde ekspresyon skorunun -/1+ olduğu ,iyi diferensiyel tümörlerin %50 sinde ekspresyon skorunun 2+/3+ olduğu izlenmiştir. Bu nedenle de ADAMTS12 ekspresyon pozitifliğinin negatif olan hastalara göre daha iyi prognoz göstergesi olduğu ve kolorektal kanserlerde ADAMTS12 ekspresyonunun pozitif prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği söylenmiştir. ADAMTS12 ekspresyonunun azalması ile uzak metastaz riskinin artabileceği düşünülmüş ancak istatistiksel olarak kanıtlanmamıştır. Aynı çalışmadaki sonuçlar bazı büyüme faktörlerinin (özellikle TGF- $\beta$ 1) kanser büyümesini önlemek için ADAMTS 12 ekspresyonunu tetiklediğini göstermiştir. Az diferensiyel tümörlerde büyüme faktörü salgısı azalır. Kolorektal kanserli hastalarda fibroblastlardaki ADAMTS12 ekspresyonunun antiproliferatif etkiye sahip olduğu bulunmuştur (232). Moncada ve ark. yapmış olduğu çalışmada bunları desteklemektedir. Bizim çalışmamızda ADAMTS12 ekspresyonu hem tümör hücrelerinde hemde tümöre komşu stromal hücrelerde izlendi. Çalışmamızda yer alan 45 vakada tümör hücrelerinin % 95,6'sında, stromal hücrelerin %97,8'inde ADAMTS12 ekspresyonu görüldü. Çalışmamız literatürdeki çalışmaları destekleyecek şekilde ADAMTS12 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve tümör orjini arasında ilişki bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda olgulardaki pozitiflik ile grade, pN, pT, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon açısından da istatistiksel bir anlam bulunmadı. Fakat ADAMTS12'nin tümörde ve stromal hücrelerde ekspresyonları arasında çok güçlü korelasyon bulundu ( $p < 0,001$ ). Tümör ADAMTS12 skorundaki pozitiflik arttıkça, stromal pozitifliğin korele bir şekilde arttığı gözlemlendi. ADAMTS12

ekspresyonunun çeşitli koşullardaki fonksiyonları ve klinik önemi hakkında elde edilen veriler henüz başlangıç aşamasındadır.

Mizoi ve ark. gastrointestinal karsinom tanılı hastalarda TGF- $\beta$  ve LTBP1 ekspresyonunu belirlemek amaçlı bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada diffüz tip karsinomlarda hem tümör hem de stroma hücrelerinde, intestinal tip karsinomlarda çoğunluğu tümör hücresi olmak üzere tümör ve stroma hücrelerinde TGF- $\beta$  ekspresyonu görülmüştür. Ancak LTBP1'in sadece stromal hücrelerde eksprese olduğu görülmüştür. Bu stromal hücreler fibroblastlar ve düz kas hücreleridir. TGF- $\beta$  ve LTBP1 arasındaki lokalizasyon farkı TGF- $\beta$ 'nin LTBP1 den bağımsız ,kompleks üretimine bağlı olabileceği düşünülmüştür (233). Tez çalışmamızda %80 hastada stromada pozitiflik, %20 hastada ise tümörde pozitiflik görüldü. Çalışmamızda literatürün aksine LTBP1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve tümör orijini arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca ekspresyon ile grade, pN, Pt, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon açısından istatistiksel bir anlam bulunmadı.

Mizoi ve ark. TGF- $\beta$  ve LTBP1'in elektron mikroskopisinde immünohistokimyasal lokalizasyonunu belirlemek için yaptığı çalışmada tümör ve stroma hücrelerindeki farklılıkları ortaya koymuşlardır. proTGF- $\beta$ 1'nin (TGF $\beta$ 1 prekürsör) normal dokuda, endotelial hücrelerde, granüositlerde, hem kanser hemde stromal hücrelerde TGF- $\beta$  immün reaktivitesi görülmüştür. TGF- $\beta$  ekspresyonu görülen stromal hücreler, fibroblast, makrofaj ve endotelial hücrelerdir. Diffüz tip gastrik karsinomlarda daha yüksek oranda pozitiflik izlenmiştir. İmmün elektron mikroskobunda proTGF- $\beta$ 1 fibroblastların endoplazmik retikulum ve perinökleer sisternalarında, makrofaj, kanser stroması ve fibröz granülasyon doku içindeki endotelial hücrelerde izlenmiştir. Buna karşılık karsinom hücrelerindeki lokalizasyon sitozoldedir (sitoplazmik matriks). Bu bulgu kanser hücrelerindeki intraselüler proTGF- $\beta$ 1'in transport blokajını desteklemektedir. LTBP1 ekspresyonu sadece kanser stromasında izlenmiştir, normal epitel hücrelerde ve tümör hücrelerinde izlenmemiştir. Elektron mikroskobunda LTBP1 lokalizasyonu ECM'de fibroblast ve düz kas hücrelerinin etrafında gözlenmiştir. İntraselüler immün reaktivite ise fibroblastın endoplazmik retikulumunda izlenmiştir. Bu bulgularda gastrointestinal karsinomlarda invivo olarak az yada yok denecek kadar LTBP1 üretimi görüldüğünü desteklemektedir (234). Bu çalışmayı destekleyecek şekilde

bizim çalışmamızda % 20 oranında tümöral hücrelerde pozitiflik izlenmiştir. LTBP1 ekspresyonu ile klinik parametreler ve grade, pN, Pt, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyon tespit edilememiştir.

Tritschler ve ark insan glial tümörlerinde LTBP1 ekspresyonun WHO grade ile doğru orantı olarak arttığını gözlemlemişlerdir (235). Bu korelasyon bizim çalışmamızda görülmemiştir.

Aynı çalışmanın daha ileri laboratuvar koşulları, daha iyi olanaklar ve daha çok hasta sayısı ile yapıldığında önemli ilişkiler tespit edileceğini düşünüyoruz.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Elde ettiğimiz sonuçlar ile ADAMTS12, HLA-F, LTBP1 ekspresyonu ve klinikopatolojik (yaş, cinsiyet, tümör invazyon derinliği) parametreler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Çalışmamızda diferansiasyon derecesi ile patolojik tümör evresi arasında ilişki bulduk. Diferansiasyon azaldıkça patolojik tümör evre artmaktaydı. Li ve ark. yaptığı çalışmanın aksine taşlı yüzük hücreli karsinomlar ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptamadık (229). Literatür ile uyumlu olarak taşlı yüzük hücreli karsinomlarda lenfovasküler invazyon pozitifliği arasında oldukça anlamlı ilişki tespit ettik.

Çalışmaların aksine HLA-F ekspresyonunu stroma dışında tümöral hücrede de tespit ettik. 60 yaş üstü hastalarda stromada HLA-F ekspresyon artışı izledik.

Wang ve ark. yaptığı çalışmanın aksine ADAMTS12 stroma yanısıra tümöral hücrede de eksprese oldu (232). Çalışmamızda ADAMTS12 tümör ve stromadaki ekspresyonları arasında çok güçlü korelasyon bulduk.

Mizoi ve ark. elektron mikroskobunda LTBP1 lokalizasyonu ECM'de fibroblast ve düz kas hücrelerinde etrafında ve ayrıca invivo olarak da (az ya da yok denecak kadar) belirlemişlerdir (234). Çalışmamızda literatürü destekleyecek şekilde tümöral hücrelerde % 20 oranda ekspresyon tespit ettik.

Jagged2 İHK'sal çalışması teknik nedenlerden dolayı optimal düzeyde yapılamadı. Vakaların sadece birkaçında stromal hücrelerde pozitiflik izlendi. Büyük çoğunluğunda boyanma izlenmedi. Bu nedenle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.

Elde ettiğimiz sonuçlar ile ADAMTS12, HLA-F, LTBP1 ekspresyonu ile tanı, tümör yerleşim yeri, grade, Lauren sınıflaması, lenfovasküler invazyon, perinörel invazyon, lenf nodu tutulumu (pN), patolojik tümör evresi (pT) arası ilişki tespit etmedik.

Literatürün kapsamlı incelenmesi ve kendi serimizdeki analizlerimizin sonuçlarına göre hasta sayısının yetersiz oluşu antikorların klonlarındaki farklılıklar, İHK'sal boyanmadaki heterojenite, laboratuvar şartlarının yetersizliği İHK analizlerini etkilemektedir. Mide adenokarsinomlarında rol oynayan biyolojik faktörleri belirlemek tanı ve hedefe yönelik tedavide yeni hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Bu nedenle bu çalışmaların daha ileri laboratuvar koşullarında ve daha fazla olguya tekrar uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Türkiye'de Kanser İstatistikleri. Available at: [http://turkkanser.org.tr/newsfiles/60turkiye\\_kanser\\_istatistikleri-2.pdf](http://turkkanser.org.tr/newsfiles/60turkiye_kanser_istatistikleri-2.pdf). Accessed 08.10.2013. .
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH ve ark. World Health Organisation Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC 2010.
3. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
4. Hynes RO: The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science. 2009, 326: 1216-1219.
5. Cretu A, Brooks PC: Impact of the non-cellular tumor microenvironment on metastasis: potential therapeutic and imaging opportunities. J Cell Physiol. 2007, 213: 391-402.
6. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z: Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev Cell. 2010, 18: 884-901.
7. Lu P, Weaver VM, Werb Z: The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. J Cell Biol. 2012, 196: 395-406.
8. Lukashev ME, Werb Z: ECM signalling: Orchestrating cell behaviour and misbehaviour. Trends Cell Biol 1998;8:437–441.
9. Chambers AF, Matrisian LM: Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. J Natl Cancer Inst 1997;89:1260–1270.
10. Koblinski JE, Ahram M, Sloane BF: Unraveling the role of proteases in cancer. Clin Chim Acta 2000;291:113–135.
11. Egeblad M, Werb Z: New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat Rev Cancer 2002;2:161–174.
12. Wilson CL, Heppner KJ, Labosky PA, et al.: Intestinal tumorigenesis is suppressed in mice lacking the metalloproteinase matrilysin. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:1402–1407.

13. Lopez-Otin C, Matrisian LM: Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2007;7:800–808.
14. Chan CC, Menges M, Orzechowski HD, et al.: Increased matrix metalloproteinase 2 concentration and transcript expression in advanced colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:133–140.
15. Collins HM, Morris TM, Watson SA: Spectrum of matrix metalloproteinase expression in primary and metastatic colon cancer: Relationship to the tissue inhibitors of metalloproteinases and membrane type-1-matrix metalloproteinase. *Br J Cancer* 2001;84:1664–1670.
16. Levy AT, Ciocce V, Sobel ME, et al.: Increased expression of the Mr 72,000 type IV collagenase in human colonic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991;51:439–444.
17. Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ: The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1705:69–89.
18. Ornstein DL, Cohn KH: Balance between activation and inhibition of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is altered in colorectal tumors compared to normal colonic epithelium. *Dig Dis Sci* 2002;47:1821–1830.
19. Liotta, L. A. et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284, 67–68 (1980).
20. Stetler-Stevenson, W. G. Progelatinase A activation during tumor cell invasion. *Invasion Metastasis* 14,259–268 (1994).
21. Bergers, G., Javaherian, K., Lo, K. M., Folkman, J. & Hanahan, D. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science* 284,808–812 (1999).
22. McQuibban, G. A. et al. Matrix metalloproteinase activity inactivates the chemokine stromal-cell derived factor-1. *J. Biol. Chem.* 276, 43503–43508 (2001).
23. Overall, C. M. Molecular determinants of metalloproteinase substrate specificity: matrix metalloproteinase substrate binding domains, modules, and exosites. *Mol. Biotechnol.* 22, 51–86 (2002).
24. Lee N, Ishitani A, Geraghty DE. HLA-F is a surface marker on activated lymphocytes. *Eur J Immunol* 2010;40:2308–18.



25. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 2006;90:1–50.
26. Campoli M, Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene* 2008;27:5869–85.
27. Chang CC, Campoli M, Ferrone S. HLA class I antigen expression in malignant cells: why does it not always correlate with CTL-mediated lysis? *Curr Opin Immunol* 2004;16:644–50.
28. Miyagi T, Tatsumi T, Takehara T, Kanto T, Kuzushita N, Sugimoto Y, Jinushi M, Kasahara A, Sasaki Y. Genetic mutation in tumors: Impaired expression of proteasome subunits and human leukocyte antigens class I in human colon cancer cells. *Journal of gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18: 32-40.
29. Yoshinaga K, Obata H, Jurukovski V, Mazziere R, Chen Y, Zilberberg L, Huso D, Melamed J, Prijatelj P, et al. Perturbation of transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 association with latent TGF- $\beta$  binding protein yields inflammation and tumors. *Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105: 18758-63.
30. Gentry. L. E., Webb, N. R., Lim, G. J., Brunner, A. M., Ranchalis, J. E., Twardzik. D.R., Lioubin, M. N., Marquardt. H., and Purchio. A. F. Type I transforming growth factor  $\beta$ : amplified expression and secretion of mature and precursor polypeptides in Chinese hamster ovary cells. *Mol. Cell. Biol.* 7: 3418-3427. 1987.
31. Pietenpol, J. A., Stein. R. W., Moran. E., Yaciuk. P., Schlegel. R., Lyons. R. M., Piepkow. M. R., MÜnger. K., Howley. P. M., and Moses. H. L. TGF- $\beta$  inhibition of c-myc transportation and growth in keratinocytes is abrogated by viral transforming proteins with pRB binding domains. *Cell*, 6/: 777-785, 1990.
32. Laiho. M., DeCaprio, J. A., Ludlow. J. W., Livingston. D. M., and Massagué. J. Inhibition by TGF- $\beta$  linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation. *Cell*. 62: 175-185. 1990.
33. Kanzaki. T., Olovson. A., Morán. A., Wemmer. C., Relman, U., Miyazono. K., Claesson-Welsh. L., and Heldin. C-H. TGF- $\beta$  binding protein: a component of the large latent complex of TGF- $\beta$  with multiple repeat sequences. *Cell*, 61: 1051-1061. 1990.

34. Vehvilainen P, Koli K, Myllarniemi M, Lindholm P, Soini Y, Salmenkivi K, Kinnula VL, Keski-Oja J. Latent TGF-beta binding proteins (LTBPs) 1 and 3 differentially regulate transforming growth factor-beta activity in malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2011;42:269–278.
35. Van Laethem JL, Resibois A, Rickaert F, Deviere J, Gelin M, Cremer M, Robberecht P. Different expression of transforming growth factor beta 1 in pancreatic ductal adenocarcinoma and cystic neoplasms. *Pancreas.* 1997;15:41–47.
36. Higashi T, Sasagawa T, Inoue M, Oka R, Shuangying L, Saijoh K. Overexpression of latent transforming growth factor-beta 1 (TGFbeta 1) binding protein 1 (LTBP-1) in association with TGF-beta 1 in ovarian carcinoma. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92:506–515.
37. Minn, A. J. et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 436, 518–524 (2005).
38. Minn, A. J. et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J. Clin. Invest.* 115, 44–55 (2005).
39. Cal S, Lopez-Otin C. ADAMTS proteases and cancer. *Matrix Biol.* 2015; article in pres.
40. Somerville, R. P., Longpre, J. M., Apel, E. D., Lewis, R. M., Wang, L. W., Sanes, J. R., Leduc, R. and Apte, S. S. (2004) ADAMTS7B, the full-length product of the ADAMTS7 gene, is a chondroitin sulfate proteoglycan containing a mucin domain. *J. Biol. Chem.* 279, 35159-35175.
41. Liu, C. J., Kong, W., Xu, K., Luan, Y., Ilalov, K., Sehgal, B., Yu, S., Howell, R. D. and Di Cesare, P. E. (2006) ADAMTS-12 associates with and degrades cartilage oligomeric matrix protein. *J. Biol. Chem.* 281, 15800-15808.
42. D. Wang, T. Zhu, F.-B. Zhang, and C. He, “Expression of ADAMTS12 in colorectal cancer-associated stroma prevents cancer development and is a good prognostic indicator of colorectal cancer,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 56, no. 11, pp. 3281–3287, 2011.
43. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD and Lake RJ: Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 284: 770-776, 1999.
44. Gray GE, Mann RS, Mitsiadis E, et al: Human ligands of the Notch receptor. *Am J Pathol* 154: 785-794, 1999.

45. Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, et al: Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1. *Cell* 80: 909-917, 1995.
46. Luo B, Aster JC, Hasserjian RP, et al: Isolation and functional analysis of a cDNA for human Jagged2, a gene encoding a ligand for the Notch1 receptor. *Mol Cell Biol* 17: 6057-6067, 1997.
47. Katoh M and Katoh M: Notch ligand, JAG1, is evolutionarily conserved target of canonical WNT signaling pathway in progenitor cells. *Int J Mol Med* 17: 681-685, 2006.
48. Eiraku M, Hirata Y, Takeshima H, et al: Delta/notch-like EGF-related receptor. *J Biol Chem* 277: 25400-25407, 2002.
49. Ellisen LW, Bird J, West DC, et al: TAN-1, the human homolog of the *Drosophila* notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell* 66: 649-661, 1991.
50. Fan X, Mikolaenko I, Elhassan I, et al: Notch1 and Notch2 have opposite effects on embryonal brain tumors. *Cancer Res* 64: 7787-7793, 2004.
51. Dang TP, Gazdar AF, Virmani AK, et al: Chromosome 19 translocation, overexpression of Notch3, and human lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 1355-1357, 2000.
52. Park JT, Li M, Nakayama K, et al: Notch3 gene amplification in ovarian cancer. *Cancer Res* 66: 6312-6318, 2006.
53. Reedijk M, Odorcic S, Chang L, et al: High-level coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival. *Cancer Res* 65: 8530-8537, 2005.
54. Pece S, Serresi M, Santolini E, et al: Loss of negative regulation by Numb over Notch is relevant to human breast carcinogenesis. *J Cell Biol* 167: 215-221, 2004.
55. Radtke F and Raj K: The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumor suppressor? *Nat Rev Cancer* 3: 765-767, 2003.
56. Thelu J, Rossio P and Favier B: Notch signaling is linked to epidermal cell differentiation level in basal cell carcinoma, psoriasis and wound healing. *BMC Dermatol* 2: 7, 2002.

57. Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, Zang Y, Lin W, Thilaganathan N, et al. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice. *J Clin Invest* 2011;121:1373–85.
58. Xing F, Okuda H, Watabe M, Kobayashi A, Pai SK, Liu W, et al. Hypoxia-induced Jagged2 promotes breast cancer metastasis and self-renewal of cancer stem-like cells. *Oncogene* 2011;30:4075–86.
59. Caiado F, Carvalho T, Rosa I, Remedio L, Costa A, Matos J, et al. Bone marrow-derived CD11b<sup>+</sup>Jagged2<sup>+</sup> cells promote epithelial-to-mesenchymal transition and metastasization in colorectal cancer. *Cancer Res* 2013;73:4233–46.
60. Li W, Liu M, Feng Y, Huang YF, Xu YF, Che JP, et al. High expression of Notch ligand Jagged2 is associated with the metastasis and recurrence in urothelial carcinoma of bladder. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6: 2430–40.
61. Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, Offerhaus GJ, Fan X, Henderson CM, et al. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2291–301.
62. Vizio B, Mauri FA, Prati A, Trivedi P, Giacobino A, Novarino A, et al. Comparative evaluation of cancer stem cell markers in normal pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2012;27:69–76.
63. Hanahan, D. and Weinberg, R. A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674.
64. R. Kalluri, E.G. Neilson, Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *The Journal of clinical investigation* 112 (2003) 1776-1784.
65. M. Iwatsuki, K. Mimori, T. Yokobori, H. Ishi, T. Beppu, S. Nakamori, H. Baba, M. Mori, Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer science* 101 (2010) 293-299.
66. Folkman J (1972) Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 175:409–416.
67. Sottile J (2004) Regulation of angiogenesis by extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta* 1654:13–22.

68. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al.: Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979–994.
69. Woessner. J. F. J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. FASEB J., J; 2145-2154, 1991.
70. Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, Bapiro TE, Cook N, Frese KK, Feig C, Nakagawa T, Caldwell ME, Zecchini HI, Lolkema MP, Jiang P, Kultti A, Thompson CB, Maneval DC, Jodrell DI, Frost GI, Shepard HM, Skepper JN, Tuveson DA: Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. Gut. 2013, 62: 112-120.
71. Chauhan VP, Stylianopoulos T, Boucher Y, Jain RK: Delivery of molecular and nanoscale medicine to tumors: transport barriers and strategies. Annu Rev Chem Biomol Eng. 2011, 2: 281-298.
72. Drews, J. Drug discovery: a historical perspective. Science 287, 1960–1964 (2000).
73. Lindsay, M. A. Target discovery. Nature Rev. Drug Discov. 2, 831–838 (2003).
74. López-Otín, C. & Overall, C. M. Protease degradomics: a new challenge for proteomics. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 3, 509–519 (2002).
75. McCawley, L. J. & Matrisian, L. M. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! Curr. Opin. Cell Biol. 13, 534–540 (2001).
76. Aoki, T., Sumii, T., Mori, T., Wang, X. & Lo, E. H. Blood–brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. Stroke 33, 2711–2717 (2002).
77. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: The Digestive System. Sixth Edition, WB Saunders Company, 1998: 271-302.
78. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier Health Sciences; 2011.
79. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Elsevier Health Sciences; 2012.
80. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text ve Atlas. Solakoğlu S, AYTEKİN Y(Çeviri ed), 9. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, β009: β88-298.

81. Ovalle, W.K., Netter Temel Histoloji. 2009: p. 286.
82. Cecilia M. Fenoglio- Preiser, Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text , Third Edition, 2008, 135–269.
83. Luiz Carlos, Jose Carneiro, Temel Histoloji, Çeviri Editörleri Yener Aytekin ve Seyhun Solakoğlu, 2006, 299–308.
84. Michael H. Ross, Gordon I. Kaye, Wojciech Pawlina, Histology A Text and Atlas, Fourth Edition, 2003 LWW, 480–490.
85. E.Mills, S., Histology for Pathologists. 2007: p. 591-596.
86. David A. Owen, Histology for Pathologist, Second Edition, edited by Stephen S. Sternberg, 1997, 481–493.
87. 7- Borley N. Stomch In Standring S(ed). Gray's anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. Spain: Elsevier, 2008: 502-536.
88. L Carlos J, Lose C, Robert OK, Basic Histology, Çeviri Yener A, Temel Histoloji, İstanbul: Barış Kitapçılık, 1998: 282-288.
89. Arıncı K, Elhan A, Anatomi 1. cilt, Güneş Kitabevi, 1997, 304–308.
90. Ernest W. April, Klinik Anatomi, 3. baskı, Çeviri Editörü Prof. Dr.Mehmet Yıldırım, Nobel Tıp Kitapevleri, 1998, 346–350.
91. Orhan Kuran. Systema Digestorum- Sindirim Sistemi, Ventriculus Gaster- Mide, Sistematik Anatomi , Prof. Dr. Orhan Kural, editör 1983, sayfa: 388-396.
92. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Yıldırım M (Edt). Mide Anatomisi. Gray's Anatomy, Elsevier 2007: 272-273.
93. Borley N. Stomch In Standring S(ed). Gray's anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. Spain: Elsevier, 2008: 502-536.
94. Korkut B, Mide karsinomlarında COX-2 ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle araştırılması, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2008.

95. Sancak B, Cumhuri M (Edt). Mide Anatomisi, Fonksiyonel anatomi, Üçüncü baskı, ODTÜ yayıncılık, β004: β04-208.
96. Fuchs K, Charles S, Mayer G, Robert J. Gastric carcinoma. New England Journal of Medicine, 1995; 333.1: 32-41.
97. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>.
98. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30.
99. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.
100. The Biology of Gastric Cancers. Springer; 2009.
101. Vinay K, Abul KA, Nelson F, Richard NM, Basic Pathology, Çeviri: Uğur Ç, Robins Temel Patoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2008: 598-600.
102. Blot M, William J. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Jama, 1991; 265.10: 1287-1289.
103. C. Fenoglio P et al. Gastric carcinoma, Stanley RH, Lauri AA, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, Lyon, IARC Press, 2000: 39-52.
104. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30.
105. John E, Stephen W. Anatomical complications in general surgery. Mc Graw-Hill Companies, 1983:206-7.
106. Gerardo Nardone. Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer. Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas, volume 4, edited by M.A.Hayat. Elsevier Inc,2006;205–220.
107. You W, Zhang L, Gail M, Chang Y. Gastric Dysplasia and Gastric Cancer: Helicobacter pylori, Serum Vitamin C, and Other Risk Factors, J Natl Inst 2000;92:1607–12).
108. Jon R.Kelley, John M. Duggan , Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors ,Journal of Clinical Epidemiology,56(2003) 1–9.

109. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006;119:196-201.
110. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 2003;48:475-485.
111. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett*. 1995;93:17-48.
112. McColl KE. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction. *Gut*. 2005;54:1-3.
113. American Cancer Society, *Stomach cancer detailed guide*, Atlanta, American Cancer Society, 2012.
114. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:713-739.
115. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-3044.
116. G. Nardone, A. Rocco, P. Malfertheiner, Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 261–270.
117. Danesh J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer, systematic review of epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:851–6.
118. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
119. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49:347-353.
120. *The Biology of Gastric Cancers*. Springer; 2009.



121. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22:283-297.
122. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.
123. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, 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. *Lancet.*2008;372:392-397.
124. Chen JN, He D, Tang F, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:262-271.
125. Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;44:193-202.
126. Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET ve ark. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virüs prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J. Cancer* 1995; 60: 642-644.
127. Pelayo Correa, Yih-horng Shiao, Phenotypic and Genotypic events in Gastric Carcinogenesis, *Cancer Research (suppl.)*1994, 54, 1941-1943.
128. Christian T.K.-H.Stadtlander, John W.Waterbor. Molecular epidemiology,pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20(12);2195–2207.
129. Eiichi Tahara. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:265–272.
130. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention. *J Gastroenterol* 2002; 37:39–44.
131. Moss S.F. Review article: cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:91–109.
132. You WC, Zhang L, Gail MH et al. Precancerous lesions in two counties of China with contrasting gastric cancer risk. *Int J Epidemiol* 1998;27:945–948.
133. Juan R, Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, New York, Elsevier, 10th Edition, Volume one, 2011: 627-635.

134. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:561-569.
135. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Biology of Tumor Growth, Neoplasia* In: Frederick J Schoen, editor. *Robbin's Pathology 5th ed.* W.B. Saunders ; 1992. Chapter 7, 293-296.
136. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours*, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 No:3, page: 37-66.
137. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69(4):491. [PMID: 7424938].
138. Rosai J. *Gastrointestinal Track, Volume I. 10th Edt.* Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Mosby, Elseiver: 2011: 615-647.
139. Sclemper RJ, Itebashi M et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. *The LANCET* 1997, Vol 349, 1725-1729.
140. Stacey EM, *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Philadelphia Wolters Kluver Lippincott Williams Wilkins, Fifth Edition, Volume two, 2010: 1297-1301.
141. Der R, Chandrasoma P. Gastric Neoplasms In: Parakrama Chandrasoma, Editor. *Gastrointestinal Pathology 1st ed.* Appliton and Lange; 1999;5:105-144.
142. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, et al. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer.* 2007;96:631-638.
143. Borrmann R. *Geschweslte des magens und duedonums: Handbuch der Spezieller Pathologiscshen Anotomie und Histologie.* Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin, 1926: 4-865.
144. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg.* 2006;95:260-269.
145. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:251-261.

146. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
147. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer.*1977;39:2475-2485.
148. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, et al. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg.* 1994;79:27-32.
149. Piard F, Hillon P, Levillain P, et al. Does Ming's classification of gastric carcinomas have epidemiologic or prognostic value?. *Ann Pathol.*1986;6:329-334.
150. Namikawa T, Hanazaki K. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4634-4639.
151. Mulligan RM. Histogenesis and biological behaviour of gastric carcinoma. *Pathol Annu* 1972.
152. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M ve ark. Pathology and Prognosis of Gastric Carcinoma, American Cancer Society, 2000:1418-24.
153. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. New Elements for an Updated Classification of the Carcinomas of the Stomach, *Path. Res. Pract.*1995;191:571-584.
154. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33:606-612.
155. 155. Fontana MG, La Pinta M, Moneghini D, et al. Prognostic value of Goseki histological classification in adenocarcinoma of the cardia. *Br J Cancer.*2003;88:401-405.
156. Martin IG, Dixon MF, Sue-Ling H, et al. Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut.* 1994;35:758-763.
157. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, et al. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer.* 1999;85:2114-2118.

158. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma, 1980.
159. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Digestive System, Seventh Edition, AJCC Cancer Staging Manual, Springer: 2010:117-126.
160. Takeshi S, Yasuhiro K. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition, Gastric Cancer 2011; 14: 101–112.
161. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011;14:101-112.
162. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
163. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9th ed. Mosby; 2004. 662-772.
164. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. Modern Surgical Pathology 1st ed. Saunders; 2003. p.672-680.
165. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 Expression and prognosis in gastric carcinoma. Int J. Cancer 1992;50: 859-862.
166. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G, The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. Cancer 1995, 76:720-726.
167. Tay ST, Leong SH, Yu K, et al. A combined comparative genomic hybridization and expression microarray analysis of gastric cancer reveals novel molecular subtypes. Cancer Res. 2003;63:3309-3316.
168. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. Clin Cancer Res. 2011;17:2693-2701.
169. O'Callaghan CA, Bell JI. Structure and function of the human MHC class Ib molecules HLA-E, HLA-F and HLA-G. Immunol Rev 1998;163:129–38.
170. Braud VM, Allan DS, McMichael AJ. Functions of nonclassical MHC and non-MHC-encoded class I molecules. Curr Opin Immunol 1999;11:100–8.

171. Pietra G, Romagnani C, Moretta L, Mingari MC. HLA-E and HLA-E-bound peptides: recognition by subsets of NK and T cells. *Curr Pharm Des* 2009;15:3336–44.
172. Diehl M, Münz C, Keilholz W, Stevanović S, Holmes N, Loke YW, et al. onclassical HLA-G molecules are classical peptide presenters. *Curr Biol* 1996;6:305–14.
173. Wainwright SD, Biro PA, Holmes CH. HLA-F is a predominantly empty, intracellular TAP-associated MHC class Ib protein with a restricted expression pattern. *J Immunol* 2000;164:319–28.
174. Goodridge JP, Burian A, Lee N, Geraghty DE. HLA-F complex without peptide binds to MHC class I protein in the open conformer form. *J Immunol* 2010;184:6199–208.
175. Larsen MH, Hviid TV. Human leukocyte antigen-G polymorphism in relation to expression, function, and disease. *Hum Immunol* 2009;70:1026–34.
176. Yan WH. HLA-G expression in hematologic malignancies. *Expert Rev Hematol* 2010;3:67–80.
177. Hunt JS. Stranger in a strange land. *Immunol Rev* 2006;213:36–47.
178. 178. Carosella ED, HoWangYin KY, Favier B, LeMaout J. HLA-G-dependent suppressor cells: diverse by nature, function, and significance. *Hum Immunol* 2008;69:700–7.
179. Lee N, Geraghty DE. HLA-F surface expression on B cell monocyte cell lines is partially independent from tapasin completely independent from TAP. *J Immunol* 2003;171:5264–71.
180. Marín R, Ruiz-Cabello F, Pedrinaci S, Méndez R, Jiménez P, Geraghty DE, et al. Analysis of HLA-E expression in human tumors. *Immunogenetics* 2003;54:767–75.
181. 181. Malmberg KJ, Levitsky V, Norell H, de Matos CT, Carlsten M, Schedvins K, et al. IFN-gamma protects short-term ovarian carcinoma cell lines from CTL lysis via a CD94/NKG2A-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2002;110:1515–23.
182. Wischhusen J, Friese MA, Mittelbronn M, Meyermann R, Weller M. HLA-E protects glioma cells from NKG2D-mediated immune responses in vitro: implications for immune escape in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:523–8.

183. Derré L, Corvaisier M, Charreau B, Moreau A, Godefroy E, Moreau-Aubry A, et al. Expression and release of HLA-E by melanoma cells and melanocytes: potential impact on the response of cytotoxic effector cells. *J Immunol* 2006;177:3100–7.
184. Ishitani A, Sageshima N, Lee N, Dorofeeva N, Hatake K, Marquardt H, et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J Immunol* 2003;171:1376–84.
185. Lepin EJ, Bastin JM, Allan DS, Roncador G, Braud VM, Mason DY, et al. Functional characterization of HLA-F and binding of HLA-F tetramers to ILT2 and ILT4 receptors. *Eur J Immunol* 2000;30:3552–61.
186. Clements CS, Kjer-Nielsen L, McCluskey J, Rossjohn J. Structural studies on HLA-G: implications for ligand and receptor binding. *Hum Immunol* 2007;68:220–6.
187. Roberts, A. B. and Sporn, M. B. The transforming growth factor- $\beta$ s. In: M. B. Sporn and A. B. Roberts (eds.). *Peptide Growth Factors and Their Receptors*, Vol. 1, pp.419-472. Berlin: Springer-Verlag. 1990.
188. Moses. H. L., Yang. E. Y. and Pietenpol, J. A. TGF- $\beta$  stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights. *Cell*. 63: 245-247, 1990.
189. Massagué J. The transforming growth factor- $\beta$  family. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 6:597-641, 1990.
190. Massagué J. The transforming growth factor- $\beta$  family. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 6:597-641, 1990.
191. Miyazono. K., Hellman, U., Wemstedt. C., and Heldin. C-H. Latent high molecular weight complex of transforming growth factor  $\beta$ ; purification from human platelets and structural characterization. *J. Biol. Chem.* 263:6407-6415. 1988.
192. Wakefield. L. M., Smith, D. M., Flanders. K. C., and Sporn. M. B. Latent transforming growth factor- $\beta$  from human platelets: a high molecular weight complex containing precursor sequences. *J. Biol. Chem.* 263: 7646-7654. 1988.
193. Miyazono. K., Olofsson, A., Colosetti. P., and Heldin, C-H. A role of the latent TGF- $\beta$ -binding protein in the assembly and secretion of TGF- $\beta$ . *EMBO J.*, 10:1091-1101, 1991.

194. Vehvilainen P, Koli K, Myllarniemi M, Lindholm P, Soini Y, Salmenkivi K, Kinnula VL, Keski-Oja J. Latent TGF-beta binding proteins (LTBPs) 1 and 3 differentially regulate transforming growth factor-beta activity in malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2011;42:269–278.
195. Lu J, Ye X, Fan F, Xia L, Bhattacharya R, Bellister S, Tozzi F, Sceusi E, Zhou Y, Tachibani I, et al. Endothelial cells promote the colorectal stem cell phenotype through a soluble form of Jagged-1. *Cancer Cell.* 2013; 23(2): 171-185.
196. Balbin M, Fueyo A, Tester AM, et al. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice. *Nat Genet.* 2003;35:252–257.
197. Lopez-Otin C, Matrisian LM. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:800–808.
198. Lind GE, Kleivi K, Meling GI, et al. ADAMTS1, CRABP1, and NR3C1 identified as epigenetically deregulated genes in colorectal tumorigenesis. *Cell Oncol.* 2006;28:259–272.
199. Dunn JR, Panutsopoulos D, Shaw MW. METH-2 silencing and promoter hypermethylation in NSCLC. *Br. J Cancer.* 2004;91:1149–1154.
200. Lo PH, Leung AC, Kwok CY, et al. Identification of a tumor suppressive critical region mapping to 3p14.2 in esophageal squamous cell carcinoma and studies of a candidate tumor suppressor gene, ADAMTS9. *Oncogene.* 2007;26:148–157.
201. Jin H, Wang X, Ying J, et al. Epigenetic identification of ADAMTS18 as a novel 16q23.1 tumor suppressor frequently silenced in esophageal, nasopharyngeal and multiple other carcinomas. *Oncogene.* 2007;26:7490–7498.
202. Llamazares M, Obaya AJ, Moncada-Pazos A, et al. The ADAMTS12 metalloproteinase exhibits anti-tumorigenic properties through modulation of the Ras-dependent ERK signaling pathway. *J. Cell Sci.* 2007;120:3544–3552.
203. Moncada-Pazos A, Obaya AJ, Fraga MF, et al. The ADAMTS12 metalloproteinase gene is epigenetically silenced in tumor cells and transcriptionally activated in the stroma during progression of colon cancer. *J Cell Sci.* 2009;15:2906–2913.
204. Moncada-Pazos, A., Obaya, A. J., Fraga, M. F., Vilorio, C.G., Capella, G., Gausachs, M., Esteller, M., Lopez-Otin, C. and Cal, S. (2009) The ADAMTS12 metalloproteinase gene is epigenetically silenced in tumor cells and transcriptionally activated in the stroma during progression of colon cancer. *J. Cell Sci.* 122, 2906-2913.

205. Leong KG and Karsan A: Recent insight into the role of Notch signaling in tumorigenesis. *Blood* 107: 2223-2233, 2006.
206. Hu QD, Ang BT, Karsak M, et al: F3/contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation. *Cell* 115:163-175, 2003.
207. Cui XY, Hu QD, Tekaya M, et al: NB-3/Notch1 pathway via Deltex1 promotes neural progenitor cell differentiation into oligodendrocytes. *J Biol Chem* 279: 25858-25865, 2004.
208. Sekine A, Akiyama Y, Yanagihara K, et al: Hath1 up-regulates gastric mucin gene expression in gastric cells. *Biochem Biophys Res Commun* 344: 1166-1171, 2006.
209. Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, Zang Y, Lin W, Thilaganathan N, et al. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice. *J Clin Invest* 2011;121:1373–85.
210. Lin A, Zhang X, Ruan YY, Wang Q, Zhou WJ, Yan WH. HLA-F expression is a prognostic factor in patients with non-smallcell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;74:504.
211. 211. Ishigami S, Arigami T, Setoyama T, Okumura H, Sasaki K, Uchikado Y, et al. Clinical–pathological implication of human leukocyte antigen-F–positive gastric adenocarcinoma. *journal of surgical research*. 2013;184(2):802-6.
212. Türkiye'de Kanser İstatistikleri. Available at: [http://turkkanser.org.tr/newsfiles/60turkiye\\_kanser\\_istatistikleri-2.pdf](http://turkkanser.org.tr/newsfiles/60turkiye_kanser_istatistikleri-2.pdf). Accessed 08.10.2013. .
213. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11-30.
214. Jon RK, John MD, Gastric cancer epidemiology and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003; 56: 1–9.
215. Bülent Y, Nurullah Z, Fazıl A ve ark. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study, *Turkish Journal of Cancer*, 2006; 36(3): 108-115.
216. David L, Klaus JL, Stomach, In Noel W, Richard JC, Saul S, Lawrence MW, *Modern Surgical Pathology, Volume one*, Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2009: 673-719.



217. Metin K, Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 2001; 253-269.
218. I G Martin, M F Dixon, H Sue-Ling, Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome, Gut 1994; 35: 758-763.
219. Lauren P, The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
220. Miao ZQ, Mu YC, Dong SZ et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China, J Transl Med. 2013; 11: 58.
221. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type, Cancer, 2000; 89(7): 1418-1424.
222. Anna MC, Catherine K, Alessandro V, Histotype-based prognostic classification of gastric cancer, World J Gastroenterol, 2012; 18(9): 896-904.
223. Davessar K, Pezzullo JC, Kessimian N, Hale JH, Jauregui HO, Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications, Hum Pathol. 1990; 21(3): 325-332.
224. Wu CY, Chen JT, Chen GH et al., Lymph node metastasis in early gastric cancer: a clinicopathological analysis. Hepatogastroenterology, 2002; 49(47): 1465-1468.
225. Sheikh AB, Arshad AP, Adfar Y, Lack of p16 Gene Mutations in Gastric Cancers in Kashmir, Asian Pacific J Cancer Prev, 2010; 11: 339-342.
226. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T et al. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma, Cancer. 1999; 85(10): 2119-2123.
227. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S, Multivariate prognostic study on large gastric cancer, J Surg Oncol. 2007; 96(1): 14-18.
228. Sung RL, Hyung OK, Byung HS, Jun HS, Chang HY, Prognostic Significance of the Metastatic Lymph Node Ratio in Patients with Gastric Cancer, World J Surg, 2012; 36: 1096-1101.

229. Li C, Kim S, Lai JF et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology, 2007; 72(1-2): 64-68.
230. Zhang J-G, Zhang X, Lin A, Yan W-H. Lesion HLA-F expression is irrelevant to prognosis for patients with gastric cancer. Human immunology. 2013;74(7):828-32.
231. Zhang X, Lin A, Zhang JG, et al. Alteration of HLA-F and HLA I antigen expression in the tumor is associated with survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2013;132:82.
232. Wang D, Zhu T, Zhang F-B, He C. Expression of ADAMTS12 in colorectal cancer-associated stroma prevents cancer development and is a good prognostic indicator of colorectal cancer. Digestive diseases and sciences. 2011;56(11):3281-7.
233. Mizoi T, OHTANI H, MATSUNO S, NAGURA H. Immunohistochemical identification of transforming growth factor- $\beta$  and its binding protein in human gastrointestinal carcinoma. The Tohoku journal of experimental medicine. 1992;168(2):271-3.
234. Mizoi T, Ohtani H, Miyazono K, Miyazawa M, Matsuno S, Nagura H. Immunoelectron microscopic localization of transforming growth factor  $\beta$ 1 and latent transforming growth factor  $\beta$ 1 binding protein in human gastrointestinal carcinomas: qualitative difference between cancer cells and stromal cells. Cancer Research. 1993;53(1):183-90.
235. Tritschler I, Gramatzki D, Capper D, Mittelbronn M, Meyermann R, Saharinen J, et al. Modulation of TGF- $\beta$  activity by latent TGF- $\beta$ -binding protein 1 in human malignant glioma cells. International journal of cancer. 2009;125(3):530-40.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

10.03.1984 Mersin doğumluyum. İlkokulu Mersin’ de Barbaros ilkokulunda okudum. Ortaokulu Mersin Yusuf Kalkavan Anadolu Lisesinde, sonrasında 1999-2002 tarihleri arasında Mersin Fen Lisesinde okudum. Tıp fakültesi eğitimimi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 2002-2008 yılları arasında tamamladım. 2008-2009 tarihleri arasında zorunlu hizmet görevimi Siirt’te yaptım. 2011-2013 yılında Mersin Üniversitesi Acil bölümünde araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2013 tarihinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi nde Tıbbi Patoloji ABD ‘de araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.