

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİDE KARSİNOMLARINDA COX-2 EKSPRESYONUNUN
İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI**

Dr. KORKUT BOZKURT

PATOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. İ. METİN ÇİRİŞ

Tez No: 1520-TU-07
2008-İSPARTA

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİDE KARSİNOMLARINDA COX-2 EKSPRESYONUNUN
İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI**

Dr. KORKUT BOZKURT

PATOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. İ. METİN ÇİRİŞ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1520-TU-07
proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 1520-TU-07

2008-İSPARTA

KABUL VE ONAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 18/08/2008

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ SDÜ

Üye : Doç. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU SDÜ

Üye : Doç. Dr. Sema BİRCAN SDÜ

Üye : Doç. Dr. Nermin KARAHAN SDÜ

Üye : Doç. Dr. Erol EROĞLU SDÜ

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla Kabul edilmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda, konunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar yardım ve desteğini cömert bir şekilde sunan, ihtisasım boyunca öğrenimime katkıda bulunan, başta SDÜ Patoloji AD. Başkanı Doç. Dr. F. Nilgün Kapucuoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. İ. Metin Çiriş'e, eğitimimde emeği geçen değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Sema Bircan ve Doç. Dr. Nermin Karahan'a teşekkür ederim.

Vakaların baştan sona hazırlanmasında yardım ve emeğini esirgemeyen SDÜ Patoloji AD. laboratuvarında çalışan teknisyen Vasfi Baran'a teşekkür ederim.

En sıkıntılı anlarımda yanımda olup sabır ve desteğini esirgemeyen eşim Selda Sultan Bozkurt'a, çalışmalarım sırasında kendisine yeterli zaman ayıramadığım dönemlerde yaşının üzerinde olgunluk ve anlayış gösteren oğlum Y. Efe Bozkurt'a, beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan ve hala yardımlarını esirgemeyen annem Filiz Bozkurt ve babam Yıldırım Bozkurt'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

No	Başlık	Sayfa No
	KABUL VE ONAY	ii
	ÖNSÖZ	iii
	İÇİNDEKİLER	iv
	ŞEKİLLER	vii
	RESİMLER	viii
	TABLolar	ix
1	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2	GENEL BİLGİLER	3
2.1	EMBRİYOLOJİ	3
2.2	ANATOMİ	3
2.2.1	Midenin Arterleri	3
2.2.2	Midenin Venleri	5
2.2.3	Midenin Lenfatikleri	5
2.2.4	Midenin Sinirleri	5
2.3	HİSTOLOJİ	6
2.3.1	Tunika Mukoza	6
2.3.2	Tunika Submukoza	9
2.3.3	Tunika Muskularis Propria	9
2.3.4	Tunika Seroza	9
2.4	MİDE KANSERLERİ	10
2.4.1	İnsidans ve Epidemiyoloji	10
2.4.2	Risk Faktörleri	12
2.4.2.1	Çevresel Faktörler ve Diyet	12
2.4.2.1.1	İnfeksiyöz ajanlar	12
2.4.2.1.2	Diyet Faktörleri	15
2.4.2.2	Hereditör Faktörler	18

2.4.2.3	Kişisel Faktörler	19
2.4.2.3.1	Polipoid lezyonlar	19
2.4.2.3.2	Kronik Atrofik Gastrit	22
2.4.2.3.3	İntestinal Metaplazi	24
2.4.2.3.4	Mide Ülserleri	24
2.4.2.3.5	Pernisiyöz Anemi	25
2.4.2.3.6	Hiperplastik Gastropati	26
2.4.2.3.7	Gastrektomi Sonrası Mide Karsinomu	26
2.4.2.3.8	Mide Displazisi	26
2.4.2.3.9	Barrett Özefagusu	31
2.4.3	MİDE KARSİNOMLARININ PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	32
2.4.3.1	Lokalizasyon	32
2.4.3.2	Makroskopik Görünüm	32
2.4.4	ERKEN MİDE KARSİNOMU	33
2.4.5	MİDE KARSİNOMUNUN MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ	35
2.4.5.1	Epitelyal Elemanlar	35
2.4.5.2	Stromal Elemanlar	35
2.4.6	MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA EN ÇOK KULLANILAN HİSTOLOJİK SINIFLAMALAR	35
2.4.6.1	Lauren'ın Sınıflaması	36
2.4.6.2	Ming'in Sınıflaması	37
2.4.6.3	Dünya Sağlık Örgütü'nün Sınıflaması (WHO Sınıflaması)	38
2.4.7	MİDE KARSİNOMLARININ YAYILIMI	39
2.4.8	KLİNİK AÇIDAN MİDE TÜMÖRLERİ	40
2.4.8.1	Cinsiyet, Yaş ve Lokalizasyon	40
2.4.8.2	Belirti ve Bulgular	40
2.4.8.3	Mide Kanserinde Tanı	41
2.4.8.4	Mide Kanserinde Evreleme ve Prognoz	41
2.4.8.5	Tümörün Mide Duvarındaki İnvazyon Derecesi	43
2.4.8.6	Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu	43
2.4.8.7	Tümörün Histopatolojik Tipi	44

2.4.8.8	Tümörün Çapı	44
2.4.8.9	Tümörün Lokalizasyonu	44
2.4.8.10	Perinöral İnvazyon	44
2.4.8.11	Cerrahi Sınırlar	44
2.4.8.12	İltihabi Reaksiyon	44
2.4.9	MİDE KARSİNOMLARININ MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ	44
2.4.9.1	Mide Karsinomları ile COX 2 İlişkisi	49
3	MATERYAL VE METOD	52
4	BULGULAR	59
4.1	Klinik ve Morfolojik Bulgular	59
4.2	Gastrik Adenokarsinomlarda COX-2 Boyanma Şiddeti ile Klinik ve Patolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması	69
4.3	Gastrik Adenokarsinomlarda COX-2 Ekspresyonu ile Prognoz Arasındaki İlişki	73
4.4	Klinik ve Patolojik Parametreler ile COX-2 Ekspresyonunun ve Overekspresyonunun Prognostik Önemi (COX-Regresyon Analizi)	74
5	TARTIŞMA ve SONUÇ	77
	ÖZET	84
	SUMMARY	85
	KAYNAKLAR	86

ŞEKİLLER

No	Başlık	Sayfa No
Şekil 1	Correa'ya göre gastrik karsinogenez modeli, H.Pylori ve diyet komponentlerinin bu süreç üzerindeki etkileri	17
Şekil 2	Gastrik karsinomlarda Borrmann Sınıflaması	32
Şekil 3	Erken gastrik karsinomlardaki büyüme tipleri	34
Şekil 4	COX-1 ve COX-2 enzimleri ile prostanooidlerin yapımı	51
Şekil 5	Hastaların yaş grupları ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması	59
Şekil 6	İnvazyon derinliğine göre mide adenokarsinomları	61
Şekil 7	Yaşla tümör invazyon derinliği ilişkisi	65
Şekil 8	Lauren sınıflaması ile H.pylori ilişkisi	66
Şekil 9	Prognoz ile COX-2 boyanma skoru ilişkisi	73

RESİMLER

No	Başlık	Sayfa No
Resim 1	Midenin anatomik ve histolojik görünümü	6
Resim 2	Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +1 (COX-2 x 100)	55
Resim 3	Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +1 (COX-2 x 200)	56
Resim 4	Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +2 (COX-2 x 100)	56
Resim 5	Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 100)	57
Resim 6	Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 400)	57
Resim 7	Müsinöz tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 200)	58
Resim 8	Papiller tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 100)	58

TABLOLAR

No	Başlık	Sayfa No
Tablo 1	Türkiye’de erkeklerde görülen en sık 10 kanser türü	11
Tablo 2	Türkiye’de kadınlarda görülen en sık 10 kanser	11
Tablo 3	Modifiye WHO sınıflandırmasına göre midenin polipoid lezyonları	19
Tablo 4	Gastritlerin Sınıflandırılması	22
Tablo 5	Padova Sınıflaması	29
Tablo 6	Viyana Sınıflandırması	30
Tablo 7a	TNM Sınıflaması (WHO 2000)	42
Tablo 7b	TNM Mide Karsinomu Evrelemesi	43
Tablo 8	Gastrik kanser histotiplerde genetik değişiklikler ve görülme oranları	48
Tablo 9	Gastrik kanserinde büyüme faktör değişiklikleri görülme oranları	48
Tablo 10	COX-2 boyanma şiddeti	54
Tablo 11	COX-2 boyanma alanı sınıflaması	54
Tablo 12	COX-2 boyanma şiddeti skoru	54
Tablo 13	Hastaların yaş grupları ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 14	Lauren’in Sınıflamasına göre vakaların dağılımı	60
Tablo 15	Differansiyasyonlarına göre mide adenokarsinomları	60
Tablo 16	İnvazyon derinliğine göre mide adenokarsinomları	61
Tablo 17	Lenf nodu metastaz sayısına göre mide adenokarsinomları	62
Tablo 18	Uzak metastaz ile mide adenokarsinomlu olgular ilişkisi	62
Tablo 19	Olgularımızın TNM Evrelemesi	62
Tablo 20	Mide karsinomlarının histolojik tipleri ile cinsiyet ilişkisi	63
Tablo 21	Yaş Dağılımı ile Lauren Sınıflaması Arasındaki İlişki	64
Tablo 22	Yaşla tümörün differansiyasyon derecesi ilişkisi	64

Tablo 23	Yaşla tümör invazyon derinliği ilişkisi	64
Tablo 24	Lauren Sınıflaması ile tümör invazyon derinliği ilişkisi	65
Tablo 25	Lauren Sınıflaması ile metastatik lenf nodu ile ilişkisi	65
Tablo 26	Lauren Sınıflaması ile uzak metastaz arasındaki ilişki	66
Tablo 27	Lauren sınıflaması ile H.pylori ilişkisi	66
Tablo 28	Histolojik grade ile tümör invazyon derinliği ilişkisi	67
Tablo 29	Histolojik grade ile lenf nodu metastazı sayısı ilişkisi	67
Tablo 30	Histolojik grade ile uzak metastaz ilişkisi	67
Tablo 31	Histolojik grade ile H.pylori ilişkisi	68
Tablo 32	Tümörün invazyon derecesi ile lenf nodu metastazı sayısı ilişkisi	68
Tablo 33	Tümör invazyon derinliği ile tümör içerisindeki iltihabi reaksiyon ilişkisi	68
Tablo 34	Tümörün COX-2 boyanma skoru ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki	70
Tablo 35	Tümör çevresindeki lenfositlerin COX-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki	71
Tablo 36	Tümör komşuluğundaki epitelyal hücrelerin COX-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki	72
Tablo 37	Cox-Regresyon analizi sonuçları	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide karsinomları tüm dünyada yaygın görülen agresif davranışlı tümörlerdir. Dünyada en sık Japonya, Latin Amerika, Çin, Finlandiya ve Rusya'da görülür. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Avrupa ülkelerinde sıklığında azalma olmasına rağmen, akciğer kanserinden sonra dünyada kanserden ölüme yol açan ikinci en sık neden olarak gastrik kanserler gösterilmektedir. Beş yıllık sağ kalım sadece %20 kadardır (1). Türkiye'de mide kanseri her ne kadar Japonya'daki gibi endemik olmasa da bir çok batı ülkesinden daha sık gözlenmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılındaki kanser istatistiklerinde mide kanserleri erkeklerde akciğer kanserinden, kadınlarda ise meme kanserlerinden sonra ikinci sıradadır (Tablo 1,2) (2). Tümörlerin erken evrede saptanması ve geniş cerrahi rezeksiyon uygulanması sağ kalımın uzamasına neden olur. Beş yıllık yaşam süresi erken mide karsinomu vakalarında daha uzundur. Bu da endoskopik taramaların yaygınlaşmasıyla sağlanabilir. Tanının mümkün olduğu kadar erken konulması ile tümörün davranışının tespiti büyük önem taşımaktadır.

Mide kanserlerinin etyolojisi komplekstir. Diyet gibi çevresel faktörlerin, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu ve E-kaderin mutasyonu gibi genetik faktörlerin kombinasyonları gastrik karsinogenezde rol oynar. Mide kanserlerinin %90'nını adenokarsinomlar oluşturur. Mide adenokarsinomları Lauren sınıflandırmasına göre intestinal tip, diffüz tip ve mikst tip olmak üzere üç histolojik tipe ayrılır (3).

COX-2, inflamasyon, reproduksiyon ve karsinogenezde artış gösteren bir öncül gendir (4,5). Literatürde yapılan çalışmalar mide karsinomlarında COX-2'den türeyen prostanooidlerin prognoza olumsuz yönde etkilediklerini göstermiştir. Normalde çok az miktarda ya da saptanamayacak ölçüde bulunan COX-2'nin prekürsör lezyonlarda, adenomlarda ve özellikle de tümörlerde ekspresyonu artar.

Bu çalışma karsinogenezis ile ilgili teorilere ve prekürsör lezyonların tümöre dönüşüm teorilerine yön vermek ve aydınlatmak amacıyla planlandı. Çalışmamızda

mide karsinomu tanısı almış rezeksiyon materyallerinde, Lauren histolojik sınıflandırılmasını kullandık ve differansiyasyon derecelerine göre inceledik. Ayrıca mide karsinomlarının genel özelliklerini, prognoza etkili olan faktörleri, histolojik ve immünohistokimyasal yöntem kullanılarak sağkalım süresi ile korelasyonunu değerlendirdik. İmmünohistokimyasal boya olarak COX-2'yi kullandık.

Tümör bloklarında ve çevre mukozada mide karsinomu öncüsü olduğu düşünülen intestinal metaplazi, atrofi, displazi alanlarında COX-2 ekspresyonunu araştırdık. COX-2' nin immünohistokimyasal ekspresyonunun H. Pylori varlığı, tümör tipi, histolojik grade'i, invazyon derinliği, tümör boyutu, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenfositik yanıt, lenf nodu metastazı, evre ve prognoz ile ilişkisini inceledik.

Mide karsinomlarında diğer tümörlerde olduğu gibi erken teşhis çok önemlidir. Günümüzde en başta Japonya'da rutin halinde bir tarama programı çerçevesinde kullanılan mide endoskopilerinin, ülkemizde ve tüm dünyada yaygın kullanılması ile tümör ve tümör öncüsü lezyonların erken safhada yakalanacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Mide, embriyolojik olarak gestasyonun dördüncü haftasında foregut'un füziiform şişliğinden oluşur. Daha sonra iki ayrı hareketle yer değiştirir. Sekizinci haftada karın içine iner. İlk hareketini gestasyonun beşinci haftası sonunda yapar. Dorsal mezenterik kenarı ventral kenarından çok daha fazla geliştiğinden, longitudinal eksen üzerinde soldan sağa 90°'lik bir dönme meydana gelir. Ardından ikinci bir hareketle midenin distal parçası ile duodenum, sağ üst kadrana doğru çekilir. Bu durumda mide ve duodenumun başlangıçtaki sağ yüzleri arkaya gelir. Midenin başlangıçta oluşan ventral mezenterik kenarı, yukarı ve sağa dönerek küçük kurvaturu meydana getirir. Ventral mezenter küçük omentum haline gelir. Dorsal mezenterik kenar ise aşağı ve sola dönerek büyük kurvaturu, dorsal mezenter de büyük omentumu oluşturur.

Midenin rotasyonu sırasında özofagusun sağ ve sol yanlarında uzanan vagus sinirleri, bu organın ön ve arkasına doğru yer değiştirir. Bunun sonucu sol vagus önde, sağ vagus ise arkada yer alır. Üst ve alt ucu orta hatta olan mide, ikinci dönme hareketine başlayarak alt ucu sağa ve yukarı, üst ucu sola ve aşağı doğru olmak üzere erişkindeki pozisyonuna ulaşır.

Mide yüzeyi ilk olarak stratifiye veya psödostrafiye epitelle örtülüdür. Daha sonra bunun yerine küboidal hücreler alır. Başlangıçta seyrek bulunan gastrik pitler özellikle küçük kurvatur tarafında sayıca artarlar. İlk göze çarpan differansiye hücre tipi boyun mukus hücresidir. Gastrik pitler 5 ve 7. haftada gelişim gösterirler. Gastrik glandlar ise 11–14. haftalarda gelişmeye başlar ve dallanmalar göstererek gelişime devam ederler (6).

2.2. ANATOMİ

Mide gastrointestinal kanalın ikinci büyük parçasını oluşturur ve peritonla çevrilidir. Mide, epigastrik, umbilikal ve sol hipokondriyak bölgede yer alır. Diafragma'nın altında, karın ön duvarının ön ve sol tarafında bulunur. Sağa,

yukarıya ve öne bakar. Şekli ve büyüklüğü, doluluk derecesine ve vücudun pozisyonuna bağlı olarak farklılıklar gösterir.

Midenin ilk kısmı olan kardia, 12. torakal vertebra düzeyinde, 7. kıkırdak kostanın sternum ile birleştiği yerin arkasında bulunur. Midenin son kısmı olan pilor ise 1. lumbal vertebranın alt kenarı düzeyinde, orta hattın 1-2 cm sağındadır. Midenin yukarıda özofagus, aşağıda duodenum ile birleştiği yerde iki orifisi, ön ve arka olmak üzere iki yüzü ve bu yüzleri birbirinden ayıran iki kenarı vardır.

Küçük kurvatur, kardiadan pilora kadar uzanır ve sağ arka kenarı oluşturur. Büyük kurvatur ise midenin sol-ön kenarını oluşturur.

Midenin anterioru abdominal duvarla, inferioru sol karaciğer lobu yüzeyiyle, posterioru pankreas, splenik damalar, sol böbrek ve adrenal glandla komşudur. Küçük kurvatur süperiora hepatogastrik ligaman ve küçük omentumla asılıdır. Büyük omentum ise midenin büyük kurvaturuna kaudal olarak uzanır.

Mide kardia, fundus, korpus ve antropilorik bölge olmak üzere dört bölümde incelenir. Kardia, özofagusun mide ile birleştiği yerdir. Fundus, midenin kardia hizasından daha yukarıda kalan, diafragmanın sol kubbesi ile temasta olan bölümüdür. Korpus, fundustan başlar ve incisura angularis'e kadar devam eder. Antrum, incisura ile pilor arasındaki kısımdır. Pilor ise midenin duodenum ile birleştiği bölümüdür. Pilor içte kalın sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki kas tabakasından oluşur. Mide duvar kalınlığı genellikle 0,5 cm'i geçmez.

Mide boş iken, yüzeyde birbirine paralel 6-8 sayıda tunika mukozadan oluşan longitudinal kıvrım görülür (rugea=plika gastrisi). Bu plikalar, salgı yüzeyini arttırır. Mide gerildiğinde ise bu kıvrımlar kaybolur. Midenin iç yüzeyinde makroskobik olarak küçük oluklarla birbirinden ayrılmış, düzensiz poligonal ya da yuvarlak biçimli küçük (1-6 mm çapta) kabartılar (area gastrika) seçilir.

Lamina propria damardan zengin olduğundan mide mukozası gri pembe renktedir. Çok katlı yassı epitelle döşeli olan özofagus ise epitelin kalınlığı nedeniyle beyaz renklidir. Bu renk farkından dolayı özofagus mide bileşkesi kolayca seçilir.

2.2.1.Midenin Arterleri

Midenin bütün arterleri trunkus çöliakus'tan gelir. Mide 1. lomber vertebranın üst kısmı hizasında trunkus çölyakus'tan çıkan damarlar sayesinde kanlanır. Sol

gastrik arter, direkt olarak çölyak arterden ayrılır ve kardiyak bölgeyi kanlandırır. Küçük kurvaturu besleyen sağ gastrik arter ve büyük kurvaturu besleyen sağ gastroepiploik arter, hepatic arterin dallarıdır. Sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler, splenik arterden kaynaklanır ve büyük kurvaturu kanlandırır. Mideyi besleyen büyük arterlerden çıkan dallar, midenin ön ve arka yüzünde, kasları delip submukoza tabakasına gelir. Submukoza tabakasında birçok dallara ayrılır ve birbiriyle birleşerek submukozal pleksusu yapar. Submukozal pleksustan çıkan küçük damar yapıları lamina propriayı penetre ederek yüzey epiteli komşuluğuna kadar gelir ve süperfisyal poligonal kapiller ağını oluşturur (7,8).

2.2.2. Midenin Venleri

Midenin hemen hemen bütün venleri, vena portaya boşalır. Submukozal pleksustan ikincil olarak bazal kapiller ağa, subepitelyal venüllere ve oradan da submukozal venlere direne olurlar. Gastrik venler ve splenik ven direkt olarak vena portaya döküldüğü halde, sadece sağ gastroepiploik ven, superior mezenterik vene dökülür ve oradan da vena porta ile birleşir.

2.2.3. Midenin Lenfatikleri

Midenin lenfatik dağılımı kolondakine benzer. Süperfisyel mukozanın lenfatikleri yoktur, fakat mukozanın derin interglanduler bölgesinde lenfatikler bulunur. Bunlar kalın kanallarla muskularis mukozayı delerek büyük submukozal pleksusa ulaşır. Buradan iç ve dış muskularis propria tabakası arasındaki lenfatik pleksusa direne olur (9,10). Lenf kanalları iç ve dış katmanlar arasında muskuler liflere paralel uzanır. Bu ağ içerisinde valfler bulunur.

Midenin kurvatura minör ve pilor bölgesini drene eden lenfatikler, gastrik venleri izleyerek trunkus çöliakus etrafındaki lenf düğümlerine gelir. Fundus ve korpusun üst kısımlarını drene eden lenfatikler, dalak hilusunda bulunan lenf düğümlerine boşalır. Korpusun aşağı kısımları ve pilor bölgesindeki lenfatikler ise sağ gastroepiploik ven etrafında yer alan lenf düğümlerine, oradan da pilorun arkasında bulunan retropilorik lenf düğümlerine ve çöliak lenf düğümlerine dökülür.

2.2.4. Midenin Sinirleri

Mide, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleriyle innerve olur. Sempatik sinirlerini çöliak pleksustan alır. Sempatik lifler gastrik ve gastroepiploik arterlerle birlikte seyrederek. Parasempatik lifler nervus vagustan gelir.

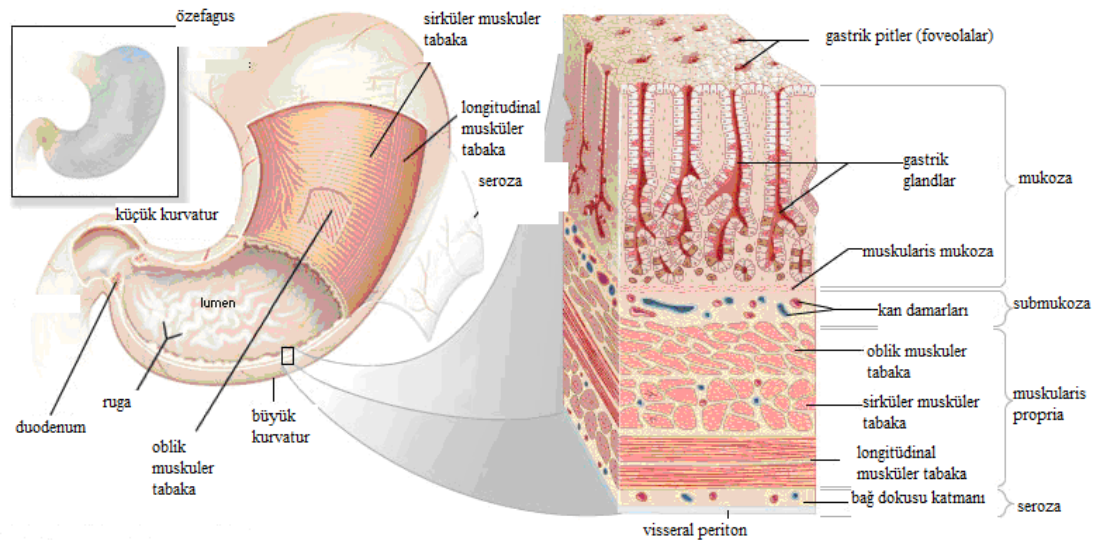
Sempatik ve parasempatik lifler küçük ve büyük kuruvaturdaki pleksusları meydana getirir. Bu pleksuslardan çıkan sinir lifleri, mide duvarında iki kas tabakası arasında ve submukozada tekrar pleksuslar oluşturur. Muskularis proprianın sirküler ve longitudinal kas tabakası arasında bulunan sinir ağına Auerbach pleksusu, submukozada bulunan sinir ağına ise Meissner pleksusu denir. Bu iki pleksusta ganglionlar bulunur.

2.3. HİSTOLOJİ

Mide anatomik olarak 4 bölüme ayrılrsa da fundus ve korpusun yapısı birbirinin aynı olduğundan histolojik olarak 3 bölüm bulunur. Bunlar:

- Kardia
- Fundus
- Antropilorik bölgedir.

Mide mukozasında, histolojik bölümler arasında keskin olmayan geçişler bulunmaktadır. Mide histolojik olarak, tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur (Resim 1).



Resim 1: Midenin anatomik ve histolojik görünümü.

2.3.1. Tunika Mukoza

- Lamina epitelialis,
- Lamina propria,
- Lamina muskularis mukoza.

Lamina epitelialis: Tüm mide mukozasının yüzeyi ve pitler (foveolalar) mukuslu yüksek kolumnar epitel hücreleri ile döşelidir. Yapı ve işlev bakımından

mide bezlerindeki hücrelerden farklı özelliktedir. Koruyucu özellikteki basit silindirik epitelden mukus salgılanır. Bu hücre, mukus salgılayan kalsiform hücrelerden mukusu sürekli salgılaması ve kadeh biçimi almaması nedeniyle farklıdır. Nükleusları bazalde yerleşir ve supranükleer bölgede küçük, nispeten berrak müsijen granüller içerir. Yüzeydeki müköz hücreleri kısa mikrovilluslara ve serbest yüzeyinde ince filamentöz glikokaliks örtüsüne sahiptir. Salgılanan mukus, mide iç yüzeyini örten 1 mm kadar kalınlıkta ince bir tabaka oluşturur. Bikarbonat iyonlarını bağlayarak mideyi kendi asiditesine ve mide bezlerinden salgılanan proteolitik enzimlerin sindirimine karşı korur, yüzeyi kayganlaştırır.

Yüzey epiteli 3–4 günde bir dökülür. Yenilenmeleri, mide bezlerinin boyun ya da istmus bölümünde yerleşik indifferansiye hücrelerin mitozu ile sağlanır.

Bütün mide bezleri foveola ve sekretuar kısım olarak iki esas komponente sahiptir. Kardiyak ve pilorik bezler birbirine benzer yapıdadır. Üst yarısında foveolalar ve alt yarısında dallanmış mukus salgılayan bezler yer alır. Foveolalar, mukoza kalınlığının yaklaşık yarısını oluşturur. Bez sayısı kardiada, pilora göre daha azdır. Mukus sekrete eden epitelle örtülü bezler, kardiyak mukozanın karakteristik özelliğidir. Bu bezler, pilor mukozasında bulunmaz. Müköz bezlerin hücreleri, pitlerinkinden ve yüzey epitelinden farklı olarak köpüklü sitoplazmalıdır, sınırları seçilemez. Bu görünümüleriyle duodenumun Brunner bezlerine benzer. Kardiada endokrin hücreler ve bazen parietal hücreler görülebilir. Esas hücreler nadirdir. Pilorda ise endokrin hücreler (özellikle gastrin üreten G hücreleri) ve parietal hücreler çok sayıda bulunur. Esas hücreler burada da azdır. Pilor bezleri sadece nötral müsün sekrete ederken, kardial bezleri çoğunlukla nötral müsün sekrete etmekle birlikte az miktarda sialomüsün sekrete eder. Parietal hücreler piramidal görünüm, büyük ebat, santral nükleus ve eozinofilik berrak sitoplazma nedeniyle kolay fark edilebilir. Parietal hücreler hidroklorik asit, intrinsik faktör, TGF- α ve katepsin sekrete eder. Değişik faktörler parietal hücre sayısını etkiler. Parsiyel duodenal obstruksiyon, gebelik ve laktasyon, Zollinger-Ellison sendromu gibi nedenler parietal hücre sayısını artırır. Parietal hücre hiperplazisi sonucunda gastrik foldlarda kalınlaşma meydana gelir. Buna karşılık atrofik gastritlerde parietal hücre sayısı azalır.

Esas hücreler istmüstaki kök hücrelerin differansiyasyonu sonucu oluşur. Bu hücrelerde granüler bazofilik sitoplazmalı veya daha fazla nükleol içeren triangular kısa kolumnar hücrelerdir. Pepsinojen ve lipaz salgılar ve gastrik glandların en derin bölümünde bulunur.

Fundus mukozasında foveolalar, mukoza kalınlığının yaklaşık dörtte birini oluşturur. Geri kalan kısmını, sıkıca bir araya gelmiş ve muskularis mukozaya kadar uzanan bezler meydana getirir. Fundus bezlerinde, parietal hücreler, esas hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücreler olmak üzere dört tip hücre bulunur. Fundus bezlerinin yapısı taban, boyun ve gövde olmak üzere üç kısımda incelenir. Taban kısmında pepsinojen üreten esas hücreler, gövde kısmında asit ve intrinsek faktör üreten parietal hücreler yer alır. Boyun kısmında ise esas ve parietal hücreler, müköz boyun hücreleri ile bir arada bulunur. Müköz boyun hücreleri, hematoksil-eozin boyası (H&E) ile zor seçilmesine rağmen periodik asit şif (PAS) boyası kullanılarak kolaylıkla gösterilebilir. Bu hücreler nötral müsün ve asidik müsün (özellikle sialomüsün) sekrete eder. Fundus mukozasındaki bezlerin boyun ve gövde kısmında yer alan müköz boyun hücreleri, salgı fonksiyonundan ayrı olarak proliferasyon ve mukozal rejenerasyon yeteneğine de sahiptir. Bunlar kök hücreler olup, yukarı doğru göç ederek mukus üreten yüzey epitelini yenileyebilir veya aşağıya doğru parietal ya da endokrin hücrelere farklılaşabilir. Yüzey epiteli 4–8 günde bir yenilenirken, parietal ve esas hücrelerde bu süre 1–3 yıldır.

Gastrik mukoza 7 farklı endokrin hücre tipi içerir. Bunlar enterokromafin, enterokromafin-like, D, D1, P, G ve X hücreleridir. Bu hücreler küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir ve çok sayıda hormon salgılar.

Pilorik mukozada bulunan endokrin hücrelerin %50'si gastrin salgılayan G hücreleri, %30'u serotonin salgılayan enterokromafin hücreler ve %15'i somatostatin salgılayan D hücreleridir. Fundus mukozasında endokrin hücrelerin büyük bir kısmı histamin depolayan enterokromafin benzeri hücrelerdir. Ayrıca az sayıda ne salgıladığı bilinmeyen X hücreleri de bulunur. Enterokromafin hücreler ve enterokromafin benzeri hücrelerin bir bölümü, Fontana, Masson ve Diazo teknikleri ile boyanabilen argentafin granüllerine sahiptir. Diğer endokrin hücreler arjinofiliktir ve tanımlarında histokimyasal olarak Grimelius tekniği kullanılır.

Antrumda %50 oranında G hücreler (gastrin salgılayan), %30 oranında enterokromofin hücreler (serotonin salgılayan), %15 oranında D hücreler (somatostatin salgılayan) bulunur. Fundik mukozada baskın endokrin hücre tipi histamin salgılayan enterokromofin hücredir. Endokrin hücreler foveolalarda nadirdir, yüzeyde ise bulunmaz. Endokrin hücreler intersellüler alana sekresyonlarını bırakır ve bu sekresyonlar kapillerlere diffüz olarak geçer.

Lamina propria: Mukozanın destek doku komponentidir. Epitel ile muskularis mukoza arasında bulunan içine mide bezlerinin gömüldüğü hücreden zengin gevşek bağ dokusudur. Retikülin lifler ile az miktarda kollajen ve elastik liflerden oluşur. Ayrıca fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri, lenfositler, seyrek olarak nötrofil ve mast hücrelerini içeren çeşitli hücreleri bulunur. Ancak çoğu yerde bezler o kadar çoktur ki bezler arasında lamina propriayı seçmek çok zorlaşır. Arterioller, kapillerler ve myelinsiz sinir lifleri de lamina propriada yer alır. Özellikle antrumda az sayıda primer lenfoid folikül olabilir. Mide bezleri sadece lamina propriada bulunur. Sayıları insanda yaklaşık 35 milyondur.

Lamina muskularis mukoza: İnce bir düz kas tabakasıdır ve yüzey epitelinin altına kadar uzanan ince kas fassikülleri ile devam eder. Dışta longitudinal, içte sirküler olmak üzere iki kas tabakasından oluşur. Bazı yerlerde 3. sirküler dış tabaka bulunur. Bu kasların kasılması müköz membranı sıkıştırır ve olasılıkla bezlerin boşalmasına yardım eder.

2.3.2. Tunika Submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında bulunur. Gevşek bağ dokusu, elastik fibriller, damar yapıları, lenfatik yapılar ve Meissner'in otonomik sinir pleksusunu içerir.

2.3.3. Tunika Muskularis Propria

Dışta longitudinal, ortada sirküler ve en içte oblik olmak üzere üç tabakadan oluşur. Sirküler tabaka en kalın ve en düzenli olan tabakadır ve gastroduodenal bileşkede kalınlaşarak pilor sfinkterini meydana getirir. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında Auerbach'in myenterik sinir pleksusu bulunur.

2.3.4. Tunika Seroza

Midenin en dış tabakasıdır ve ince gevşek bağ dokudan oluşur. Mideyi kardia, kurvatura majör ve minör hariç ön ve arka yüzde tamamen örter. Kurvatura majör ve

minörden itibaren mideden uzaklaşarak omentum majus ve omentum minusun yapısına katılır.

2.4.MİDE KANSERLERİ

Mide karsinomu sık görülmekle birlikte malign tümörlere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir. Karsinomlar midenin malign tümörlerinin %90-95'ini oluşturur. Diğer mide tümörleri olan lenfomalar %4, karsinoidler %3 ve mezanşimal tümörler %2 oranında görülür. Mide kanserlerinin yaklaşık %90-95'ini adenokarsinomlar oluşturur. Kalanını ise nadir görülen diğer malign kanserler meydana getirir.

2.4.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Gastrik kanser, ülkeden ülkeye farklı insidans gösteren tümörlerin prototipidir. Yüksek riskli ülkeler arasında Japonya, Latin Amerika, Çin, Finlandiya ve Rusya vardır. Sıklıkla düşük sosyoekonomik gruplarda görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde gastrik kanserler, 1930'lu yıllarda kanserden ölümün en sık nedenidir. 1930–1968 yılları arasında gastrik kanserden ölüm sıklığı 100 000 erkekte; 38'den 5'e, 100 000 kadında; 28'den 3'e düşmüştür. Şimdilerde ise gastrik kanser mortalitesi Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanser ölümlerinin %2,5'ini temsil etmektedir. 1960'lardan sonra endoskopinin yaygın kullanılmasıyla beş yıllık sağ kalım oranı artmıştır.

Mide kanserleri, 50–70 yaşları arasında daha sık izlenmekle beraber genç ve orta yaştaki erişkinlerde de görülebilir (11). Gastrik karsinom insidans ve mortalite hızı yaşla birlikte artar. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Genç ve orta yaştaki erişkinlerde, erkek/kadın oranı yaklaşık 1 (12) veya daha az (13) iken, bu oran 60 yaşında 2,5 ve daha fazladır. Oran yaş ilerledikçe tekrar düşer (14). Mide kanserleri çocukluk ve adölesan çağında çok nadirdir.

Ülkemizde ise kanser epidemiyolojisi ile ilgili sağlıklı sonuçlar olmadığından, mide kanserinin kesin insidansı bilinmemekle beraber Batılı ülkelerden daha sık olduğu düşünülür. Türkiye'de 1985–1990 yılları arasında 16 merkezde 984 erkek ve 447 kadın hasta ile yapılan bir insidans çalışmasında mide kanserinin erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci (%7,9), kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü (%6,9) sıklıkta görüldüğü bildirildi (15). 1997 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan kanser bildirimlerinin değerlendirilmesinde ise, mide kanserinin

kadın ve erkeklerde üçüncü sıklıkta rastlanılan kanser türü olduğu bildirildi (16). Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılındaki kanser istatistiklerinde mide kanserleri, erkeklerde akciğer kanserinden, kadınlarda ise meme kanserlerinden sonra ikinci sıradadır (Tablo1,2) (2).

Tablo 1: Türkiye’de erkeklerde görülen en sık 10 kanser türü (2).

ORGANLAR	OLGU	YÜZDE (%)	İNSİDANS (YÜZBİNDE)
TOPLAM	16023	100	48,3
Akciğer	4707	29,38	14,19
Mide	1315	8,21	3,96
Mesane	1165	7,27	3,51
Larenks	900	5,62	2,71
Deri	804	5,02	2,42
Prostat	836	5,22	2,52
Kemik iliği	573	3,58	1,73
Kolon	558	3,48	1,68
Beyin	545	3,4	1,64
Rektum	451	2,81	1,36
Diğerleri	4169	26,02	12,57

Tablo 2: Türkiye’de kadınlarda görülen en sık 10 kanser (2).

ORGANLAR	OLGU	YÜZDE (%)	İNSİDANS (YÜZBİNDE)
TOPLAM	9919	100	30.38
Meme	2390	24,1	7.32
Mide	693	6,99	2.12
Over	556	5,61	1.70
Deri	684	6,9	2.10
Kolon	419	4,22	1.28
Akciğer	404	4,07	1.24
Serviks	310	3,13	0,95
Beyin	349	3,52	1.07
Kemik iliği	391	3,94	1.20
Rektum	381	3,84	1.17
Diğerleri	3342	33,69	10.24

Birçok çalışmada, intestinal tip gastrik kanser insidansının dünya genelinde kesin bir şekilde azaldığı görülür (3,15). Batı ülkelerinde, geçmişte mide

adenokarsinomlarının çoğunlukla ortaya çıktığı lokalizasyon, midenin distal kısımları (antrum ve korpus) iken son yıllarda mide proksimali ve gastroözofagial bileşke adenokarsinomlarının görülme sıklığında belirgin bir artış olmuştur. Proksimal tümörlerin insidansındaki artış endişe vericidir, çünkü bu tümörler, aynı evre distal lokalizasyonlu tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir.

2.4.2 Risk Faktörleri

Mide kanserinin etiolojisinde etkili olan risk faktörleri; çevresel, herediter ve kişisel faktörlerdir.

2.4.2.1. Çevresel Faktörler:

2.4.2.1.1. İnfeksiyöz ajanlar; Bakteriler:

Helicobacter pylori ilk kez 1982 yılında Marshall ve Warren tarafından izole edildi (18). H. Pylori yaklaşık 3,5x0,5 mikrometre boyutlarında spiral şeklinde, Gram (-) negatif bir basildir. Midede yüzey epitelinde ve foveolalar içinde bulunur (19). Blaser ve arkadaşları H. Pylori'nin gastrik mukozal enflamasyonda rol oynadığını, Marshall ve Warren ise H. Pylori'nin duodenal ülserle ilişkisi olduğunu ortaya koydu (19,20). 1994'te Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından H. Pylori'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve H. Pylori ile enfekte ülseri olan hastalarda bu organizmanın gerekliliği bildirildi (21).

H. Pylori'nin gastrik patolojilerle ilişkisinin ortaya koyulmasından sonra gastrik kanserle olan ilişkisi incelenmeye başlandı. Gastrik karsinom olgularında H. Pylori enfeksiyonunun mevcudiyetini veya geçirildiğini spesifik ve sensitif olarak gösteren H. Pylori Ig G antikorlarının, kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (22,23). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1994 yılındaki değerlendirmesinde H. Pylori gastrik kanser için 1. derece karsinojen kabul edildi (24).

H. Pylori ile gastrik karsinom ilişkisi daha çok intestinal tip gastrik karsinom ile kuruldu. Çünkü intestinal tip gastrik karsinomun atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonları vardır (25). Correa'nın hipotezinde de bu gösterildi. Bu hipotezde H. Pylori enfeksiyonu sırasıyla kronik gastrite, atrofik gastrite, intestinal metaplaziye, displaziye ilerler ve sonuçta gastrik karsinom gelişir şeklinde açıklandı. Ancak bu çalışmada H. Pylori'nin karsinogenezde nasıl bir rol oynadığı belirlenemedi (26).

H. Pylori'nin gösterilen en önemli etkilerinden biri gastrik epitelyal hücre döngüsünü değiştirmesidir ve bu değişim sonucunda gastrik karsinom riskinin arttığı kabul edilir (27). Hücre döngüsündeki değişiklik; artmış apoptozis ve proliferasyon şeklindedir. H. Pylori'nin hücre döngüsüne etkisi birkaç şekilde açıklanır; 1) H. Pylori'nin oluşturduğu enflamasyon sonucunda ortamda artan serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği DNA hasarı ve sonucunda hücre ölümü, 2) H. Pylori'nin hücrelerle direkt kontakt kurması sonucunda hücre ölümü, 3) H. Pylori'nin toksinleri aracılığı ile oluşan doku hasarı ve hücre ölümü. Buradaki ölümlerin tamamına yakını apoptozisle oluşur (28). Sonuçta gastrik epitelde hiperproliferatif bir durum meydana gelir. Erişkinlerde ve pediatrik yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, gastrik epitelyal apoptozis ve proliferasyonun arttığı ve eradikasyonla bu parametrelerin normale döndüğü gözlemlendi (29,30).

H. Pylori'ye bağlı ortaya çıkan amonyak artışı (31), hipergastrinemi (32), fosfolipazlar ve sitokinler, proliferasyona neden olur (33).

Mide mukozasında foveolar bölgede nadiren proliferatif hücre görülür (34). Proliferasyon boyun bölgesindeki kök hücrelerde meydana gelir. H. Pylori varlığında proliferasyondaki anlamlı artışın foveolar bölgede olduğu, proliferatif zonda anlamlı fark olmadığı bildirildi. Bu normal yerde olmayan proliferasyon sonucu, gastrik lümeneye en yakın hücreler proliferer olur ve bu hücreler dış etmenlere karşı daha hassas hale gelir. Hiperproliferasyonun malignite gelişimine en önemli katkılarından biri artan proliferasyon ile DNA onarım süresinin kısalmasıdır (35,36).

Kronik gastritten atrofik ve intestinal metaplaziye gidişte H. Pylori'nin Cag A toksinin de rolü olabileceği düşünüldü. Uzun zamandır yapılan çalışmalarda Cag A geninin bulunmasının gastrik kanser, mide atrofisi ve duodenum ülserasyonuna neden olduğu bildirildi. Cag A proteini H.pylori'den hedef epitelyal hücrelere transfer olduktan sonra büyüme faktörü benzeri etki veya fonksiyon gösterir. Cag A'nın intrasellüler hedefi c-Met reseptörüdür ve mitojenik etkide rol oynar (37).

Kemirgen hayvanlarda yapılan bir çalışmada Cag E inaktivasyonun tamamıyla matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7) indüksiyonuna ve ERK ½ inhibisyonuna ve dolayısıyla ekstrasellüler matriksin üretimini azalmasına sebep olduğu gösterildi. MMP-7 insan gastrik adenokarsinom spesimenlerinde yüksek miktarda eksprese edilir (38).

H. Pylori'nin oluşturduğu üreaz aracılığı ile midede başka bakteriler de yaşam olanağı bulur ve enflamasyon daha da artar. Bu bakteriler ayrıca nitratları nitritlere indirgeyen redüktazlara sahiptir. Oluşan nitritler, midede karsinojen aktiviteye neden olur (39).

H. Pylori ile enfekte hastanın mide mukozasında “Nucleolar Organizer Regions (NOR)” ve “Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)” gibi proliferasyon belirteçlerinin, enfekte olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterildi. H. Pylori eradike edildiği zaman hücre proliferasyon belirteçlerinin yoğunluğu düşer (40).

H.pylori'nin neden olduğu gastrit, atrofi ve intestinal metaplazinin oksidatif DNA hasarına neden olduğu bildirildi. Farinati ve arkadaşlarının 118 olgunun Cag durumu ile mukozal oksidatif hasar arasındaki ilişkisini konu alan araştırmalarında, H. Pylori pozitif olguların 34'ünde Cag A pozitif, 40'ında ise negatif olduğunu saptandı. Otuz iki H. Pylori olgusuna, endoskopi örneklemesinden 6 ay önce eradikasyon tedavisi verildi ve Cag A pozitif infeksiyonun atrofik ve metaplastik lezyonlarla yüksek derecede korele olduğu saptandı. Cag A pozitif hastalarda 8-hidroksioksijenaz düzeyinin Cag A negatif ve H.Pylori negatif olgulardan daha yüksek olduğu bildirdi (41).

H. heilmannii gastriti, H. Pylori gastritinden daha hafif seyreder. Yang ve arkadaşlarının çalışmalarında 2943 olgunun endoskopisi sonucunda, 51 olgunun H. Heilmannii ile enfekte olduğunu ve bunlardan birinde antral gastrik adenokarsinom ve kronik aktif gastrit bulunduğunu saptadılar (42).

Sasaki ve arkadaşları PCR tekniğiyle 23 gastrik kanserli olgunun 11'inin (%48) DNA örneklerinde *Mycoplasma*'ya spesifik primerleri saptadılar. Ayrıca Southern blot analizi ve PCR kullanarak 43 gastrik karsinomlu olgunun 9'unun (%20) *Streptococcus*'la enfekte olduğunu buldular (43).

2.4.2.1.1. İnfeksiyöz ajanlar; Virüsler:

Ebstein-Barr Virüsü (EB) 1964'de lineer çift zincirli DNA içeren bir ikozahedral herpes virus olarak tanımlandı. EB virusu hem intestinal hem de diffüz tip adenokarsinomlarda bulunabilir. Shibata ve Weiss, PCR kullanarak gastrik adenokarsinomlu 138 olgunun 22'sinde (%16) EB virüsünü saptadı (44). EB virüsünün patojenite mekanizması şöyle açıklanmaktadır; Virüs farinks ve tükürük

bezi glandlarında replike olur ve tipik olarak B lenfoid hücreleri enfekte eder. Konak hücre membranına virüs gp85, gp25 ve gp42 glikoproteinleri ile bağlandıktan sonra uzun süre konakta latent olarak kalabilir. Enfekte konak hücrelerinde litik siklusa neden olabilir (45). EB virüsü malign transformasyona neden olurken, bcl-2 ekspresyonuna ve p53 akümülyasyonuna neden olmaz (46). P53 aşırı ekspresyonu 83 olgudan yalnızca 7'sinde (%8,4), tesadüfen seçilen EB negatif 90 gastrik adenokarsinomlu hastadan 31'inde (%34,4) saptandı. Ojima ve arkadaşları gastrik adenokarsinomlu 412 hastanın 83'ünde (%20,1) tümör hücrelerinde EB virüsüne spesifik RNA saptadı ve 60'mı lenfoid stromalı gastrik karsinom histolojik subtipi olarak sınıflandırdı (47).

2.4.2.1.1. İnfeksiyöz ajanlar; Mantarlar:

Kimura ve arkadaşları gastrik ülserli ve adenokarsinomlu tek bir olgunun gastrik biyopsi spesimeninde *Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis* 'i izole etti. Ayrıca küçük biyopsi spesimenlerinin fungus tanımlanması için yeterli olmadığını ve ayrıca kültürün de yapılması gerektiğini bildirdi (48).

2.4.2.1.2. Diyet Faktörleri:

Tümör gelişiminde kritik rol oynayan faktörlerden olan diyet, gastrik karsinomlar için prototiptir. Diyet özellikle intestinal tip karsinomlarda geçerlidir. Gastrik kanser insidansının coğrafik dağılımındaki neden, diyetin farklı olmasıdır. Diyetin risk faktörü olmasındaki en önemli nedenler; tuz ve nitratların fazla kullanımı, salata, taze yeşil lifli sebzelerin ve taze meyvelerin az alımından kaynaklanır. Taze meyve sebzeler antioksidanlar açısından zengindir (49).

Yiyeceklerin tuzlayarak korumak yerine soğutucularda saklama yönteminin rutin kullanıma girmesi sonucu, yıl boyu taze sebze ve meyve olanağının sağlanması ve diyetlerde tuzlanmış gıda oranının azalması, mide kanseri riskindeki azalmadan sorumlu etkenler arasında yer alır (50). Taze meyve ve çiğ sebzelerin sık tüketiminin, mide kanseri gelişimine karşı koruyucu bir etki gösterdiği ve kanser riskinde %30–50 oranında azalmaya neden olduğu gösterildi (51). Hawaii'de yaşayan yaklaşık 12.000 Japon hastanın katıldığı prospektif bir çalışmada, haftada 7 veya daha fazla kez meyve tüketenlerde risk oranının 0,6 olduğu bulundu (52). Özellikle koyu yeşil sebze ve meyvelerin (brokoli, ıspanak, maydanoz, dereotu, roka, kivi gibi) yüksek oranda C vitamini içermeleri, sarı renkli sebze ve meyveler (havuç, bal kabağı, patates, kayısı,

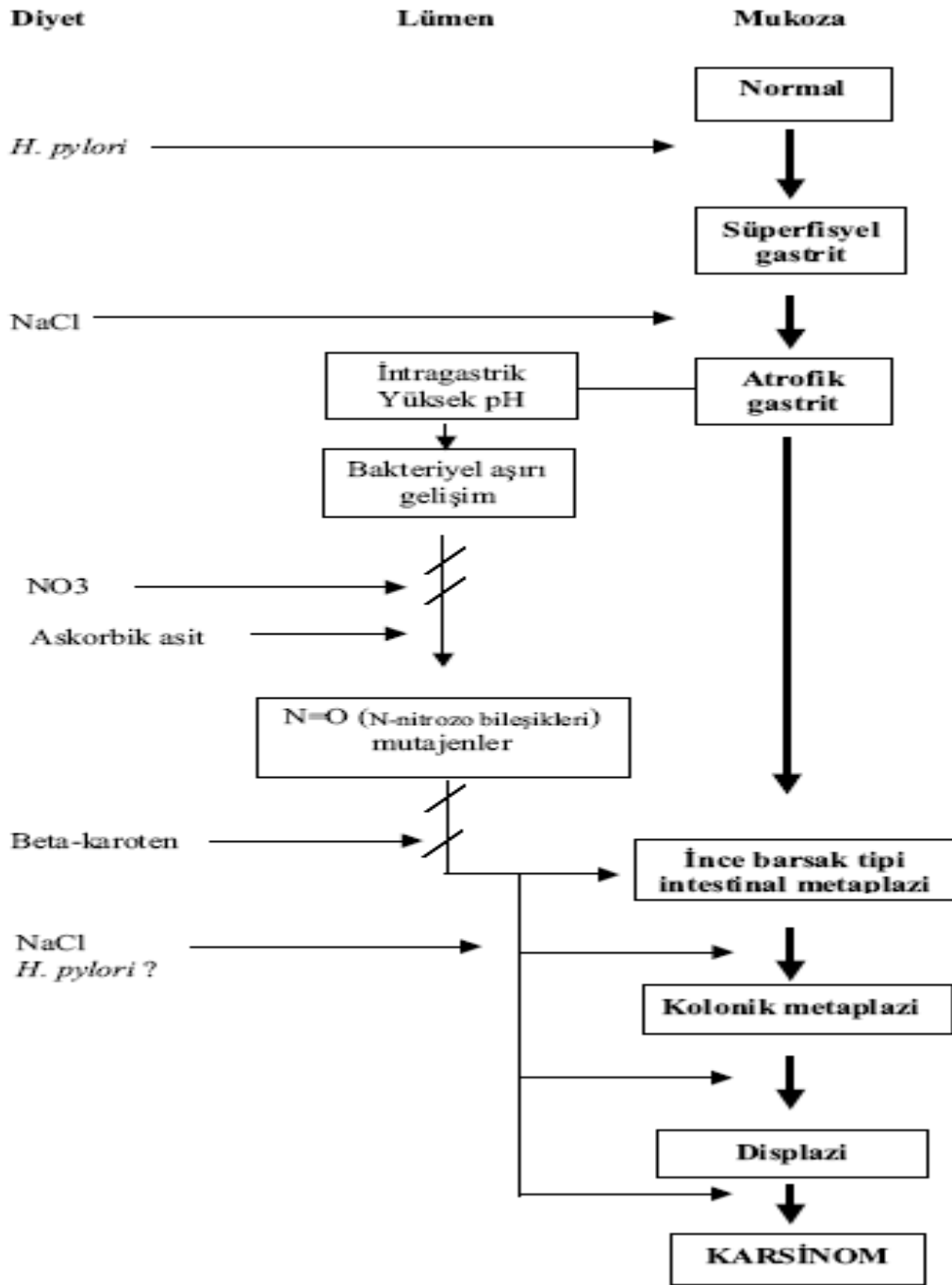
kavun gibi) ise A vitamini öncüsü olan β -karotenden zengin olmaları ile güçlü antioksidan özellik taşır (50).

Askorbik asit sağlıklı bireylerde mide sıvısında kandan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve kandan mide lümenine aktif olarak salgılanır (53). *H.pylori*'ye bağlı gastrit ve mide sıvısındaki askorbik asit düzeylerine ilişkin yapılan çeşitli çalışmalarda, bu bakteriyle infekte bireylerin mide sıvısındaki askorbik asit düzeylerinin, infekte olmayanlara kıyasla daha düşük olduğu, bakterinin eradikasyonundan sonra infekte olmayanlardaki düzeylere geri döndüğü gösterildi (54,55). Askorbik asit güçlü bir antioksidan olması nedeniyle mide kanseri gelişime karşı, lümeninde oluşan reaktif oksijen metabolitlerini uzaklaştırır ve karsinojenik N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu engelleyebilir. İntestinal tip mide kanserine dek giden süreçte gastrik atrofi geliştikçe, parietal hücre kitlesinin azalmasına bağlı olarak hipoklorhidri gelişir. Bu ortamda nitratların nitritlere dönüştürecek bakterilerin çoğalmasıyla karsinojenik N-nitrozo bileşikleri oluşur. Atrofi geliştikçe mide asit sıvısının ve askorbik asit sekresyonunun azaldığı gösterildi (Şekil 1) (56).

Gelişmiş ülkelerde mikronütrientlerin diyetle eklendiği çalışmalardan elde edilen sonuçlar kesin olmamakla birlikte cesaret verici niteliktedir. Çin'in Lixian bölgesinde yapılan çalışmada diyetle kombine olarak β -karoten, selenyum ve α -tokoferol eklenmesiyle mide kanseri mortalitesinde anlamlı bir azalma sağlandı, ancak C vitamini eklenmesiyle bu kez aynı yarar gösterilemedi (57).

Yüksek miktarda tuz alımının, *H.pylori* enfeksiyonu varlığında insan ve hayvanlarda atrofik gastrit gelişme oranını artırdığı, hayvan modellerinde N-nitrozo bileşikleri içeren gıdaların mutajenik etkilerini potansiyelize ettiği ortaya çıkarıldı (58). Yüksek miktarlarda tuz alımı atrofik gastritle ilişkilidir, çünkü tuz nedeniyle nitratlar nitrite indirgenirken karsinojenik N-nitrozo bileşikleri oluşur (59).

Bir çalışmada tuzun gastrik epitel hücresi üzerinde *H.pylori* gibi çevresel bir faktörden bağımsız şekilde karsinojen gibi etki gösterdiği, yüksek oranda tuz içeren diyetlerde midedeki *H.pylori* kolonizasyonunun arttığı ve böylece tuz ile bu bakteri arasında sinerjik bir mekanizmanın işlediği sonuçlarına varıldı (60).



Şekil 1: Correa'ya göre gastrik karsinogenez modeli, H.Pylori ve diyet komponentlerinin bu süreç üzerindeki etkileri (56).

Nitratlar doğal rengi korumak ve botulismus toksinini önlemek amacıyla işlenmiş birçok et ürününde katkı maddesi olarak kullanılır. Nitratlar, bakteriler veya makrofajlar tarafından nitritlere indirgenildiğinde, diğer nitrojen içeren maddelerle N-nitrozo bileşikleri oluşturmak üzere tepkimeye girebilir (61). N-nitrozo bileşiklerinin

de (nitrozaminler) mitojen ve karsinojen oldukları bilinmekte olup, bu bileşiklerin sıçanlarda mide kanserine neden oldukları gösterildi (62).

Tütsülenmiş besinler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerir. Bunların farelerde ve ratlarda mide kanserine neden oldukları gösterildi (63).

Yapılan çalışmalarda sigara içilmesi kanser riskini 1,5–1,6 kat artırır. Sigara katranında katekol gibi karsinojenik maddeler bulunur. Sigara içimi daha çok kardiada lokalize intestinal tip mide adenokarsinomu ile ilişkilidir (64,65).

Düşük sosyoekonomik durum ve eğitim yetersizliği kötü hijyenle ilişkilidir. Özellikle çocuklarda enfeksiyon ajanlarıyla maruziyeti artırır. Bu nedenle düşük sosyoekonomik durum gastrik kanser gelişim sebeplerinden biridir.

2.4.2.2. Herediter Faktörler:

Mide karsinomunda ailesellik ilk olarak Bonapart ailesi ile dikkati çekti. Aile hikayesi olan olgularda gastrik kanser gelişme riski genel popülasyona göre 2–3 kat fazla olduğu saptandı (66).

A kan grubu diğer kan gruplarına göre gastrik kanserle daha fazla ilişkilidir. Bu ilişki erkeklerde diffüz tip gastrik kanserde, intestinal tipe nazaran daha güçlüdür (66).

İntestinal tip mide karsinomunda, proliferasyon ilişkili genlerde overekspresyon, diffüz tipte ise hücre dışı matriks depolanması ve hücre büyümesini etkileyen genlerde overekspresyon olur. Patogenezde yer alan moleküler anomaliler çok çeşitli olup başlıcaları; mikrosatellit instabilite (DNA mismatch repair genler), tümör süpresör gen inaktivasyonu, onkogen aktivasyonu ve telomeraz reaktivasyonudur. Ayrıca invazyon ve metastazda büyüme regülatörlerinin, apoptoz ve hücre siklusu regülatörlerinin, adezyon molekül değişikliklerinin, NOS ve COX-2'nin etkileri vardır. Moleküler genetik çalışmalar karsinogenezin ve tümör progresyonunun çok basamaklı bir durum olduğunu gösterir. c-Ki-ras, c-erb B-2, K-sam, hst/int-2, c-met ve c-myc onkogenlerinin mutasyonu ve/veya amplifikasyonu, p53, APC (adenomatozis polipozis koli), DCC (“deleted in colorectal carcinomas”) ve RB1 (retinoblastom) tümör süpresör genlerinin inaktivasyonu gastrik karsinogenezde rol oynar (67).

ATM5, TP53 (Li Fraumeni sendromu), BRCA2 genlerinde mutasyon olan ailelerde gastrik kanser gelişebilir (68,69).

E-kaderin hücre adezyon proteinini kodlayan gendeki mutasyon, herediter diffüz gastrik karsinomda otozomal dominant predispozan faktördür (70).

2.4.2.3. Kişisel Faktörler:

2.4.2.3.1. Polipoid lezyonlar

Mide poliplerine üst GİS endoskopik incelemelerinde %2-3 oranında rastlanır (71). Önceleri mide polipleri hiperplastik ve adenomatöz olarak iki gruba ayrılmaktayken, yıllar içinde farklı sınıflandırmalar yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) polipoid lezyonları, tümörler (epitelyal, non-epitelyal, endokrin) ve tümör benzeri lezyonlar olarak iki gruba ayırdı (72). Daha güncel ve yaygın olarak kabul edilen sınıflama, Oberhuber ve Stolte tarafından modifiye edilmiş WHO sınıflamasıdır (Tablo 3) (71).

Tablo 3: Modifiye WHO sınıflandırmasına göre midenin polipoid lezyonları (71).

A- Nonneoplastik polipoid lezyonlar

- I- Hiperplastik polipler
- II- Fundik gland polipleri
- III- İnflamatuar fibroid polip
- IV- Hamartomatöz polipler yada polipozis sendromları ile birlikte olan polipler
 - 1- Peutz-Jegher polipleri
 - 2- Juvenil polip
 - 3- Cowden hastalığı
 - 4- Cronkhite-Canada polipleri
- V- Heterotopik doku polipleri
 - 1- Heterotopik pankreas ve adenomyoma
 - 2- Brunner gland heterotopisi

B- Neoplastik polipoid lezyonlar

- Epitelyal benign tümörler
 - 1- Tübüler adenom
 - 2- Tübülopapiller (tübülovillöz) adenom
 - 3- Papiller (villöz) adenom
 - 4- Pilorik gland adenomu

A- Nonneoplastik polipoid lezyonlar

I- Hiperplastik polipler:

Hiperplastik polipler histolojik olarak, sıklıkla kistik dilatasyon gösteren glandlarla karakterize, uzamış, distorsiyone, hiperplastik foveolar epitelden ve inflamatuvar hücreler içeren ödemli lamina propriadan oluşur. Etyopatogenez kesin bilinmemekle birlikte, mukozal hasara karşı abartılı rejeneratif bir yanıt olarak

oluştukları kabul edilir (73). Hiperplastik poliplerin yakın zamana kadar benign lezyonlar oldukları kabul edilmekteydi. Son çalışmalarda poliplerin displazi ve karsinom odakları içerebilecekleri bildirildi (74). Hiperplastik polipli olguların demografik özelliklerini inceleyen 263 polip içeren bir çalışmada, Hizawa bu poliplerin %2'sinde karsinom saptandığını, karsinom odakları içeren poliplerin içermeyenlere göre daha ileri yaş grubunda görüldüğünü ve bu poliplerin sıklıkla distal bölümünde yerleştiğini gösterdi (74). Zea-Irriarte de malignite sıklığını %1,8 olarak bildirdi ve çapı 14,5 mm'den büyük poliplerde malignite gelişme riskinin arttığını vurguladı (75).

II- Fundik gland polipleri:

Fundik gland polipleri hiperplastik poliplerin aksine, hemen daima normal mide mukozasından gelişirler. Bunlar gastroskopik incelemelerde genellikle mide korpus ve fundusunda, 2-3 mm çapında sesil lezyonlar olarak saptanırlar. Sayıları 1-20 arasında değişmekle birlikte yüzlerce de olabilir (73). Oksifilik hücreleri de içeren fundik epitelle çevrili mikrokist yapılarından oluşur. Foveolalar kısalmır. Familyal adenomatöz polipozis (FAP) ve Gardner Sendromu'nda sık görüldükleri bilinir. Eskiden düşünülenin aksine, fundik gland poliplerinde adenomatöz değişiklikler ve displazi görülebilir, hatta polip zemininde adenokarsinom ortaya çıkabilir (73).

III- İnflamatuar fibroid polip:

Muskularis mukoza ve submukozada yerleşen mezenkim kökenli bir lezyondur (71). Gastrointestinal sistemde, %75 midede olmak üzere, her yerde görülebilir (73). En sık antrumda yerleşir (71). Vasküler ve fibroblastik proliferasyon izlenir. Eozinofillerden zengin mikst iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Fibrinoid poliplerde malign değişikliklerin gelişmediği kabul edilir.

IV- Hamartomatöz polipler yada polipozis sendromları ile birlikte olan polipler:

1- Peutz-Jegher polipleri

Makroskopik incelemede genellikle 1-4 cm büyüklüğünde, lobüle ve kısa saplı polipoid lezyonlar olarak izlenen Peutz-Jegher polipleri, hamartomatöz lezyonlardır (73). Bu polipler %50 oranında midede gelişebilir. Eskiden bu poliplerin kansere dönüşmediğine inanılırken, günümüzde çok nadiren de olsa displazi ve karsinom gelişebildiği bilinir (76).

2- Juvenil polip:

Makroskopik olarak 1-2 cm çapında, düzgün yüzeyle, ince ve kısa saplı, polipoid lezyondur. Soliter yada multipl olabilir (73). Bu hastalarda gerek kolorektal, gerekse mide kanseri görülme sıklığının arttığı bildirildi (77).

3- Cowden hastalığı:

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Olguların %75'inde bulunabilen gastrointestinal polipler, sıklıkla midede birkaç milimetre çapında sesil polipler şeklinde görülür (71,73). Cowden Hastalığında meme ve tiroid kanseri insidansında artış bildirildi (78).

4- Cronkhite-Canada polipleri:

Gastrointestinal polipozis, alopesi, ciltte hiperpigmentasyon ve el-ayak tırnaklarında onkilodistrofi ile karakterize bir sendromdur. Önceleri bu poliplerin benign oldukları düşünülürken, günümüzde bu poliplerde de adenomatöz değişikliklerin ve maligniteye dönüşümünün olabileceği bilinmektedir (79).

B- Neoplastik polipoid lezyonlar

Epitelyal benign tümörler:

Mide poliplerinin %10'unu oluşturan gastrik adenomalar, Japonlar tarafından Tip III-IV polipler olarak da adlandırılır (73). Gastrik adenomlar FAP, Gardner Sendromu ya da Herediter Flat Adenom Sendromu gibi ailesel sendromlarla birlikte bulunabilir. Makroskopik olarak antrumda lokalize sesil ya da saplı, tek polip olarak karşımıza çıkar (71). Mikroskopik olarak nükleer anormallikler ve fazla mitotik aktivite içeren psödostratifiye epitelle çevrili displastik glandlardan oluşur. Gland epitelinin özelliğine göre gastrik-tip ve intestinal-tip olarak ikiye ayrılır. Genellikle atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile birlikte dir. Gastrik adenomlar histolojik özelliklerine göre tübüler, villöz (papiller), tübülo-villöz (tübülo-papiller) ve pilorik gland adenomu olmak üzere dört ana gruba ayrılır (71). Tübüler adenomlarda malignite gelişme riski daha azken tübülo-villöz adenomlarda bu risk %33 olarak bildirilir (80). Villöz ve tübülo-villöz adenomlar, tübüler adenomlara oranla daha büyük ve sesil olma eğilimlidir ve sesil polipler, saplı olanlara oranla daha yüksek malignite riski taşır. Çapı 2 cm'den küçük poliplerde malignite riski %1-5 iken, 2 cm'den büyük poliplerde bu risk %50'nin üzerindedir (81). Pilorik gland adenomları

ilk kez 1990'da Jass tarafından tanımlandı (82). Pilorik gland poliplerinde karsinom odaklarına rastlanma olasılığı yüksektir.

Son zamanlarda tanımlanan diğer bir gastrik adenom türü ise flat (deprese) adenomdur. Gastrik epitelyal displazi olarak da adlandırılan gastrik flat adenomların %11'ini oluşturdukları ve polipoid adenomlara kıyasla daha yüksek oranda maligniteye dönüşebildikleri düşünülür (71,73). Gastrik adenomlardan kanser gelişme riski bazı serilerde %8, bazı serilerde ise %59 olarak bildirildi (71).

2.4.2.3.2. Kronik Atrofik Gastrit:

Kronik atrofik gastrit, lamina propriada inflamatuvar hücrelerin ve glandular epitelde atrofının bulunmasıdır. İnflamatuvar hücreler içerisinde plazma hücreleri ve lenfositler baskın olmakla birlikte eozinofiller ve PNL'ler de bulunabilir. İnflamatuvar infiltrat foveolar alanda sınırlı ve glandular atrofi yoksa **kronik süperfisyel gastrit** olarak adlandırılır. Eğer inflamasyon daha yaygın ve glandular atrofi varsa **kronik atrofik gastrit** olarak nitelendirilir. İnflamasyon bulunmadığında atrofik gastritten bahsedilir. Atrofik gastrit, kronik atrofik gastritin son dönemidir. Atrofi ilerledikçe glandlarda kistik dilatasyon ve metaplaziler görülür. Gastritler için yapılmış pek çok sınıflandırma vardır. 1994 yılında Appelman Hd. tarafından yapılan sınıflama Tablo 4'de verildi (18).

Tablo 4: Gastritlerin Sınıflandırılması (18).

I- Akut Gastritler

1. Eroziv gastrit
2. Hemorajik gastrit

II- Kronik gastritler

- 1.H. Pylori tipi (kronik aktif, kronik nonspesifik, diffüz antral)gastrit
2. Atrofik gastritler
 - a- Tip A, otoimmün, diffüz korporal gastrit
 - b- Tip B, otoimmün olmayan, multifokal, çevresel gastrit
3. Lenfositik gastritler
 - a- Sprue benzeri gastrit
 - b- Menetrier benzeri gastrit
4. Fokal gastritler
 - a- Midenin Crohn Hastalığı

- b- Crohn dışı granüloamatöz gastrit
- c- Allerjik gastrit
- d- Etkeni bilinmeyen enfeksiyöz gastritler
- e- Diğerleri

5. Kimyasal gastrit (reflü gastriti, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, yüzeysel hasar yapan etkenler)

Kronik gastrit, benzer histolojik görünümüne sahip, fakat farklı patogenezi olan iki gruptan oluşur;

- Tip A veya immün gastrit,
- Tip B veya nonimmün gastrit.

Tip A veya immün gastrit; Kronik gastrit vakalarının %5'inden daha azında görülür. Fundus mukozası diffüz tutulurken antrum mukozası korunur. Parietal hücreye karşı oluşan antikolar, hipoklorhidri, aklorhidri ve yüksek serum gastrin seviyesi ile ilişkilidir. Bu otoimmün hastalıktaki majör moleküler hedef gastrik proton pompasının alfa ve beta subüniteleridir. Otoimmün hasar foveolalarda derinleşmeye ve intestinal metaplaziye neden olur. Mukoza atrofisi oluşur ve bu nedenle asit ve intrinsik faktör salınımı azalır. İntrinsik faktör eksikliği pernisiyöz anemiye neden olur.

Tip B veya nonimmün gastrit; Sıklıkla antrumdan başlar proksimale doğru yayılarak korpus ve fundusa doğru ilerler. Bazı sınıflandırma şemalarına göre hipersekretuar gastrit ve çevresel gastrit ("environmental gastritis") olarak ikiye ayrılır (83). Hipersekretuar gastrit antrumda sınırlıdır ve hiperklorhidri ve duodenal peptik ülserle ilişkilidir. Çevresel gastrit antrum ve fundusun öncelikle yama tarzında daha sonra diffüz şekilde tutulması ile karakterizedir. Tip B kronik gastritin patogenezi kompleks ve multifaktoriyeldir. Alkol, sigara, duodenal reflü (reflü gastriti), yiyeceklere karşı allerji, değişik ilaçlar (özellikle anti-enflamatuar ajanlar) bilinen faktörlerdir. Gastritlerde proliferatif aktivitenin artması sonucu mukozada ortaya çıkan immatür hücreler, karsinoma öncülük eder. Metaplastik alanlarda bezlerin alt kısımlarında, metaplastik olmayan alanlarda ise yüzeysel bölgelerde hücre proliferasyonu artar. Kronik atrofik gastrit, gastrik karsinomlarla ilişkilidir. Yapılan iki çalışmada benzer olarak kronik atrofik gastritin gastrik kanser gelişimini 5-6 kez artırdığı bildirildi (84,85).

2.4.2.3.3. İntestinal Metaplazi:

İntestinal metaplazi, gastrik mukozanın yerini ince veya kalın barsak tipinde goblet hücrelerinin, absorptif hücrelerinin (“brush border”), Paneth hücrelerinin ve çeşitli endokrin hücrelerinin almasıdır. Jass ve Filipe'nin sınıflandırmasına göre intestinal metaplazi komplet (Tip I) ve inkomplet (Tip II) olarak iki subtipe ayrılır (86).

Komplet (Tip I) intestinal metaplazi: Gastrik epitelin yerini villus ve kripleri içeren intestinal epitel alır. Komplet intestinal metaplazide baskın müsin siolomüsindir. Az miktarda sülfomüsün ve/veya nötral müsin de bulunabilir. İmmünohistokimyasal incelemede MUC 2 pozitif iken MUC 1, MUC 5AC, MUC 6 ya negatiftir ya da az miktarda bulunur.

İnkomplet (Tip II) intestinal metaplazi: Absortif hücreler bulunmaz. Gastrik foveolar hücrelere benzer kolumnar hücreler izlenir. Kriptler hafif uzamış ve kıvrıntılıdır. Tip IIA ve Tip IIB olmak üzere ikiye ayrılır. Histokimyasal incelemede Tip IIA'da nötral müsin baskınlığı, Tip IIB'de sülfomüsün baskınlığı bulunur (86).

Tip I intestinal metaplazi düşük riske sahipken, Tip IIB gastrik kanserle yakın ilişkilidir. Slovenya'da yapılan 10 yıllık takibe dayalı geniş kohort çalışmasında, intestinal metaplazinin gastrik kanser gelişimini 10 kat artırdığı saptandı. Tip IIB intestinal metaplazili hastaların, Tip I'lere göre 4 kat daha fazla riske sahip oldukları bildirildi (87). Cassaro ve arkadaşları, intestinal metaplazinin kardial veya pilorun küçük kurvatur tarafını tutmasının, fokal veya antral bölgeyi tutmasına göre gastrik kanser oluşma riskinin daha yüksek olduğunu saptadı (88).

İmmünohistokimyasal incelemede, Tip IIB intestinal metaplazide p53 akümülyasyonu vardır. İmmünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle intestinal metaplazide COX-2'nin kuvvetli pozitifliği saptandı (89). İntestinal metaplazide mikrosatellit instabilitesi ve p16, DAP-kinaz, THBS1 ve TIMP-3 genlerinde promotor hipermetilizasyonu bulundu (90).

2.4.2.3.4. Mide Ülserleri:

Peptik ülser (PÜ) asid ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirgin doku kaybıdır. PÜ nedenleri arasında H.Pylori enfeksiyonu, aspirin, NSAİİ kullanımı birinci sırada

gelir. PÜ en sık duodenumda gözlenmekle birlikte, ikinci sıklıkla midede görülür. Proksimal ve distal yerleşimli olabilir.

Normal midede asid ve pepsinin (agresif faktörler) zararlı etkisi ile, koruyucu faktörler (defansif faktörler: mukus, bikarbonat sekresyonu, mide epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanması) arasında denge vardır. Bu denge agresif faktörler lehine bozulduğunda ülser oluşur.

Peptik ülserle H.Pylori arasında kuvvetli ilişki vardır. En büyük kanıt, bakterinin eradikasyonundan sonra PÜ seyrinin değişmesi ve tekrarlamasının anlamlı olarak azalmasıdır. H.Pylori'nin dünya popülasyonunun yarısından fazlasını enfekte etmesine rağmen ancak küçük bir grupta ülser gelişmesini açıklamak amacı ile bakteriye ait virulans faktörleri ile ilgili çalışmalar yapıldı. Cag A ve Vac A pozitif suşlar daha virulandır. Çalışmalarda bu suşlarla PÜ ilişkisi araştırıldığında, bu suşlar ülserli olgularda daha fazla oranda bulundu (91).

Akut gastrik ülser genellikle otopsi bulgusudur. Sepsis, cerrahi tedavi veya travma sonrası, santral sistem zedelenmesi ya da hastalığı olanlarda, uzun süre steroid tedavisi alanlarda, aspirin toksisitesinde, ağır yanıklarda, radyoterapi veya hepatik arteriyal kemoterapi sonrası oluşur.

Kronik peptik ülser genellikle aklorhidrik plorik tip mukoza ile örtülü alanlarda gözlenir. Olguların %95'i küçük kurvaturda lokalizedir. Mikroskopik olarak aktif kronik peptik ülserde dört katman bulunur; 1) pürülan eksuda, bakteriler ve nekrotik debris içeren yüzeysel katman, 2) fibrinoid nekroz, 3) granülasyon dokusu, 4) fibrozis.

Gastrik peptik ülserin malign transformasyonu hakkında çok sayıda çalışma yapıldı. Radyolojik olarak ülserin benign ya da malign olduğunu belirlemek genellikle hatalara yol açar. Radyolojik ve klinik olarak peptik ülser tanısı almış hastaların takibi yapılan çalışmalarda, 10 yıldan uzun süre takip edilen 473 hastanın 5'inde (%1,1), 5 yıldan uzun süre takip edilen 111 hastanın 2'sinde (%1,8) ve 3 yıldan fazla takip edilen 452 hastanın 8'inde (%1,8) gastrik kanser saptandı (92,93,94).

2.4.2.3.5. Pernisiyöz Anemi

Megaloblastik aneminin en önemli nedenidir. B 12 vitamin eksikliğine neden olur. İntrinsik faktör eksikliğinde ve atrofik gastritte gelişen spesifik megaloblastik

anemi formudur. Bir çalışmada 20 yıllık takip sonunda, kanser riskinin 3 kat arttığı bulundu (95).

2.4.2.3.6. Hiperplastik Gastropati:

Epitel ve mukoza hiperplazisi nedeniyle oluşan hiperplastik gastropatiler üç grupta incelenir (96).

1. Gland hiperplazisi ile görülen **Zollinger-Ellison sendromu** (%22).
2. Foveolar hiperplazi, protein kaybı, demir eksikliği ile beraber olan **Menetrier hastalığı** (%66).
3. Hem gland hem de müköz hücre hiperplazisinin beraber görüldüğü **mikst tip** (%12).

Her üç durumda da fundus tutulumu görülür. Menetrier hastalığı gastrik kanser gelişme riski taşıırken, Zollinger-Ellison sendromu'nda mide karsinomu insidansında artış bildirilmedi (97).

2.4.2.3.7. Gastrektomi Sonrası Mide Karsinomu

Gastrik cerrahiden 5-10 sene sonra gastrik kanser riski artar. Karsinom sıklığının artmasının patogenezisinde distal sfinkter fonksiyonunun ortadan kalkmasına bağlı reflüer ve bunun sonucunda kalan mide mukozasında, hipoklorhidri, H.pylori enfeksiyonu ve yükselmiş pH sorumlu tutulur. Bu etkiler sonucunda mide anastomoz bölgesinde karsinom ve bunun dışında reaktif gastropati, inflamasyon, hiperplastik polip benzeri lezyonlar ile gastritis sistika polipoza gelişir.

Gastrektomi sonrası mide karsinomu, daha çok safra reflüsünün en fazla gözlendiği Billroth II operasyonu sonrasında görülür. Benign ülser nedeniyle yapılan parsitel gastrektomi sonrası gastrik kanser gelişme riskinin arttığını ilk kez 1922'de Balfour bildirdi (98). Bir Norveç kohort çalışmasında 1900–1969 yılları arasında parsiyel gastrektomi uygulanan 3500 olguda, relatif kanser riski 2,1 olarak saptandı (99). İngiltere'de yapılan geniş bir vaka kontrol çalışmasında parsiyel gastrektomiye takip eden gastrik karsinom riski 1.56 olarak saptandı (100).

2.4.2.3.8. Mide Displazisi:

Gastrik displazi, midenin karsinom gelişimi ile en yakın bağlantılı olan lezyonudur. Gastrik displazi tanısı ilk olarak tümürlü gastrektomi materyalinde çevre mukozanın incelenmesi ile yapıldı (101). Genellikle diğer prekanseröz lezyonlarla birlikte bulunur. Fleksibl endoskopların tüm dünyada kullanımı ile endoskopik

biyopsilerde prekanseröz lezyonların tanımlanması ve invaziv karsinomla ayırıcı tanısının yapılması önem kazandı.

Genel popülasyonda gastrik displazinin sıklığı tam olarak belirlenemedi. Bu lezyonların prevalansı coğrafi olarak farklılıklar gösterir. Batılı toplumlarda %0,5 ile %3 arasında değişen bu oran, yüksek riskli toplumlarda %10-20'ye çıkmaktadır (102,103). Genellikle yüksek dereceli displazili olgular, düşük derecelilere oranla daha yaşlıdır. Lezyonlar en sık antrum küçük kurvaturda lokalizedir. Endoskopik olarak; özelliksiz mukozada, poliplerde ve ülser alanında izlenebilir. Kitle oluşturmeyen yüzeyde fokal adenomatöz değişikliklerle karakterize flat adenom olarak bilinen bir oluşum da vardır (104).

Displazi tanısındaki en büyük sorun, kronik mukozal irritasyon zemininde bulunan rejeneratif hiperplazi ile ayırımıdır. Rejeneratif hiperplazi basit ve atipik olarak ikiye ayrılır. Basit hiperplazide hücreler immatür, müsinden fakir, bazofilik sitoplazmalı ve uniform görünüme sahiptir. Çekirdekler hiperkromatiktir ve santral ya da bazal yerleşimlidir. Glandular ve papiller gelişmeler izlenebilir. Atipik hiperplazide daha fazla psödostratifikasyon ve yapısal düzensizlik, daha az farklılaşma ve differansiyasyon izlenir (101).

Mide karsinomları ve midedeki morfolojik değişiklikler geniş ve heterojen bir grup içerdiğinden mide displazilerini tek bir grup altında değerlendirmek doğru değildir. Bu değişiklikler adenomatöz displazi, hiperplastik displazi ve tubuler boyun displazisi olmak üzere üç grupta incelenir (105).

Adenomatöz displazide hücreler sayıca artmış olup psödostratifiyeye görünümündedir. Hücreler müsinden fakirdir. Kolonda izlenen adenomatöz epitelle benzerlik gösterir. Düşük dereceli displazide genelde foveolar bölgede ve yüzeyde değişiklikler vardır, kompleks dallanmalar yoktur. Yüksek dereceli displazide ise tübül lümenlerinde köprüleşmeler ve kribriform gelişim izlenebilir. Bu lezyonlar iyi differansiye intestinal tip karsinomlar için prekanserözdür (101,105).

Hiperplastik displazide goblet ve kolumnar hücreler bulunur. Kolumnar hücrelerde sitoplazma soluktur, büyük yuvarlak veziküler nükleus ve belirgin nükleol bulunur (105). Düşük ve yüksek dereceli displazi ayrımı kompleks yapısal patern, hücre şekillerinde düzensizlik ve kromatin dağılımına göre değerlendirilir. Bu tip

displazi genellikle inkomplet intestinal metaplazi zemininden çıkar ve az differansiye intestinal tip adenokarsinom için prekanserözür.

Tübüler boyun displazinde ise süperfisyel foveolar bölgede hücresellikte artma, müsin dolu globoid görünüm izlenir. Bu lezyon diffüz infiltratif karsinomlar için prekanseröz lezyon olarak kabul edilir (105).

Gastrik displaziler hücresel ve yapısal anormallik seviyesine göre ikili ya da üçlü sistemle derecelendirilir. Ridell'in kolon displazileri için geliştirdiği derecelendirme sistemi mide için de yaygın olarak kullanılır. Bu sistem daha çok pratiğe yönelik olmakla beraber tüm displazileri düşük ve yüksek dereceli displazi olmak üzere ikiye ayırır (105). Adenomatöz displazileri gruplandırmak kolaydır. Düşük dereceli displazide hücreler sıkıca gruplanmış, hücreler uzamış ve nükleuslar hiperkromatiktir, ancak polarite kaybı yoktur. Hücre nükleusları epitelin yarısına kadar uzanır. Üçlü sistemde ise orta dereceli displazide nükleuslar epitelin 2/3'ünü kaplar. Yüksek dereceli displazide nüveler epitelin tümünü kaplayıp lümeneye kadar uzanım gösterir.

Hiperplastik tip displazide yuvarlak, oval, kaba kromatinli nükleuslar bulunur. Bu nükleuslar hücrelerin 1/2 veya 2/3'ünü kaplar. Nükleoller belirgindir ve sık mitoz izlenir. Hücreler küçük, kübik, nükleuslar iri olduğundan yüksek ve düşük dereceli displazinin ayrımı zordur.

Tanıda problem, aktif iltihaptaki rejeneratif ve reaktif değişiklikleri intraepitelyal ve invaziv karsinomdan ayırmaktır. Bu amaçla yapılan Podova ve Viyana Sınıflaması gibi uluslar arası toplantılar bazı yaklaşımlar getirmiştir. Bunlar; biri sitolojik ve yapısal değişikliklere dayanan, diğeri ise invaziv lezyona dönüşme riskini gösteren ve bazı karsinom tiplerine dönüştüğü düşünülen tamamen histolojik tipleri tarif etmeye dayanan iki tip sınıflamadan meydana gelir. Beş basamaklı bir sisteme dayalıdır ve bu sistemle belirgin benzerlik gösterir.

Değişik ülkelerden 9 patolojik uluslar arası görüş bildirmek üzere 1998'de Padova sınıflamasını oluşturdu (Tablo 5) (106).

Tablo 5: Padova Sınıflaması (106).

1- Displazi negatif

1-0- Normal

1-1- Reaktif foveolar hiperplazi

1-2- İntestinal metaplazi

1-2-1- Komplet tip intestinal metaplazi

1-2-2- İnkomplet tip intestinal metaplazi

2- Displazi belirsiz

2-1- Foveolar hiperproliferasyon

2-2- Hiperproliferatif intestinal metaplazi

3- Noninvaziv neoplazi

3-1- Düşük dereceli displazi

3-1-1- İnvazyon olmaksızın karsinom şüphesi (interglanduler)

3-2-2- İnvazyon olmaksızın karsinom şüphesi (intraglanduler)

3-2- Yüksek dereceli displazi

4- Şüpheli İnvaziv karsinom

5- İnvaziv adenokarsinom

1- Displazi negatif: Displazi izlenmez. Normal mukoza, foveolar hiperplazi, komplet ve inkomplet metaplazi saptanır.

2-Displazi belirsiz: Neoplastik ve nonneoplastik olduğuna karar verilemeyen lezyonlardır. Neoplastik hücreler görülüp karar verilemediğinde veya materyal yetersiz olup, displazi şüphesi uyandıran yapısal düzensizlik ya da nükleer atipi izlendiğinde bu tanı konur. Atipik, testere dişi benzeri kıvrımlı glandlar, iri hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü, sık mitoz izlenen hücrelerle döşelidir.

3- Noninvaziv neoplazi: Düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılır. Yüksek dereceli displazide displastik glandlar, iri hiperkromatik nükleuslu, sıkışmış, uzamış hücrelerle döşeli olabilir. Psödostratifikasyon vardır. Müsin sekresyonu minimaldir ya da yoktur. Tübül yapıları dallanmalar gösterir. Düşük derecelilere göre yüksek dereceli hücrelerde nükleuslar daha şişkin ve iri, belirgin amfofilik sitoplazmalıdır. Batılı toplumlarda invazyon varlığı karsinom belirteci iken, Japonlar yüksek dereceli displaziyi invazyon olmaksızın karsinom olarak değerlendirmektedir (106, 107).

4- Şüpheli İnvaziv karsinom: Neoplastik epitel vardır, ancak invazyon şüphelidir. Bu lezyonlarda batıda biyopsi tekrarı istenirken, Japonya’da endoskopik rezeksiyon uygulanır (106,107).

5- İnvaziv adenokarsinom: İnvaziv karsinomda ise cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır.

Podova çalışmasında bulunan 9 patoloğun da içinde bulunduğu 12 ülkeden toplam 31 patolog, Viyana’da bir araya gelerek literatürdeki Viyana Sınıflandırmasını oluşturdu. Viyana Sınıflaması ek olarak tedaviye yönelik öneriler de sunmaktadır (Tablo 6) (107).

Tablo 6: Viyana Sınıflandırması (107).

- Kategori I: Neoplazi/Displazi negatif
- Kategori II: Neoplazi/Displazi belirsiz
- Kategori III: Noninvaziv düşük dereceli displazi (Düşük dereceli adenom/displazi)
- Kategori IV: Noninvaziv yüksek dereceli neoplazi
- IV-I: Yüksek dereceli adenom/displazi
- IV-II: Noninvaziv karsinom (karsinoma in situ)
- IV-III: İnvaziv karsinom şüphesi
- Kategori V: İnvaziv neoplazi
- V-I: İntramukozal karsinom
- V-II: Submukozal karsinom ya da daha derin yerleşimli karsinom

Kategori I: Neoplazi/Displazi Negatif:

Yapısal olarak normal limitlerdedir. Fokal nükleer stratifikasyon dışında nükleer anormallik görülmez. İnflamasyona, erozyona veya ülserasyona bağlı durumlarda büyük nükleuslar bulunabilir.

Kategori II: Neoplazi/Displazi Belirsiz:

Yapı orta derecede distorsiyonedir. Nükleer anormallikler displazide görülenlerden daha hafiftir.

Kategori III: Noninvaziv Düşük Dereceli Displazi (Düşük Dereceli Adenom/Displazi):

Yapısal ve sitolojik değişiklikler neoplastik transformasyon için yeterlidir. Lokal eksizyon ya da sık ve düzenli takip gereklidir.

Kategori IV: Noninvaziv Yüksek Dereceli Neoplazi:

Metastaz ve invazyon riski yüksektir. Endoskopik rezeksiyon veya lokal cerrahi eksizyon gereklidir.

Kategori V: İnvaziv Neoplazi:

Karsinom, gland bazal membranını penetre ederek lamina propriayı invaze eder, fakat submukoza inazyonu yoktur. Daha derin invazyon ve metastaz riski çok yüksektir. Cerrahi rezeksiyon gereklidir.

Yapılan çalışmalarda üçlü sistemde hafif, orta ve ağır olarak sınıflanan olgulardan hafif dereceli displazi tanısı alan olguların büyük çoğunlukla regrese oldukları saptandı. Hafif dereceli displazi tanısı alan olgular, daha çok reaktif niteliktedir. Riddell'in ikili sınıflamasında ise düşük dereceli displazilerin %33–50 oranında gerilediği, %20 oranında devam ettiği ve %0–15 oranında ise progresyon gösterdiği bildirildi (104,108,109,110).

Padova sınıflaması kullanılarak yapılan uzun takipli bir çalışmada, intraepitelyal düşük dereceli neoplazi grubunda %53,3 gerileme saptanırken, persistans %31,1, yüksek dereceli displazi gelişimi %6,6 ve tümör gelişimi %8,8 oranında izlendi. İntraepitelyal yüksek dereceli neoplazi grubunda ise persistans %25, tümör gelişimi %68,9 bulundu (111).

2.4.2.3.9. Barrett Özofagusu

Barrett özofagusu (BÖ); alt özofagus normal skuamöz epitelinin yerini metaplastik kolumnar epitelin almasıdır. Makroskopik olarak BÖ, düzensiz bantlar veya yama tarzında adacıklar şeklinde izlenir. Öncelikle özofagus adenokarsinomu için prekanseröz bir lezyon olmakla beraber %40 oranında gastrik kardial adenokarsinomu ile de ilişkilidir (112).

Histopatolojik olarak intestinal ya da kolonik tip BÖ, kardiyak ya da junctional tip BÖ ve atrofik fundal tip BÖ olmak üzere 3 tipi vardır (40,73).

Barrett özofagusundan ve kardiadan gelişen adenokarsinomlu olgular cinsiyetleri, ırksal karakteristikleri, reflü semptomları ve atrofik gastrik sıklığı bakımından benzer özelliklere sahiptirler. Barrett özofagusundan ve kardiadan gelişen adenokarsinomlu olgularda, hastalığın gidişatı ve sağ kalım süresi çok benzerdir (113).

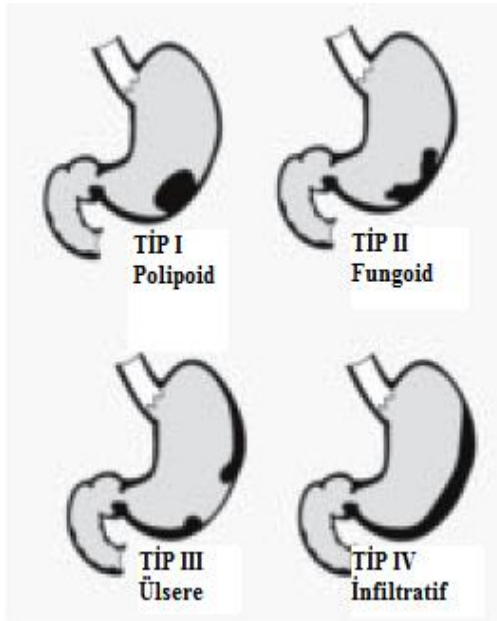
2.4.3. MİDE KARSİNOMLARININ PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.4.3.1. Lokalizasyon

Mide karsinomları, çoğunlukla antropilorik bölgede ve küçük kurvaturda incisura angulariste yerleşir. Büyük kurvatur ve korpus daha az tutulur. Lokalizasyonlarına göre gastrik karsinomlar, proksimal gastrik karsinom (gastro-özofageal bölge ve kardia) ve distal gastrik karsinom (korpus ve antrum) olmak üzere iki bölge halinde incelenir.

2.4.3.2. Makroskopik Görünüm

Mide adenokarsinomları makroskopik özellikleri bakımından 1926'da Borrmann tarafından sınıflandırıldı (40). Borrmann, ekzofitik ve endofitik komponentlerin oranlarına bağlı olarak gastrik karsinomları 4 gruba ayırdı (Şekil 2).



Şekil 2: Gastrik karsinomlarda Borrmann Sınıflaması.

Tip I, Polipoid Tip: Geniş tabana oturan nodüler ve kabarık kitleler şeklindedir. Yüzeyde belirgin ülserasyon bulunmaz.

Tip II, Fungatif (ülserovejetan) tip: Geniş ülser alanları içeren nodüler kitlelerdir.

Tip III, Ülserle Tip: Kenarları kabarık, düzensiz ülserler şeklindedir. İnfiltratif bir tabana sahip ülserle tümörlerdir.

Tip IV, İnfiltratif Tip: Mukozada belirgin kitle oluşturmaksızın mukozada ve submukozada yüzeysel yayılım gösterir. Düz, plak tarzında ülserle veya ülserle lezyonlar oluştururlar. Yaygın infiltrasyon varsa “linitis plastica” veya “leather bottle” olarak adlandırılır.

Modifiye Borrmann Sınıflaması’nda erken mide karsinomları Tip 0 (Yüzeysel) olarak sınıflamaya katılmıştır (114).

Müsin sekrete etmesi ve desmoplastik reaksiyon oluşturmaya bağlı olarak tümörler etsi, fibröz veya jelatinöz görünüme sahip olabilir.

2.4.4. ERKEN MİDE KARSİNOMU

Lenf nodu metastazı olup olmamasına bakılmaksızın, mukoza ve submukozada sınırlanmış gastrik karsinomdur. Tümör muskularis propriayı infiltre etmez.

Erken mide karsinomları, Japon Gastroenterolojik Endoskopi Grubu’nun yaptığı sınıflamada karsinomatöz mukozanın normal mide mukozasına göre seviyesini temel alır (Şekil 3) (101). Bu sınıflamaya göre;

Tip I: Küçük nodül veya polipoid,

Tip IIa: Plak tarzında mukozadan hafif kabarık,

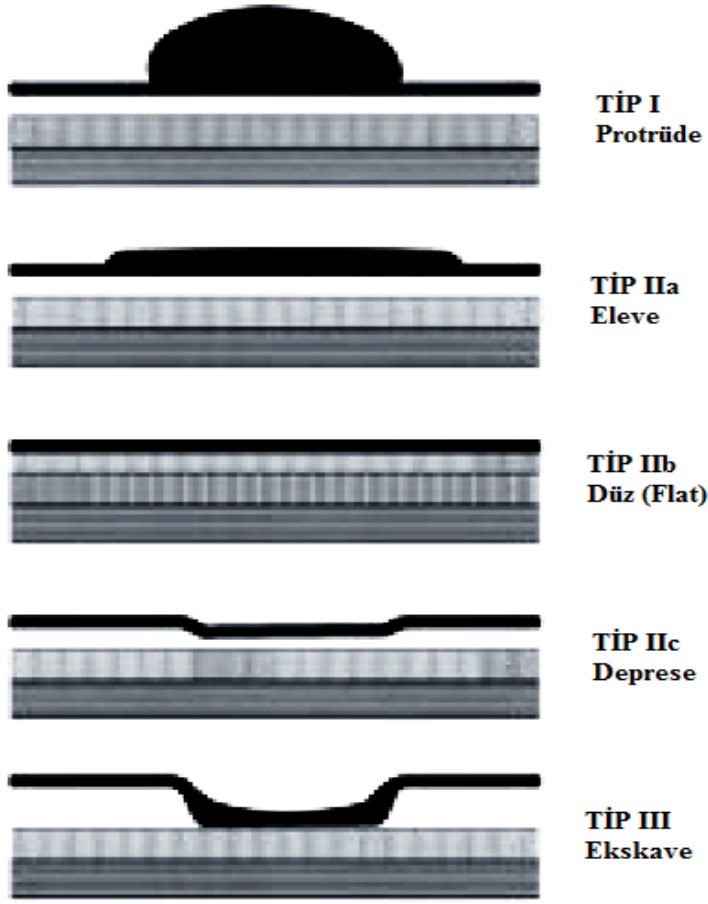
Tip IIb: Mukoza ile aynı seviyede,

Tip IIc: Mukozadan hafif çökük,

Tip III: Küçük deprese lezyon veya ülser.

Erken gastrik kanser penetre ve yüzeysel yayılım yapan tip olmak üzere iki büyüme paternine sahiptir (115).

Erken mide karsinomunda gastrik cerrahinin büyük yararı vardır. Bu nedenle endoskopik taramalar önem kazanır. Lenf nodu metastazı olmadığı zaman tedavi oranı %93, olduğu zaman ise %91’dir (101). Beş yıllık sağ kalım %90’dan fazladır.



Şekil 3: Erken gastrik karsinomlardaki büyüme tipleri

Penetre tipi submukozal alanda maksimum 20 mm çapa kadar yayılım yapan büyüme şeklidir. Bu tip yüzeysel yayılım yapan tipe göre submukozada, daha yüksek proliferatif aktiviteye, daha düşük apoptotik aktiviteye sahiptir (115).

Yüzeysel yayılım yapan tipi lamina propriada yüzeysel yayılım gösterir. Yalnızca submukozaya parsiyel invazyon gösterir.

Erken gastrik karsinomların çoğu Lauren sınıflamasına göre intestinal tiptedir, fakat diffüz karsinomun erken evresi ve müsinöz karsinom bunun dışındadır. Olguların çoğu midenin distal 1/3'ünde görülür.

2.4.5. MİDE KARSİNOMUNUN MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

2.4.5.1. Epitelyal Elemanları ve Grade'leme:

Mide adenokarsinomları taşlı yüzük hücreli karsinom istisna olmak üzere (az differansiye olarak sınıflandırılır), yapısal olarak iyi, orta ve az differansiye olmak üzere üç gruba ayrılır. Tümörün differansiyasyon derecesi gland yapılarını taklit edebilme derecesi ile orantılıdır. İyi differansiye tümörler büyük oranda gland yapıları içerir. Orta dercede differansiye tümörlerde irregüler glandlar ve kribriform yapılar bulunur. Az differansiye tümörler, çok az miktarda gland benzeri yapı oluştursalar da daha çok oranda tümör kordonlar, tek hücre infiltrasyonları meydana getirir. Differansiyasyon kötüleştikçe atipik mitoz oranı artmaktadır (101).

2.4.5.2. Stromal Reaksiyonlar:

Gastrik karsinomlarda dört farklı stromal durum görülür. Bunlar; desmoplazi, lenfositik infiltrat, stromal eozinofili ve granüloamatöz yanıttır. Desmoplastik (skiröz) reaksiyon infiltratif tip karsinomlarda izlenir (101). Bu tipte belirgin fibrotik doku içerisinde dağılmış az differansiye tümör hücreleri bulunur.

2.4.6. MİDE ADENOKARSİNOMLARINDA EN ÇOK KULLANILAN HİSTOLOJİK SINIFLAMALAR

Mide karsinomu günümüze kadar çok çeşitli şekilde sınıflandırılmaya çalışıldı. Bu sınıflamaların bir kısmı tümörün makroskopik görünümüne, bir kısmı ise hücre tipi ve organizasyonu göre yapıldı.

Borrmann Sınıflaması, 1926;

Tip I (polipoid)

Tip II (fungatif)

Tip III (ülser)

Tip IV (infiltratif)

Stout (Tümör Patoloji Atlası) Sınıflaması, 1953;

Fungatif

Penetran

Yayılan

Yüzeyel yayılan

Linitis plastika

Özgü olmayan tip

Lauren Sınıflaması, 1965;

İntestinal tip

Diffüz tip

Mikst tip

Ming Sınıflaması, 1977;

Ekspansif

İnfiltratif

Gastrik Kanser İçin Japon Topluluğu 1981;

Papiller

Tübüler

Kötü differansiye

Müsinöz

Taşlı yüzük hücreli

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması, 2000;

Adenokarsinom (intestinal tip, diffüz tip)

Papiller adenokarsinom

Tübüler adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Küçük hücreli karsinom

İndifferansiye karsinom

2.4.6.1. Lauren'ın Sınıflaması:

1965'de Lauren tarafından ileri sürülmüştür (114). Mide adenokarsinomları yapısal olarak üç tipte incelenir. Bunlar;

1- İntestinal tip

2- Diffüz tip

3- Mikst tip

1- İntestinal Tip Gastrik Karsinom; Ortalama 55 yaşlarında, daha çok yaşlılarda görülür. Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Elektron mikroskopik ve

immünohistokimyasal çalışmalar metaplastik epitelden çıktığını düşündürür. İntestinal metaplazi ve H. Pylori ile ilişkilidir. Histolojik olarak solid, tübüler ve papiller alanlar içerebilen glandular paternle karakterizedir. İyi differansiye tümörlerde hücrelerin çoğu müsin sekrete eden kolumnar tiptedir. Az differansiye varyantlar daha çok solid tiptedir. Bol miktarda müsin sekrete ediyorsa genellikle kalsifikasyonla kombine olur. Bazen primer tümörde ya da metastazında ossifikasyon bulunur. Dağılmış endokrin hücreler gümüş veya immünohistokimyasal boyalar ile gösterilebilir. Kolaylıkla tanınan Paneth hücreleri daha nadir izlenir. Tümör çevresindeki stroma nötrofiller ve histiyositler ile infiltredir. Beş yıllık sağ-kalım %20'dir (116,117).

2- Diffüz Tip Gastrik Karsinom; İntestinal tipe göre daha genç yaşlarda görülür. Ortalama yaş 48'dir. Erkeklerde ve kadınlarda eşit dağılıma sahiptir. En belirgin tipleri linitis plastica ve iyi tanınan taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Makroskopik değişiklikler genellikle prepilorik alanda başlar. Kalınlaşmış ve rijit hale gelen mide duvarında pilorik obstruksiyon gelişir. Gastrik duvarda büyüme, diffüz infiltratif paterndedir. Gland formasyonu seyrek, çoğu hücre tek tek yayılır. Az differansiye, diskoheziv hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücre tipindedir. Tümör hücreleri genellikle asidik veya nötral müsin içerirler. WHO Sınıflandırması'na göre tümör alanının %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücresi varsa taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılır (117). Malign hücrelerin diffüz yayılımı, yaygın fibrozis ve inflamasyonla ilişkilidir. İntestinal mataplazi ve H. Pylori ile ilişkileri intestinal tipe göre daha azdır. Mitoz intestinal tipe oranla daha azdır. Beş yıllık sağ-kalım %10 ya da daha düşüktür (116).

3- Mikst Tip Gastrik Karsinom; İntestinal ve diffüz tip sınıfına sokulamayan, her iki tipin de özelliklerini taşıyan karsinomlardır (116).

2.4.6.2. Ming'in Sınıflaması:

Ming 1977'de gastrik karsinomları histolojik özelliklerini dikkate almadan, büyüme paternine göre ikiye ayırdı (114). Bunlar;

- Ekspansif tip mide karsinomu
- İnfiltratif tip mide karsinomu

Ekspansif adenokarsinomlar infiltratif tipe oranla daha sık izlenir. Çoğu ekspansif karsinomlar intestinal tiptedir. Çevre mukozada intestinal metaplazi ve displazi sıktır.

İnfiltratif tip adenokarsinom daha nadir izlenir. Daha çok taşlı yüzük hücreli diffüz tiptedir, fakat tübüler yapılar da içerir.

Ming Sınıflamasının prognostik değeri vardır. Ekspansif tip tümürlü hastalar infiltratif tip tümürlülerinkinden daha fazla sağ-kalım oranına sahiptir. İki parametreden oluştuğu için uygulanması kolaydır.

2.4.6.3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması

Değişik histolojik paternleri olmasına rağmen sıklıkla dört histolojik paternden biri baskındır. Tanı baskın histolojik paterne göre yapılır (118).

Tübüler adenokarsinom; Bunlar önemli derecede dilate, yarık benzeri ve değişen çaplarda dallanan tübüller içerir. Asiner yapılar bulunabilir. Tümör hücreleri intraluminal müsin içeren kolumnar, kuboidal ve yassıdır. Berrak hücreler de bulunabilir. Sitolojik atipi derecesi düşükten yükseğe değişir. Az differansiye varyant solid karsinom olarak adlandırılabilir. Baskın lenfoid stromaya sahip tümörler medullar karsinom veya lenfoid stromalı karsinom olarak adlandırılır. Desmoplazinin derecesi belli belirsizdir.

Papiller adenokarsinom; Fibrovasküler kora sahip silindirik veya kuboidal hücrelerle çevrili parmak benzeri uzantılar ile karakterize iyi differansiye ekzofitik karsinomlardır. Hücreler polaritelerini korumaya eğilidir. Bazı tümörler aynı zamanda tübüler differansiyasyon (papillo-tübüler) gösterirler. Nadiren mikropapiller yapı bulunabilir. Sellüler atipi ve mitotik indeks değişkendir. Şiddetli nükleer atipi bulunabilir. Tümör, çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılır. Tümör akut ve kronik inflamatuvar hücrelerle infiltre olabilir.

Müsinöz adenokarsinom; Tümörün %50'sinden fazlasında eksrasellüler müsin gölcükleri bulunur. İki majör paterni vardır: 1) İnterstisyel müsin ile beraber mukus sekrete eden kolumnar bir epitel ile sınırlanmış glandlar, 2) Müsinöz göllerde serbestçe yüzen zincirler veya irregüler hücre kümeleri. İnterglandular stromada müsin bulunabilir. Histolojik olarak dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat baskın değildir. Sadece birkaç hücreyi içeren müsinöz karsinomların derecelenmesi güvenilir değildir.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör %50'den fazla intrasitoplazmik müsin içeren tek tek dağılan ya da küçük gruplar oluşturan tümör hücrelerinden oluşur. Tümör hücreleri 5 ayrı morfolojiye sahiptir;

- 1- Hücre membranını karşıya iten nükleus, genişlemiş, globoid, optik olarak berrak bir sitoplazmaya bağlı klasik taşlı yüzük görünümü vardır. Bunlar asidik müsin içerir ve pH 2.5'ta Alcian Blue ile boyanır.
- 2- Diğer diffüz karsinomlarda, histiyositleri andıran santral nükleuslu hücreler vardır ve hafif veya olmayan mitotik aktivite içerir.
- 3- Nötral müsin ve küçük granüller içeren koyu eozinofilik hücreler vardır.
- 4- Az müsin içeren ya da hiç müsin içermeyen hücreler vardır.
- 5- Az müsin içeren ya da hiç müsin içermeyen anaplastik hücreler vardır.

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratiftir. Malign hücrelerin sayısı nispeten daha azdır ve desmoplazi belirgin olabilir. Özel müsin boyaları (PAS, Müsikarmen veya Alcian Blue) veya sitokeratine karşı antikolar ile oluşan immünohistokimyasal boyalar, stromada saçılmış seyrek sayıda hücreleri saptamaya yardım eder.

2.4.7. MİDE KARSİNOMLARININ YAYILIMI

Gastrik karsinomlar direkt, lenfatik, vasküler ve transperitoneal olarak yayılım gösterir (117).

Direkt tümör yayılımı çevre yapılara olur. Tümörler lokalizasyonlarına bağlı olarak en çok özofagus, duodenum, pankreas, karaciğer, dalak, safra kesesi ve komşu mezenter yayılabilir.

Lenfatik yayılımda öncelikle bölgesel lenf nodları tutulur. Perigastrik, periaortik ve çölyak lenf nodlarına yayılım sıktır.

Vasküler yayılımda, tümör hücreleri midedeki kan damarları ile doğrudan ya da duktus torasikus yoluyla sekonder olarak kan akımına girerek, karaciğer, akciğer, plevra, kemik, cilt ve diğer organlara metastaz yapar.

Transperitoneal yayılımda, tümör hücreleri mide serozasını tahrip ederek peritona dökülebilir. Omentum, periton, mezenter, over ve barsak ansları üzerinde metastatik tümör odakları oluşabilir.

Diffüz tipte duodenum invazyonu sıktır. Bu lezyonlarda serozal, lenfatik, vasküler invazyon ve lenf nodu invazyon sıklığı yüksektir (118). İntestinal tip karsinom sıklıkla hemotojen yayılımla karaciğere metastaz yapar. Buna karşılık diffüz tip karsinom peritoneal yüzeylere metastaz yapar.

Mide karsinomları, skuamöz hücreli karsinomlara göre bazal membranı çok daha hızlı bir biçimde aşma kapasitesine sahiptir. Bu nedenle mide için in situ karsinom sık rastlanabilen bir lezyon değildir (114).

Bilateral masif ovariyal tutulum (Krukenberg Tümörü) transperitoneal veya hematojen yayılım sonucunda oluşabilir. Gastrik karsinomlar sıklıkla bir okkült (gizli) neoplazmın ilk klinik manifestasyonu gibi supraklavikuler sentinel noda (Virchow nodu) metastaz yapabilir. Tümör metastazı, periumbikal bölgede subkutan bir nodül olarak saptanabilir. Bu nodül Sister Mary Joseph nodül'ü olarak isimlendirilmiştir.

2.4.8. KLİNİK AÇIDAN MİDE TÜMÖRLERİ

2.4.8.1. Cinsiyet, Yaş ve Lokalizasyon:

Mide kanserleri, 50–70 yaşları arasında daha sık izlenmekle beraber genç ve orta yaştaki erişkinlerde de görülebilir (11). Gastrik karsinom insidans ve mortalite hızı yaşla birlikte artar. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Genç ve orta yaştaki erişkinlerde, erkek/kadın oranı yaklaşık 1 (12) veya daha az (13) iken, bu oran 60 yaşında 2,5 ve daha fazladır. Bu oran yaş ilerledikçe tekrar düşer (14). Hastalık çocukluk ve adölesan çağında çok nadirdir. Mide adenokarsinomları en çok antrumda lokalizedir. Fakat son zamanlarda kardial yerleşimli tümörlerde bir artış olduğu bildirilmektedir (114).

2.4.8.2. Belirti ve Bulgular:

Belirti ve bulguların nonspesifik olması nedeniyle mide kanserli hastaların büyük bir kısmında hastalık, ileri dönemlerinde tespit edilir. Erken gastrik kanserler sıklıkla semptom vermez. Batı toplumlarında dispepsi nedeniyle yapılan endoskopilerin artmasıyla gastrik karsinom, olguların %1-2'sinde (çoğu erkek ve 50 yaşın üzerinde) saptandı (118). Mide kanserlerinde başlıca semptomlar; abdominal ağrı, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik ve anemidir.

Abdominal ağrı genellikle persistandır ve yemekle ilişkisi yoktur. Ülsere tümörlerde kanama olabilir. Tümör gastrik çıkışı tıkayacak şekilde büyüyebilir ve devam eden inatçı kusmalara neden olur. Kanserin ilerlemiş aşamalarında asit ve sarılık görülebilir.

2.4.8.3. Mide Kanserinde Tanı:

Mide kanserlerini erken mide kanseri aşamasındayken yakalamak çok önemlidir. Gastrik kanser tanısında, geniş alanda kullanımı artan endoskopi sensitif ve spesifik bir tekniktir. Tanı, çok sayıda alınan büyük biyopsiler sayesinde verilir. Tümörün invazyon derinliği, endoskopik ultrason ile derecelendirilebilir. Japonya'daki kitle tarama protokolünde endoskopik olarak anormallik görüldüğünde baryumlu mide grafisi kullanılır.

Tümör evrelemesine ve tedavisine yön vermek amacıyla uygunan perkutanöz ultrason ve bilgisayarlı tomografi ile karaciğer ve lenf nodu metastazları saptanır. Laparoskopik evreleme asit olmadığı zaman peritoneal yayılımı saptamada kullanılır.

Kandaki karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesindeki artışa, mide tümürlü olguların yalnızca %30'unda rastlanır. Erken mide kanseri bulunan olgularda ise CEA seviyesi normaldir. Bu nedenle taramalarda kullanımı uygun değildir. Fakat tedavi sonrasında tümör rekürrensini takibinde faydalı olabilir.

2.4.8.4. Mide Kanserinde Evreleme ve Prognoz:

Evre, tümörün transmural invazyonu, lenf düğümü tutulumu ve uzak metastaz gibi tek başlarına da prognoz kriteri olarak kabul edilen faktörlerin bir arada değerlendirilmesiyle belirlendiğinden, hastalığın prognozunu tahmin etmede en etkili parametrelerden biridir (116). Evrelemede TNM sınıflaması kullanılır (Tablo 7a-b) (118).

Tablo 7a: TNM Sınıflaması (WHO 2000) (118).

T- Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

TX- Primer tümör değerlendirilemedi.

T0- Primer tümör yoktur.

Tis- Karsinoma in situ; Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör.

T1- Tümör lamina propria veya submukozada sınırlıdır.

T2- Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlıdır.

T3- Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal gland, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı geçmiştir.

T4- Tümör komşu dokulara invazedir.

N- Bölgesel Lenf Nodları: Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX- Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0- Bölgesel lenf nodu tutulumu yoktur.

N1- Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1-6 arasındadır.

N2- Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır.

N3- Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 15'den fazladır.

M- Uzak Metastaz:

MX- Uzak metastaz değerlendirilemedi.

M0- Uzak metastaz yoktur.

M1- Uzak metastaz vardır.

Tablo 7b: Bu verilere göre TNM Mide Karsinomu Evrelemesi şu şekildedir:

EVRE 0	:	Tis	N0	M0
EVRE IA	:	T1	N0	M0
EVRE IB	:	T1	N1	M0
		T2	N0	M0
EVRE II	:	T1	N2	M0
		T2	N1	M0
		T3	N0	M0
EVRE IIIA:		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
EVRE IIIB:		T3	N2	M0
EVRE IV	:	T4	N1,N2,N3	M0
		T1,T2,T3	N3	M0
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.8.5. Tümörün Mide Duvarındaki İnvazyon Derecesi

İnvazyon derinliği, daha derin penetrasyon için metastaz şansının daha yüksek olduğu özelliklerden biridir. Bu özellik direkt olarak tümörün makroskopik görünümüne bağlıdır. Polipoid tümörler lümen içine büyüme gösterdiklerinden, primer olarak mide duvarı içerisinde büyüme gösterenlerden daha düşük bir metastaz insidansına sahiptir. Displastik lezyonlar ve erken gastrik kanserli olgular %95'lik bir sağ kalım oranına sahiptir. Bu muskularis propria invazyonu ile %60'a, komşu yapılara da yayılım varsa %50'ye düşer. Serozal tutulumlu tümörlerde, prognoz ve serozal invazyonun yüzey alanı arasında bir ilişkinin varlığı gösterildi (117).

2.4.8.6. Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu

Nodal tutulumun sayısı, nodal evreden daha önemlidir (117). En iyi sağ kalım oranı lenf nodu tutulumu olmayan gastrik tümörlerde oluşur. Lenf nodu tutulumu ile sağ kalım süresi azalmaya başlar. İmmünohistokimyasal olarak saptanan mikrometastazların varlığı, prognostik önem taşıyabilir (117). Yapılan sağ kalım analizinde lenfatik tutulumu olmayan N0 hastalarda %80'lerde olan 5 yıllık sağ kalım, N3 lenf nodu tutulumunda %10'a kadar indiği bildirildi (116).

2.4.8.7. Tümörün Histopatolojik Tipi

İntestinal tip tümörler, diffüzlere göre daha iyi prognoza sahiptir (117). İntestinal tip karsinomların, intestinal metaplazi zemininden geliştiği düşünülür. Diffüz tip mide kanserleri yaygın submukozal infiltrasyon gösterir ve erken dönemde metastaz yapar. Prognostik amaçla gastrik karsinomlar azalan malignensi sırasını takip eden yüksek dereceli (adenoskuamöz, anaplastik ve küçük hücreli nöroendokrin), diffüz ve mikst, koheziv (glandular ve solid) olarak listelenir (117).

2.4.8.8. Tümörün Çapı

Küçük tümör çapı daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilir, fakat bu penetrasyon derinliğine belirgin şekilde bağlıdır (119).

2.4.8.9. Tümörün Lokalizasyonu

Distal lokalizasyonlu karsinomların 5 yıllık sağ kalım oranı %80 olarak bildirilmiştir. Buna karşın son zamanlarda insidansında artma görülen proksimal lokalizasyonlu karsinomların sağ kalım oranı daha düşüktür. Bunun sebebi proksimal tümörlerin differansiyasyonlarının kötü olması ile mediastinal ve periözofageal lenfatiklere metastaz yapabilme özelliklerine bağlıdır.

2.4.8.10. Perinöral İnvazyon

Mide duvarında müsküler tabaka ve daha ileri seviye invazyonu gösteren tümörlerde, perinöral invazyon varlığı kötü prognozla ilişkilidir (121).

2.4.8.11. Cerrahi Sınırlar

Eksizyon sınırında karsinom bulunduğu erken nüks beklenebilir. Kötü prognoz göstergesidir.

2.4.8.12. İltihabi Reaksiyon

Tümör çevresinde iltihabi reaksiyonun şiddetli olması iyi prognostik bulgulardan kabul edilir. Gastrik karsinomlarda 4 yaygın stromal yanıt vardır. Bunlar; belirgin desmoplazi, lenfositik infiltrasyon, stromal eozinofili ve granümatöz yanıttır (122).

2.4.9. MİDE KARSİNOMLARININ MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Kanserin moleküler temeli hakkında son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. İster kalıtsal isterse çevresel etkenlerin oluşturduğu değişiklikler sonucunda olsun, esasta hücrenin genetik materyalini ilgilendirdiği için, kanser genetik bir hastalık olarak kabul edilir. Karsinogenezde temel mekanizmaların

özünde, hücredeki öldürücü olmayan genetik zedelenme bulunur. Bu zedelenme öncelikle hücre proliferasyonunu indükleyen genlerde aktivasyon, hücre proliferasyonunu baskılayan genlerde inaktivasyon ve hücrenin programlı ölümünü ilgilendiren genler (apoptoz genleri) ile DNA tamir genlerinde değişiklikler şeklinde oluşabilmektedir.

Genom destabilizasyonu kanser gelişimine neden olur. Genom destabilizasyonu yüksek seviyede mikrosatellit instabilite fenotipi ile kromozomal ve intrakromozomal instabilite fenotipi olmak üzere iki şekilde görülür.

Yüksek seviyede mikrosatellit instabilite fenotipi, DNA replikasyon hatasına neden olan mismatch tamir genlerinin mutasyonel inaktivasyonu sebebiyle oluşur. Gastrik kanserdeki yüksek seviyede mikrosatellit instabilitede hücre büyümesini, apoptozu ve DNA tamirini yapan genlerde inaktivasyon meydana gelir. Yüksek seviyede mikrosatellit instabilite fenotipine, diffüz tipli ve ailesel gastrik kanserli olguların %15'den fazlasında rastlanır (123). Aynı zamanda intestinal tip gastrik kanserlerde %20–30 oranında saptanır. Bu nedenle intestinal tip differansiyasyonla, antral lokalizasyonla ve iyi prognozla ilişkilidir (124).

Kromozomal ve intrakromozomal instabiliteye bağlı gastrik karsinogenezis; hücre çoğalmasında ve ölümünde mutasyonlu ve değişik ekspresyona sahip genleri (p53, bcl-2, SC-1, p16), kromozomal ayırım (APC), hücre adezyonu (E-kaderin, β -katenin), sinyal iletimi (K-ras) ve neoanjiojenesis (vasküler endotelial büyüme faktörü) ile ilgili genleri içerir (123).

Bir apoptoz inhibitörü olan bcl-2'nin lokusunda heterozigozite kaybı intestinal tip tümörlerle ilişkilidir. Buna karşın apoptoz reseptörü olan SC-1 antijeninin ekspresyonu diffüz tip tümörlerle ilişkilidir (123).

P53 mutasyonu gastrik kanserlerin %50'inde görülür. Yüksek oranda (%30-40) intestinal tip gastrik kanserle ilişkili olmakla birlikte %5 oranında diffüz tip de saptanır (123). Diğer kanserlerde de görüldüğü gibi p53 mutasyonu gastrik karsinomlarda özellikle CpG dinükleotidlerinde belirgin baz transisyonu şeklindedir. İmmünohistokimyasal analizde p53'ün aşırı ekspresyonu vardır. P53 mutasyonunu indirekt olarak gösterilebilir, fakat bunun gastrik karsinomlu hastalar için prognostik önemi yoktur. Sonuçta p53'de arjinin yerine prolin kodlayan kodon 72'de polimorfizm vardır ve bu kuvvetli olarak antral kanserlerle ilişkilidir (118).

Somatik APC mutasyonları genellikle missens doğasıdadır. İnvaziv neoplazili ve in situ'lu Japon hastalarda düşük frekansta izlenir (118). APC lokusunda belirgin şekilde allel kaybı (%30), gastrik karsinogenezde önemli bir tümör süpresör gen olduğunu gösterir. Gerçekten gastrik karsinomda alternatif lokuslar sıklıkla silinmiş alanlar olarak haritalandırılır.

Heterozigotisme kaybı çalışmaları ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon analizleri gastrik karsinomda, tümör süpresör genlerde belirgin olarak birkaç lokusta allel kaybı olduğunu gösterir. En sık kromozomal kayıp bölgeleri; 3p, 4, 5q, (%30–40 oranında APC lokusunda), 6q, 9p, 17p (%60'ın üzerinde p53 lokusunda), 18q, (%60'ın üzerinde DCC lokusunda), ve 20q'dur (118). Benzer olarak 11p15'de LOH kaybı proksimal ve distal karsinomlarda görülür. 7q (D7S95) lokusunda kayıp peritoneal metastazla ilişkilidir (118).

Sporadik gastrik karsinomlarda MSI frekansı %13–44 arasındadır. MSI pozitifliği genelde intestinal tip kanserlerde saptanır. MSI pozitif tümörlerde kod bölgelerinde tekrar sekansları bulunan genlere rastlanır. Bunlar TGF- β II reseptörü, BAX, IGFRII, hMSH3, hMSH6 ve E2F-4 genleridir. Bir çalışmada MSI-H fenotipinin major olarak poliadenin traktında mutant TGF- β II reseptörü içerdiği saptandı (118). Değişmiş TGF- β II reseptör genleri MSI-lezyonlarında bulunabilir.

Alfa ve beta katenin, E-kaderin ile ilişkili olarak intersellüler adezyonda kritik bir göreve sahiptir. Sporadik gastrik karsinomlarda, özellikle de diffüz karsinomlarda düşük ya da anormal E-kaderin ekspresyonu ile E-kaderin geninde ve onun transkripsiyonunda genetik anormallik saptandı. Düşük E-kaderin ekspresyonu azalmış sağ kalım süresi ile ilişkili bulundu (118). E-kaderin bölgesindeki değişiklik ekson delesyonu veya atlamasıdır. Geniş delesyonlar allelik kayıpları ve beklenen nokta mutasyonlarını içerir. Bazı tümörlerde iki allelde de değişiklik vardır (118). Somatik E-kaderin değişiklikleri mikst tümörlerin diffüz komponentinde gözlenir. Alfa-katenin, E-kaderinin intersellüler ilgili alanına bağlanır ve E-kaderinin aktin içeren hücre iskeleti elemanına bağlanmasını sağlar. Alfa-katenin çoğu tümörde düşük miktarda eksprese edilir. İnfiltratif paternle ve kötü differansiyasyonla ilişkilidir (118). E-kaderin gen mutasyonu diffüz tip gastrik kanserlerin %50'sinde rastlanmıştır. Alfa katenin redüksiyonu gastrik kanserlerin %60'ında saptanır. Beta katenin mutasyonu yalnızca intestinal tip tümörlerde vardır. Beta katenin geninin

ekson 3 bölgesindeki mutasyon beta katenin proteininin hücre içerisinde birikmesine neden olur (123,124).

Gastrik kanser hücreleri, büyüme faktörlerini, hormonları ve sitokinleri salgılayarak otokrin ve parakrin etkilere neden olabilir. C-met hepatosit büyüme faktörünü kodlayan bir protoonkogenidir. Gastrik karsinomda, c-met geninin amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonun hepatosit büyüme faktörü için bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Diğer büyüme faktörleri ve reseptör sinyal sistemleri; epidermal büyüme faktörünü, TGF- α 'yı, interlökin 1a'yı, kripto'yu, amfiregulin'i, trombosit-derive büyüme faktörünü ve K-sam'ı içerir (118). K-sam onkogeni fibroblast büyüme faktör reseptör ailesine bağlıdır. Aşırı ekspresyonu sıklıkla diffüz tip gastrik karsinomlarda görülür. Vasküler endotelial büyüme faktörünün varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Bir transmembran tirozin kinaz reseptör onkogeni olan c-erbB-2'nin amplifikasyonu, lezyonların %10'unda vardır ve aşırı ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir. İntestinal tip gastrik karsinomlarda c-erbB-2 aşırı ekspresyonu görülür. Tümör invazyonun ve lenf nodu metastazının prognostik markerı olabilir (118,123,124).

Normalde telomeraz hücre bölünmesi sırasında kısılır. Telomeraz reaktivitesi gastrik kanserleri de içine alan birçok malignitede görülür. Geç evredeki gastrik tümörlerde PCR tekniğiyle telomeraz aktivitesi saptanmıştır ve bu kötü prognozla ilişkilidir (118).

Gastrik kanser histolojik subtiplerine göre genetik değişiklikler ve büyüme faktör değişiklikleri ile görülme oranları sırasıyla Tablo 8 ve Tablo 9 olarak özetlendi.

Tablo 8: Gastrik kanser histotiplerde genetik değişiklikler ve görölme oranları (Tahara 1995 (125) ve Moss'dan 1998 (126) modifiye edilmiştir).

Genetik değişiklikler	Fonksiyon	Diffüz		İntestinal	
		%	Zamanlama	%	Zamanlama
DNA tamir hatası	Genetik instabilite	16-39	Erken	0	-
K-ras mutasyonu	Sinyal iletimi	0	-	10	Geç
p-53 LOH/mutasyonu	Transkripsiyon faktörü	50	Geç	50	Erken
APC LOH/mutasyonu	Sinyal iletimi	30	Geç	60	Erken
p16	Hücre siklus inhibitörü	31	Erken	12	Erken
Siklin E amplifikasyonu	Hücre siklus regülatörü	10	Erken	20	Erken
Fhit	Onkosüpresör	90	-	10	Geç
Bcl-2 LOH	Apopitoz inhibitörü	0	-	43	-
SC-1	Apopitoz promotörü	50	-	5	-
DCC LOH	Hücre adezyonu	0	-	50	Geç
E-kederin mutasyonu	Hücre adezyonu	50	Geç	10	Geç
β -katenin mutasyonu	Hücre adezyonu	0	-	27	Geç
Telomeraz aktivitesi	Yaşlanma	90	Geç	100	Geç

Tablo 9: Gastrik kanserinde büyüme faktör değişiklikleri görölme oranları (Werner'den 2001 (127) modifiye edilmiştir).

Genetik değişiklikler	Fonksiyon	Diffüz %	İntestinal %
c-met amplifikasyonu	Büyüme faktörü reseptörü	39	19
K-sam amplifikasyonu	Büyüme faktörü reseptörü	33	0
c-erbB-2 amplifikasyonu	Büyüme faktörü reseptörü	0	20
EGFR aşırı ekspresyonu	Büyüme faktörü reseptörü	25	50
EGF aşırı ekspresyonu	Büyüme faktörü	20	40
TGF α aşırı ekspresyonu	Büyüme faktörü	55	60
VEGF aşırı ekspresyonu	Büyüme faktörü	12	46

2.4.9.1. Mide karsinomları ile COX 2 ilişkisi:

Siklooksijenaz araşidonik asitin prostaglandinlere dönüştürülmesinde hız kısıtlayıcı enzimdir (Şekil 4). Siklooksijenazın COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu vardır. COX enzimleri, COX-1 9. kromozomda, COX-2 1. kromozomda olmak üzere farklı genlerde yer alır. COX-1 576, COX-2 ise 587 amino asitten oluşur. İkisi de benzer aktivitelere sahiptir. COX-1 dokuların çoğunda yapısal olarak bulunur. Mide mukozasında sitoprotektif etki, böbrekte vazodilatasyon yapıcı etki ve trombosit agregasyonundaki rolü oldukça önemlidir. COX-2 sağlam mide mukozasında bulunmaz, fakat hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri ve tümör promotörleri tarafından indüklenir. COX-2, hücre proliferasyonu, mitoz, hücre adezyonu, apoptozis, immunsüpresyon ve anjiogenezis üzerine etkileri ile malign transformasyon ve tümör progresyonunda yer almaktadır. Artmış bir COX-2 ekspresyonu inflamatuvar bir oluşum ve karsinogenesis ile ilişkilidir (128,129). Kolon, akciğer, mide, meme ve özofagus adenokarsinomları gibi bir çok malignitede COX-2 ekspresyonu artmıştır.

Siklooksijenazların etkisiyle oluşan prostaglandinler, hücrenin differansiyasyonunu ve proliferasyonunu etkileyen önemli otokrin ve parakrin mediatörlerdir. COX-2 salınımı prostaglandin sentezini uyarır. Bu moleküller hücrel fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde yardımcı olan lokal hormonlardır. Yarılanma ömürleri kısadır (sıklıkla sadece dakikalar), etkilerini sentezlendikleri hücrede ve komşu hücrelerde gösterirler. Prostaglandin E2 immunregülatör lenfokinlerin üretimini, T ve B hücre proliferasyonunu ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin sitotoksik aktivitelerini inhibe eder. Prostaglandin E2 aynı zamanda tümör nekroz faktörünü de inhibe eder ve immunsüpresif etkisi olan interlökin 10'u aktive eder (130).

Prostaglandin düzeylerinin yükselmesi sellüler siklik AMP (cAMP) artışına neden olur. Bu da apoptozisin azalması ve hücre yaşam süresinin artmasına yol açar. Aynı zamanda COX-2 artışı doğal substratı olan araşidonik asit düzeyinin de azalmasına yol açar ki bu da apoptozisin azalmasıyla sonuçlanır (130). Hücre sağ kalımının uzaması DNA'da biriken hasara neden olur (131).

Bir çok çalışmada COX-2 aşırı salınımı; VEGF, bFGF, TGF, PDGF ve endotelin gibi yeni damar oluşumunu uyaran faktörlerin salınımına neden olur.

VEGF neovaskularizasyon ve kanser progresyonunda kritik role sahip bir anjiogenik faktördür. VEGF regülasyonunda en önemli etken hipoksidir. Hipoksi araşidonik asitten Prostaglandin E2 dönüşümünü sağlayan COX-2'yi de artırır (130).

Araşidonik asitin COX-2 yolağında oluşan bazı metabolitler direkt mutajenik aktiviteye sahiptir. Bu metabolitlerden malondialdehit insan kolon kanserinde p53 gen mutasyonunu indükler (131).

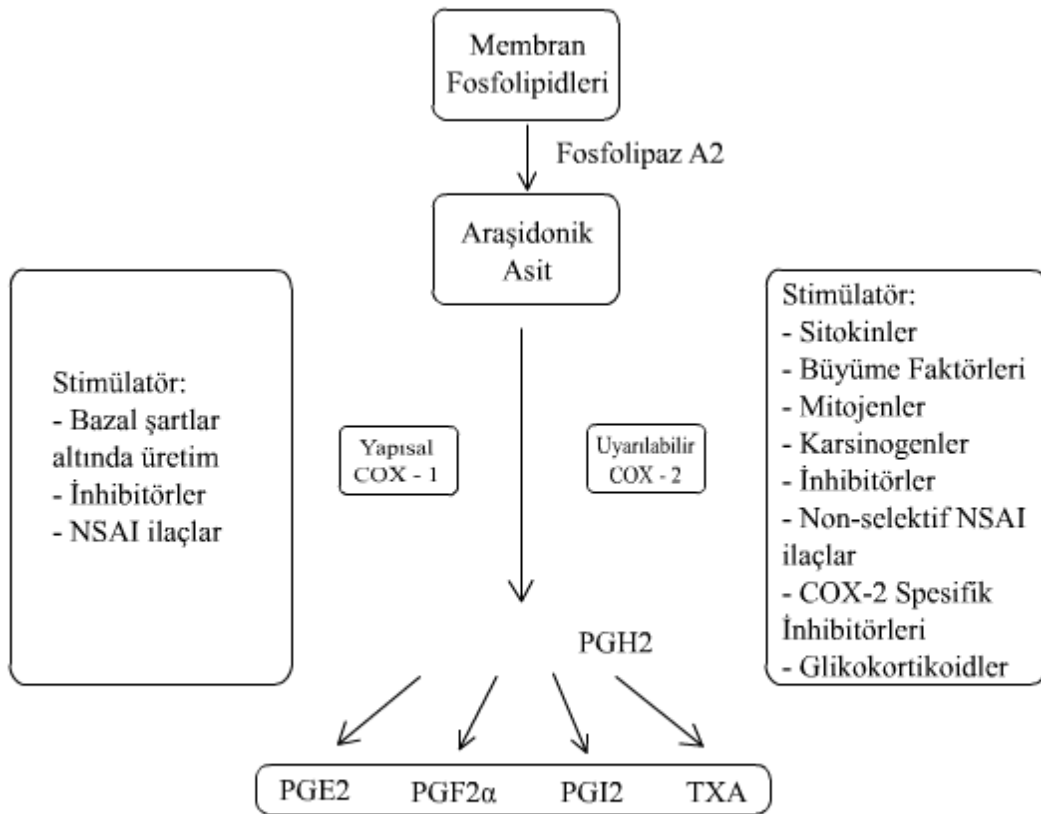
COX-2'den türeyen bir trombosit proagregatör faktör olan tromboksan, trombosit-tümör hücre etkileşimine neden olarak tümör metastazını kolaylaştırabilir (131).

COX-2 tümör hücrelerinde aşırı salındığında, prostaglandin düzeyi artar ve hücreler daha invaziv hale gelirler. Yapılan bazı çalışmalarda COX-2 ekspresyonu ile matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) arasında ilişki bulundu. MMP-2 bazal membranın kollajen matriksini sindirir ve tümör hücrelerinin dokudaki invazivliğini artırır (130,132). Kolon tümörü hücrelerinden COX-2 salınması ile MMP-2 aktive olur ve ekstrasellüler matriksi azaltan aktivite kuvvetlenir (131).

COX-2'nin karsinogenezdeki rolü, aşağıdaki mekanizmalarla özetlenmiştir (133).

- 1- Anjiogenik faktörlerin koekspresyonuna bağlı yeni damar oluşumu,
- 2- Kanser hücrelerinin proliferasyon ve büyümesinin stimülasyonu,
- 3- Apoptozun önlenmesi,
- 4- Mutagenezin artışı,
- 5- İmmün yanıtın modülasyonu.

Prostaglandin E2 gibi prostaglandinler mitojen aktif protein kinaz protein seviyesini 4 kat artırır ve bcl-2 onkogeninin ekspresyonunu stimüle eder. Bu da apoptozisin süpresyonuna neden olur (133). COX-2 prostoglandinler aracılığı ile karsinogeneze etki ettiği gibi kendi başına da bir epidermal büyüme faktörü gibi etki ederek nükleusta mitogeneziste artan, apoptoz ilişkili protein olan Nuc proteinin bulunduğu alana transloke olur (133).



PG = Prostaglandin
TXA = Tromboksan A

Şekil 4: COX-1 ve COX-2 enzimleri ile prostanooidlerin yapımı

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda mide tümörlerinde COX-2 immünreaktivitesini araştırmak üzere 2000-2006 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelip mide adenokarsinomu tanısı alan 50 adet gastrektomi materyali değerlendirmeye alındı.

Gastrektomi materyali büyük kurvatur boyunca tümörün bütünlüğü bozulmayacak şekilde açıldı. Mukoza ve tüm duvar makroskopik olarak incelendi. Tümörden, tümör-komşu mukoza ilişkisini gösterecek şekilde tam kat parçalar alındı. Ayrıca tümör olmayan mukozadan bir parça, proksimal ve cerrahi sınırlardan ise tümörün yakınlığına ve cerrahi sınırın genişliğine göre örnekler alındı. Büyük ve küçük kurvaturalardan lenf nodları disseke edildi ve değerlendirildi. Geçmiş yıllara ait olgularda da bu bilgiler raporlardan elde edilip, gerekli olan doku blokları ve lamalar arşivden çıkarıldı.

Parafine gömülü dokular beş mikronluk kesitler halinde lamlara alınıp hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandı. Hazırlanan preparatlarda tümörün histopatolojik özellikleri, tümörün tipi, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, lenf nodu metastazı ve tümöre karşı lenfositik yanıt değerlendirildi.

Mide tümörleri iki ayrı sınıflama sistemi kullanılarak gruplandırıldı. Histolojik differansiyasyonuna göre iyi, orta, az differansiye olarak ve Lauren'in sınıflamasına göre intestinal, diffüz ve mikst tip olarak sınıflandırıldı.

Tümör çevresi mukozaya ait doku örnekleri, H. Pylori, gastrit, intestinal metaplazi ve displazi varlığı ve tümöre karşı lenfositik yanıt yönünden araştırıldı.

Tümörün invazyon derinliği, mide submukozası (pT1), kas tabakası (pT2), seroza (pT3) ve komşu dokulara (pT4) invazyonu olarak gruplandırıldı.

Lenf nodları incelendi; N0 (Metastatik lenf nodu yok), N1 (1-6 adet lenf nodu metastazı), N2 (7-15 adet lenf nodu metastazı), N3 (15'den fazla lenf nodu metastazı) olarak gruplandırıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için, her olgudan tümör-mukoza ilişkisini içeren birer adet parafin blok seçildi.

İmmünohistokimyasal boyama: Çalışmamızda; COX-2 (Rabbit PAb, Neomarkers, Fremont CA, RB-9072-P) biyotin streptavidin yöntemi ile boyanarak araştırıldı.

Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Daha sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

- Parafin kesitler 60 derecedeki etüvde 1 saat inkübe edildi.
- Kesitlerde iki kez 15'er dakika bekletildi.
- Absolü alkolden iki kez 10'er dakika geçirilerek deparafinize edildi.
- Preparatlar distile suyla yıkandı.
- Antijen retrieval aşaması uygulandı. (PT modülle cihazında pH=6'da 98° de 20 dakika ısıtıldı.)
- Distile suda yıkandı.
- %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika muamele edildi.
- Distile su ile 5 dakika yıkandı.
- Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda iki kez 5'er dakika yıkandı.
- Ultra V blok solüsyonu 5 dakika uygulandı.
- COX-2 1/100 dilüsyonda hazırlandı.
- Primer antikor ile 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- Biotinylated goat anti-polyvalent (sarı link) solüsyonu 20 dakika bekletildi.
- PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- Streptavidin peroxidase (pembe link) solüsyonu 20 dakika bekletildi.
- PBS solüsyonunda 2 kez 5'er dakika yıkandı.
- DAB kromojeni 5 dakika uygulandı.
- Kesitler distile suyla yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile 30 s süreyle zıt boya yapıldı.
- Çeşme suyunda yıkandı.
- Artan konsantrasyondaki alkollerden (70°, 80°, 96°) geçirilerek dehidrasyon yapıldı.

- Ksilenle yıkandı.
- Mounting medium kullanılarak lamel kapatıldı.

Preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tümör ve komşu mukozanın birlikte olduğu tüm preparatlarda, tümör hücrelerinde ve displazi gösteren komşu mukozada COX-2 için boyanma şiddeti 0-4 arasında skorlandı (Tablo 10). Boyanma alanı 1-4 (Tablo 11) olmak üzere derecelendirilip COX-2 şiddet skoru, boyanma değeri ile alan değeri çarpılarak hesaplandı. Toplam skor 0-16 arasında sınıflandırıldı (Tablo12). Boyanma olmaması 0 (negatif), çarpım değeri 1-4 olan zayıf boyanma 1+ (Resim 2 ve 3), çarpım değeri 5-8 olan orta şiddette boyanma 2+ (Resim 4) ve çarpım değeri 9-16 olan kuvvetli boyanma 3+ (Resim 5, 6, 7 ve 8) olarak değerlendirildi (134). Biyopsilerdeki epitelial hücreler ve lenfositler COX-2 immünreaktivite skorları negatif, zayıf (1+), kuvvetli (2+) olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı ve boyanmalar ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 10 ve 11. COX-2 boyanma şiddeti ve COX-2 boyanma alanı sınıflaması.

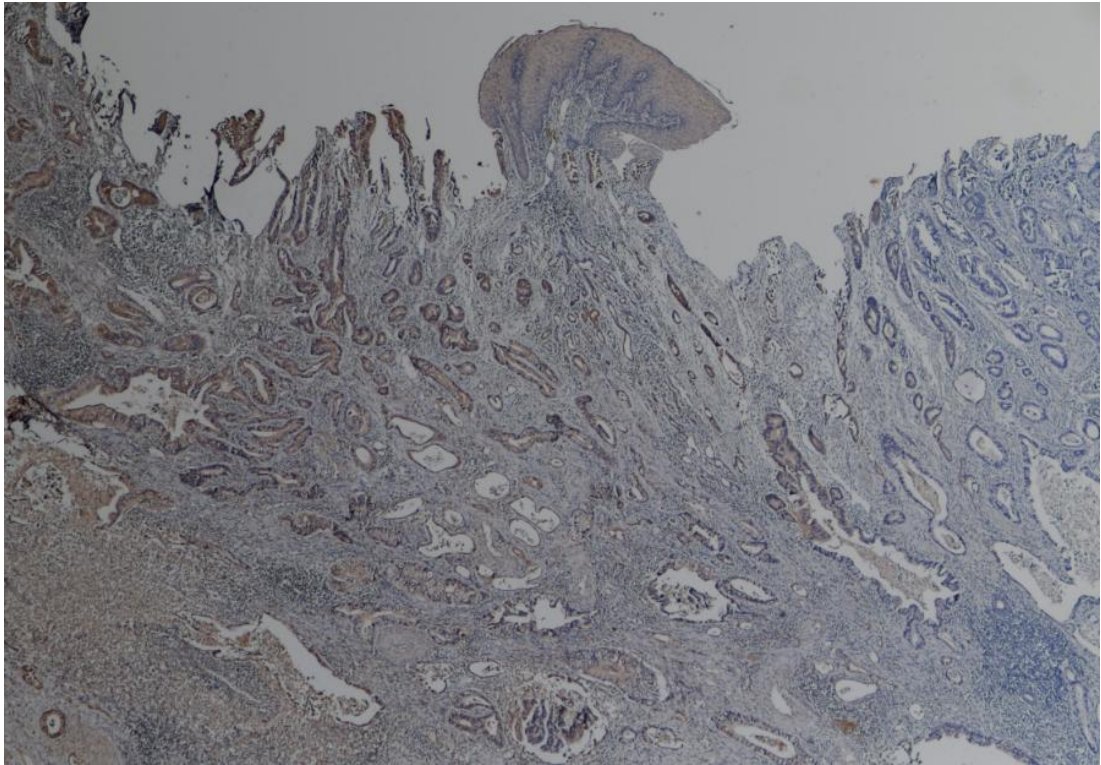
0	Boyanma yok.	1	Fokal ya da <%10
1	Zayıf boyanma var.	2	%10-30
2	Zayıf-Orta derecede boyanma var.	3	%30-50
3	Orta derecede boyanma var.	4	>%50
4	Kuvvetli boyanma var.		

Tablo 12. COX-2 boyanma şiddeti skoru.

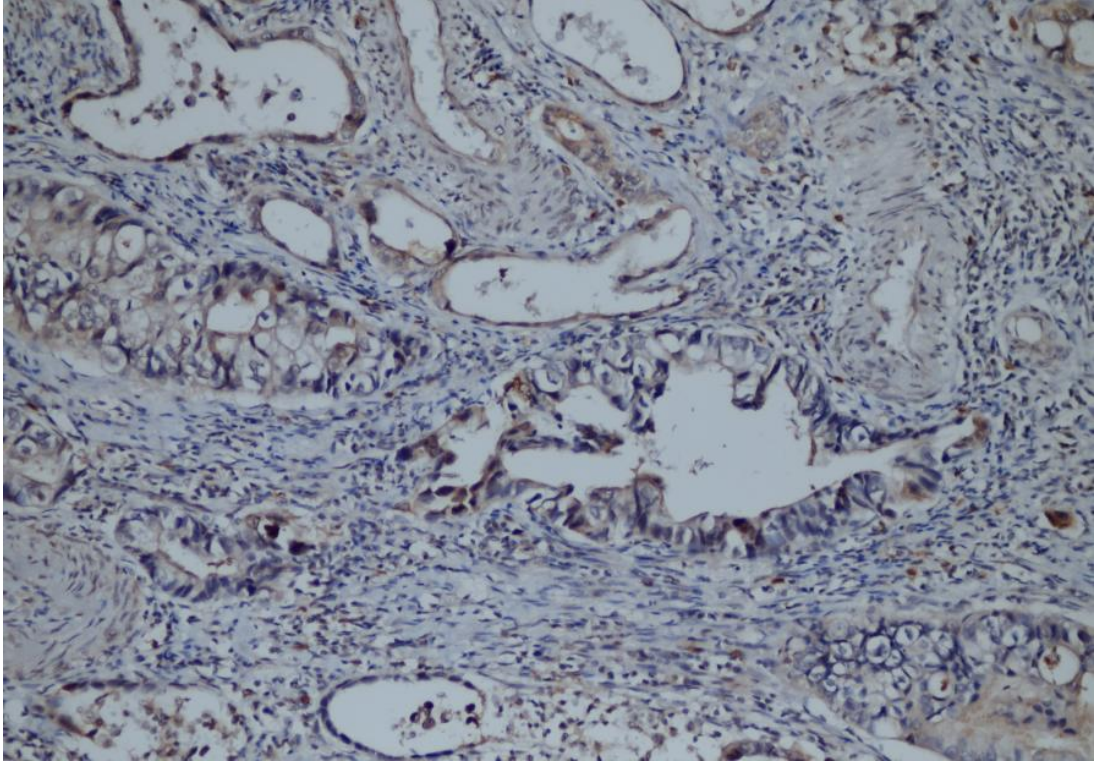
Çarpım	Skor	Derece
0	0	Negatif
1-4	1+	Zayıf pozitif
5-8	2+	Orta derecede pozitif
9-16	3+	Kuvvetli pozitif

İstatistiksel analiz: Vakalara ait klinikopatolojik veriler, vakalara göre COX-2 ekspresyon skorları ve klinik izlem verilerine ulaşılan vakaların sağkalım süreleri ile son durumları SSPS 13.0 istatistiksel veri tablosuna girildi. Olgularımızın yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, çap, invazyon derinliği, metastatik lenf nodları, tümör içi iltihabi infiltrasyon varlığı ile COX-2 immünreaktivitesi arasındaki ilişkiler değerlendirilirken ki-kare testi kullanıldı.

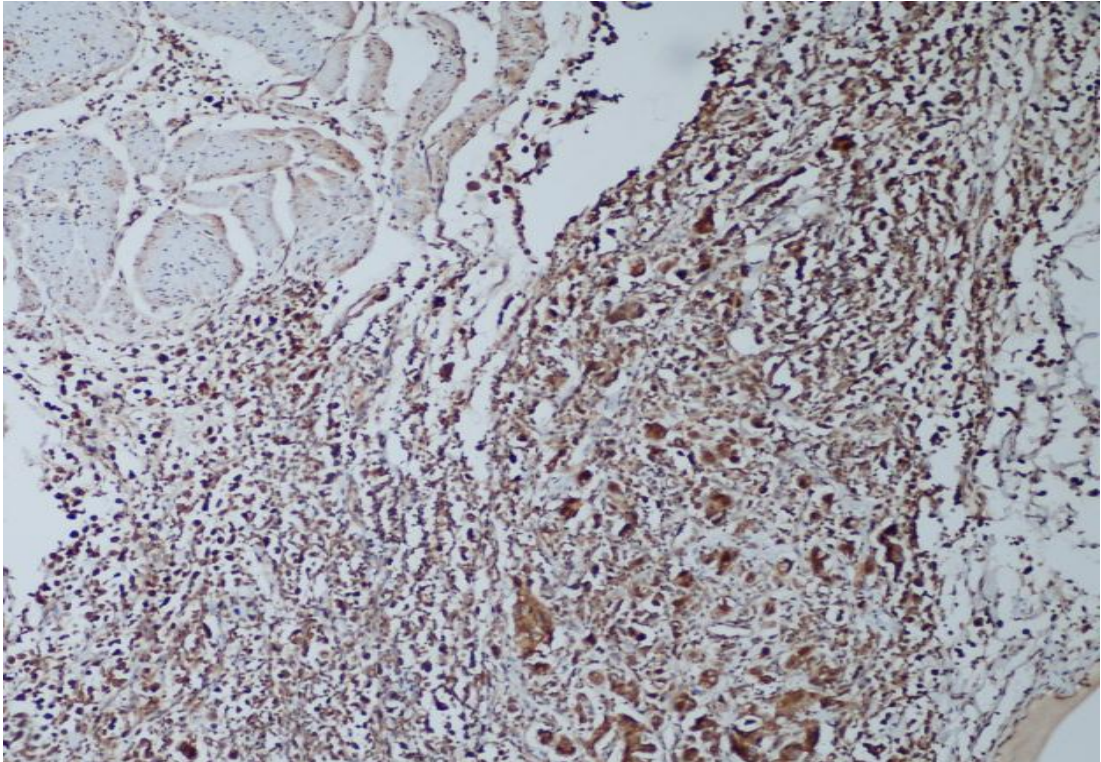
Prognoz hakkındaki bilgiler, hasta ve yakınlarından alındı. Elli hastanın 40'ına ulaşıldı. Ulaşılamayan 10 olgunun 7'si TNM sınıflamasına göre Evre 1, 2'si Evre 2 ve 1'i Evre 4'dü. Hastaların sağ kalım süreleri ile çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal COX-2 arasındaki ilişki Kaplan-Meier testi ve log rank sağ kalım tabloları kullanılarak değerlendirildi. Sağ kalımın bağımsız belirleyicilerini bulmak için çok değişkenli COX regresyon analizi yapıldı. Test sonucunda elde edilen p değerinden 0,05'den küçük olan değerler anlamlı kabul edildi.



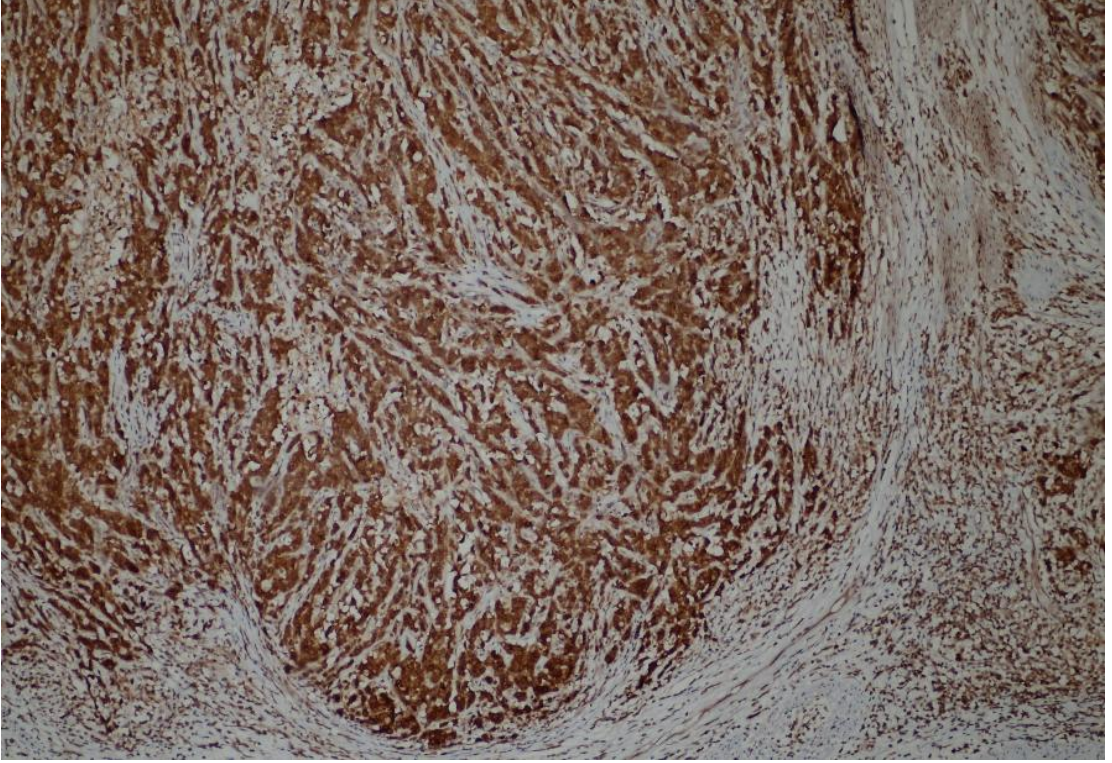
Resim 2: Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +1 (COX-2 x 100)



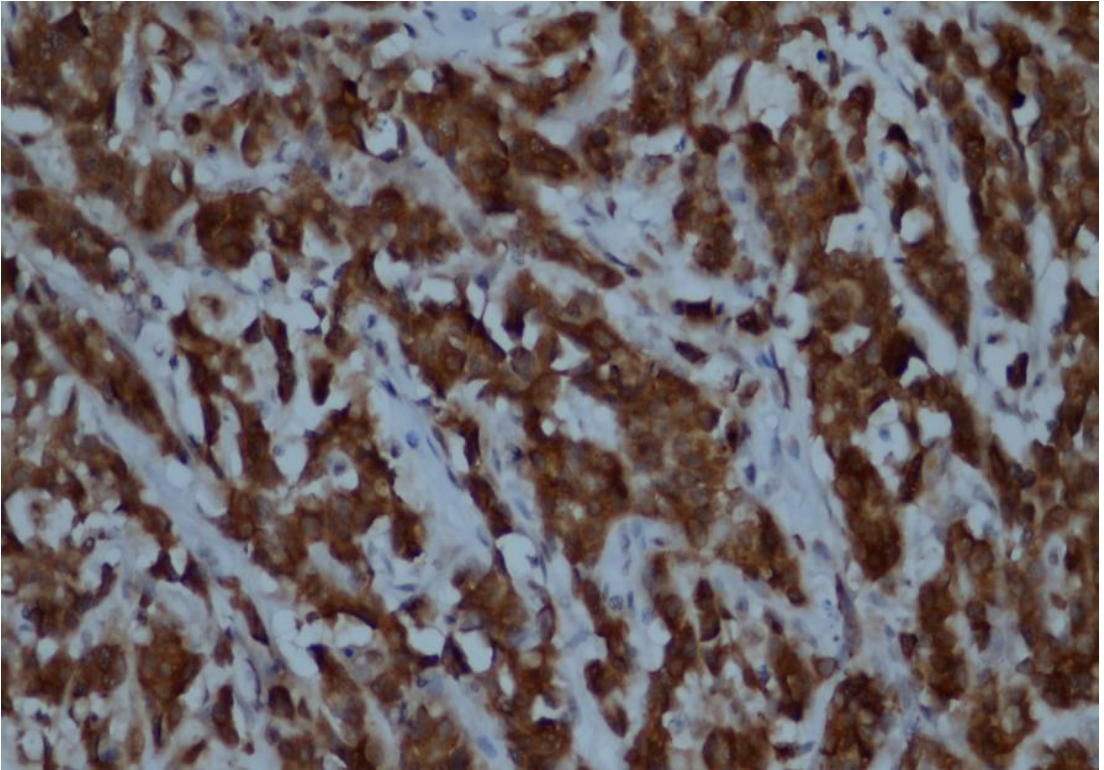
Resim 3: Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +1 (COX-2 x 200)



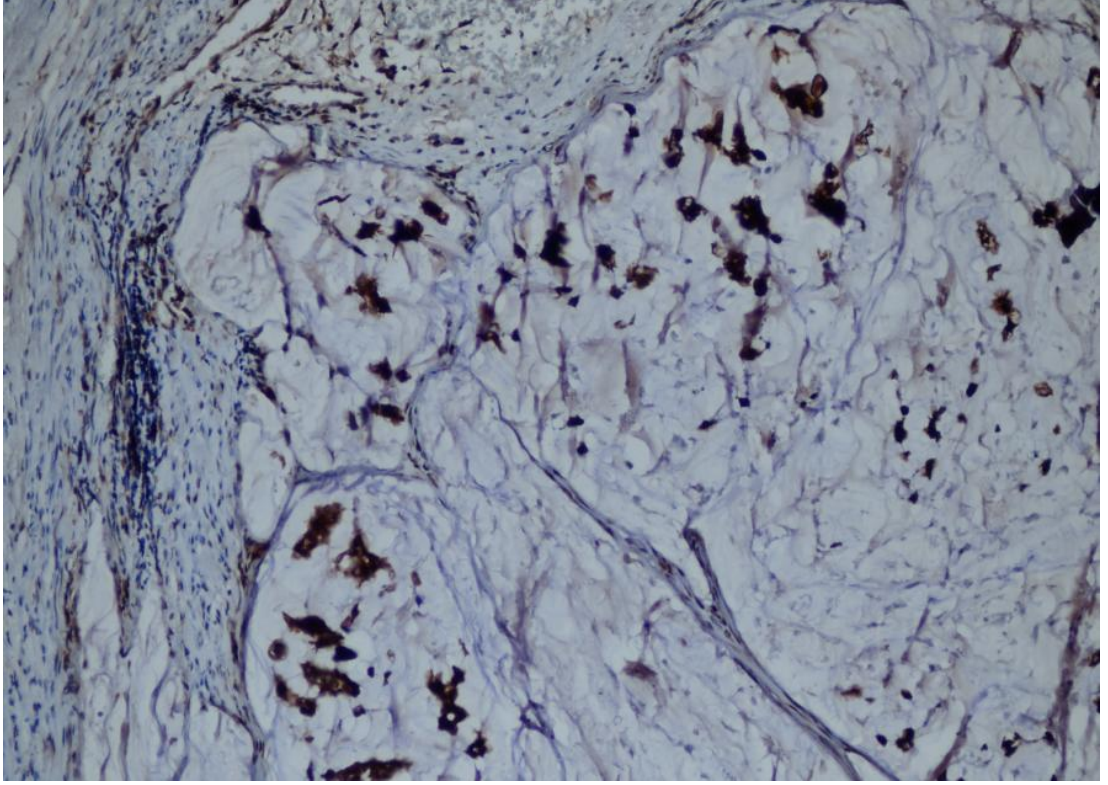
Resim 4: Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +2 (COX-2 x 100)



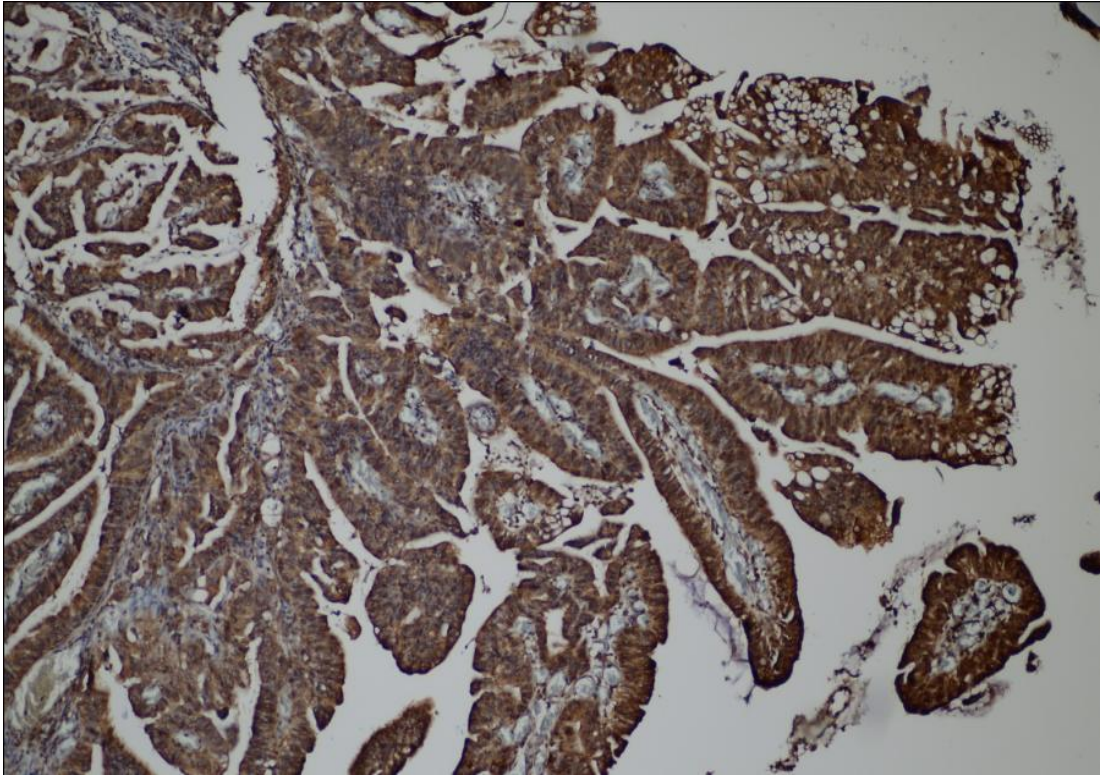
Resim 5: Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 100)



Resim 6: Tübüler tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 400)



Resim 7: Müsinöz tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 200)



Resim 8: Papiller tip adenokarsinom, COX-2 boyanma skoru +3 (COX-2 x 100)

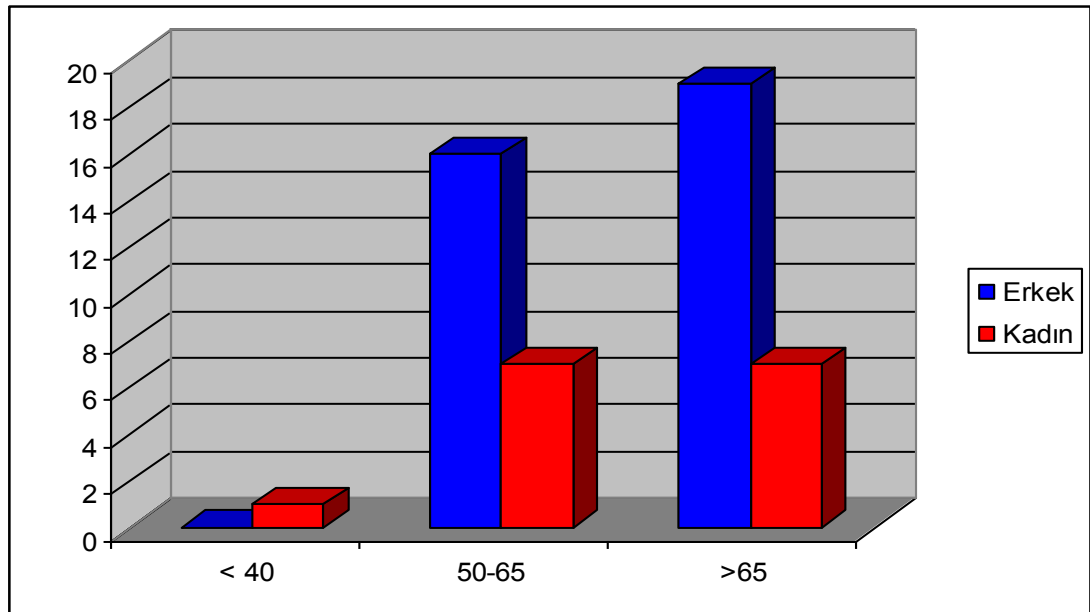
4. BULGULAR

4.1.Klinik ve morfolojik bulgular:

Olguların 35'i (%70) erkek, 15'i (%30) kadındı. En genç olgu 30, en yaşlı olgu 79 yaşındaydı. Olguların genel yaş ortalaması 64,14 olarak bulundu. Vakalarımızın çoğu 65 yaşının üzerindedir. Çalışmamıza göre mide karsinomu erkeklerde %70, kadınlarda ise %30 oranında görüldü. Olgularımızda 40 yaşından önce sadece 1 mide karsinomlu olgu bulunurken yaşın artmasına paralel olarak tümör sıklığının da arttığı tespit edildi (Tablo 13) (Şekil 5).

Tablo 13: Hastaların yaş grupları ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Yaş	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
< 40	0 (%0)	1 (%2)	1 (%2)
40-65	16 (%32)	7 (%14)	23 (%46)
>65	19 (%38)	7 (%14)	26 (%52)
Toplam (%)	35 (%70)	15 (%30)	50 (%100)



Şekil 5: Hastaların yaş grupları ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Bu çalışmada 50 adet mide karsinomu vakası incelendi. Bu vakaların 21'i (%42) total, 29'u (%58) subtotal gastrektomi materyali şeklindeydi. Subtotal gastrektomilerin 2'si (%6,90) proksimal subtotal, 27'si (%93,10) distal subtotal gastrektomi materyaliydi. Tümör boyutu 1-22 cm arasında olup ortalama 7,278 cm'idi.

Olgularımızın Lauren'in sınıflamasına göre tipleri belirlendi. Olguların 38'i (%76) intestinal tip, 12'si (%18) diffüz tip olarak değerlendirildi. İntestinal tipin diffüz tipe göre daha fazla olduğu bulundu (Tablo 14).

Tablo 14: Lauren'in Sınıflamasına göre vakaların dağılımı

Histolojik Tip	N (%)
İntestinal Tip	38 (%76)
Diffüz Tip	12 (%24)
Toplam	50 (%100)

Differansiyasyon derecelerine göre olgular iyi, orta ve az olmak üzere 3'e ayrıldı. Olgularımızın 24'ü (%48) az, 17'si (%34) orta ve 9'u (%18) iyi differansiyedir (Tablo 15). Tabloda da görüldüğü gibi olgularımızın çoğu az differansiyedir.

Tablo 15: Differansiyasyonlarına göre mide adenokarsinomları

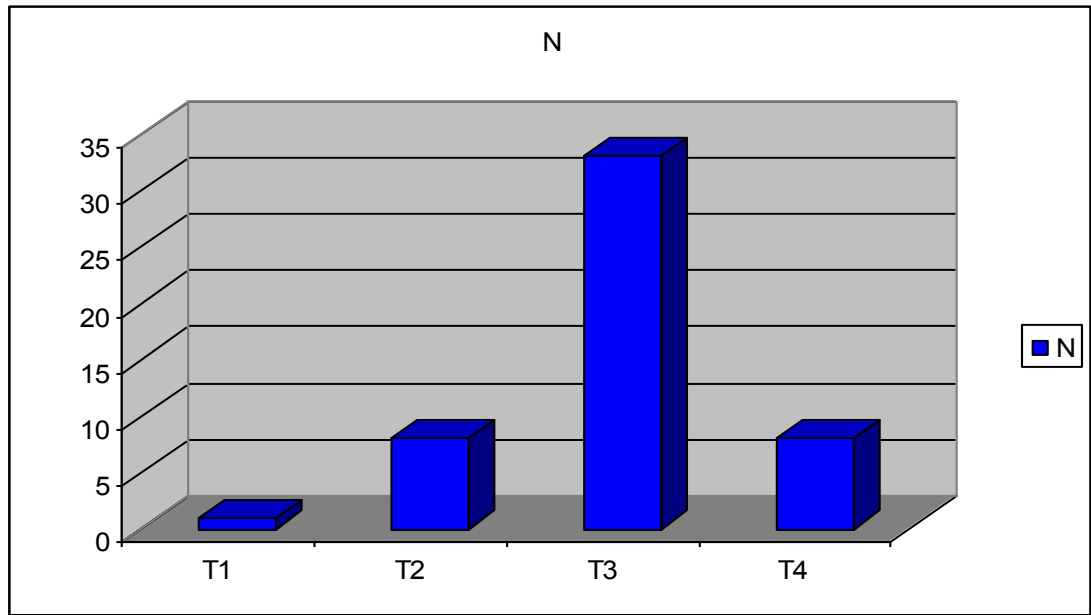
Differansiyasyon	n (%)
İyi	9 (%18)
Orta	17 (%34)
Az	24 (%48)
Toplam	50 (%100)

Olgularımızın tümör invazyon derinliğine göre sınıflandırılmasında; 1 olgu (%2) T1 (tümör lamina propriada veya submukozada sınırlı), 8 olgu (%16) T2 (tümör muskularis propria veya subserozada sınırlı), 33 olgu (%66) T3 (tümör komşu dokulara invazyon yapmadan serozaya geçmişti, serozal yüz invazyonu) ve 8 olgu (%16) T4 (tümör komşu dokulara invazeydi) olarak saptandı (Tablo 16) (Şekil 6).

Olguların büyük çoğunluğunda serozal invazyon yani T3 skorunun bulunduğu dikkati çekti.

Tablo16: İnvazyon derinliğine göre mide adenokarsinomları

İnvazyon Derinliği	N (%)
T1	1 (%2)
T2	8 (%16)
T3	33 (%66)
T4	8 (%16)
Toplam	50 (%100)



Şekil 6: İnvazyon derinliğine göre mide adenokarsinomları

Lenf nodu metastazlarına göre sınıflamada; 12 olgu (%24) N0 (lenf nodu tutulumu yok), 19 olgu (%38) N1 (tümörün 0-6 lenf noduna metastazı), 13 olgu (%26) N2 (tümörün 7-15 lenf noduna metastazı), 6 olgu (%12) N3 (tümörün 15'den fazla lenf noduna metastazı) olarak tespit edildi (Tablo 17). Lenf nodu olup olmamasına göre sınıflandırıldığında çalışmamızdaki 50 olgunun 12'sinde (%24) lenf nodu metastazı yok, 38'inde (%76) ise metastaz vardı.

Tablo 17: Lenf nodu metastaz sayısına göre mide adenokarsinomları

N (Bölgesel lenf nodları)	n (%)
N0	12 (%24)
N1	19 (%38)
N2	13 (%26)
N3	6 (%12)
Toplam	50 (%100)

Uzak metastaz açısından incelendiğinde 45 olgu (%90) M0, 5 olgu (%10) M1 olarak saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: Uzak metastaz ile mide adenokarsinomlu olgular ilişkisi

M (Uzak metastaz)	n (%)
M0	45 (%90)
M1	5 (%10)
Toplam	50 (%100)

TNM evrelemesine göre; 1 olgu (%2) evre IA, 4 olgu (%8) evre IB, 9 olgu (%18) evre II, 12 olgu (%24) evre IIIA, 8 olgu (%16) evre IIIB ve 16 olgu (%32) evre IV olarak saptandı (Tablo 19). Olgularımızın çoğunun evre III ve IV'den oluştuğu dikkati çekti.

Tablo 19: Olgularımızın TNM Evrelemesi

TNM Evrelemesi	n (%)
IA	1 (%2)
IB	4 (%8)
II	9 (%18)
IIIA	12 (%24)
IIIB	8 (%16)
IV	16 (%32)
Toplam	50 (%100)

Olgularımızın 11'inde (%22) lenfovasküler invazyon izlenmezken, 39 olguda (%78) lenfovasküler invazyon saptandı. Perinöral invazyon açısından incelendiğinde olguların 13'ünde (%26) invazyon yokken, 37'sinde (%74) ise vardı.

H. pylori varlığı değerlendirildiğinde olguların 41'inde (%82) H.pylori saptanırken, 9'unda (%18) H.pylori bulunamadı.

Tümör çevre dokusu incelendiğinde olguların 30'unda (%60) intestinal metaplazi vardı, 20'sinde (%40) ise yoktu. Mukozal atrofi 14 olguda (%28) saptanırken 36 olguda (%72) mukozal atrofiye rastlanmadı. Displazi açısından incelendiğinde 15 olguda (%30) tümör komşuluğunda displazi saptanırken 35 olguda (%70) displazi görülmedi. Tümör çevresindeki lenfositik yanıt 40 olguda (%80) varken, 10 olguda minimal veya yoktu.

Olgularımızın cinsiyetleri ile Lauren'ın Histolojik tipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,773$ $p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20: Mide kansinomlarının histolojik tipleri ile cinsiyet ilişkisi

Histolojik Tip	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
İntestinal Tip	27 (%54)	11 (%22)	38 (%76)
Diffüz Tip	8 (%16)	4 (%8)	12 (%24)
Toplam	35 (%70)	15 (%30)	50 (%100)

Yaş dağılımı ile Lauren Sınıflaması karşılaştırıldığında intestinal tip adenokarsinomların çoğunun 65 yaş üstü grupta, diffüz tip adenokarsinomların çoğunun ise 40-65 yaş grubu arasında olduğu saptandı (Tablo 21). Diffüz ve intestinal tip arasındaki yaş farkı istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($X^2=0,242$ $p>0,05$).

Tablo 21: Yaş Dağılımı ile Lauren Sınıflaması Arasındaki İlişki

Yaş	İntestinal (%)	Diffüz (%)	Toplam (%)
< 40	1 (%2)	0 (%0)	1 (%2)
40-65	15 (%30)	8 (%16)	23 (%46)
>65	22 (%44)	4 (%8)	26 (%52)
Toplam (%)	38 (%76)	12 (%24)	50 (%100)

Yaşla tümörün differansiyasyon derecesi karşılaştırıldığında az differansiye tümörlerin 40-65 yaşları arasında daha fazla olduğu, iyi differansiye tümörlerin ise 65 yaş üstü olgularda saptanmasına rağmen (Tablo 22) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($X^2=0,227$ $p>0,05$).

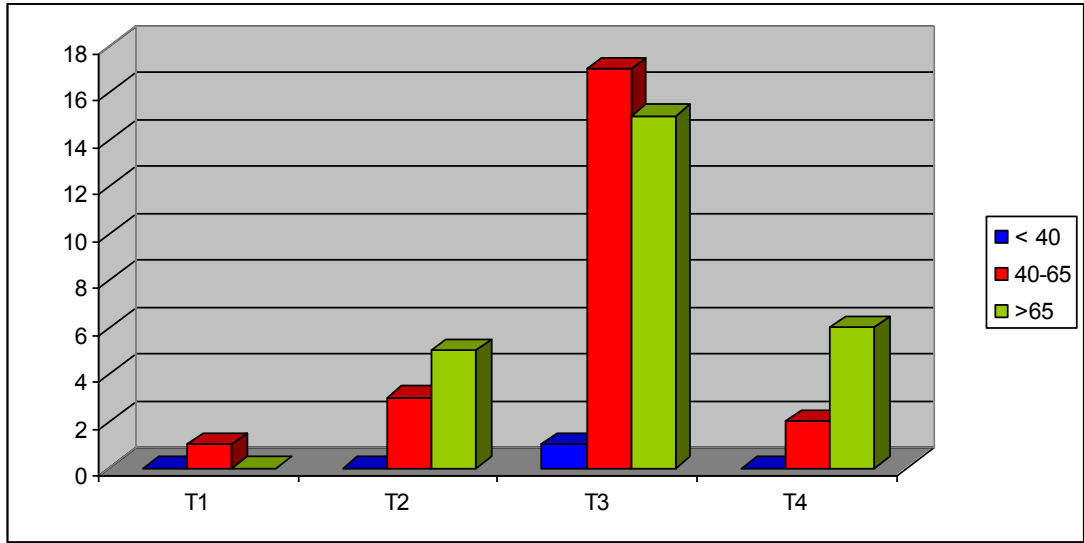
Tablo 22: Yaşla tümörün differansiyasyon derecesi ilişkisi

Yaş	İyi (%)	Orta (%)	Az (%)	Toplam (%)
< 40	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)
40-65	3 (%6)	7 (%14)	13 (%26)	23 (%46)
>65	5 (%10)	10 (%20)	11 (%22)	26 (%52)
Toplam (%)	9 (%18)	17 (%34)	24 (%48)	50 (%100)

Yaşla tümör invazyon derinliği incelendiğinde 40-65 yaşları arasındaki ve 65 yaşından yaşlı olguların daha fazla T3 düzeyinde invazyon yaptıkları saptandı (Tablo 23) (Şekil 7). Yaşla tümör invazyon derinliği arasında istatistiksel anlam bulunmadı ($X^2=0,672$ $p>0,05$).

Tablo 23: Yaşla tümör invazyon derinliği ilişkisi

Yaş	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Toplam(%)
< 40	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)	0 (%0)	1 (%2)
40-65	1 (%2)	3 (%6)	17 (%34)	2 (%4)	23 (%46)
>65	0 (%0)	5 (%10)	15 (%30)	6 (%12)	26 (%52)
Toplam(%)	1 (%2)	8 (%16)	33 (%66)	8 (%16)	50(%100)



Şekil 7: Yaşla tümör invazyon derinliği ilişkisi

Lauren Sınıflaması ile tümör invazyon derinliği (T) karşılaştırıldığında intestinal tip adenokarsinomların 24'ünün, diffüz tip adenokarsinomların 9'unun, T3 olduğu saptandı (Tablo 24). Olgularımızın 33'ü (%66) T3'dü. İnvazyon derinliği açısından tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,210$ $p>0,05$).

Tablo 24: Lauren Sınıflaması ile tümör invazyon derinliği ilişkisi

Lauren	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Toplam(%)
İntestinal	0 (%0)	7 (%14)	24 (%48)	7 (%14)	38 (%76)
Diffüz	1 (%2)	1 (%2)	9 (%18)	1 (%2)	12 (%24)
Toplam(%)	1 (%2)	8 (%16)	33 (%66)	8 (%16)	50 (%100)

Lauren Sınıflaması ile metastatik lenf nodu ilişkisi araştırıldığında intestinal tip adenokarsinomlu olguların 16'sında N1, 10'unda ise N2 saptandı ve bu olguların çoğunu temsil etmekteydi (Tablo 25). Lauren Sınıflaması ile metastatik lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,401$ $p>0,05$).

Tablo 25: Lauren Sınıflaması ile metastatik lenf nodu ile ilişkisi

Lauren	N0	N1	N2	N3	Toplam(%)
İntestinal	9 (%18)	16 (%32)	10 (%20)	3 (%6)	38 (%76)
Diffüz	3 (%6)	3 (%6)	3 (%6)	3 (%6)	12 (%24)
Toplam(%)	12 (%24)	19 (%38)	13 (%26)	6 (%12)	50 (%100)

Lauren Sınıflaması ile uzak metastaz arasındaki ilişkiye bakıldığında M1'lerin tamamını intestinal tip adenokarsinomların oluşturduğu saptandı (Tablo 26). Ancak metastaz açısından intestinal-diffüz tipler arasında fark bulunmadı ($X^2=0,185$ $p>0,05$).

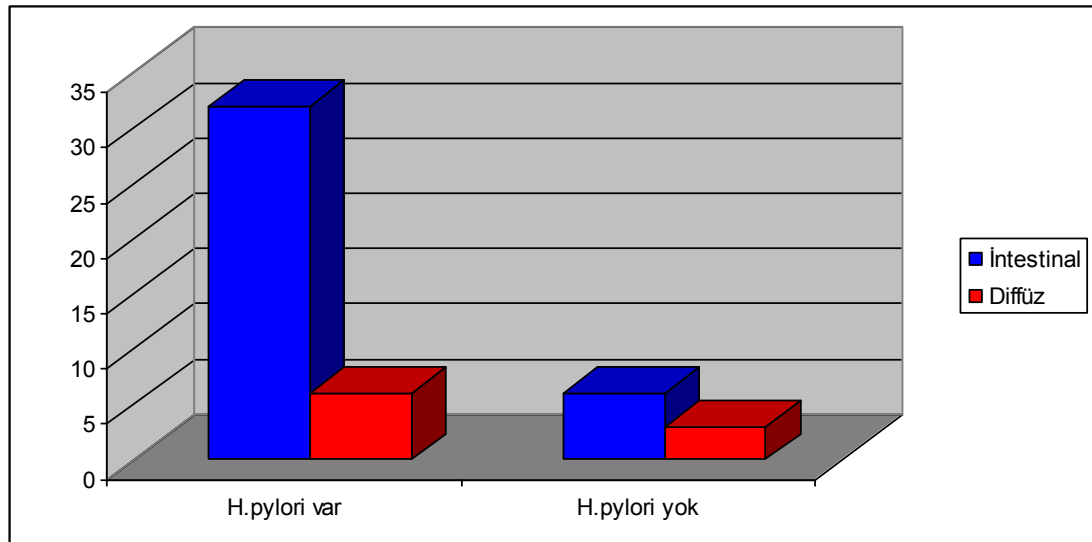
Tablo 26: Lauren Sınıflaması ile uzak metastaz arasındaki ilişki

Lauren	M0 (%)	M1 (%)	Toplam(%)
İntestinal (%)	33 (%66)	5 (%10)	38 (%76)
Diffüz (%)	12 (%24)	0 (%0)	12 (%24)
Toplam (%)	45 (%90)	5 (%10)	50 (%100)

Lauren sınıflaması ile H.pylori ilişkisi incelendiğinde intestinal tip adenokarsinomlu 31 olguda (%62), diffüz tip adenokarsinomlu 6 olguda (%12), H.pylori (+) pozitif saptandı (Tablo 27) (Şekil 8). İntestinal-diffüz tipler arasında H.pylori varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($X^2=0,469$ $p>0,05$).

Tablo 27: Lauren sınıflaması ile H.pylori ilişkisi

Lauren	H.pylori var (%)	H.pylori yok (%)	Toplam (%)
İntestinal (%)	32 (%64)	6 (%12)	38 (%76)
Diffüz (%)	9 (%18)	3 (%6)	12 (%24)
Toplam(%)	41 (%82)	9 (%18)	50 (%100)



Şekil 8: Lauren sınıflaması ile H.pylori ilişkisi

Histolojik grade ile tümör invazyon derinliği karşılaştırıldığında iyi, orta ve az differansiye tümörlerin çoğunda T3 invazyon derinliği saptandı (Tablo 28). Tümör differansiyasyon derecesi ile tümör invazyon derinliği arasında fark bulunmadı ($X^2=0,403$ $p>0,05$).

Tablo 28: Histolojik grade ile tümör invazyon derinliği ilişkisi

Differansiyasyon	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Toplam(%)
İyi	0 (%0)	2 (%4)	6 (%12)	1 (%2)	9 (%18)
Orta	1 (%2)	5 (%10)	10 (%20)	1 (%2)	17 (%34)
Az	0 (%0)	1 (%2)	17 (%34)	6 (%12)	24 (%48)
Toplam (%)	1 (%2)	8 (%16)	33 (%66)	8 (%16)	50 (%100)

Histolojik grade ile metazatik lenf nodu sayısı karşılaştırıldığında iyi differansiye tümörlerin çoğunda N0 (lenf nodu tutulumu yok) ve N1 (tümörün 0-6 lenf noduna metastazı), orta ve az differansiye tümörlerde ise N1 ve N2 (tümörün 7-15 lenf noduna metastazı) olarak saptandı (Tablo 29). Tümör differansiyasyon derecesi ile lenf nodu metastaz sayısı arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,173$ $p>0,05$).

Tablo 29: Histolojik grade ile lenf nodu metastazı sayısı ilişkisi

Differansiyasyon	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	Toplam(%)
İyi (%)	4 (%8)	4 (%8)	0 (%0)	1 (%2)	9 (%18)
Orta (%)	3 (%6)	6 (%12)	7 (%14)	1 (%2)	17 (%34)
Az (%)	5 (%10)	9 (%18)	6 (%12)	4 (%8)	24 (%48)
Toplam(%)	12 (%24)	19 (%38)	13 (%26)	6 (%12)	50 (%100)

Histolojik grade ile uzak metastaz ilişkisi aşağıdaki tabloda verildi (Tablo 30). Tümörün differansiyasyon derecesi ile uzak metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,363$ $p>0,05$).

Tablo 30: Histolojik grade ile uzak metastaz ilişkisi

Differansiyasyon	M0 (%)	M1 (%)	Toplam (%)
İyi (%)	8 (%16)	1 (%2)	9 (%18)
Orta (%)	14 (%28)	3 (%6)	17 (%34)
Az (%)	23 (%46)	1 (%2)	24 (%48)
Toplam(%)	45 (%90)	5 (%10)	50 (%100)

Histolojik grade ile H.pylori ilişkisi incelendiğinde vakaların büyük çoğunluğunda H.pylori (+) pozitif saptandı (Tablo 31). Tümörün differansiyasyon derecesi ile H.pylori varlığı arasında istatistiksel çalışmada anlam bulunmadı ($X^2=0,363$ $p>0,05$).

Tablo 31: Histolojik grade ile H.pylori ilişkisi

Differansiyasyon	H.pylori var (%)	H.pylori yok (%)	Toplam (%)
İyi (%)	8 (%16)	1 (%2)	9 (%18)
Orta (%)	15 (%30)	2 (%4)	17 (%34)
Az (%)	18 (%36)	6 (%12)	24 (%48)
Toplam(%)	41 (%82)	9 (%18)	50 (%100)

Tümörün invazyon derecesi ile lenf nodu metastazı sayısı araştırıldığında T1 invazyon derinliğinde N0, T2’de N0 ve N1, T3’de N0, N1, N2 ve N3, T4’de N0, N1, N2 saptandı (Tablo 32). Tümörün invazyon derecesi ile metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,363$ $p>0,05$).

Tablo 32: Tümörün invazyon derecesi ile lenf nodu metastazı sayısı ilişkisi

T	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	Toplam(%)
T1 (%)	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)
T2 (%)	4 (%8)	4 (%8)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%16)
T3 (%)	6 (%12)	12 (%24)	9 (%18)	6 (%12)	33 (%66)
T4 (%)	1 (%2)	3 (%6)	4 (%8)	0 (%0)	8 (%16)
Toplam(%)	12 (%24)	19 (%38)	13 (%26)	6 (%12)	50 (%100)

Tümör invazyon derinliği ile tümör çevresindeki lenfositik iltihabi reaksiyon ilişkisi araştırıldığında, tümörlerin çoğunda lenfositik iltihabi reaksiyon bulunduğu dikkati çekti (Tablo 33). Tümör invazyon derinliği ile tümör çevresi lenfositik yanıt arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,876$ $p>0,05$).

Tablo 33: Tümör invazyon derinliği ile tümör içerisindeki iltihabi reaksiyon ilişkisi

T	İltihap var (%)	İltihap yok (%)	Toplam (%)
T1	1 (%2)	0 (%0)	1 (%2)
T2	6 (%12)	2 (%4)	8 (%16)
T3	26 (%52)	7 (%14)	33 (%66)
T4	7 (%14)	1 (%2)	8 (%16)
Toplam (%)	40 (%80)	10 (%20)	50 (%100)

4.2. Gastrik Adenokarsinomlarda COX-2 Boyanma Şiddeti ile Klinik ve Patolojik Değişkenlerin Karşılaştırılması:

Elli olguya immünohistokimyasal olarak uygulanan COX-2 antikorunun sitoplazmik boyanması esas alınarak boyanma yoğunluğu ve boyanma alanı şiddeti çarpılarak boyanma skoru elde edildi. Olgular buna göre 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak sınıflandırıldı. Tablo 34'de olguların klinikopatolojik özellikleri ile COX-2 boyanma skorlarının immünohistokimyasal değerlendirmesi arasındaki oransal ilişkiler belirtildi ve bu ilişki X^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Otuz sekiz olgu (%76) 3+, 10 olgu (%20) 2+ ve 2 olgu (%4) 1+ saptandı. Erkek olguların 27/35'sinde ve kadın olguların 12/15'inde 3+ boyanma saptandı. Olguların çoğunda 3+ boyanma dikkati çekti. Olguların 26'sı 65 yaş üzerindediydi ve bunların 20'sinde 3+ boyanma vardı.

Lauren sınıflamasına göre ve intestinal tip adenokarsinomlu olguların 30/38'inde ve diffüz tipteki olguların 9/12'sinde 3+ boyanma izlendi.

Tümör invazyon derinliği ile COX-2 boyanma skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($X^2=0,806$ $p>0,05$).

Aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmamasına rağmen metastatik lenf nodu sayısı arttıkça COX-2 boyanma skorunun da arttığı saptandı. N3 yani 15'den fazla metastatik lenf nodu olan olguların tamamında (n=6) 3+ boyanma tespit edildi ($X^2=0,757$ $p>0,05$).

H.Pylori varlığı ile boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ($X^2=0,004$ $p<0,05$).

Lenfovasküler ve perinöral invazyon arttıkça boyanma skorunun da arttığı görüldü. İntestinal metaplazi bulunan olguların çoğunda yüksek skor saptandı.

Biyopsilerdeki epitelyal hücreler ve lenfositlerdeki COX-2 immünreaktivite skorları negatif, zayıf 1+, kuvvetli 2+ olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı ve boyanmalar ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 34: COX-2 boyanma skoru ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

	n (%)	Boyanma skoru: 1+ (%)	Boyanma skoru: 2+ (%)	Boyanma skoru: 3+ (%)	p değeri
Cinsiyet					
Erkek	35 (%70)	1 (%2)	7 (%14)	27 (%54)	0,722
Kadın	15 (%30)	1 (%2)	2 (%2)	12 (%24)	
Yaş					
<40	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)	0,988
40-65	23 (%46)	1 (%2)	4 (%8)	18 (%36)	
>65	26 (%52)	1 (%2)	5 (%10)	20 (%40)	
Operasyon					
Proksimal subtotal gastrektomi	2 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4)	0,893
Distal subtotal gastrektomi	27 (%54)	1 (%2)	6 (%12)	20 (%40)	
Total gastrektomi	21 (%42)	1 (%2)	3 (%6)	17 (%34)	
Lauren Sınıflaması					
İntestinal	38 (%76)	2 (%4)	6 (%12)	30 (%60)	0,457
Diffüz	12 (%24)	0 (%0)	3 (%6)	9 (%18)	
Differansiyasyon					
İyi	9 (%18)	0 (%0)	3 (%6)	6 (%12)	0,414
Orta	17 (%34)	0 (%0)	3 (%6)	14 (%28)	
Az	24 (%48)	2 (%4)	3 (%6)	19 (%38)	
T (invazyon derecesi)					
T1	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)	0,806
T2	8 (%16)	0 (%0)	2 (%4)	6 (%12)	
T3	33 (%66)	1 (%2)	5 (%10)	27 (%54)	
T4	8 (%16)	1 (%2)	2 (%4)	5 (%10)	
N (Lenf nodu met.)					
N0	12 (%24)	0 (%0)	3 (%6)	9 (%18)	0,757
N1	19 (%38)	1 (%2)	3 (%6)	15 (%30)	
N2	13 (%26)	1 (%2)	3 (%6)	9 (%18)	
N3	6 (%12)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%12)	
M (uzak met.)					
M0	45 (%90)	2 (%4)	8 (%16)	35 (%70)	0,651
M1	5 (%10)	0 (%0)	1 (%2)	4 (%8)	
TNM					
Evre 1	5 (%10)	0 (%0)	1 (%2)	4 (%8)	0,888
Evre 2	9 (%18)	0 (%0)	2 (%4)	7 (%14)	
Evre 3	20 (%40)	1 (%2)	3 (%6)	16 (%32)	
Evre 4	16 (%32)	1 (%2)	3 (%6)	12 (%24)	
H.pylori					
Var	41 (%82)	0 (%0)	9 (%18)	32 (%64)	0,004
Yok	9 (%18)	2 (%4)	0 (%0)	7 (%14)	
Lenfovasküler invazyon					
Var	39 (%78)	2 (%4)	7 (%14)	30 (%60)	0,744
Yok	11 (%22)	0 (%0)	2 (%4)	9 (%18)	
Perinöral invazyon					
Var	37 (%74)	2 (%4)	6 (%12)	29 (%58)	0,62
Yok	13 (%26)	0 (%0)	3 (%6)	10 (%20)	
Lenfositik Yanıt					
Var	40 (%80)	1 (%2)	9 (%18)	30 (%60)	0,165
Yok	10 (%20)	1 (%2)	0 (%0)	9 (%18)	
İntestinal metaplazi					
Var	30 (%60)	1 (%2)	5 (%10)	24 (%48)	0,907
Yok	20 (%40)	1 (%2)	4 (%8)	15 (%30)	

Epitelial hücreler ve lenfositlerdeki COX-2 immünreaktivite skorları ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Tablo 35 ve Tablo 36'da özetlendi.

Tablo 35: Tümör çevresindeki lenfositlerin COX-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

	n (%)	Boyama skoru: 1+ (%)	Boyama skoru: 2+ (%)	p değeri
Cinsiyet				
Erkek	35 (%70)	25 (%50)	10 (%20)	0,52
Kadın	15 (%30)	11 (%22)	4 (%8)	
Yaş				
<40	1 (%2)	1 (%2)	0 (%0)	0,023
40-65	23 (%46)	20 (%40)	3 (%6)	
>65	26 (%52)	15 (%30)	11 (%22)	
Operasyon				
Proksimal subtotal gastrektomi	2 (%4)	1 (%2)	1 (%2)	0,647
Distal subtotal gastrektomi	27 (%54)	20 (%40)	7 (%14)	
Total gastrektomi	21 (%42)	15 (%30)	6 (%12)	
Lauren Sınıflaması				
İntestinal	38 (%76)	23 (%46)	15 (%30)	0,15
Diffüz	12 (%24)	9 (%18)	3 (%6)	
Differansiyasyon				
İyi	9 (%18)	6 (%12)	3 (%6)	0,709
Orta	17 (%34)	12 (%24)	5 (%10)	
Az	24 (%48)	18 (%36)	6 (%12)	
T (invazyon derecesi)				
T1	1 (%2)	1 (%2)	0 (%0)	0,698
T2	8 (%16)	6 (%12)	2 (%4)	
T3	33 (%66)	22 (%44)	11 (%22)	
T4	8 (%16)	7 (%14)	1 (%2)	
N (Lenf nodu met.)				
N0	12 (%24)	10 (%20)	2 (%4)	0,735
N1	19 (%38)	13 (%26)	6 (%12)	
N2	13 (%26)	9 (%18)	4 (%8)	
N3	6 (%12)	4 (%8)	2 (%4)	
M (uzak met.)				
M0	45 (%90)	33 (%66)	12 (%24)	0,452
M1	5 (%10)	3 (%6)	2 (%4)	
TNM				
Evre 1	5 (%10)	4 (%8)	1 (%2)	0,953
Evre 2	9 (%18)	7 (%14)	2 (%4)	
Evre 3	20 (%40)	14 (%28)	7 (%14)	
Evre 4	16 (%32)	12 (%24)	4 (%8)	
H.pylori				
Var	41 (%82)	29 (%58)	12 (%24)	0,775
Yok	9 (%18)	7 (%14)	2 (%4)	
Lenfovasküler invazyon				
Var	39 (%78)	29 (%58)	10 (%20)	0,375
Yok	11 (%22)	7 (%14)	4 (%8)	
Perinöral invazyon				
Var	37 (%74)	25 (%50)	12 (%24)	0,310
Yok	13 (%26)	11 (%22)	2 (%4)	
Lenfositik Yanıt				
Var	40 (%80)	28 (%56)	12 (%24)	0,629
Yok	10 (%20)	8 (%16)	2 (%4)	
İntestinal metaplazi				
Var	30 (%60)	20 (%40)	10 (%20)	0,43
Yok	20 (%40)	16 (%32)	4 (%8)	

Tablo 36: Tümör komşuluğundaki epitelyal hücrelerin COX-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki

	n (%)	Boyanma skoru: 1+ (%)	Boyanma skoru: 2+ (%)	p değeri
Cinsiyet				
Erkek	35 (%70)	14 (%28)	21 (%42)	1
Kadın	15 (%30)	6 (%12)	9 (%18)	
Yaş				
<40	1 (%2)	0 (%0)	1 (%2)	0,019
40-65	23 (%46)	14 (%28)	9 (%18)	
>65	26 (%52)	6 (%12)	20 (%40)	
Operasyon				
Proksimal subtotal gastrektomi	2 (%4)	1 (%2)	1 (%2)	0,707
Distal subtotal gastrektomi	27 (%54)	12 (%24)	15 (%30)	
Total gastrektomi	21 (%42)	7 (%14)	14 (%28)	
Lauren Sınıflaması				
İntestinal tip	38 (%76)	15 (%30)	23 (%46)	0,895
Diffüz tip	12 (%24)	5 (%10)	7 (%14)	
Differansiyasyon				
İyi	9 (%18)	3 (%6)	6 (%12)	0,747
Orta	17 (%34)	8 (%16)	9 (%18)	
Az	24 (%48)	9 (%18)	15 (%30)	
T (invazyon derecesi)				
T1	1 (%2)	0 (%0)	1 (%2)	0,679
T2	8 (%16)	4 (%8)	4 (%8)	
T3	33 (%66)	12 (%24)	21 (%42)	
T4	8 (%16)	4 (%8)	4 (%8)	
N (Lenf nodu metastaz)				
N0	12 (%24)	4 (%8)	8 (%16)	0,429
N1	19 (%38)	8 (%16)	11 (%22)	
N2	13 (%26)	6 (%12)	7 (%14)	
N3	6 (%12)	4 (%8)	2 (%4)	
M (uzak metastaz)				
M0	45 (%90)	18 (%36)	27 (%54)	1
M1	5 (%10)	2 (%4)	3 (%6)	
TNM				
Evre 1	5 (%10)	2 (%4)	3 (%6)	0,791
Evre 2	9 (%18)	3 (%6)	6 (%12)	
Evre 3	20 (%40)	7 (%14)	14 (%28)	
Evre 4	16 (%32)	8 (%16)	8 (%16)	
Tümör boyutu				
< 5 cm	14 (%28)	6 (%12)	8 (%16)	0,895
≥ 5 cm	36 (%72)	14 (%28)	22 (%44)	
H.pylori				
Var	41 (%82)	17 (%34)	24 (%48)	0,652
Yok	9 (%18)	3 (%6)	6 (%12)	
Lenfovasküler invazyon				
Var	39 (%78)	17 (%34)	22 (%44)	0,329
Yok	11 (%22)	3 (%6)	8 (%16)	
Perinöral invazyon				
Var	37 (%74)	14 (%28)	23 (%46)	0,599
Yok	13 (%26)	6 (%12)	7 (%14)	
Lenfositik Yanıt				
Var	40 (%80)	15 (%30)	25 (%50)	0,47
Yok	10 (%20)	5 (%10)	5 (%10)	
İntestinal metaplazi				
Var	13 (%26)	17 (%34)	30 (%60)	0,556
Yok	7 (%14)	13 (%26)	20 (%40)	

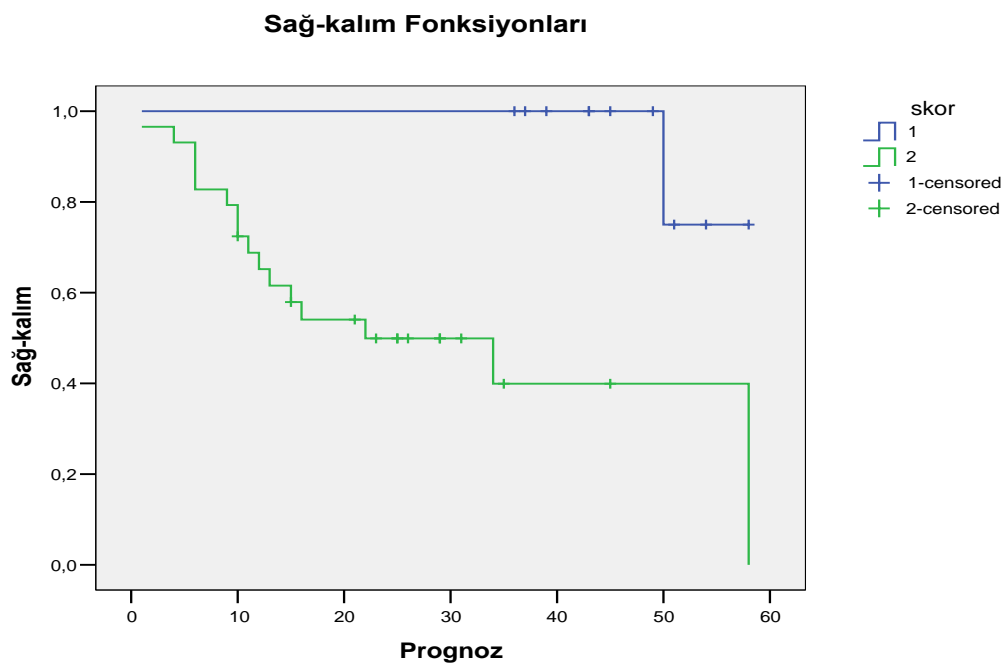
Olgularımızın hiçbirinde epitelyal alanda ve lenfositik yanıtta negatif boyanma saptanmadı. Tümör çevresi mukozal hücrelerde 20 olguda (%40) zayıf 1+ boyanırken, 30 olguda (%60) kuvvetli 2+ boyanma saptandı. Tümör çevresindeki lenfositlerde 37 olguda (%74) zayıf 1+ boyanırken, 13 olguda (%26) kuvvetli 2+ boyanma saptandı.

4.3. Gastrik adenokarsinomlarda COX-2 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki:

Toplam 40 olgunun 0-60 ay arasındaki klinik izlem verilerine telefonla aranarak ulaşıldı. Ulaşılamayan 10 olgunun 7'si TNM sınıflamasına göre Evre 1, 2'si Evre 2 ve 1'i Evre 4'dü. Kaplan-Meier analizine göre verilerine ulaşılan vakaların %45'inin takip süreleri sonunda exitus olduğu belirlendi. Takip edilen olguların %55'inin ise takip süresi sonunda hayatta olduğu öğrenildi.

Sağ kalım analizi uygulanırken COX-2 boyanma skoru düşük skor (1+ ile 2+) ve yüksek skor (3+) arasındaki ilişki araştırıldı.

(3+) yüksek skora sahip olgularda (1+ ile 2+) düşük skorlu olgulara göre daha fazla exitus olduğu tespit edildi (log-rank, $p=0,003$). Sağ kalım ile prognoz ilişkisi Şekil 9'da görülmektedir.



Şekil 9: Prognoz ile COX-2 boyanma skoru ilişkisi

4.4. Klinik ve Patolojik Parametreler ile COX-2 Ekspresyonun ve Overekspresyonunun Prognostik Önemi (Cox-Regresyon Analizi):

Çoklu değişken (Cox-Regresyon) analizine göre; Yaş ($p=0,039$), cinsiyet ($p=0,026$), COX-2 boyanma skoru ($p=0,020$), mukozal COX-2 boyanma skoru ($p=0,013$), Lauren'a göre histolojik sınıflama ($p=0,037$), tümör invazyon derinliği (T değeri) ($p=0,031$), metastatik lenf nodu sayısı (N değeri) ($p=0,014$) parametrelerinin prognozu belirlemede bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlendi (Tablo 37).

Tablo 37: Cox-Regresyon analizi sonuçları

	P değeri
Yaş	,039
Cins	,026
Skor	,020
Lenfosit boyanması	,143
Mukozal boyanma	,013
Lauren Histolojik sınıflaması	,037
TNM Evrelemesi	,251
T	,031
N	,014
M	,995
Differansiyasyona göre sınıflama	,571
Boyut	,184
H.Pylori	,115
Vasküler invazyon	,192
Perinöral invazyon	,049
İntestinal metaplazi	,106
Atrofi	,696
Displazi	,179
İltihap	,957

Kaplan-Meier analizi ile elde edilen sonuçlarımız;

- Düşük COX-2 ekspresyon gösteren olgularda sağ kalım oranı $56\pm 1,732$ ay, overekspresyon gösteren olgularda $31,725\pm 4,795$ ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log Rank $p=0,003$)

- Erkek olgularda sağ-kalım $40,805\pm 4,495$ ay, kadınlarda $35,538\pm 7,332$ aydı (Log Rank $p=0,472$).

- Altmışbeş yaş altındaki olgularda sağ kalım $40,294 \pm 5,847$ ay, 65 yaş üzeri olgularda $38,958 \pm 4,842$ aydı (Log Rank $p=0,663$)

- Lauren sınıflamasına göre intestinal tip adenokarsinomlu olgularda sağ kalım $41,839 \pm 4,090$ ay, diffüz tipli olgularda ise $29,667 \pm 8,487$ aydı (Log Rank $p=0,110$).

- Differansiyasyon oranlarına göre iyi differansiye olgularda $42,25 \pm 8,391$ ay, orta dereceli olgularda $33,461 \pm 5,6$ ay ve az differansiye olgularda $39,941 \pm 6,12$ aydı (Log Rank $p=0,704$).

- Tümör boyutuna göre $< 5\text{cm}$ olan olgularda sağ-kalım $48,5 \pm 7,359$ ay, $\geq 5\text{cm}$ olan olgularda ise $36,080 \pm 4,453$ aydı. Tümör boyutu ile sağ-kalım arasında istatistiksel anlam bulunmadı (Log Rank $p=0,13$).

- TNM sınıflamasına göre Evre 1 ve Evre 2'yi içine alan olgularda sağ kalım $52,8 \pm 6,977$ ay, Evre 3 ve Evre 4'ü içine alan olgularda $34,188 \pm 4,425$ ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log Rank $p=0,026$).

- Tümör invazyon derinliği ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı (Log Rank $p=0,476$).

- Lenf nodu metastazı sayısı N0 olan olgularda 58 ay, N1 olan olgularda $29,929 \pm 5,675$ ay, N2 olan olgularda $40,635 \pm 5,332$ ay ve N3 olan olgularda $11,2 \pm 3,625$ ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log Rank $p=0,000$)

- Uzak metastazı olmayan (M0) olgularda sağ-kalım $39,956 \pm 3,911$ ay, olanlarda ise $29,5 \pm 10,773$ aydı (Log Rank $p=0,458$).

- Operasyon şekline göre total gastrektomili olgularda sağ kalım $18,074 \pm 3,773$ ay, proksimal gastrektomili olgularda sağ kalım $35 \pm 13,435$ ay ve distal gastrektomili olgularda sağ kalım $52,388 \pm 5,049$ aydı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log Rank $p=0,015$).

- H.Pylori negatif olgularda sağ kalım $36,714 \pm 9,744$ ay iken, H.Pylori pozitif olgularda sağ kalım $39,395 \pm 4,164$ aydı. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log Rank $p=0,802$).

- Vasküler invazyonu saptanmayan tümörlü olgularda sağ kalım $47,125 \pm 6,665$ ay iken, vasküler invazyon saptanan tümörlü olgularda $37,186 \pm 4,317$ aydı. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log Rank $p=0,163$)

- Perinöral invazyonu saptanmayan tümörlü olgularda sağ kalım $42,455 \pm 7,029$ ay, perinöral invazyonu saptanan tümörlü olgularda sağ kalım $37,920 \pm 4,614$ aydı. Perinöral invazyon varlığı ile sağ kalım arasında istatistiksel anlam bulunmadı (Log Rank $p=0,752$)

- İntestinal metaplazi olup olmamasının (Log Rank $p=0,664$) , atrofi olup olmamasının (Log Rank $p=0,50$), displazi bulunup bulunmamasının (Log Rank $p=0,184$) ve tümöre karşı lenfositik yanıt bulunup bulunmamasının (Log Rank $p=0,208$) istatistiksel olarak sağ kalımla ilişkisinin anlamlı olmadığı saptandı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Mide tümörleri dünya çapında sık görülen, ölümcül seyreden bir malignitedir. Beş yıllık sağ kalım sadece % 20 civarındadır (2). Mide kanserlerinin etiyojisi komplekstir. Diyet gibi çevresel faktörlerin, H. Pylori enfeksiyonu, parsiyel gastrektomi ve gastrik adenomlar gibi bireysel faktörlerin, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu ve E- kaderin mutasyonu gibi genetik faktörlerin kombinasyonları gastrik karsinogenezde rol oynar. Mide kanserlerinin % 90-95'ini adenokarsinomlar oluşturur. Lauren sınıflandırmasına göre mide adenokarsinomları intestinal, diffüz ve mikst tip olmak üzere 3 histolojik alt tipe ayrılır (3). WHO'ya göre gastrik karsinomlar adenokarsinom (intestinal ve diffüz tip), tübüler adenokarsinom, papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve indifferansiye karsinom olarak sınıflandırılır (118). Prekürsör lezyonların tümöre dönüşmesi nedeniyle intestinal tip karsinom tümörögenesi daha iyi anlaşılır. Prekürsör olarak sırasıyla kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi gelişir ve sonuçta displazinin intestinal tip gastrik karsinoma ilerlediği düşünülür. İntestinal ve diffüz tip mide adenokarsinomlarında COX-2 ekspresyonu incelenmiş ve COX-2'nin intestinal tip gastrik karsinomlarda ve bunların prekürsör lezyonlarında belirgin derecede yüksek ekspresyon olduğu saptanmıştır (135).

Siklooksijenaz (COX) nonsteroid antiinflamatuar ilaçların bilinen en iyi hedefidir. COX enzimleri araşidonik asitin prostanoidlere dönüşümünü sağlayan hız kısıtlayıcı bir enzimdir. COX'un benzer enzimatik aktivitelere sahip ve %60'dan fazla aminoasit düzeyleri belirlenen COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 geni klonlanır. COX-1 ve COX-2 genlerinin ekspresyonlarının regülasyonları farklıdır. COX-1 ekspresyonu birçok dokuda saptanırken COX-2 ekspresyonu düşük veya saptanamayacak miktardadır (137).

COX-1 "housekeeping gene" olarak bilinir ve gastrointestinal mukozanın korunmasında, böbrekteki vazodilatasyonda ve trombosit agregasyonunun

kontrolünden sorumlu olan prostanooidlerin sentezini sağlar. Sitoplazmada bulunan COX-1'in sentezlediği prostaglandinler hücrenin fizyolojik fonksiyonunun devamlılığından sorumludur (137).

COX-2 hormonlar, proinflatuar sitokinler, büyüme faktörleri ve tümör promoterleri gibi maddelerin hücreyi aktive etmelerinden dolayı artar. COX-2 inflamasyon, reproduksiyon ve karsinogenezde artış gösteren bir öncü gendir (4,137). COX-2 ekspresyonu inflamatuar süreç ve karsinogenezle ilişkilidir (129). Artmış COX-2 ekspresyonu özellikle kolorektal, özofageal, pankreatik ve gastrik karsinomlarda olmak üzere gastrointestinal malignensilerinde saptandı (5). COX-2 stimüle edildiğinde transkripsiyona uğrar ve nükleusa gider. Burada düşük akım sinyal moleküllerine etki ederek hücre proliferasyonun ve differansiyasyonun regülasyonunu sağlar. İlk olarak indüklenir ve araşidonik asitin oksidasyonuna sebep olur ve prostaglandinler oluşur. Yüksek konsantrasyondaki araşidonik asit apoptozise neden olabilir, fakat kanserle ilişkili hücre büyümesi, apoptozis ve anjiogenesis değişiklikleri prostaglandinler nedeniyle oluşur. Prostaglandin E2 mitojen aktif protein kinaz seviyesini 4-5 misli artırır ve Bcl-2 onkogen ekspresyonunu indükler. Bunun sonucunda apoptozis süprese olur ve DNA'sı hasarlı hücrenin sağ kalım süresi artar (138). Bir çalışmada COX-2 ekspresyonun epidermal büyüme reseptörü stimülasyonunu indüklediği ve nükleusa transloke olduğu bulundu. Burada mitogenesisi artıran bir apoptozis ilişkili protein olan Nuc ile etkileşir (139). Alternatif olarak COX-2 prostaglandin J2 aracılığı ile peroksizom proliferatör-aktif reseptör γ 'yı aktive eder (140). Prostaglandinlerin J serisi peroksizomal proliferatör-aktif reseptör γ gibi nükleer reseptörlere bağlanarak bu reseptörleri düzenler. Gen transkripsiyonundaki değişikliklere sekonder olarak bu reseptör ilişkili olay, büyümeyi, differansiyasyonu ve apoptozisi değiştirir.

Prostaglandin E2 tümör hücrelerine karşı lokal immüniteyi süprese eder. Özellikle T hücreleri ve naturel killer hücre aktivitesini inhibe ederler (141). COX-2'nin kanser oluşturma mekanizması sadece prostaglandinlere bağlı değildir. COX-2'nin kendisi karsinogenezin formasyonuna ve aktivasyonuna doğrudan katılır. COX malondialdehit mutajenini direkt aktive ederek insan kolonunda p53 gen mutasyonun artmasına neden olur (142). COX-2 tümör hücrelerinin metastatik aktivitelerini artırır. COX-2'den oluşan tromboksan (bir trombosit proagregasyon

faktörü) trombosit-tümör hücre etkileşimi ile tümör metastazına neden olabilir (143,144). COX-2 eksprese eden kolon hücrelerinin belirgin ekstrasellüler matriks aktivitesini artırıcı özelliğe sahiptir. Matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) aktivitesini artırarak metastatik potansiyeli artırır (145). MMP-2 artmasıyla bazal membranın temel kollojeni olan kollojen tip IV seviyesi azalır. Tip IV kollojen kanser invazyonunda ve matatazında anahtar moleküllerden biridir. MMP-2 aktivasyonu sulidak sülfid gibi spesifik COX-2 inhibitör tedavisi ile azaldığı bildirildi (145). Ayrıca kolon kanser kültürlerinde COX-2'nin vasküler endotelial büyüme faktörü ve "transforming growth factor β (TGF- β) aracılığı ile anjiogenezisi stimüle eder (145). COX-2'nin aşırı ekspresyonunun E-kaderin ve TGF- β reseptör ekspresyonunu azaltır (146,147). Kolorektal adenomdaki, COX-2 messenger RNA (mRNA), protein ve prostanoid seviyeleri normal görünümü mukoza ile karşılaştırıldığında yüksektir (148,149). COX-2 protein ekspresyonun, Barrett metaplazisinde ve displazide komşu özofagus mukozasına göre belirgin düzeyde artığı görüldü (150).

Murata ve arkadaşları erken gastrik karsinomda çevre mukozada saptanan oranda zayıf COX-2 ekspresyonuna sahip olduğu, buna karşın ileri mide karsinomunda belirgin COX-2 ekspresyonu olduğunu bildirdi (151). Bizim olgularımızdan yalnız bir tanesi erken mide karsinomuydu, fakat COX-2 boyanma skoru 3+ olarak tespit edildi.

H.Pylori enfeksiyonu sırasıyla kronik gastrite, atrofik gastrite, intestinal metaplaziye, displaziye ilerler ve bunun sonucunda gastrik karsinom geliştiği düşünülür. H.Pylori'nin neden olduğu inflamasyon ve gastrik epiteldeki proliferasyon sonucunda, ortamda artan serbest radikallerin birlikteliği en önemli faktör olarak görünür (152). H.Pylori enfeksiyonu gastrik adenokarsinom riskini 6 kez artırır (153). H.Pylori enfeksiyonu varlığında COX-2 ekspresyonu artar. Bir çalışmada mide kanseri hücre kültüründe H.Pylorinin COX-2 mRNA ekspresyonunu ve prostaglandin E2 sentezini regüle ettiği gösterildi (154). Çalışmamızda H.Pylori varlığı ile COX-2 boyanma skoru ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$). H.pylori pozitif 41 olgunun 32'sinde 3+ COX-2 boyanma skoru tespit edildi.

Bir çok çalışmada gastrik karsinomda COX-2 mRNA ekspresyonunun tümör invazyon derinliği ile korele olduğu bildirilir (155,156). Joo ve arkadaşları COX-

2'nin tümörün artmış invazyon derinliği ile korele olduğunu fakat bunun prognozla ilişkili olmadığını bildirdi (157). Çalışmamızda COX-2 boyanma skoru ile tümör invazyon derinliği arasında korelasyon görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,806$). Sağ kalım ile ilişkisi araştırıldı. Joo ve arkadaşlarının saptadığı gibi biz de tümör invazyon derinliği ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlam saptamadık (Log Rank $p=0,476$).

Murata ve arkadaşları ile Leung ve arkadaşları Western blot ve immünohistokimyasal analizi kullanarak COX-2 aşırı ekspresyonunun, gastrik duvar invazyonu, lenfatik damar invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdi (147,158). Çalışmamızda, aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmamasına rağmen metastatik lenf nodu sayısı arttıkça COX-2 boyanma skorunun da arttığı saptandı. N3 yani 15'den fazla lenf nodu tutulumu olan olguların tamamında ($n=6$) 3+ boyanma tespit edildi ($X^2=0,757$, $p>0,05$).

Bazı araştırmacılar COX-2'nin artan tümör boyutu (156) ve mikrodamar yoğunluğu ile korele olduğunu saptadı (159). Chen ve arkadaşları COX-2'nin vasküler invazyon, H.pylori enfeksiyonu ve prognozla korele olduğunu, COX-1'in ise bu klinikopatolojik değişkenlerden hiçbirisiyle korele olmadığını saptadı (160). Leung ve arkadaşları ise COX-2'nin lenf nodu metastazı ve p53 mutasyonu ile korele olduğunu bildirdi (158). Başka bir çalışmada COX-2'nin tümör boyutu, evresi, metastazı ve p53 immünreaktivitesi ile korele iken COX-1'in küçük tümör boyutu ve düşük evre ile korele olduğu saptandı (161). Bazı araştırmacılar COX-2 seviyesinin UICC TNM evresiyle ilişkisinin bulunmadığını savunmakla birlikte (155), çoğu araştırmacı COX-2 aşırı ekspresyonunun UICC TNM evresiyle bağlantılı olduğunu saptadı (147,162). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tümör boyutunun artması ile boyanma skorunun korele olduğu saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($X^2=0,648$, $p>0,05$). H.pylori varlığı ile boyanma skoru arasında korelasyon saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($X^2=0,004$, $p<0,05$). Lenfovasküler ($X^2=0,744$, $p>0,05$) ve perinöral invazyon ($X^2=0,620$, $p>0,05$) arttıkça boyanma skorunun da arttığı görüldü. Tümöre karşı lenfositik yanıt varlığı, boyanma skoru ile doğru orantılı bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($X^2=0,165$,

$p>0,05$). İntestinal metaplazi bulunan olguların çoğunda yüksek skor saptandı ($X^2=0,907$, $p>0,05$).

COX-2 geni tümör differansiyasyonu ile yakından ilişkilidir. Tsuji ve arkadaşları farklı karsinom hücre kültürlerinin farklı COX-2 ekspresyon paternlerine sahip olduğunu bildirdi. MKN28 hücrelerinin (taşlı yüzük hücreli adenokarsinom) ve KATO-III hücrelerinin (iyi differansiye adenokarsinom) zayıf COX-2 ekspresyonunu gösterdiğini, buna karşın MKN45 hücrelerinin (az differansiye adenokarsinom) kuvvetli COX-2 ekspresyonu gösterdiğini saptadı (163). Bizim çalışmamızda iyi differansiye tümörlerin 3'ü 2+, 6'sı 3+ boyanma skoruna, taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlu olguların 1'i 1+, 7'si 3+ olarak saptandı. Az differansiye adenokarsinomlu olguların 2'si 1+, 3'ü 2+ ve 19'u 3+ COX-2 boyanma skoruna sahipti. Bu haliyle bulgularımız, Tsuji ve arkadaşlarının iyi ve az differansiye karsinomlarla ilgili çalışmalarıyla uyuşmuyordu.

Mide kanserleri dünyada kanserle ilgili ölümlerin temel nedenlerinden biridir. Batı ülkelerinde prognoz oldukça kötüdür. Rezektabilitate oranında artmasına ve postoperatif mortalite oranı düşmesine rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları %8-26 arasında değişir. Kötü prognoz sıklıkla lokal ve bölgesel rekürrenslere ve tanının gecikmesine bağlıdır. Bizim olgularımızda genelde tümör ileri evrede saptanmış ve opere edilmiştir.

Pek çok tümörde cinsiyetin rolü önemlidir. Mide kanserlerinde ise cinsiyetin bir prognostik faktör olarak değerlendirilmesi için evre ve yaşın kontrol edilmesi gerekir. Yaş genellikle cinsiyetin sağ kalım üzerine olan etkisini azaltmaktadır. Kadınlar daha ileri yaşlarda tanı almaya eğilimlidir. İleri evrede tanı almış olgularda ise cinsiyetin sağ-kalım üzerine etkisi çok azdır. Çalışmamızda erkek olgularda sağ kalım $40,805\pm4,495$ ay, kadınlarda $35,538\pm7,332$ aydır (Log Rank $p=0,472$). Altmışbeş yaş altındaki olgularda sağ kalım $40,294\pm5,847$ ay, 65 yaş üzeri olgularda $38,958\pm4,842$ aydı (Log Rank $p=0,663$).

Gastrik tümör erken evrede ise, lokal tedavi ile tedavi sağlanır. Mide kanserinin küretatif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Bazı otörler total gastrektomiye tercih ederken, bazı çalışmalarda ise subtotal gastrektominin total gastrektomiden daha iyi olduğu bildirilir. F. Sanchez-Bueno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sağ kalım oranının subtotal gastrektomi yapılan hastalarda (%48,1), total radikal

gastrektomi yapılan hastalardan (%18) daha uzun buldu (164). Bu farklılık nedeni ile total gastrektomi sadece zorunlu olan durumlarda yapılmalıdır. Hastalarda ileri evrelerde radikal cerrahi ve/veya geniş lenf nodu disseksiyonu yapılması ile yaşam kalitesi ve sağ kalım süresi artar (165). Komşu organ ve lenf nodu tutulumu olan metastatik mide tümörlerinde tümörün tamamen ortadan kaldırılması zordur. Bu durumda ileri evre mide tümörlerinde cerrahi sınırlıdır ve adjuvan tedavi gereklidir. Gal ve Hermarek nonküratif rezeksiyon yapılan hastalarda medyan 5 yıllık sağ kalım oranını %60,8 ile %75,9 arasında buldu (166). Çalışmamızda operasyon şekline göre total gastrektomili olgularda sağ kalım $18,074 \pm 3,773$ ay, proksimal gastrektomili olgularda sağ kalım $35 \pm 13,435$ ay ve distal gastrektomili olgularda sağ kalım $52,388 \pm 5,049$ aydı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log Rank $p=0,015$).

Johanna ve arkadaşları yüksek COX-2 ekspresyonunun gastrik adenokarsinomlu hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğunu saptadı. (167). Bazı çalışmalarda COX-2'nin sağ kalımla korele olmadığı saptandı (89,157,158,161). Bazılarında ise COX-2'nin sağ kalımla korele olduğu, fakat bağımsız bir faktör (160,168) veya ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu bildirildi (169). Shi ve arkadaşları da COX-2'nin gastrik karsinomda bağımsız bir prognostik faktör olduğunu açıkladı. Ancak serilerinde serozaya kadar ulaşan tümör yoktu. COX-2 pozitif ve negatif hastaların 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla %67,9 ve %91,4'dür (170). Johanna ve arkadaşları ise 5 yıllık sağ kalım yüksek COX-2 ve düşük COX-2 ekspresyonuna göre sırasıyla %16 ve %53 olarak saptadı. Çok değişkenli çalışmalarında yalnızca COX-2, evre ve amacına uygun cerrahinin bağımsız prognostik faktörler olduğunu bildirdiler (167). Bizim çalışmamızda çoklu değişken (Cox-Regresyon) analizine göre; yaş, cinsiyet, COX-2 boyanma skoru, mukozal COX-2 boyanma skoru, Lauren'a göre histolojik sınıflama, tümör invazyon derinliği (T değeri), metastatik lenf nodu sayısı (N değeri) gibi parametrelerin prognozu belirlemede bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlendi (Tablo 37). Sonuçların çeşitliliği, çalışmaların retrospektif olarak hazır arşiv parafin bloklarından yapılması, değerlendirme farklılıkları ve olgu sayısındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamızda çoklu değişken (Cox-Regresyon) analizine göre 2+

ve 3+ COX-2 skoru, birlikte ele alındığında gastrik adenokarsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör olduğunun düşünüyoruz ($p=0,020$).

Sonuç olarak COX-2'nin, mide adenokarsinomunda kuvvetli ekspresyonu olduğunu ve yüksek ekspresyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu saptadık. Ayrıca H.Pylori varlığı ile COX-2 boyanma skoru arasında korelasyon olduğunu tespit ettik. COX-2 ekspresyonunun mide adenokarsinomu gelişiminde rol alan faktörlerden biri olabileceğini düşündük.

ÖZET

Mide Karsinomlarında COX-2 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Yöntemle Araştırılması:

Gastrik kanser dünyadaki en sık ve ölümcül malignitelerden biridir. Türkiye’de erkek ve kadınlarda ikinci en sık malignitedir. Gastrik kanserin erken saptanması önemlidir ve çoğu batı ülkesinde 5 yıllık sağ kalım düşüktür.

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda 2000-2006 yılları arasında mide adenokarsinomu tanısı almış 50 olguya ait gastrektomi materyalleri üzerinde çalıştık. Tümörleri Lauren sınıflama sistemine göre intestinal, diffüz ve mikst tip olarak, differansiyasyonlarına göre ise iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflandırdık. Olgularda cinsiyet, yaş, operasyon tipi, invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı, metastaz, TNM Evresi, H.pylori, lenfositik infiltrasyon arasındaki ilişkiyi araştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Klinikopatolojik değişkenleri COX-2 immünreaktivite skoru ile karşılaştırdık. H.pylori varlığı dışında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yoktur. Olgularımızın çoğunda COX-2’nin kuvvetli eksprese olduğunu saptadık.

COX-2’nin ekspresyon skorunun kuvvetli olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu saptadık. Artmış COX-2 ekspresyonun kötü prognoz için bağımsız prognostik faktörler olan yaşla ($p=0,039$), COX-2 immunoreaktivite skoruyla ($p=0,020$), epitelyal immunoreaktivite skoruyla ($p=0,013$), Lauren sınıflama subtipiyle ($p=0,037$), invazyon derinliğiyle (T skor) ($p=0,031$), lenf nodu metastazıyla (N skor) ($p=0,014$) korele olduğunu bulduk.

Sonuç olarak COX-2’nin, mide adenokarsinomunda kuvvetli eksprese olduğunu ve yüksek ekspresyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu saptadık. Ayrıca H.Pylori varlığı ile COX-2 boyanma skoru arasında korelasyon olduğunu tespit ettik. COX-2 ekspresyonunun mide adenokarsinomu gelişiminde rol alan faktörlerden biri olabileceğini düşündük.

Anahtar Sözcükler: COX-2, immünohistokimya, prognoz, mide karsinomları, sağ kalım.

SUMMARY

Immunohistochemically evaluation of COX-2 expression in gastric carcinoma.

Gastric cancer is one of the most frequent and lethal malignancies in the world. It is the second most common malignancy in Turkish males and females. Early detection of stomach cancer is difficult, and in most western countries the 5-year survival is very rare.

We have investigated fifty gastrectomy materials diagnosed with “stomach carcinoma” by the Pathology Department of Medical Scholl at Süleyman Demirel University during the period from 2000-2006. Tumors were classified according to the Lauren’s classification as intestinal, diffuse and mixt type and also according to their differentiation grade as well, intermediate and poorly differtiated. We investigated the relation between sex, age, type of operation, depth of incasion, number of metastatic lymph node, metastasis, TNM stage, H.pylori, lymphasitic infiltration. In the cases statistical significance was not determined. The clinicopathological variables have been compared with the COX-2 immunoreactivity score. Except the existence of H.pylori, no statistical significance could be found. In most of the cases we have determined that COX-2 has a strong expression.

We have found that elevated expression skor of COX-2 is associated with poor prognosis. Upregulated COX-2 expression was also correlated with age ($p=0,039$), COX-2 immunoreactivity scor ($p=0,020$), epithelial immunoreactivity scor ($p=0,013$), Lauren classification subtypes ($p=0,037$), depth of invasion (T scor) ($p=0,031$), lymph node metastasis (N scor) ($p=0,014$), which were an independent prognostic factor for poorer survival.

Consequently, we determined that there is a strong COX-2 expression in the gastric adenocarcinoma and strong expression is associated with poor prognosis. Besides, we have found that there is correlation between the existance of H.pylori and the COX-2 immunoreactivity score. We thought that COX-2 expression could be one of the factors in the development of gastric adenocarcinoma.

Key Words: COX-2, immünohistochemistry, prognosis, gastric carcinoma, survival

9. KAYNAKLAR

1. Stadlander CT, Waderbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20:2195-208.
2. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser verileri (1995-1999). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Bakanlık Yayın No:618,Ankara:s.2002.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal-type carcinomas: an attempt at a histological classification. *Acta Path Microbiol. Scand.*1965;64:31-49.
4. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (Part II). *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1609-20.
5. Van Rees, Ristimaki A. Cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:897-903.
6. Arey LB: *Developmental Anatomy*. Philadelphia: WB Saunders, 1974,245.
7. Vigneri S, Scialabba A, Termini R, et al: Pathophysiology of the gastric microcirculation. *Hal J Gastroenterol* 1992;24:22.
8. Ahrinejad S, Lametschwandner A, Franz P, Firbas W: The vascularization of the digestive tract studied by scanning electron microscopy with special emphasis on the feeth, esophagus, stomach, small and large intestine pancreas, and liver. *Scanning Microsc* 1999;5:811.
9. Listrom MB, Fenoglio-Preiser CM: The lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic and neoplastic tissues. *Gastroenterology* 1987;93:506.
10. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ: Lymph and blood capillaries of the human gastric mucoza: a morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1985; 89-939.
11. Grabiec J, Quen D. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985;56:388-396.
12. Tso PL, Bringaze WL III, Dauterive AH, et al: Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987;59:1362.
13. Radi MJ, Fenoglio-Preiser CM, Bartow JA, et al: Gastric carcinoma in the young: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1986;81:747.
14. Davies JM: Mortality trends for stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1981;44:879.
15. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N. Türkiye'de kanser sıklığı. *Çukurova Tıp Fakültesi Dergisi* 1994;1:pp 58-59.
16. Akgül H, Ünal E, Demirci S. Mide Kanseri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Onkoloji* 1999;4 (4): 207-211.
17. Antonioli DA, Goldman H: Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1982;50:775-781.
18. Appelman HD: Gastritis: Terminology, etiology and clinicopathological correlations. *Hum Pathol* 1994;25:1006-1019.
19. Warren R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet* 1983;4:1273-1275.
20. Blase MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis.* 1990;161:626-633.
21. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. 1994; Vol:12 No:1 Feb 7-9.
22. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobolo GM, Miller G. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993;34:1339-1343.
23. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, Di Mongo EP. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1734-1739.
24. IARC Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter Pylori* in IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Genaut* 1994; WHO publication No:61.
25. Alexander HR, Kelsen DG, Teper jc. 1997, Cancer of the stomach p. 1021-1049. In Devitz V.T., Hellman S., Rosenberg S:A. (ed), *Cancer Principles and Practice of oncology*. Lippincott-Raven publishers, Washington.

26. Correa PA. Human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988;48:3554-3560.
27. Lipkin M. Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer: new application to studies of cancer prevention in human subjects. *Cancer Res.* 1998;40:1627-1631.
28. Smoot DT. How does *Helicobacter Pylori* cause mucosal damage? Direkt mechanisms. *Gastroenterology* 1997;113:31-34.
29. Jones LN, Shaman PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and Apoptosis of Gastric Epithelial Cells Early in the Natural History of *Helicobacter Pylori* Infection. *AmJ Pathol* 1997;151:1695-1703.
30. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and apoptosis in *Helicobacter Pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996;56:3238-3243.
31. Tsujii M, Kawano S, Tsujii S, et al. Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-term administration of ammonia. *Gastroenterology* 1993;104:796-801.
32. Dockray GJ. Topical review. Gastrin and gastric epithelial physiology. *J Physiol (Lond)* 1999 6, 15;518(pt2):315-324.
33. Blase MJ. The role of *Helicobacter Pylori* in gastritis and its progression to peptic ulcer disease. *Liment Pharmacol Ther.* 1995;9:27-30.
34. Lynch DA, Axon AT. *Helicobacter Pylori*, gastric cancer and gastric epithelial kinetics: a review. *Eur. J Gastroenterol Hepathol* 1995;7:17-23.
35. Iascome E, Armuzzi A, Covino M, et al. Epithelial cell kinetics changes in *Helicobacter Pylori* associated gastritis. 1996;39:57-61.
36. Anti M, Armuzzi A, Gasbarrini G. Importance of changes in epithelial cell turnover during *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis. *Gut* 1998;43:27-32.
37. Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, Meyer TF, Birchmeier W, Nauman M. *Helicobacter Pylori* Cag A protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J Cell Biol* 2003;161:249-255.
38. Crawford HC, Krishna US, Israel DA, Matrisian LM, Washington MK, Peek RM Jr. *Helicobacter Pylori* stain-selective induction of matrix metalloproteinase-7 in vitro and within gastric mucosa. *Gastroenterology* 2003;125:1125-1136.
39. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *The New Eng J of Med* 1995;1:32-41.
40. Chandrasoma P, Yen H, Der R. Nonneoplastic Disease of the Stomach, gastric neoplasm. Chandrasoma P. *Gastrointestinal Pathology*, Appleton&Lange, Connecticut 1999;pp73-145.
41. Farinati F, Cardin R, Russo VM, Busatto G, Franco M, Rugge M. *Helicobacter Pylori* CagA status, mucosal Oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer? *Helicobacter* 2003;8:227-234.
42. Yang H, Lee X, Xu Z, and Zhou D. "Helicobacter Heilmannii" infection in a patient with gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40:1013-1014.
43. Sasaki H, Igaki H, Ishizuka T, Kogoma Y, Sugimura T, and Terada M. Presence of *Streptococcus* DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. *Jpn J. Cancer Res* 1995;86: 791-794.
44. Shibata D, and Weiss LM. Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140:769-774.
45. International Agency for Research on Cancer (1997) Epstein-Barr virus. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 70. Epstein-Barr virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. IARC, Lyon, pp. 47-373.
46. Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, and Schneider BG. Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 1996;27:20-27.
47. Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, and Negamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997;88:262-266.
48. Kimura M, Udagawa S, Toyazaki N, Iimori M, and Hashimoto S. Isolation of *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* in the ulcer of human gastric carcinoma. *J Med Vet Mycol* 1995;33:137-139.
49. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;18:1-29.
50. Akbayır N. Etiyoloji ve patogenezi. Mihmanlı M, editör. Mide kanseri ve cerrahi tedavisi. 1. baskı. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık 2004;59-94.
51. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002;123:985-991.

52. Galanis D, Kolonel L, Lee J, et al. Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among the Japanese Resident of Hawaii: A prospective study. *Int J Epidemiol* 1998;27:173-180.
53. Sobala GM, Schorah cj, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989;97:357-363.
54. Ruiz B, Rood JC, Fonham ETH, et al. Vitamin C concentrations in gastric juice before and after anti Helicobacter Pylori treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:533-539.
55. Banarjee S, Hawksby C, Miller S, et al. Effect of Helicobacter Pylori and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut* 1994;35:317-322.
56. Correa P. Helicobacter Pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19 (Suppl. 1):S37-S43.
57. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-1492.
58. Otani K, Yano Y, Hasuma T, et al. Polyamine metabolism of rat gastric mucosa after oral administration of hypertonic sodium chloride solution. *Am J Physiol* 1998;274:G299-G305.
59. Correa P. (1986) Diet and gastric cancer. In Reddy, B.s. and Cohen, L.A. (eds) diet, Nutrition, and Cancer: A Critical Evaluation. Vol. I: Macronutrients and Cancer. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1-10.
60. Fox J, Dangler C, Taylor N, et al. High Salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonisation in C578L/6 mice. *Cancer Research* 1999;59:4823-4828.
61. Mowat C, Carswell A, Wirz A, et al. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999;116:813-822.
62. Fong LY, Lee JS, Chan WC, et al. Zinc deficiency and the development of esophageal and forestomach tumors in Sprague-Dawley rats fed precursors of N-nitroso-N-benzylmethylamine. *J Natl Cancer Inst* 1984;419-425.
63. Weisburger JH, Barnes WS, and Czerniak R. (1986) mutagens and carcinogens in food. In Reddy BS., and Cohen LA. (eds) Diet, Nutrition, and Cancer: A Critical Evaluation. Vol. I: Micronutrients, Nonnutritive Dietary Factors, and Cancer. CRC Press, Boca Raton, FL, pp.115-134.
64. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: *Int J Cancer* 1997; 72:565-573.
65. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1277-1284.
66. Nomura A. (1982) Stomach. In Schottenfeld GT, and Fraumeni JF. (eds) *Cancer Epidemiology and Prevention*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, pp.624-637.
67. Hesketh R. (1997) *The oncogene and Tumour Suppressor gene Facts Book*. Academic Press, San Diego, CA.
68. Varley JM, McGown G, Thorncroft M. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995;32:942-945.
69. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996;13:117-119.
70. Guilford P, Hopkins J, Grady W, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999;14(3):249-255.
71. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: on update of their Pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000;437:581-590.
72. Oota K. Histological typing of gastric and esophageal tumors, In: Oota K, Sobin LH, Editors. *International Classification of Tumors, No.18*. Switzerland. World Health organization 1977;19-46.
73. Owen DA. The stomach, In: Sternberg SS, Editor. *Diagnostic Surgical Pathology, 3rd ed*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 1999;1311-1347.
74. Hizawa K, Fuvhigami T, Iida M, et al. Possible neoplastic transformation within gastric hyperplastic polyp. Application of endoscopic polypectomy. *Surg Endosc* 1995;9:714-718.
75. Zea-Iriarte WL, Sekine I, Itsuno M, Makiyama K, et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps: a phenotypic study. *Dig Dis Sci* 1996;41:377-386.
76. Cosme A, Ojeda E, San Vicente MT, Barrio J. Peutz- Jeghers syndrome associated with multiple epithelial tumors. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:495-499.

77. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998;5:751-756.
78. Bathi RJ, Kumar YP, Natarajan K. Cowden's syndrome: a case report. *Quintessence Int* 2002;33:75-80.
79. Watanabe T, Kudo M, Shirane H, Kashida H, Tornita S. Cronkhite-Canada syndrome associated with triple gastric cancer: a case report. *Gastrointest Endosc* 1999;50:688-691.
80. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol* 1985;38:754-764.
81. Park DI, Rhee PL, Kim JE, Hyun JG. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. *Endoscopy* 2001;33:501-506.
82. Jass JR, Sobin LH, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1990;66:2162-2167.
83. Kekki M, Villako K. Dynamic behavior of gastritis in various population and subpopulations. *Ann Clin Res* 1981;13:119-122.
84. Siural M, Vuorinen Y. Follow-up studies of patients with superficial gastritis and patients with a normal gastric mucosa. *Acta Med Scand* 1963;173:45-52.
85. Cheli R, Ciancamerla SG, Canciani GA. Clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973;18:1061-1065.
86. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology* 1980;4:271-279.
87. Filiper MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Sloveniz. *Int J Cancer* 1994;57:324-329.
88. Cassaro M, Ruge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-1438.
89. Sung JJI, Leung WK, Go MYY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000;157:729-735.
90. Kang GH, Shim YH, Jung HY, et al. CpG island methylation in premalignant stages of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:2847-2851.
91. Soll AH. Peptic ulcer and its complication. In Feldman M, Scharschmidt B, Slesenger MH. Eds. *Slesenger Fordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998;620-678.
92. Ihre BJE, Barr H, Havermark G. Ulcer cancer of the stomach. A follow-up study of 473 cases of gastric ulcer. *Gastroenterologia (Basel)* 1964;102:78-91.
93. Jordan S. The relationship of gastric ulcer to gastric carcinoma. *Cancer* 1950;3:515-552.
94. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, Bernhard G. Does endoscopic follow-up improve the outcome of patients with benign gastric ulcers and gastric cancers? *Cancer* 1992;70:2741-2742.
95. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56:1-9.
96. Ming SC. Tumors of the esophagus and stomach. *Atlas of Tumor Pathology*. Second series fascicle 7. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1973:115-119.
97. Mosnier JF, et al. Hypertrophic gastropathy with gastric adenocarcinoma: Menetrier's disease and lymphocytic gastritis? *Gut* 1991;32:1565-1567.
98. Balfour DC. Factors influencing the life expectancy of patients operated on for gastric ulcer. *Ann Surg* 1922;76:405-408.
99. Viste A, Bjornestad E, Opheim P, et al. Risk of carcinoma following gastric operation for benign disease: a historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1986;2:502-505.
100. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:929-931.
101. Owen DA. Alimentary Canal and associated Organs, the Stomach. D.Carter, Jk Greenson, HA Oberman, V Reuter, MH Stoler, S Emills, eds. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Philadelphia, USA: Lippincott Williams Wilkins, 2004;p.1435-1475.
102. Zhang YC. Typing and grading of gastric dysplasia. In: YC Zhang, K Kawai, eds. *Precancerous Conditions and Lesions of the Stomach*. Berlin: Springer-Verlag, 1993;p.64-84.
103. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, Rezai B, Mannello B, Ranaldi R. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract* 1994;190:61-68.
104. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia: a follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1714-1719.
105. Lauwers GY, Riedel RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999;45:784-790.

106. Rugge M, Correa P. Gastric dysplasia, The Padova International Classification. *T Am J Surg Pathol* 2000;24 (2): 167-176.
107. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y. The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 24: (2): 167-176.
108. Saraga EP, Gardiol d, Costa J. Gastric dysplasia: a histological follow-up study. *Am j Surg Pathol* 1987;11:788-796.
109. Fertitta AM, comin U, Terruzzi V, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Endoscopy* 1993;25:265-268.
110. Rugge M, Farinatif, Di Mario F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdisciplinary group on gastric epithelial dysplasia. *Hum Pathol* 1991;22:1002-1008.
111. Rugge M, cassaro M, di MarioF, Leo G, et al. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long-term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52:1111-1116.
112. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoefft SF, Peters JH. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994;129:609-614.
113. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. *Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Br J Surg* 1999;86:529-535.
114. Ming SC. Adenocarcinoma and other malignant epithelial tumors of the stomach. Ming SC, Goldman H(ed), In *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. W.B. saunders Company, Philadelphia 1992, pp 584-617.
115. Ichinoe M, Mitomi H, Kikuchi S, et al. Mucosal high apoptotic activity and low p21WAF1/CIP1 expression and submucosal low proliferative activity in superficially spreading early gastric cancers: comparison with the penetrating growth type. *Pathol Int*.2003;53:81-89.
116. Campbell F, Bogomoletz WV, Williams GT. Tumors of the esophagus and stomach. Fletcher C, *Diagnostic Histopathology of Tumors* (2nd ed). Volume I, Churcill Livingstone London 2000, pp 328-359.
117. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9th ed. Mosby; 2004, pp 662-772.
118. 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.
119. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70:1030-1037.
120. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach. Reviewed of 1497 cases. *Cancer* 1978; 41:941-947.
121. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K. Perineural invasion as predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;23:848-859.
122. Crawford J. Thee gastrointestinal tract. Kumar Cotran Robins, *Pathology Basis of Disease* (6th ed). W.B. saunders, Philadelphia 1999,pp787-845.
123. Nardone G. Review article: Molecular basis of gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:75-81.
124. Ebert M.P.A., Malferteiner P. Review article: pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1059-1066.
125. Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers. *Cancers* 1995;75:1410-1417.
126. Moss SF. Review article: cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:91-109.
127. Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:207-216.
128. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I). *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1529-1536.
129. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18:7908-7916.
130. Ranger GS, Salhab M, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 in breast cancer: review. *Breast Cancer Res Treat* 2007.

131. Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H, Shinomiya N. Expression of Cyclooxygenase-2 protein in Gastric Adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 1998;69:168-172.
132. Sivula A, Talvensaaari-Mattila A, Lundin J, Joensuu H, Haglung C, Ristimäki A, Turpeenniemi-Hujanen T. Association of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase in human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 89:215-220.
133. Li L, Wu K, Nie Y, Wu H, Wang C, Fan D. Expression and subcellular location of COX-2 in human gastric cancer cells. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2001;2:61-64.
134. Van Rees, Saukonen K, Ristimäki A, Polkowski W, Tytgat GNJ, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol* 2002;196:171-179.
135. Saukonen K, Rintahaka J, Sivula A. Cyclooxygenase-2 and gastric carcinogenesis. *APMIS Rev.*, 2003;111:915-25.

136. DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van DE Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
137. Van Rees, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:897-903.
138. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:362-366.
139. Ballif BA, Mincek NV, Barratt JT, Wilson ML, Simmons DL. Interaction of cyclooxygenases with an apoptosis- and autoimmunity-associated protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5544-5549.
140. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochimica Biophysica Acta* 2000;1470:M69-78.
141. Kojima M, Morisaki T, Uchiyama A, Doi F, Mibu R, Katano M, Tanaka M. Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 458-465.
142. Marnett LJ: Aspirin and potential roles of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 1992;52:5575-5589.
143. Rigas B, Goldman IS, Levine L: altered eicosanoid levels in human colon cancer. *J Lab Clin Med* 1993;122:518-523.
144. Hamberg M, Samuelsson B: Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:3400-3404.
145. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, and DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, 1998;93:705-716.
146. Zhang Z, DuBois RN. Detection of differentially expressed genes in human colon carcinoma cells treated with a selective COX-2 inhibitor. *Oncogene* 2001;20:4450-4456.
147. Rowland RG. Macroscopic, microscopic and molecular observations of bladder cancer. *J Urol* 2001;165:1480.
148. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-1188.
149. Chapple KS, Cartwright EJ, Hawcroft G, et al. Localization of cyclooxygenase 2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am. J Pathol* 2000;156:545-553.
150. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118:487-496.
151. Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsuji M, Sawaoka H, Kimura Y, Shiozaki H, Hori M. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:451-455.
152. Demiray M, Manavoğlu O. Helicobacter Pylori ve Gastrik Karsinogenez. *UÜ. Tıp Fak. Der.* 2003;29(2):29-33.
153. The EUROGAST study group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
154. Romano M, Ricci V, Memoli A, et al. Helicobacter pylori upregulates cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 synthesis in MKN 28 gastric mucosal cells in vitro. *J Biol Chem* 1998;273:28560-28563.

155. Ohno R, Yoshinaga K, Fujita T, Hasegawa K, Iseki H, Tsunozaki H, Ichikawa W, Nihei Z, Sugihara K. Depth of invasion parallels increased cyclooxygenase-2 levels in patient with gastric carcinoma. *Cancer* 2001;91:1876-1881.
156. Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric adenomas and adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 2001;76:26-30.
157. Joo YE, Oh WT, Rew JS, Park CS, Choi SK, Kim SJ. Cyclooxygenase-2 expression is associated with well-differentiated and intestinal type pathways in gastric carcinogenesis. *Digestion* 2002;66:222-9.
158. Leung WK, To KF, Ng YP, Lee TL, Lau JY, et al. Association between cyclooxygenase-2 overexpression and missense P53 mutations in gastric cancer. *Br J Cancer* 2001;84:335-339.
159. Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:135-8.
160. Chen CN, Sung CT, Lin MT, Lee PH, Chang KJ. Clinicopathologic association of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2001;233:183-8.
161. Rajnakova A, Mochhala S, Goh PM, Ngoi S. Expression of nitric oxide synthase, cyclooxygenase, and p53 in different stages of human gastric cancer. *Cancer Lett* 2001;172:177-85.
162. Yamamoto H, Itoh F, Fukushima H, Hinoda Y, Imai K. Overexpression of cyclooxygenase-2 protein is less frequent in gastric cancers with microsatellite instability. *Int J Cancer* 1999;84:400-403.
163. Tsuji S, Kawano S, Sawaoka H, Takei Y, Kobayashi I, Nagano K, et al: Evidence for involvement of cyclooxygenase-2 in proliferation of two gastrointestinal cancer cell lines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;55:179-183.
164. Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998;85:255-260.
165. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A. Radical surgery for gastric cancer: a review of Japanese experience. *Cancer* 1989;64:2053-2062.
166. Gall FP, Hermarek P. New aspects in the surgical treatment of gastric carcinoma-a comparative study of 1636 patients operated on between 1969 and 1982. *eur J Surg Oncol* 1985;11:219-225.
167. Johanna M, Jan-Patrik W, Alexandra T, Arto K, Leena P, et al. Cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in gastric cancer and its expression is regulated by the messenger RNA stability factor HuR 2005;11:7362-7368.
168. Tatsuguchi A, Matsui K, Shinji T, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue. *Hum Pathol* 2004;35:488-495.
169. Okano H, Shinohara H, Miyamoto A, Takaori K, Tanigawa N. Concomitant overexpression of cyclooxygenase-2 in HER-2-positive on Smad4-reduced human gastric carcinomas is associated with a poor patient outcome. *Clin Cancer Res* 2004;10:6938-6945.
170. Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1421-1426.